

ИММУНОФИТОТЕРАПИЯ ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

А.Ф. Лазарев, Т.Г. Нечунаева, Л.В. Маликова

*Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН,
ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул*

Данная работа посвящена изучению роли иммунофитотерапии в паллиативном лечении прогрессирующего рака яичников. В исследование включены данные 63 больных с морфологически подтвержденным диагнозом рака яичников, с прогрессированием болезни, наличием асцита или плеврита и невозможностью использования других методов паллиативной помощи. В группу сравнения вошли 17 пациентов, которым иммунофитотерапия не проводилась. Установлено, что иммунофитотерапия оправдана для больных с прогрессированием рака яичников после неэффективной химиотерапии, лучевой терапии при наличии выраженной экссудации. Данное лечение позволяет улучшить качество жизни больных и увеличивает продолжительность жизни на 15,5 нед.

Ключевые слова: рак яичников, паллиативное лечение, иммунофитотерапия.

IMMUNOPHYTOTHERAPY OF PROGRESSIVE OVARIAN CANCER

A.F. Lazarev, T.G. Nechunaeva, L.V. Malikova
*Altai branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Center, RAMS,
Altai Regional Cancer Center, Barnaul*

The role of immunophytotherapy in palliative treatment of progressive ovarian cancer was studied. The study included 63 patients with histologically verified progressive ovarian cancer and the presence of ascites or pleurisy. A control group comprised 17 patients who received no immunophytotherapy. Immunophytotherapy was shown to be effective for patients with progressive ovarian cancer after previously performed ineffective chemotherapy and radiation therapy. This therapy was found to improve the patients' life quality and prolong survival by 15,5 weeks.

Key words: ovarian cancer, palliative treatment, immunophytotherapy.

Злокачественные новообразования яичников являются одним из самых распространенных опухолевых заболеваний репродуктивной системы, составляя свыше 20 % от всех опухолей гениталий [2, 17]. В России ежегодно умирает от рака яичников (РЯ) более 12 тыс. молодых женщин, а результаты 5-летней выживаемости не превышают 30 %, несмотря на применение в комбинированном лечении препаратов платины, а в последнее время и таксанов [1, 4, 8]. Безрецидивный период обычно колеблется от 6 до 18 мес. Прогноз у таких больных зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются длительность безрецидивного периода, локализация и размер рецидивной опухоли, наличие и локализация метастазов, чувствительность опухоли к химиотерапии первой и последующих линий. Тактика лечения рецидивов весьма разнообразна: нет единых стандартов для схем II и III линий химиотерапии, не выработаны четкие показания для повторных циторедуктивных операций [16, 21, 22].

В последнее десятилетие в онкологической службе Российской Федерации активно развивается и новое направление – паллиативная помощь, которая является неотъемлемым компонентом комплексного лечения больных распространенными формами злокачественных новообразований на всех этапах, а в отдельных случаях приобретает самостоятельное значение [3, 6, 18]. Оптимизация тактики лечения рецидивирующего РЯ остается актуальной задачей для специалистов, так как после рецидивные опухоли зачастую являются химиорезистентными и больные не могут быть радикально излечены. Важным медицинским аспектом в этом случае является паллиативная помощь с целью улучшения качества жизни пациентов [14].

Важной составной частью современной паллиативной помощи, наряду с противоопухолевым воздействием, является неспецифическая поддерживающая терапия [12]. Значительное число исследований посвящено поиску эффективных медикаментозных средств симптомати-

ческого действия – анальгетиков, антиэметиков, гормонов и т.д. Вместе с тем прогрессирование злокачественного процесса приводит к нарушению функции различных органов и систем, что требует длительной и разнонаправленной коррекции [20]. В связи с этим появились сообщения о включении в комплекс паллиативной помощи препаратов растительного происхождения [23]. Сложный химический состав лекарственных растений определяет поливалентность их действия. К преимуществам фитотерапии следует также отнести возможность приема препаратов в течение длительного времени при отсутствии опасности передозировки [10].

Все вышеперечисленное предопределило целесообразность изучения возможностей использования ряда лекарственных растений в комплексной терапии прогрессирующего РЯ как вспомогательного и дополнительного средства, направленного на снятие болезненных симптомов, предупреждение и устранение осложнений основного лечения (операций, лучевой и химиотерапии), а также для повышения неспецифической противоопухолевой резистентности организма.

Цель исследования – оценить эффективность лечения и качество жизни больных прогрессирующим раком яичников при проведении иммунофитотерапии.

Материал и методы

В качестве иммуномодулятора мы применяли реаферон – человеческий рекомбинантный интерферон альфа 2β-белок, синтезированный бактериальным штаммом кишечной палочки, в генетический аппарат которой встроены два гена человеческого лейкоцитарного интерферона альфа-2. Фармакологические свойства препарата: противовирусная, противоопухолевая и иммуномодулирующая активность. Реаферон вводился по 3 млн МЕ через день с интервалом 2 нед. Обычно проводилось 2 курса лечения. Фитотерапия применялась одновременно с иммунотерапией. Препараты лекарственных растений использовались в установленных лекарственных формах и терапевтических дозировках [11]. Лечение препаратами из лекарственных растений проводилось в течение 3–4 нед, с интервалом в 4 нед на протяжении всей оставшейся жизни больной. В исследовании использовались следующие фитопрепараты:

1. Экстракт родиолы жидкий (*Extractum Rhodiolae roser fluidum*) – по 10 капель внутрь 2 раза в день за 15 мин до еды;

2. Настойка корня пиона (*Tinctura Paeniae*) – 40 капель внутрь 3 раза в день до еды;

3. Настой корня солодки (*Radici Licici*) – 10 г на 200 мл кипятка, по 2 столовые ложки 3 раза в день после еды;

4. Настой листьев подорожника (*Tincturae Folii Plantaginis major L.*) – 10 г на 200 мл кипятка внутрь по 2 столовые ложки 3 раза в день до еды;

5. Бефунгин (*Befungini*) – 1 десертная ложка, растворенная в 1 стакане кипяченой воды, –точная доза, принимаемая до еды в 3–4 приема.

При выборе методики дополнительного лечения мы остановились не на одном, а на нескольких препаратах из лекарственных растений, исходя из положения фитотерапии о том, что правильно подобранные сочетания трав позволяют достичь максимальной выраженности основных лечебных эффектов, мягко и безопасно действовать одновременно на многие системы организма, так или иначе задействованные в патологическом процессе [5].

Нами были использованы препараты из лекарственных растений, применяемые в официальной научной медицине, химический состав которых к настоящему времени хорошо изучен. Решающее значение имели сведения об использовании их при онкологических заболеваниях. Экстракты из пяти выбранных растений прошли скрининговые исследования в НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН.

При выборе фитопрепаратов учитывались и другие положительные влияния на организм. Так, родиола розовая через гипоталамо-гипофизарную систему, а солодка – через кору надпочечников оказывают тонизирующее и общеукрепляющее воздействие на организм [15]. Пион хорошо рекомендовал себя как антистрессовое средство, безусловно необходимое больным с заболеваниями женских половых органов, чага – хорошее желудочное средство, смягчающее побочные гастро-интестинальные нарушения. Подорожник и солодка, оказывая противовоспалительное и отхаркивающее действие, смягчают побочные реакции специальных методов, уменьшают количество послеоперационных и постлучевых

Таблица 1

Распространенность прогрессирующего РЯ у больных сравниваемых групп до начала паллиативного лечения

| Локализация опухолевого процесса | Всего (n=80) | | Группы больных | | | | p |
|----------------------------------|-----------------|------|--------------------|------|---------------------|------|-------|
| | | | Основная (n=63) | | Сравнения (n=17) | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| Диссеминация по брюшине | 45 | 56,3 | 35 | 55,6 | 10 | 58,8 | >0,05 |
| Метастазы: | | | | | | | |
| культя большого сальника | 16 | 20,0 | 12 | 19,0 | 4 | 23,5 | >0,05 |
| брыжейка кишки | 8 | 10,0 | 6 | 9,5 | 2 | 11,8 | >0,05 |
| в малом тазу | 22 | 27,5 | 17 | 27,0 | 5 | 29,4 | >0,05 |
| по плевре | 20 | 25,0 | 15 | 23,8 | 5 | 29,4 | >0,05 |
| мягкие ткани | 5 | 6,3 | 4 | 6,3 | 1 | 5,9 | >0,05 |
| в печень | 12 | 15,0 | 9 | 14,3 | 3 | 17,6 | >0,05 |
| в лимфоузлы | 10 | 12,5 | 8 | 12,7 | 2 | 11,8 | >0,05 |
| Сочетание локализаций | 58 | 72,5 | 45 | 71,4 | 13 | 76,5 | >0,05 |

Таблица 2

Тяжесть состояния пациенток по шкале ВОЗ

| Степень тяжести | Всего (n=80) | | Группы больных | | | | p |
|-----------------|-----------------|-------|--------------------|-------|---------------------|-------|-------|
| | | | Основная (n=63) | | Сравнения (n=17) | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| I степень | 11 | 13,8 | 9 | 14,3 | 2 | 11,8 | >0,05 |
| II–III степень | 53 | 66,2 | 41 | 65,1 | 12 | 70,6 | >0,05 |
| IV степень | 16 | 20,0 | 13 | 20,6 | 3 | 17,6 | >0,05 |
| Всего | 80 | 100,0 | 63 | 100,0 | 17 | 100,0 | >0,05 |

осложнений [7, 19]. В целом, разнообразие биологически активных веществ, микроэлементов, витаминов, входящих в состав препаратов из лекарственных растений, при низкой их токсичности способствуют оптимизации работы органов и систем организма и улучшают результаты лечения [9, 11, 13].

Симптоматическое лечение с иммунофитотерапией было проведено 63 больным с морфологически подтвержденным диагнозом РЯ, при прогрессировании заболевания с наличием выраженной экссудации (асцит или плеврит) и невозможностью использования других методов паллиативной помощи. Эти больные ранее получали комбинированное лечение: операция + химиотерапия I, II и последующих линий или химиотерапия + операция + химиотерапия, ком-

плексное лечение (на одном из этапов проводилась дистанционная лучевая терапия). В схемы химиотерапии у всех больных на различных этапах лечения были включены препараты платины (цисплатин и/или карбоплатин), циклофосфан и таксаны (таксол и/или таксотер). Из 63 больных предшествующее внутривенное введение цитостатиков имело место у 12 женщин (19%), причем трем пациенткам проводилось внутривенное, а девяти – внутривенное введение Тио-Тэфа, циклофосфана или препаратов платины. Данное лечение было неэффективным. Группу сравнения составили 17 больных РЯ, которым иммунофитотерапия не проводилась.

Средний возраст пациенток основной группы составил $50,1 \pm 3,1$ года, группы сравнения – $51,5 \pm 3,6$ года. Включенные в исследование больные

страдали различными гистологическими вариантами РЯ, преобладала серозная цистаденокарцинома: в основной группе она встречалась у 69,8 % больных, в контрольной – у 70,6 %.

Ведущим клиническим симптомом прогрессирования заболевания являлся асцит: основная группа – 48 (76,2%), группа сравнения – 11 (64,7%), который влиял не только на состояние и самочувствие больных, но и реально угрожал их жизни. Однако асцит при злокачественных эпителиальных опухолях яичников не всегда характеризует терминальное состояние, хотя и показывает особенность клинического течения опухолевого процесса. У 15 женщин основной группы имел место опухолевый плеврит, причем у 6 (40 %) больных он был двухсторонним, у 8 (53 %) – сочетался с асцитом. В группе сравнения плеврит был у 6 (35,3%) больных. Кроме того, к началу лечения помимо патологических серозитов у пациенток имелись другие проявления прогрессирования опухолевого поражения яичников (табл. 1). Распространенность опухоли на момент начала лечения в основной группе и группе сравнения было одинаковой.

Тяжесть состояния пациенток была оценена по шкале ВОЗ (табл. 2).

Результаты и обсуждение

До начала лечения всем больным проводилось обследование с использованием общепринятых клинических и специальных методов. О динамике накопления жидкости в брюшной полости косвенно судили по объему живота, данным ультразвукового исследования, а в плевральной полости – по данным перкуссии, аускультации и рентгенодиагностики. После клинического обследования больной и цитологического под-

тверждения наличия злокачественных клеток в экссудате под местной анестезией выполнялся лапароцентез или плевральная пункция толстой иглой, эвакуировалось максимально возможное количество жидкости. Оценка эффективности симптоматического лечения с иммунофитотерапией проводилась по данным контроля накопления экссудата (ультразвуковая томография брюшной полости, рентгенография грудной клетки).

На современном этапе нет нормативных документов эффективности лечения асцитов и плевритов, поэтому мы использовали следующие критерии: полная ремиссия – отсутствие выпота в серозной полости более 1 мес; частичная ремиссия – появление жидкости в серозной полости ранее месяца в незначительном, не требующем эвакуации количестве. Отсутствие данных эффектов расценивалось как неудовлетворительный результат. Как правило, эффективность лечения оценивали после 2–3 нед паллиативного лечения, при стойкой экссудации терапию продолжали до 2 курсов иммунотерапии. Через месяц после иммунофитотерапии эффект сохранился у 6 (12,5 %) больных с асцитом и у 4 (26,6 %) – с плевритом (табл. 3). У остальных пациенток отмечалось накопление экссудата в прежнем режиме, хотя состояние их на фоне лечения улучшилось за счет систематической полной эвакуации экссудата.

Эффективность симптоматического лечения с иммунофитотерапией определялась также по оценке общего самочувствия самой больной по анкетам качества жизни – QLQ-C30. Эти анкеты заполнялись больными до и после проводимого лечения. Отмечено улучшение качества жизни у 35,4 % больных с асцитом и у 33,3 % – с плевритом. В группе сравнения улучшение наблюдалось в 2 раза реже ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 3

Эффективность иммунофитотерапии у больных с прогрессированием РЯ

| Эффективность | Асцит (n=48) | Плеврит (n=15) | p |
|--------------------|--------------|----------------|-------|
| Полная ремиссия | 2 (4,2%) | 2 (13,3%) | <0,05 |
| Частичная ремиссия | 4 (8,3%) | 2 (13,3%) | >0,05 |
| Общий эффект | 6 (12,5) | 4 (26,6%) | <0,05 |
| Без эффекта | 42 (87,5) | 11 (73,4%) | >0,05 |

Качество жизни больных сравниваемых групп в процессе лечения

| Состояние | Группы больных | | | | | | | | | | |
|-------------|-----------------|-------|----------------|------|----------------|------------------|------|---------------|------|----------------|----------------|
| | Основная (n=63) | | | | | Сравнения (n=17) | | | | | P ₃ |
| | Асцит (n=48) | | Плеврит (n=15) | | P ₁ | Асцит (n=11) | | Плеврит (n=6) | | P ₂ | |
| | Абс. | % | Абс. | % | | Абс. | % | Абс. | % | | |
| Улучшение | 17 | 35,4 | 5 | 33,3 | <0,05 | 2 | 18,2 | 1 | 16,7 | >0,05 | <0,05 |
| Без перемен | 25 | 52,17 | 7 | 46,7 | <0,05 | 4 | 36,4 | 3 | 50,0 | >0,05 | <0,05 |
| Ухудшение | 6 | 12,5 | 3 | 20,0 | <0,05 | 5 | 45,5 | 2 | 33,3 | >0,05 | <0,05 |

При оценке результатов лечения установлено, что медиана выживаемости больных прогрессирующим РЯ, получавших иммунофитотерапию, составила $18,5 \pm 4,9$ нед. Причины прекращения лечения: прогрессирование заболевания (22 больных) или отсутствие нарастания эффекта после 2-го или 3-го курсов иммунофитотерапии (5 больных). У больных группы сравнения, которым проводилось симптоматическое лечение, наступало дальнейшее прогрессирование заболевания, ухудшение общего состояния, медиана выживаемости составила $3 \pm 4,1$ нед.

Анализ переносимости симптоматической иммунофитотерапии при специфических серозитах у больных РЯ не выявил никаких видов токсичности, которые обычно встречаются при химиотерапевтическом лечении. У 18 пациенток после введения реаферона отмечалась кратковременная гипертермия до $38,5^\circ\text{C}$, максимальной продолжительностью до 4 ч.

Таким образом, проведение симптоматического лечения с иммунофитотерапией оправдано для больных с прогрессированием РЯ после неэффективной химиотерапии, лучевой терапии при наличии выраженной экссудации (асцит или плеврит) и при невозможности использования других методов паллиативной помощи. Через месяц после иммунофитотерапии объективный эффект сохранялся у 12,5 % больных с асцитом и у 26,6 % с плевритом. Медиана выживаемости в основной группе достигла $18,5 \pm 4,9$ нед, тогда как в группе сравнения она составила $3 \pm 4,1$ нед.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1998 году. М., 1999. С. 249.
2. Аксель Е.М., Козаченко В.П., Ушакова Т.И. Статистика злокачественных опухолей яичника // Совр. эксп. и клин. подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников: Сб. статей, приуроченный к ЕШО. Под ред. проф. В.А. Горбуновой. М., 2001. С. 4–9.
3. Блинов Н.Н., Комяков И.П., Лазо В.В. и др. Пути повышения качества жизни онкологических больных: Пособие для врачей, онкологов и науч. работников. СПб., 1996. 18 с.
4. Блюменберг А.Г. Диссеминированные формы рака яичников: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002.
5. Виноградова Т.А., Газев Б.В. Практическая фитотерапия. М.: Олма-Пресс, 1998. 638 с.
6. Горбунова В.А., Бредер В.В. Качество жизни онкологических больных // Материалы IV Ежегодной Рос. онкол. конф. М., 2001. С. 125–127.
7. Грибель Н.В. Противометастатический эффект подорожника, полыни, алоэ, почек березы, бефунгина // Актуал. пробл. фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. Томск, 1984. Т. 1. С. 119–124.
8. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 году. М.: МИА, 2003. С. 8.
9. Корепанов С.В. Лекарственные растения в комплексной терапии местнораспространенного рака молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2003.
10. Ладынина Е.А., Борисов В.И., Богданова Н.В. Траволечение при онкологических заболеваниях // Нетрадицион. методы в онкологии: Тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. онкологов. Ростов н/Д, 1991. С. 35–36.
11. Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н. Оптимизация методов хирургического и лекарственного лечения рака желудка. Барнаул: ОАО «Алтайский полиграфический комбинат», 1996. 182 с.
12. Новиков Г.А., Прохоров Б.М., Нестеренко В.М. Пути повышения качества жизни инкурабельных онкологических больных // Пробл. совр. онкол.: Тез. докл. IV Всерос. съезда онкологов. Ростов н/Д, 1995. С. 78–79.
13. Победаш А.Н., Поветьева Т.Н. Противоопухолевые и психотропные эффекты препаратов аконита байкальского и пиона уклоняющегося // Акт. вопр. клин. медицины. Томск, 1989. С. 29–30.
14. Порханова Н.В. Рецидивы серозного рака яичников (факторы прогноза и диагностика): Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.

15. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая – ценное лекарственное растение. Томск, 1987. 254 с.
16. Тюлядин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии // Практическая онкология. 2000. № 4. С. 32–37.
17. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2003. 264 с.
18. Шарафутдинов М.Г., Новиков Г.А., Модников О.П. Паллиативная помощь и качество жизни // Паллиативная медицина и реабилитация. 2000. №4.
19. Шилов В.В., Лобанок Л.М., Кухарева Л.В. Влияние солодки на продолжительность жизни экспериментальных животных // Весті Акад. наук БССР. Сер. Биол. 1986. № 1. С. 84–86.
20. Якубовская Р.И., Немцова Е.Р., Сергеева Т.В. и др. Поддерживающая терапия в лечении больных с распространенными злокачественными опухолями // Паллиативная медицина и реабилитация. 1998. № 2–3. С. 78.
21. Ovarian Cancer National Alliance // The critical need for research funds. 1999.
22. Partridge B., Barnes M. Epithelial Ovarian Cancer: Prevention, Diagnosis and Treatment // Cancer J. Clin. 1999. № 49. P. 297–320.
23. Ping B. The effects of Chinese drugs for supporting healthy energy and removing blood stasis on postoperative metastasis of gastric carcinoma // J. Tradit. Chin. Med. 1998. Vol. 18, № 1. P. 3–6.

Поступила 31.01.07