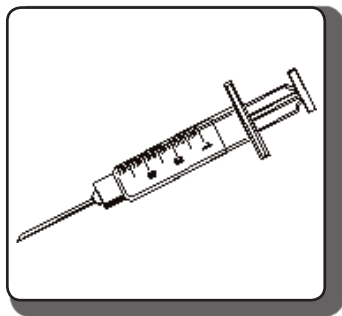




ПРИМЕНЕНИЕ ВИЛОНА В ЛЕЧЕНИИ ОНКОПАТОЛОГИИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМИ ФОРМАМИ РАКА

Читинский областной онкологический диспансер; Читинская
государственная медицинская академия; Центр СПИД, г. Чита

Вопросы лечения и реабилитации больных с опухолевой патологией по-прежнему остаются актуальными. Согласно данным ВОЗ, рак удерживает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний как причина смерти. Достаточно распространенными являются опухолевые нозологии в пожилом и старческом возрасте [1, 3, 8].

В комплексном лечении рака находят применение методы лучевой и химиотерапии в сочетании с хирургическим вмешательством. Вместе с тем, для пациентов в пожилом возрасте с большим количеством сопутствующих заболеваний, а также имеющих неоперабельные формы злокачественных новообразований приходится отказываться от хирургических методов лечения. Это, несомненно, отражается на результатах терапии, ухудшает прогноз и уменьшает без того небольшой срок жизни.

Из сказанного вытекает, что внедрение в терапию опухолевых заболеваний новых эффективных лекарственных препаратов является насущной задачей современной онкологии. Поскольку в патогенезе канцерогенеза и старения большая роль отводится нарушениям в иммунной системе, то пристальное внимание в последние годы обращено на тимомиметики — пептидные препараты, полученные из тимуса животных [4, 6, 7]. Широкий спектр биологических эффектов и полное отсутствие побочных проявлений делают эти иммуномодулирующие препараты чрезвычайно перспективными в онкологии и гериатрии [1, 2, 4, 6, 7].

Целью наших исследований явилась оценка эффективности использования иммуномодулятора вилон (Lys-Glu), полученного путем направленного химического синтеза на основании аминокислотного состава препарата тимуса — тималина в комплексной терапии больных с неоперабельными формами рака. В связи с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Изучить эффекты комплексной терапии с дополнительным включением вилон на клиническое состояние пациентов с неоперабельными опухолями различной локализации.

2. Проследить, какое влияние оказывает вилон на состояние иммунитета и неспецифической резистентности у онкобольных.

Материалы и методы

В комплексном исследовании участвовало 30 чел. — 11 женщин и 19 мужчин в возрасте от 39 до 76 лет (в среднем 59 лет) преимущественно с 3 и 4 стадией рака. Срок пребывания больных в стационаре колебался от 30 до 76 сут. Больным установлены следующие диагнозы: рак легкого — 8, рак пищевода — 6, рак прямой кишки — 3,

Резюме

Проведено клинико-иммунологическое обследование 30 пациентов с неоперабельными формами рака различной локализации (стадии III-IV) с назначением лучевой терапии в комбинации с тимомиметиком вилоном (Lys-Glu). В течение месяца лечение вилоном осуществлено в виде двух курсов с перерывом в 10 дн. Курс состоял из 10 ежедневных инъекций по 1 мг вилон внутримышечно. Отмечена положительная клиническая динамика (уменьшение размеров опухоли на 30-80%) и хорошая переносимость лучевой терапии у всех пациентов. Спустя 2 г. выживаемость составила 90%. Наилучшие результаты получены у больных раком пищевода и легких. Лабораторно к исходу 1 мес. выявлено снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, CD4+-клеток, увеличение процента CD16+-клеток, эозинофилов, а также тенденция к уменьшению содержания в крови IgG, ФНО α и ИЛ-8. Представляется перспективным использование вилон в практической онкологии.

V.Y. Rosenberg, S.V. Korsakov, B.Y. Kuznik,
E.M. Kustovskaya

VILON USAGE IN COMPLEX THERAPY OF OLDER PATIENTS WITH INOPERABLE FORMS OF CANCER

Oncological dispensary, Medical academy,
AntiAIDS center, Chita

Summary

The clinical and immunological study of 30 patients with inoperable forms of carcinoma have been performed. This group included mainly patients treated with radiotherapy and new thymic immunocorrector Vilon. Patients condition before treatment was evaluated as serious. Vilon was given i.m. in dose 1 mg during 10 days twice a month with 10 day's interval. It was established considerable reduction of tumor dimension (from 30 to 80 percents) and good physical condition after one-month radiotherapy for all the patients. 2 years ago survivability was 90 percents. The patients with oesophagus and pulmonary carcinoma showed the best results.

We paid attention to changes in immunity: reasonable amount decrease of leukocytes, polymorphonuclear leukocytes, lymphocytes, CD4+-cells probably resulted from radiotherapy effects. However increase of eosinophiles and CD16+-cells (NK-cells providing non-specific antitumor protection) and tendency to decrease serum concentration of IgG, TNF α and IL-8 was observed. Thus it may be perspective Vilon usage in clinical oncology and gerontology.

рак молочной железы — 6, рак бронхов — 2, рак желудка — 1, рак толстого кишечника — 1, рак надпочечников — 1, рак яичников — 1, рак небной миндалины — 1 чел. Наличие опухоли соответствующей локализации подтверждено визуально (эндоскопия), рентгенографически и гистологически. Все больные имели сопутствующие заболевания, из которых наиболее часто встречались ИБС и симптоматические гипертензии.

Больным с локализацией рака в легких (1 больной — в стадии IV, 2 больных — в стадии II, 5 — в стадии IIIB) и пищеводе (5 больных — в стадии IIIA, 1 больной — в стадии II) проводился радикальный курс гамма-терапии на аппарате «Агат-С» на пораженную область и регионарные лимфоузлы в суммарной дозе 60 Гр. Контроль состояния опухоли в ходе лечения осуществлялся после получения 46 Гр. лучевой нагрузки.

Пациентам с раком прямой кишки в стадии IIIA (2 чел.) был проведен курс гамма-терапии на область опухоли и регионарные лимфоузлы, а также внутримышечная гамма-терапия в суммарной дозе 70 Гр. Больному в стадии IIIB лучевая терапия (суммарная доза 30 Гр.) назначалась в комплексе с приемом химиопрепаратов (5-фторурацил, доксорубин). Контроль состояния опухоли проводился в конце курса облучения.

Больным с раком молочной железы (стадия IIIB — 3 чел., стадия IIIB — 1 чел.) проводилось комплексное лечение (курс гамма-терапии на пораженную область и регионарные лимфоузлы в суммарной дозе 60 Гр., хирургическое вмешательство, химиотерапия). Двум пациентам с IV стадией рака молочной железы назначалось симптоматическое лечение — лучевая терапия (30 Гр.) на область метастазов (11-12 поясничные позвонки).

Пациенты с раком надпочечников и яичников получали химиотерапию, а больному с диагнозом «рак желудка» IV стадии, была проведена ревизионная лапаротомия с отказом от радикального вмешательства.

Все пациенты также получали препарат «Вилон» внутримышечно по 1 мг в сут на протяжении 10 дн. После 10-дневного перерыва курс повторялся. Общая доза вилон для одного больного составила 20 мг.

Контролем служили 12 пациентов (8 мужчин, 4 женщины) с аналогичными локализациями ракового процесса в возрасте от 50 до 82 лет, получавших вместо вилон плацебо (изотонический раствор натрия хлорида).

Введение препаратов пациентам и основной, и контрольной групп осуществлялось двойным слепым методом, за исключением 9 человек, получавших курс вилон. Ввиду отсутствия различий в результатах анализов и клинической динамике, эти данные были включены в основную группу.

Эффективность терапии подтверждалась клиническими, рентгенологическими, эндоскопическими и лабораторными данными. Контроль состояния проводился при поступлении, к концу лечения (спустя 1 мес.), в более поздние сроки. Кроме размеров опухоли учитывалось общее самочувствие, динамика жалоб, продолжительность жизни. Для контроля состояния оценивались общие симптомы (проявления синдрома эндогенной интоксикации), а также отдельные клинические симптомы и синдромы, значимые при каждой патологии [5].

Общая симптоматика включала в себя: похудание, ухудшение гемодинамики, боль, нарушение аппетита,

тошноту, утомляемость, снижение трудоспособности, слабость, изменение размеров опухоли.

Отдельные симптомы и синдромы у больных раком легкого: кашель, кровохарканье, одышка, обтурационный пневмонит, синдром сдавления верхней полой вены.

Отдельные симптомы и синдромы у больных раком пищевода: дисфагия, чувство жжения при глотании горячей пищи, ощущение полноты за грудиной, усиленное слюноотделение.

Отдельные симптомы и синдромы у больных раком прямой кишки: усиленная секреция и выделение слизи, кровь в кале, примесь гноя в кале, нарушение пассажа каловых масс, тенезмы.

Для лабораторной оценки использовались следующие показатели системы крови: иммунологические — число лейкоцитов (камерный метод); число лимфоцитов (в мазке крови), субпопуляции лимфоцитов с маркерами CD3, CD4, CD8, CD 16, CD20 методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции (абсолютное и относительное содержание), концентрация IgG, IgA, IgM в плазме (метод радиальной иммунодиффузии), уровень If, IL-1 α и β , IL-8, TNF α , IL-4 в сыворотке крови (метод иммуноферментного анализа ИФА); биохимические: концентрация билирубина, содержание общего белка, концентрация мочевины и остаточного азота, уровень глюкозы, концентрация фибриногена; прочие: общий анализ крови, общий анализ мочи, лимфоцитарно-сегментный индекс (снижение его связано с неблагоприятным прогнозом).

Результаты исследований

У всех пациентов с 3А-3Б стадией рака отмечена хорошая клиническая динамика: уменьшение размеров опухоли от 40 до 100%. Отмечалось уменьшение болевого синдрома, восстановление аппетита, прибавка в весе у большинства пациентов (на фоне лучевой терапии!), восстановление проходимости полых органов. Эта динамика сохранялась спустя 12-24 мес. у всех наблюдаемых больных.

Наилучший клинический эффект при использовании вилон наблюдался у пациентов с локализацией рака в легких и пищеводе.

После 2 лет наблюдения общая смертность составила 10%, погибло трое «тяжелых» пациентов (4 стадия рака) с локализацией процесса в надпочечниках, молочной железе, небной миндалине (из них 2 женщины в возрасте до 40 лет). Что касается пожилых больных, из 24 получавших лечение погиб всего 1 больной.

Спустя 3 г. наблюдения общая смертность составила 46,6% (14 чел.), из 24 пожилых пациентов погибло 9 (37,5%), в том числе 1 — от сопутствующей патологии. Обращает на себя внимание (табл. 1) тот факт, что после проведения терапии наступала иммунодепрессия, что вполне объяснимо побочными эффектами лучевой и химиотерапии на Т-хелперное звено иммунитета. Вместе с тем, у больных, получавших вилон, в популяции CD16+ обнаружен устойчивый рост процента клеток.

У всех больных выявлено высокое содержание всех исследованных провоспалительных цитокинов и противовоспалительного цитокина IL-4. После лечения с вилоном наблюдается тенденция к уменьшению уровня ФНО α и ИЛ-8, что может частично объяснять анаболические эффекты терапии с вилоном.

Таблица 1

**Динамика некоторых показателей
иммунитета при лечении вилоном**

Показатель	До лечения	Спустя 1 мес.	p	Норма для региона
CD3+, %	42,4±1,3	40,3±1,3	-	58,0±0,8
CD3+, в 1 мкл	757,2±94,8	604,8±84,7	-	1000-1500
CD4+-клетки, %	36,0±1,5	28,2±1,3	p<0,05	36,0±0,9
CD4+, в 1 мкл	648,1±82,7	437,0±60,5	p<0,05	700-1100
CD8+, %	30,2±1,0	31,7±2,2	-	35,7±0,6
CD8+, в 1 мкл	533,5±61,5	487,1±85,7	-	500-700
CD16+, %	11,1±0,7	15,8±0,9	p<0,01	11,6±0,3
CD16+, в 1 мкл	199,1±29,5	237,2±28,8	-	200-400
CD22+, %	28,7±1,3	26,9±1,1	-	32,1±0,6
CD22+, в 1 мкл	513,5±66,9	432,0±67,3	-	600-1000
Лимфоциты, %	34,1±3,4	31,9±2,2	-	25-40
IgG, г/л	23,06±1,86	16,43±2,1		9,90±0,48
IgA, г/л	3,12±0,66	2,66±0,39	-	0,98±0,06
IgM, г/л	0,73±0,08	0,66±0,06	-	1,05±0,05
П-1α, пкг/мл	84,3±6,5	76,3±16,6	-	0-50
П-1β, пкг/мл	269,2±21,2	281,4±37,1	-	0-50
TNFα, пкг/мл	505,8±52,0	422,9±33,6	-	0-50
Ifα, пкг/мл	85,0±13,8	61,0±33,5	-	0-50
Ifγ, пкг/мл	162,7±33,6	179,0±50,7	-	0-50
IL-8, пкг/мл	202,5±38,4	136,7±24,6	-	0-50
IL-4, пкг/мл	196,7±24,8	170,0±38,8	-	0-50

Как видно из представленных таблиц, большинство показателей системы крови практически не отличаются в опытной и контрольной группах. Исключение составляют лишь эозинофилы, процент которых увеличивается после лечения с вилоном (табл. 2), что, согласно данным литературы, является благоприятным прогностическим признаком [5].

Таким образом, есть все основания предполагать, что включение вилона в комплексную терапию больных с неоперабельными формами рака позволяет добиться заметного уменьшения размеров опухоли, более стойкой клинической положительной динамики, избежать значительной потери веса и других проявлений болезни при высокой лучевой нагрузке.

Терапия с применением вилона действует опосредованно, преимущественно изменяя взаимосвязи между клеточными и гуморальными показателями системы крови. Наиболее реальной для объяснения полученных

Таблица 2

Динамика некоторых показателей общего анализа крови

Показатель	С вилоном	Контроль	С вилоном	Контроль
Эозинофилы, %	2,13±0,37	1,08±0,51	4,18±0,94*	1,63±0,96**
СЯ-нейтрофилы, %	62,39±2,06	65,0±2,93	62,27 ±2,36	63,88±2,07
Лимфоциты, %	29,57±2,21	26,17±3,04	27,82±2,81	27,88±2,55
Моноциты, %	3,48±0,58	3,75±0,43	3,27±0,76	3,88±0,52
СОЭ, мм/час	19,0±2,47	26,89±6,35	22,82±5,05	19,57±7,30
Гемоглобин, г/л	132,20±3,53	137,69±6,30	129,05±6,02	133,01±5,81
ЛСИ	0,51±0,05	0,42±0,05	0,47±0,06	0,43±0,06

Примечания. * — p<0,05 между показателями в одной группе пациентов до и после лечения; ** — p<0,05 между показателями в разных группах.

данных представляется концепция регуляторного пептидного каскада, где сам иммуномодулятор служит индуктором последующей цепи сложных реакций [3, 4, 8]. Механизм действия вилона непосредственно на конкретную клетку трудно проследить, однако из наших данных наиболее вероятными мишенями являются НК-клетки, моноциты и эозинофилы.

Л и т е р а т у р а

1. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Бутенко Г.М. и др. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука, 2002. 120 с.
2. Кузник Б.И., Пинелис И.С., Хавинсон В.Х. Применение пептидных биорегуляторов в стоматологии. СПб.: Эскулап, 1999. 140 с.
3. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб.: Наука, 1996. 74 с.
4. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука, 2000. 158 с.
5. Онкология: Электронный учебник, версия 1.0. / Под ред. академика РАМН В.И. Чиссова. Уфа: Лаборатория мед. информатики кафедры онкологии БГМУ, 2000.
6. Рисин С.А., Рисина Д.Я., Миронова Г.И. // Пути повышения лучевого воздействия при лечении онкологических заболеваний. Минск, 1988. Т. 2. С. 42-44.
7. Смирнов В.С., Хавинсон В.Х., Яковлев Г.М. Коррекция радиационных иммунодефицитов. СПб., 1992.
8. Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. и др. Механизмы биорегуляции. СПб.: Наука, 1992. 40 с.

