

# Роль цитокинов в химиотерапии злокачественных опухолей: практика применения цитокиновых препаратов Рефнот® и Ингарон® при распространенных опухолевых процессах с множественными метастазами

**В.В.Брюзгин, Л.В.Платинский**

ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

## Резюме

На сегодняшний день наилучшие результаты при лечении онкологических заболеваний дает комбинирование традиционных методов лечения с цитокинотерапией, которая снижает негативное влияние химиотерапии на иммунитет, уменьшает токсичность некоторых противоопухолевых препаратов. При химиотерапии большое значение имеет способность цитокинов снижать токсичность препаратов и укреплять иммунитет. Кроме того, при комбинированном лечении цитокины помогают преодолевать резистентность опухолевых клеток к химиотерапии, существенно повышая эффективность лечения. Таким образом, цитокинотерапия позволяет более успешно лечить разные онкологические заболевания даже на поздних стадиях.

**Ключевые слова:** цитокины, цитокинотерапия, химиотерапия, фактор некроза опухоли, интерферон  $\gamma$ , Рефнот®, Ингарон®, резистентность, токсичность.

## The role of cytokines in the chemotherapy of malignant tumors: the practice of cytokines Refnot® and Ingaron® administration in advanced cancer with multiple metastases

**V.V.Bryuzgin, L.N.Platinskij**

## Summary

Nowadays the best results in the treatment of cancer give combination of traditional treatment method and cytokines, which reduce the negative impact of chemotherapy on immunity and the toxicity of several antineoplastic drugs. The ability of cytokines to reduce the drugs toxicity and strengthen immunity is very important in chemotherapy. In addition, in case of combination cytokine therapy helps to overcome the tumor cells resistance to chemotherapy, significantly increasing the effectiveness of the treatment. Thus, the cytokine therapy can effectively be used in the treatment of different types of cancer, even in advanced cancer.

**Key words:** cytokines, cytokine therapy, chemotherapy, tumour necrosis factor, interferon, Refnot®, Ingaron®, resistance, toxicity.

## Сведения об авторах

**Брюзгин Владимир Васильевич** – д-р мед. наук, зав. отд-нием амбулаторных методов диагностики и лечения РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

**Платинский Леонид Владимирович** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния амбулаторных методов диагностики и лечения РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Цитокины применяются в онкологической практике уже несколько десятилетий. До последнего времени это были в основном интерферон (ИФН)- $\alpha$  и интерлейкин-2, эффективность которых была отмечена только при раке почки и меланоме кожи. К счастью, появились новые препараты, противоопухолевый эффект которых поднимает возможности цитокинотерапии на совершенно новый уровень. В России коллективом ученых в 1990 г. был создан рекомбинантный препарат Рефнот®, полученный биотрансформацией штамма-продуцента путем слияния генов фактора некроза опухоли (ФНО) и тимозина- $\alpha$ 1 (ФНО-Т), который обладает низкой системной токсичностью, но при этом сохраняет противоопухолевый спектр и активность природного ФНО (ФНО-Т имеет в 100 раз меньшую общую токсичность, чем ФНО, что подтверждено клиническими испытаниями в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва, и НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург). Полученные в ходе клинических исследований данные о состоянии иммунной системы у онкологических больных свидетельствуют, что рост большинства злокачественных новообразований сопровождается определенными нарушениями иммунного ответа. 20-летний марафон внедрения препарата Рефнот® в клиническую практику, пожалуй, подошел к финишной черте [2]. Накоплен обширный материал, свидетельствующий об эффективности препарата при онкологических заболеваниях разной локализации [3]. Одна-

ко, несмотря на положительные результаты, полученные при клинических испытаниях, препараты Рефнот® и Ингарон® назначаются сравнительно редко [4]. Привлекая к себе внимание многочисленных исследователей, препараты одновременно вызывают споры в определении их роли и эффективности как противоопухолевых либо как симптоматических средств [5–8]. Накал этих споров достиг в последнее время определенной остроты. Рекламное восхваление, далекое от глубокого объективного анализа, сочетается с необоснованной критикой [9–11]. Мы считаем, что лишь совокупность всех взглядов, рассматриваемых в аспекте конкретных исследований, будет способствовать установлению истины, подтвержденной выводами, вытекающими из объективных данных. Только тогда оценка препаратов будет соответствовать их действительной ценности.

В настоящее время важно четко представлять современные возможности цитокинотерапии, потенциал этого метода и его место в комплексном лечении рака. Так, Ингарон® (ИФН- $\gamma$  человеческий рекомбинантный) обладает рядом свойств, ставящих его в ряд серьезных противоопухолевых агентов. Уже в первых клинических испытаниях ИФН- $\gamma$  продемонстрировал эффективность при далеко зашедших стадиях онкологических заболеваний [6]. Последние исследования подтвердили целесообразность использования препарата Ингарон® в сочетании с химиотерапией (ХТ) при ряде злокачественных опухолей [1, 15, 16]. Установ-

**Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование**

Ингарон® + Рефнот®		Ингарон® + Рефнот® + ХТ			ХТ (исторический контроль)			
общее состояние по ВОЗ	число больных		общее состояние по ВОЗ	число больных		общее состояние по ВОЗ	число больных	
	абс.	%		абс.	%		абс.	%
I	3	5	I	2	3	I	12	8
II	9	14	II	15	26	II	48	32
III	40	63	III	34	59	III	66	44
IV	12	18	IV	7	12	IV	24	16
Всего...	64	100	Всего...	58	100	Всего...	150	100

**Таблица 2. Характеристика больных, включенных в исследование**

Общие сведения о больных	Ингарон® + Рефнот®	ХТ + Ингарон® + Рефнот®	ХТ стандартная
Возраст, лет	44–74	29–75	32–81
Возраст (средний), лет	56,5	50,1	54
Общее состояние (среднее) по критериям ВОЗ	1,8	1,8	1,7
<b>Диагноз (число больных)</b>			
Немелкоклеточный рак легкого	7	0	0
Мелкоклеточный рак легкого	4	0	0
Злокачественные опухоли головы и шеи	12	10	31
Рак молочной железы	14	13	29
Рак желудка	9	9	32
Рак шейки матки	0	8	24
Рак яичников	9	7	0
Рак тела матки	3	6	34
Рак толстой кишки	6	5	0
Всего...	64	58	150

лена противоопухолевая активность препарата при меланоме, раке шейки матки, молочной железы, почки, яичников и саркоме Капоши [17–19, 21, 22, 27]. Особенностью препарата Ингарон® является то, что он активирует рецепторы на поверхности злокачественных клеток, с которыми потом соединяется Рефнот®. Именно поэтому цитокинотерапию препаратом Рефнот® в ряде клинических случаев необходимо сочетать с препаратом Ингарон®. Считается, что Рефнот® и Ингарон® воздействуют на опухоль как опосредованно, усиливая общий иммунный статус (через активацию собственных клеток иммунной системы – фагоцитов, НК-клеток, Т-лимфоцитов), так и напрямую, соединяясь с рецепторами злокачественных клеток и запуская целый каскад механизмов, приводящих к уничтожению клетки или повреждению ее генетического субстрата (ДНК и РНК).

Под положительным эффектом терапии мы понимаем как уменьшение размеров опухоли, так и стабилизацию опухолевого процесса, отсутствие дальнейшего прогрессирования заболевания. Конечно, чем выше стадия и тяжелее общее состояние пациента, тем менее результативно лечение. Однако эффективность применения цитокинотерапии отмечалась и при распространенных опухолевых процессах с множественными метастазами в разных органах, при общем состоянии пациента средней степени тяжести, когда все возможности ХТ были исчерпаны или ХТ невозможно было проводить ввиду тяжелого общего состояния пациента, выраженной сопутствующей патологии. При этом, помимо прямого воздействия на опухоль, в процессе цитокинотерапии у пациентов улучшался аппетит, увеличивались общий жизненный тонус, физическая активность. При IV стадии онкологического процесса шансов полностью излечить больного практически нет, однако остановить дальнейшее развитие болезни и продлить жизнь пациента на некоторое время, сохранив хорошее качество жизни, возможно. Онкоиммунология и ее важнейший раздел цитокинотерапия известны не один десяток лет, но только сейчас появилась возможность эффективно использовать этот метод благодаря последним мировым открытиям и созданным на их основе генно-инженерным противораковым препаратам.

На сегодняшний день наилучшие результаты при лечении онкологических заболеваний дает комбинирование

традиционных методов лечения с цитокинотерапией, которая снижает негативное влияние ХТ на иммунитет, уменьшает токсичность некоторых противоопухолевых препаратов. При ХТ большое значение имеет способность цитокинов снижать токсичность препаратов и укреплять иммунитет. Кроме того, при комбинированном лечении цитокины помогают преодолевать резистентность опухолевых клеток к ХТ, существенно повышая эффективность лечения. Таким образом, цитокинотерапия позволяет более успешно лечить разные онкологические заболевания даже на поздних стадиях. Цитокины снижают явления интоксикации, предотвращают развитие нейтропении и возможных инфекционных осложнений после ХТ. Желательно, чтобы схема цитокинотерапии подбиралась индивидуально каждому пациенту в зависимости от конкретного клинического случая.

Новые возможности цитокинотерапии появились при появлении современных, более эффективных препаратов Рефнот® и Ингарон®. Данные препараты прошли клинические испытания и получили официальное разрешение для применения в лечении злокачественных опухолей.

Есть данные, что Рефнот® усиливает действие большинства химиопрепаратов. Таким образом, его можно рассматривать и как модификатор противоопухолевого действия химических цитостатиков в случаях множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Для оценки эффективности цитокинотерапии необходимо провести не менее 2 курсов с последующей оценкой динамики заболевания.

Помимо применения цитокинов как самостоятельного метода, возможно их применение совместно с ХТ и лучевой терапией. Считается, что с цитокинами значительно облегчается переносимость химиолучевого лечения.

Цитокинотерапия позволяет успешно бороться с опухолевыми процессами разных локализаций. Но это не означает, что нужно отказываться от химиолучевого лечения или операции в пользу цитокинотерапии. Каждый метод имеет свою эффективность и свои механизмы воздействия на злокачественную опухоль. Поэтому максимально возможный лечебный эффект достигается при комплексном применении всех методов лечения, показанных в каждой конкретной клинической ситуации.

**Таблица 3. Сводные данные об эффективности комбинированного лечения препаратами Ингарон® и Рефнот® у больных 1-й группы**

Нозологическая форма	Число больных	Частичный эффект*	Симптоматический эффект	Стабилизация процесса, нед
Немелкоклеточный рак легкого	7	–	–	19
Мелкоклеточный рак легкого	4	–	1	7
Опухоли головы и шеи	12	2	4	15
Рак молочной железы	14	5	3	16
Рак желудка	9	1	3	9
Рак яичников	9	1	3	8
Рак тела матки	3	–	1	10
Рак толстой кишки	6	1	1	12
Всего...	64	10 (15,6%)	16 (25%)	–

\*Уменьшение опухоли на 25–50%.

**Таблица 4. Характеристика симптоматического эффекта комбинированного применения препаратов Ингарон® и Рефнот® у больных 1-й группы**

Симптомы заболевания	Число наблюдений	Эффективность*				
		3	2	1	Всего	
					абс.	%
Общая слабость	50	7	3	9	19	38
Плохой аппетит	26	3	2	4	9	35
Болевой синдром	18	1	1	2	4	22
Лихорадка	6	1	1	0	2	33
Отеки	7	0	1	0	1	14
Одышка		0	1	0	1	20
Кровохарканье	4	0	1	0	1	25
Итого	116	12	8	16	37	32

\*1 – незначительное уменьшение симптомов; 2 – уменьшение выраженности симптомов на 50%; 3 – полное исчезновение симптомов.  
Примечание. Число наблюдений превышает число больных, так как у большинства пациентов отмечалось несколько проявлений заболевания.

**Таблица 5. Побочные явления при комбинированном применении препаратов Рефнот® и Ингарон® у больных 1-й группы**

Побочные явления	Число больных	
	абс.	%
Аллергические реакции	8	12
Повышение температуры	55	86
Артралгии	16	25
Миалгия	14	22
Боль, отек или эритема в области инъекции	56	87
Озноб	58	90
Сыпь	5	8
Диарея	2	3
Рвота	2	3
Тошнота	11	17
Слабость	18	28
Головная боль	18	28
Беспокойство, возбуждение	4	6

В клиническом исследовании, проведенном в отделении амбулаторной диагностики и лечения РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, была поставлена задача – оценить эффективность использования цитокинотерапии при распространенных опухолевых процессах с множественными метастазами в разных органах, при общем состоянии пациента средней степени тяжести, когда все возможности ХТ были исчерпаны или ХТ невозможно было проводить ввиду наличия выраженной сопутствующей патологии. Изучалось воздействие препаратов Рефнот® и Ингарон® на опухолевый процесс, общее состояние, физическую активность, аппетит. Кроме того, на первом этапе оценивалась роль комбинированного применения препаратов Ингарон® и Рефнот® не только как противоопухолевых средств, но и их влияние на эффективность ХТ. В задачу исследования входило определение симптоматического действия препаратов, способности уменьшать болевой синдром. Также оценивались комбинированное действие препаратов Ингарон® и Рефнот® на про-

должительность ремиссии, роль препаратов в снижении побочных явлений, в частности, лейкопении, тромбоцитопении, астенического синдрома и гепатотоксичности.

Для сравнения эффективности противоопухолевой терапии использовалась контрольная группа больных, получавших в прошлом только ХТ. В нее вошли 150 пациентов, получавшие аналогичные курсы ХТ без препаратов Ингарон® и Рефнот®. Сведения о группах больных представлены в табл. 1.

Первую группу составили 64 больных, ранее пролеченных разными комбинациями противоопухолевых препаратов. Эти пациенты получали Рефнот® и Ингарон® в качестве единственно возможной терапии после того, как возможности стандартной ХТ были исчерпаны. Возраст больных находился в пределах от 28 до 70 лет, средний возраст – 58 лет. Мужчин было 24, женщин – 40 человек. Все больные страдали распространенной стадией онкологического заболевания и ранее получили от 2 до 19 курсов ХТ, у 19 пациентов в прошлом проводилась

лучевая терапия. Общее состояние больных по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в среднем оценивалось как 2,9. У 6 (10%) больных иммунотерапия использовалась в качестве 2-й линии ХТ, у 36 (56%) – 3-й и у 22 (34%) – 4–6-й линии лечения. Продолжительность лечения составляла от 1 до 6 мес, в среднем 2,5 мес. Всего больные получили 217 курсов. Лечение начиналось с введения препарата Ингарон<sup>®</sup>, который назначался по 500 000 МЕ внутримышечно через день. Рефнот<sup>®</sup> вводился по 100 000 ЕД подкожно через день (чередовался с препаратом Ингарон<sup>®</sup>). Курс лечения состоял из 5 инъекций каждого препарата.

Краткая информация о пациентах и методе лечения представлена в табл. 2.

У больных 1-й группы клинический эффект выявлен у 10 (15,6%). Выраженное объективное улучшение – уменьшение опухоли более чем на 50% продолжительностью более 1 мес – отмечено у 3 (4,7%) пациентов: у 1 больной раком молочной железы, 1 больного раком носоглотки и у 1 больной раком яичников. Незначительное объективное улучшение – уменьшение опухолевых узлов менее чем на 50% – выявлено у 7 (10,9%) больных; стабилизация процесса на срок более 1 мес наблюдалась у 26 (40,6%) больных. Прогрессирование процесса отмечалось у 28 (46,8%) пациентов. Продолжительность эффекта составила от 2 до 6 мес.

Сведения о результатах лечения препаратами Рефнот<sup>®</sup> и Ингарон<sup>®</sup> представлены в табл. 3.

Стабилизация процесса на срок более 2 мес выявлена у 42 (65,6%) пациентов. Паллиативный эффект выявлен у 16 (25%) больных. Симптоматическое действие проявлялось в уменьшении кровохарканья, отеков, снижении дыхательной недостаточности, улучшении общего самочувствия, повышении двигательной активности, усилении аппетита, снижении интенсивности болей. Сведения о симптоматическом улучшении представлены в табл. 4.

Все указанные побочные реакции, связанные с применением Рефнот<sup>®</sup> и Ингарон<sup>®</sup>, характеризовались умеренной выраженностью и продолжались не более 1 нед после отмены препарата (табл. 5). Из существенных побочных явлений следует отметить выраженные аллергические реакции у 8 больных в виде затрудненного дыхания. Указанные явления, как правило, ликвидировались после внутримышечного введения 8 мг дексаметазона и 2 мл супрастина. Седативные препараты оказывали положительный эффект при возбуждении и беспокойстве, которые наблюдались в 4 случаях.

Вторую группу (Ингарон<sup>®</sup> + Рефнот<sup>®</sup> + ХТ) составили 58 больных разными злокачественными опухолями, ранее не получавших ХТ. Им назначалось лечение противоопухолевыми препаратами, а через 1–3 дня после ее окончания подключались Ингарон<sup>®</sup> и Рефнот<sup>®</sup>. Считается, что сочетание ХТ с иммунотропными веществами может значительно снижать токсический и иммуносупрессивный эффекты противоопухолевых препаратов. Использовались 2 разные комбинации противоопухолевых препаратов. Главным компонентом всех лекарственных комбинаций являлся паклитаксел (Таксол, Митотакс, Абитаксел). Больным с диагнозами: злокачественные опухоли головы и шеи, рак желудка, рак шейки и тела матки назначалась активно используемая в поликлинике РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН комбинация препаратов РСФ, включающая паклитаксел, цисплатин и фторурацил. ХТ проводилась по схеме: паклитаксел 125–140 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день лечения, цисплатин по 60–70 мг/м<sup>2</sup> во 2-й день лечения, фторурацил 300–400 мг/м<sup>2</sup> ежедневно с 1 по 5-й день лечения. У больных раком тела матки к указанной схеме добавлялся доксорубин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день лечения. Больным раком молочной железы к стандартной схеме CAF добавлялся паклитаксел.

После окончания ХТ назначались Ингарон<sup>®</sup> по 500 000 МЕ внутримышечно через день и Рефнот<sup>®</sup>, который вводился по 100 000 ЕД подкожно также через день. Курс лечения состоял из 5 инъекций того и 5 инъекций другого препарата. Число курсов – от 1 до 4, в среднем

**Таблица 6. Сводные данные об эффективности ХТ в сочетании с препаратами Ингарон® и Рефнот® у больных 2-й группы**

Нозологическая форма	Ингарон® + Рефнот® + ХТ				ХТ (контрольная группа)			
	Число больных	Эффект		Средняя продолжительность ремиссии, нед	Число больных	Эффект		Средняя продолжительность ремиссии, нед
		абс.	%			абс.	%	
Рак яичников*	7	5	57	18	–	–	–	–
Опухоли головы и шеи	10	8	80	24	31	22	69,4	13
Рак молочной железы	13	11	84,6	26	36	25	70,9	23
Рак желудка	9	6	67	17	32	20	62,5	12
Рак шейки матки	8	6	75	13	24	14	58,3	12
Рак эндометрия	6	5	83	18	34	20	58,8	17
Рак толстой кишки*	5	3	60	9	–	–	–	–
Всего...	58	44	75,8	14,8	150	97	64,6	15,4

\*Больные раком яичников и толстой кишки не входили в контрольную группу.

**Таблица 7. Симптоматический эффект комбинированного применения ХТ и препаратов Ингарон® и Рефнот® у больных 2-й группы**

Локализация опухоли	ХТ + Ингарон® + Рефнот®, число больных	Симптоматический эффект, число больных	
		абс.	%
Рак яичников	7	5	71
Опухоли головы и шеи	10	7	70
Рак молочной железы	13	7	54
Рак желудка	9	6	67
Рак шейки матки	8	6	75
Рак тела матки	6	4	67
Рак толстой кишки	5	3	60
Итого	58	38	65,6

Примечание. Число наблюдений превышает число больных, так как у большинства пациентов отмечалось несколько проявлений заболевания.

**Таблица 8. Сводные данные об эффективности терапии у больных всех исследуемых групп**

Метод лечения	Число больных	Полный эффект		Полный + частичный эффект	
		абс.	%	абс.	%
Ингарон® + Рефнот®	64	0	0	10	15,6
ХТ + Ингарон® + Рефнот®	58	7	12,1	44	75,8
ХТ	150	5	9	97	64,6
Всего...	272	12	4,4	151	55,5

2,4 курса. Всего больные получили 141 курс. При прогрессировании заболевания Ингарон® и Рефнот® отменялись, а последующая ХТ осуществлялась по другой схеме.

Краткая информация об эффективности ХТ в сочетании с препаратами Ингарон® и Рефнот® представлена в табл. 6–8.

При этом продолжительность симптоматического эффекта длилась от 2 до 14 мес, а средняя продолжительность эффекта – 4,5 мес.

Таким образом, использование препаратов Ингарон® и Рефнот® в сочетании с ХТ позволяет усилить действие противоопухолевых препаратов, по-видимому, за счет их антипролиферативной и иммуномодулирующей активности, а также прямого активирующего влияния этих препаратов на клетки и функции иммунной системы. Комбинированное применение препаратов Ингарон® и Рефнот® у больных разными злокачественными опухолями привело к увеличению числа пациентов, пролеченных с положительным эффектом, на 0,5–14% в зависимости от локализации опухоли. Однако преимущество в эффективности как при режимах, включающих Ингарон® и Рефнот®, так и при схемах лечения, использующих лишь ХТ, лишено статистической достоверности. Следует отметить, что, применяя Ингарон® в сочетании с препаратом Рефнот® у пациентов с разными злокачественными опухолями, удалось достичь более длительных ремиссий, чем при использовании только ХТ. При этом большинство пациентов, получающих Ингарон® и Рефнот®, после курса цитокинотерапии отмечали существенное улучшение самочувствия.

Анализ наблюдений показывает, что сочетанное применение препаратов Ингарон® и Рефнот® повышает эффективность ХТ на 11,2%. При большинстве локализаций опу-

холевого процесса отмечается некоторая тенденция к улучшению непосредственных результатов на 0,5–17% по сравнению с больными, получавшими только противоопухолевые препараты. Наибольшая разница в эффективности лечения отмечалась при опухолях головы и шеи, раке шейки матки, раке молочной железы, а минимальная – при раке желудка.

Изучено влияние ХТ в сочетании с препаратами Рефнот® и Ингарон® на эффективность у больных, общее состояние которых оценивалось как менее и более 2,0 по критериям ВОЗ. По сводным данным, средняя разница в эффективности составила 5% при общем состоянии менее 2,0 и 15% – при общем состоянии более 2,0. Таким образом, у ослабленных больных и пациентов с ограничением активности применение препаратов Ингарон® и Рефнот® способствовало улучшению результатов лечения.

Побочные явления при комбинированном применении ХТ в сочетании с препаратами Ингарон® и Рефнот® не носили выраженного характера, продолжались не более 10 дней после окончания лечения и проявлялись в следующем (табл. 9).

Как видно из табл. 9, применение ХТ в сочетании с препаратами Рефнот® и Ингарон® на частоту возникновения токсических реакций практически не влияет. Есть сведения, что цитокинотерапия, начатая за 1 нед до ХТ, предотвращает развитие лейкопении и тромбоцитопении, уменьшает токсические явления, а также увеличивает эффективность препаратов, ликвидируя или снижая устойчивость к ним. По нашим данным, следует подчеркнуть, что тромбоцитопении 3–4-й степени при комбинированном использовании препаратов Ингарон® и Рефнот®

**Таблица 9. Побочные явления при комбинированном применении препаратов Рефнол® и Ингарон® у больных 1 и 2-й групп**

Число больных	1-я группа (Ингарон® + Рефнол®), n=64		2-я группа (ХТ + Ингарон® + Рефнол®), n=58	
	абс.	%	абс.	%
Аллергические реакции	8	12,5	5	9
Повышение температуры	55	86	44	76
Артралгии*	16	25	20	34
Миалгия	14	22	12	21
Боль, отек или эритема в области инъекции	56	87,5	50	86
Озноб	58	90	46	79
Сыпь	5	8	6	10
Диарея	2	3	7	12
Рвота	2	3	9	16
Стоматит			5	9
Тошнота	11	17	49	84
Слабость	18	28	42	72
Головная боль	18	28	28	48
Анемия			4	7
Беспокойство, возбуждение	4	6	3	5

возникают в 2, а тромбоцитопении 1–2-й степени – в 3 раза реже, чем без ИФН-γ. Кроме того, отмечено положительное влияние указанных препаратов на уменьшение выраженности астенического синдрома.

Иммунотерапевтическое воздействие на злокачественные опухоли прошло путь от использования вакцины БЦЖ до препаратов, влияющих на конкретные звенья иммунных реакций. В настоящее время в онкоиммунотерапии идет интенсивное накопление клинических данных. Дальнейший прогресс этого направления, возможно, будет связан с разработкой методов оптимального выбора препаратов и схем их применения для каждого конкретного пациента.

После раннего или позднего, но обязательного прогрессирования опухолевого процесса, наступающего после ХТ 2 или 3-й линии, неизбежно встает вопрос: чем лечить дальше? В скромном арсенале средств, применяемых в онкологической практике, назначение препаратов Ингарон® и Рефнол® занимает одно из ведущих мест. Изучение препаратов, применяемых в амбулаторных условиях в течение длительного времени на значительном числе больных, позволяет определить роль и оценить возможности их назначения в качестве противоопухолевых и симптоматических средств.

Обобщение результатов настоящего исследования показывает, что цитокинотерапия должна занять адекватное ме-

сто в комплексном лечении злокачественных опухолей. Цитокинотерапия позволяет успешно бороться с опухолевыми процессами разных локализаций. Но это не означает, что нужно отказываться от химиолучевого лечения или операции в ее пользу. Каждый метод имеет свою эффективность и свои механизмы воздействия на злокачественную опухоль. Поэтому максимально возможный лечебный эффект достигается при комплексном применении всех методов лечения, показанных в каждой конкретной клинической ситуации.

Особо следует отметить увеличение продолжительности ремиссии. С учетом низкой стоимости, составляющей до 15% от общей стоимости противоопухолевых препаратов, Ингарон® и Рефнол® могут быть рекомендованы пациентам с целью повышения эффективности проводимого лечения как при опухолях, резистентных к ХТ, так и в случаях, когда возможности ХТ исчерпаны.

При опухолях, чувствительных к ХТ, назначение препаратов Ингарон® и Рефнол® в комбинации с противоопухолевыми препаратами зависит от правильной оценки соотношения между эффективностью, токсичностью и качеством жизни. Результаты настоящего исследования показывают, что применение препаратов Ингарон® и Рефнол® как в отдельности, так и в сочетании с ХТ, безусловно, оправданно в комплексном лечении злокачественных опухолей.

## Литература

- Брюзгин В.В., Платинский Л.В., Подистов Ю.И. и др. Роль Ингарона в химиотерапии злокачественных опухолей. В кн: Актуальные вопросы лекарственной терапии злокачественных опухолей в амбулаторных условиях. Т. 2. 2011; с. 11–42.
- Абрамов М.Е., Славина Е.Г., Кадагидзе З.Г. и др. Химиотерапия диссеминированной меланомы кожи с включением Ингарона (γ-ИФН). Клинико-иммунологическое исследование. Рос. биотерапевтический журн. 2009; 1: 68–75.
- Абрамов М.Е., Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г. и др. Ингарон (интерферон гамма) в сочетании с химиотерапией в лечении онкологических больных. Фарматека. 2006; 11 (126): 38–42.
- Гуторов С.Л. Цитокины в современном комбинированном лечении некоторых злокачественных опухолей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2009.
- Изучение безопасности, эффективности и переносимости препарата Рефнол у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Отчет клинических исследований. 2005.
- Кадагидзе З.Г., Кутин В.И., Орел Н.Ф. Роль и значение показателей иммунологического статуса в онкологической клинике. Иммунология опухолей. Рига, 1992; с. 125–30.
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.
- Кисилев О.И., Еришов Ф.И., Деева Э.Г. Интерферон гамма: новый цитокин в клинической практике «Ингарон». М. – СПб., 2007.
- Киселевский М.В. Иммунотерапия злокачественных опухолей. Весте против рака. 2005; 3.
- Козлов В.А., Черных Е.Р. Современные проблемы иммунотерапии в онкологии. Бюллетень СО РАМН. 2004; 2 (112): 113–9.
- Леоньева А.В., Стяжкина С.Н., Черненко М.Л. и др. Цитокинотерапия в клинической практике. Современ. проблемы науки и образования. 2011; 6.
- Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Иммунотерапия при злокачественных новообразованиях. М.: Медицина, 1999.
- Платинский Л.В., Брюзгин В.В., Соколова В.Д. Возможности химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи в амбулаторных условиях. В кн: Актуальные вопросы лекарственной терапии злокачественных опухолей в амбулаторных условиях. 2003; с. 11–42.
- Платинский Л.В., Подистов Ю.И. Применение Иммунофана в химиотерапии злокачественных опухолей. Лечащий врач. 2001; 3: 22–6.
- Славина Е.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н. и др. Новый отечественный иммуномодулятор для лечения меланомы. Рос. аллерг. журн. 2012; 5.
- Семизлазов В.Ф. Сравнительное рандомизированное клиническое исследование Рефнола в комбинации с химиотерапией и Ингароном при местнораспространенном и метастатическом раке молочной железы. Химиотерапия рака молочной железы. 2007.
- Столярова И.Д. Иммуноидентификация и иммунокоррекция в клинической практике. СПб., 1999.
- Шмелев В.А. Интерферон гамма, фактор некроза опухолей, тимозин альфа 1 – противоионфекционные и противоопухолевые цитокины и препараты. М.: Медпрактика, 2008.
- Шмелев В.А. Профилактика и цитокинотерапия онкологических заболеваний. М.: Медпрактика, 2012.
- Шмелев В.А. Рекомбинантный фактор некроза опухолей-тимозин 1 – препарат с низкой системной токсичностью для лечения онкологических заболеваний, 2010.
- Fulda S, Debatin KM. Oncogene 2002; 21: 2295–308.
- Harry JL. Management of cervical cancer: review of the literature. J Clin Oncol 2007; 25 (20).
- Interferon gamma – new cytokine in clinical usage. Monograph. Pharmacone Ltd Publishers, 2006.
- Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical application, and toxicities. The Oncologist 2001; 6: 34–55.
- Koga S, Nishikido M, Matsuya F et al. Subcutaneous administration of interferon alpha and gamma in patients with metastatic renal cell carcinoma. Anticancer Res 1999; 19: 5547–50.
- Nemunaitis J, Fong T, Robbins JM et al. Phase I trial of interferon gamma retroviral vector administered intratumorally to patients with metastatic melanoma. Cancer Gene Ther 1999; 6: 322–30.
- Windbichler GH, Hausmaninger H, Stummvoll W et al. Interferon gamma in the first-line therapy of ovarian cancer: a randomized phase III trial. Br J Cancer 2000; 82 (6): 1138–44.