

Д. Д. Петрунин¹, С. В. Оковитый², А. В. Косталевская³, С. В. Сучков⁴

ПОДХОДЫ К ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ С РАЗЛИЧНЫМИ ИММУНОФЕНОТИПАМИ

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздравсоцразвития РФ, Москва; ² ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития РФ; ³ ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии»; ⁴ ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ

Базальноклеточный рак (БКР) кожи — злокачественная опухоль кожи, состоящая из базальных клеток многослойного плоского эпителия и характеризующаяся местным деструктивным ростом и чрезвычайно редким метастазированием [1]. БКР среди злокачественных эпителиальных опухолей кожи встречается наиболее часто и составляет от 75 до 95% [14, 23]. При этом в течение последних десятилетий отмечается рост заболеваемости БКР по всему миру [22, 24].

С клинической точки зрения, наиболее серьезную проблему представляют рецидивирующие формы БКР. На данный момент для лечения базальноклеточного рака применяется множество деструктивных методов — хирургическое удаление, криодеструкция, лазерная абляция, ФДТ, близкофокусная лучевая терапия, кюретаж и электрокоагуляция и т.д., однако их эффективность и показатель рецидивирования БКР сильно варьируют; при этом, по данным различных авторов, частота рецидивирования составляет от 1 до 58% [17, 25].

Важнейшую роль в развитии рецидивов БКР и агрессивности опухолевого роста играют опухоль-ассоциированные изменения иммунного гомеостаза, так как они влекут за собой нарушения противоопухолевого иммунного ответа и снижение иммунного надзора за метапластическими изменениями клеток организма-хозяина.

В последние годы проведен ряд исследований, позволивший установить ряд особенностей иммунопатогенеза БКР, а также выделить, описать и дифференцировать три клинико-иммунологических синдрома (КИС), характерных для эволюции БКР:

– синдром опухоль-ассоциированного вторичного иммунодефицита (СОВИД) с выраженными (фенотип I) и умеренными (фенотип II) признаками иммуносупрессии;

– синдром опухоль-ассоциированного вторичного иммунодефицита в сочетании с аутоиммунными нарушениями (СОВИДАН) [26].

Хотелось бы отметить выраженную этапность и преемственность научных исследований, ведущихся в нашей стране по данной проблематике. Так, на первом этапе были изучены особенности иммунопатогенеза БКР *in vitro* и на животных моделях [13], последующие работы пролили свет на особенности цитокинового спектра крови и ассоциируемую с ним динамику в соотношении Th1- и Th2-клеток, корреляцию этих показателей с вариантами течения БКР, а также установить диагностически значимые субпопуляционные маркеры для оценки иммунофенотипа БКР и дифференциальной диагностики высокоагрессивных и прогностически неблагоприятных форм [3, 6]. Наконец, в последних работах установлены патогенетически и клинически значимые взаимосвязи между наследственной и адаптивной ветвями иммунитета при БКР, а также разработаны некоторые подходы к иммунотерапии БКР [5, 11].

Для каждого из синдромов характерны определенные особенности иммунопатологии, причем, если для СОВИД характерны дефекты, охватывающие по широте как наследственные, так и адаптивные ветви иммунитета, то в случае СОВИДАН доминирующим является аутоиммунный синдром, затрагивающий, главным образом, адаптивную ветвь [1, 13] (табл. 1).

Важнейшую роль в иммунопатогенезе БКР играет функционирование системы интерферона (ИФН) как одного из основных механизмов неспецифической противоопухолевой резистентности. Как при СОВИД I, так и при СОВИДАН, наблюдалось снижение сывороточной концентрации интерферонов как первого (ИФН- α), так и второго (ИФН- γ) типа. Более выраженное снижение наблюдалось при иммунофенотипе

Особенности сопровождающих БКР ОАКИС

ОАКИС	Изменения иммунного гомеостаза	Ассоциативность с клиническими формами БКР
СОВИД I	Выраженная супрессия интерферонового статуса, клеточного иммунного ответа (в том числе снижение содержания в сыворотке ИЛ-12 и ИФН 1 и 2 типа, снижение индекса Th1/Th2, супрессия цитотоксичности)	Макронодулярная с агрессивным деструктивным ростом, язвенная, множественные базалиомы, в отдельных случаях — МТР
СОВИД II	Сохраняющиеся признаки супрессии клеточного иммунного ответа и интерферонового статуса, менее выраженные, чем при СОВИД I	Микро- и макронодулярные солитарные базалиомы, обычно без выраженной прогрессии
СОВИДАН	Усиление гуморального иммунного ответа, повышение содержания IgG и IgM, а также ИЛ-4, -5 и -10 в сыворотке на фоне сохраняющейся супрессии клеточного иммунного ответа и интерферонового статуса	Язвенные и множественные нодулярные высокоагрессивные БКР, МТР

СОВИДАН (для ИФН- γ снижение сывороточной концентрации было более чем двукратным). В то же время, у пациентов с СОВИД II значимых отклонений показателей интерферонового статуса не отмечалось. При этом на фоне активного регресса базалиомы уровень ИФН- γ несколько повышен, что говорит о его роли как медиатора опухолевого регресса [2, 12].

Исходя из вышеизложенного, очевидна актуальность методов терапии, направленных на коррекцию наблюдающихся нарушений иммунного гомеостаза, в том числе интерферонового статуса.

Проведенные широкомасштабные плацебо-контролируемые исследования подтвердили высокую эффективность интраочагового введения ИФН- α при лечении БКР [15, 20]. В то же время, имелись сообщения и о неудовлетворительном результате лечения БКР интраочаговым введением ИФН- α [28]. Интересно, что системное введение ИФН- α , в отличие от интраочагового, обладает значительно меньшей эффективностью. Так, в исследовании S. M. Liptmann и соавт. ответ на лечение БКР системным введением ИФН наблюдался только в 50% случаев [21].

Результаты использования ИФН- γ оказались значительно хуже — в низких дозах он был неэффективен, а в высоких его эффективность не превысила 50% [18, 27].

В контексте интерферонотерапии представляет интерес такая группа препаратов, как индукторы эндогенного интерферона. Они представляют собой молекулы, которые, взаимодействуя с определенными рецепторами врожденного иммунитета [так называемые «образраспознающие рецепторы» — pattern recognition receptors (PRR)], приводят к активации различных его эффекторов и повышают продукцию клетками собственных интерферонов. Ответ клеток на имитирующие консервативные чужеродные фрагменты молекулы [так называемые «патоген-ассоциированные молекулярные образы», или pathogen-associated

molecular patterns (PAMP)] в виде усиления продукции интерферона является эволюционно закономерным, так как ИФН — это основная система врожденной противовирусной и противоопухолевой защиты человеческого организма [4, 16]. К плюсам этих препаратов можно отнести нормализацию продукции собственных интерферонов всех типов (к примеру, в человеческом организме интерферон- α имеет свыше 15 подтипов ($\alpha 1$ – $\alpha 22$), отличающихся друг от друга по биологическим эффектам; при этом биологическая активность такой смеси выше, чем у каждого подтипа по отдельности) [19]. Кроме того, при использовании индукторов практически отсутствует риск передозировки и отмечается опосредованная активация других звеньев иммунитета. К минусам индукторов можно отнести отсроченное по времени развитие терапевтического эффекта, снижение ответа клеток на действие индуктора при выраженном и длительно текущем патологическом процессе, а также относительно высокую токсичность некоторых из них (флюорононы) [10].

Имеются сведения об эффективности циклоферона при лечении ряда онкологических заболеваний, в том числе злокачественных опухолей кожи [7, 8]. Однако обращает на себя внимание, что двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ни по одному из российских индукторов не проводилось, поэтому имеющаяся информация не отвечает требованиям доказательной медицины [9].

Целью работы является исследование эффективности применения комбинации из двух иммуномодуляторов (препарат экзогенного ИФН- $\alpha 2b$ генферон и индуктор эндогенного ИФН циклоферон) в составе комплексной терапии больных с БКР.

Материалы и методика

Характеристики пациентов. В исследование было включено 60 пациентов с диагнозом БКР. БКР диагностировался на основании общепринятых методов исследования: физических, инструментальных, лабораторных, включая цито- и гистологические.

Возраст больных варьировал от 21 до 83 лет (средний возраст — 62 года), из них 13 (21,7%) мужчин и 47 (78,3%) женщин. Наиболее характерными клиническими формами БКР были нодулярная и язвенная, наиболее типичной локализацией — кожа лица и волосистой части головы. Распространенность ОАКИС в исследуемой популяции была следующей: СОВИД с выраженными признаками иммуносупрессии (фенотип I) — 34 пациента (56,7%); СОВИД с умеренными признаками иммуносупрессии (фенотип II) — 12 пациентов (20%); СОВИДАН — 8 пациентов (13,3%). У 6 (10%) пациентов признаков иммунопатологии выявлено не было.

Дизайн исследования. Через 1–3 дня после физической деструкции опухоли (методом лазерной хирургии, криодеструкции или любым иным приемлемым по решению лечащего дерматоонколога) всем пациентам была проведена иммунотропная терапия, включающая обкалывание места предшествующей локализации опухоли циклофероном (по 2 мл раствора циклоферона 125 мг/мл) на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й день лечения; одновременно пациенты амбулаторно применяли суппозитории генферон (1 000 000 МЕ) ректально по 2 суппозитория в день (утром и вечером) в течение этих же 10 дней.

До начала иммунотропной терапии (сразу после удаления БКР), на следующий день и через 3 мес после ее завершения у пациентов были взяты образцы сыворотки и плазмы крови для оценки исследуемых параметров иммунного гомеостаза. В дальнейшем наблюдение за пациентами продолжалось в течение длительного срока, не регламентированного рамками протокола [по состоянию на февраль 2011, максимальный срок наблюдения за отдельно взятым пациентом составляет свыше 4 лет (средний период наблюдения — 1,8 года)] для выявления возможных рецидивов БКР.

Исследуемые препараты. Циклоферон (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») — раствор для инъекций 125 мг/мл акридонуксусной кислоты в ампулах по 2 мл. Регистрационный номер Р N001049/03 от 23.12.2005 г. Циклоферон (меглумина акридонацетат) является низкомолекулярным индуктором эндогенного интерферона. По всей видимости, действие данного препарата реализуется через рецепторы врожденного иммунитета (TOLL, NOD и др.), экспрессируемые определенными клеточными популяциями, хотя точных сведений, лигандом каких именно клеточных рецепторов является акридонацетат, в литературе обнаружить не удалось.

Генферон (ЗАО «Биокад») — суппозитории для ректального или вагинального применения. Каждый суппозиторий содержит интерферон человеческого рекомбинантный альфа-2b — 1 000 000 МЕ, таурин — 0,01 г, бензокаин — 0,055 г. Регистрационный номер Р N001812/01-300909 от 15.07.2009 г.

Методы исследования. Содержание Th1- и Th2-клеток в периферической крови анализировалось путем оценки продукции внутриклеточных цитокинов (ИФН- γ в случае Th1-клеток и ИЛ-4 в случае Th2-клеток) в CD4+ лимфоцитах. Выделение, активация, окрашивание мечеными моноклональными антителами и пермеабилзация мононуклеаров периферической крови осуществлялись по стандартной методике. Анализ образцов осуществляли на

проточном цитометре FACSCalibur™ (BD Biosciences, США) с использованием программного обеспечения CellQuest™ (BD Biosciences). Сывороточные концентрации IgG, IgM и IgA подсчитывали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Определение в сыворотке крови аутоантител (аутоАТ) к суммарному коллагену (анти-Col) и антигену В7-Н1, а также антиядерных (АЯА), анти-ДНК и антикератиновых (АКА) аутоАТ определялись методом ИФА (Orgentec, Германия). Количественное определение содержания в составе периферической крови (образцах сывороток крови) цитокинов: а) интерлейкинов ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-12; б) интерферонов ИФН- γ и ИФН- β ; в) фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) проводилось с использованием ИФА-наборов Quantikine® (Research & Diagnostic Systems, Великобритания). Статистическая обработка результатов исследований: полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики медико-биологического профиля. Обработка включала расчет медиан и верхних и нижних квартилей, а также определение достоверности различий (p) с использованием критерия Манна—Уитни для независимых групп и критерия Вилкоксона для зависимых. Для этой цели применяли персональный компьютер с пакетом прикладных программ «Statistica 6.0» или Excel (Microsoft, 2003).

Результаты и обсуждение

Клинические результаты. Проведенная терапия, в целом, хорошо переносилась пациентами. Основным нежелательным эффектом была боль в месте инъекции циклоферона — такие жалобы предъявили 43 пациента из 60; из них 12 охарактеризовали боль, как слабую, 27 — как умеренную и 4 — как сильную. У 3 пациентов образовался инфильтрат в месте введения, который разрешился самопроизвольно в течение нескольких дней; случаев абсцедирования инфильтрата не наблюдалось. У 2 пациентов с СОВИД I, 2 пациентов с СОВИД II и одного с СОВИДАН на фоне иммунотропной терапии отмечался гриппоподобный синдром (повышение температуры до 37,5–39 °С, слабость, головная боль), который легко купировался приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и не потребовал отмены терапии. Данный побочный эффект хорошо описан для системной интерферонотерапии и, видимо, является следствием применения суппозитория генферон. Клинически значимых отклонений показателей клинического и биохимического анализа крови и анализа мочи ни у одного из пациентов не отмечалось.

Эпителлизация раневой поверхности после удаления БКР произошла у всех пациентов в течение 5–14 дней после операции, осложнений не отмечено.

На контрольном визите через 3 мес признаков рецидивирования БКР не отмечено ни у одного пациента, что дает основания говорить о противорецидивном эффекте проведенной иммунотроп-

ной терапии. В дальнейшем наблюдение за пациентами было продолжено; по состоянию на февраль 2011 г., максимальный срок наблюдения за отдельно взятым пациентом составлял свыше 4 лет (средний период наблюдения — 1,8 года). В течение этого срока ни у одного из находящихся под наблюдением пациентов рецидивов БКР не наблюдалось.

Результаты иммунологического исследования. Динамика показателей Т-клеточного иммунного ответа отражена в табл. 2.

У пациентов со всеми иммунофенотипами исходно наблюдалось снижение индекса Th1/Th2 разной степени выраженности, при этом при СОВИД I и II оно происходило исключительно за счет сокращения размеров субпопуляции Th1-лимфоцитов, тогда как при СОВИДАН отмечены признаки более глубокой дисрегуляции Т-клеточного звена иммунитета, проявляющиеся одновременным и двунаправленным процессом — сокращением размеров субпопуляции Th1-лимфоцитов и обогащением пула Th2-лимфоцитов.

После иммуностропной терапии и через 3 мес после ее завершения у всех пациентов отмечалась выраженная устойчивая тенденция к увеличению количества Th1-клеток и повышению индекса Th1/Th2, при этом у пациентов с СОВИДАН происходило также снижение количества Th2-клеток. Указанные параметры приближались к показателям, наблюдавшимся ранее у здоровых доноров [19].

Полученный результат объясняется влиянием ИФН-α, как системно вводимого экзогенно (ректальные суппозитории генферон), так и продуцирующегося собственными клетками *in situ* под влиянием индуктора (циклоферон). Описанные выше биологические эффекты интерферона влекут за собой активацию клеточного звена иммунитета, позволяют устранить дисбаланс Th1/Th2, а также могут вызвать супрессию гуморальных механизмов, избыточная активация которых на фоне опухолевой прогрессии нежелательна. Последняя наблюдалась в группе пациентов с иммунофенотипом СОВИДАН, у которых изначально было повышено количество Th2, говорящее о глубоком дисбалансе Т-клеточного иммунного ответа. На фоне проведенной иммуностропной терапии была отмечена стойкая и значимая нормализация данного показателя. Динамика сывороточных концентраций IgG, IgM, IgA и аутоантител на фоне иммуностропной терапии приводится в табл. 3.

Исходно, у пациентов с СОВИД I и II не отмечалось существенных изменений параметров гуморального иммунного ответа, не считая снижения содержания IgG в сыворотке крови пациентов с СОВИД I. Для пациентов с СОВИДАН было характерно повышение сывороточных титров иммуноглобулинов IgG-, IgM- и IgA-изотипов с формированием в ряде случаев ЦИК. Кроме того, отмечалось появление у 5 из 8 больных аутоантител к антигенам широкой межорганной и межтканевой специфичности (анти-ДНК аутоантитела) и тканеспецифическим антигенным маркерам (анти-*Col* аутоантитела и АКА), ассоциируемых с появлением в крови традиционных маркеров аутоиммунного воспаления, в том числе и специфического (анти-В7-Н1 аутоантитела) характера.

После проведенной иммунотерапии содержание IgG в сыворотке больных с иммунофенотипом СОВИД I возросло до нормальных значений; достигнутый результат сохранялся и через 3 мес после проведенной терапии. Непосредственно по завершении иммуностропной терапии заметной динамики содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов с СОВИДАН не наблюдалось, аутоантитела по-прежнему определялись; однако через 3 мес было констатировано снижение концентрации всех трех изотипов иммуноглобулинов до значений физиологической нормы. Аутоантитела через 3 мес не были обнаружены в крови 4 из 5 пациентов, у которых они определялись исходно.

Таблица 2

Показатели Т-клеточного иммунитета у пациентов с различными иммунофенотипами БКР на фоне иммунотерапии

Показатель	Значение у клинически здоровых доноров (35)			СОВИД I (n=34)			СОВИД II (n=12)			СОВИДАН (n=8)		
	До лечения	После лечения	Через 3 мес	До лечения	После лечения	Через 3 мес	До лечения	После лечения	Через 3 мес	До лечения	После лечения	Через 3 мес
Th1-клетки (γ-ИФН ⁺ CD4 ⁺), %	↓2,0±1,2	3,8±1,4*	4,0±1,3*	↓3,2±1,1	4,1±1,1	4,3±1,1	↓2,6±1,1	3,6±1,2	4,0±1,2	↓2,6±1,1	3,6±1,2	4,0±1,2
Th2-клетки (ИЛ-4 ⁺ CD4 ⁺), %	5,2±1,9	5,0±1,9	5,1±1,9	5,3±1,2	5,1±1,2	5,2±1,2	17,3±1,9	4,9±1,9*	5,2±1,9	17,3±1,9	4,9±1,9*	5,2±1,9
Th1/Th2 индекс	↓0,44±0,20	0,76±0,20*	0,78±0,20*	↓0,62±0,25	0,80±0,25	0,82±0,25	↓0,35±0,16	0,73±0,16*	0,77±0,16*	↓0,35±0,16	0,73±0,16*	0,77±0,16*

* p<0,05 по сравнению с исходным.

Сывороточные концентрации IgG, IgM, IgA у пациентов с различными иммунофенотипами БКР на фоне иммунотерапии

Показатель	Значение нормы	СОВИД I (n=34)			СОВИД II (n=12)			СОВИДАН (n=8)		
		До лечения	После лечения	Через 3 мес	До лечения	После лечения	Через 3 мес	До лечения	После лечения	Через 3 мес
IgG, мг/мл	7,0–16,0	↓6,4±2,1	9,7±3,4*	10,2±3,6*	10,8±2,9	10,2±5,5	11,0±13,7	↑18,1±5,7	↑17,3±5,8	11,4±2,5*
IgM, мг/мл	0,4–3	1,1±1,8	1,7±1,0	1,8±2,2	1,5±4,0	1,7±3,1	1,9±2,4	↑3,3±0,9	3,4±1,6	1,4±2,2
IgA, мг/мл	0,7–4	2,5±1,2	2,4±1,4	3,0±1,3	1,9±1,1	2,1±1,7	2,0±1,8	↑4,6±1,1	4,7±1,4	3,0±1,2

* p<0,05 по сравнению с исходным.

Нормализация показателей гуморального иммунитета под влиянием иммуностропной терапии является, в первую очередь, следствием активации под действием ИФН-α клеточного звена, в частности, Th1-лимфоцитов с усилением продукции ИФН-γ. Последний подавляет дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th2, препятствует активации и дифференцировке В-лимфоцитов и, таким образом, способствует нормализации исходно повышенного уровня иммуноглобулинов в сыворотке. Причина, по которой нормализация сывороточной концентрации антител у пациентов с СОВИДАН произошла не сразу после иммуностропной терапии, а наблюдалась только при контрольном исследовании через 3 мес, заключается в периоде их полувыведения. Так, для IgG_{1,2,4} он составляет 20–23 дня, IgG₃ — 7 дней, IgA — 6 дней и IgM — 5 дней. Таким образом, к моменту окончания лечения в сыворотке пациентов еще определялся пул антител, наработанный ранее. Динамика содержания цитокинов в периферической крови приводится в табл. 4.

Полученные данные свидетельствуют, что исходный уровень ИФН-α в сыворотке был снижен у пациентов со всеми тремя иммунофенотипами БКР, при этом наиболее выраженное снижение — примерно в 3,5 раза — отмечалось у больных с СОВИДАН. В то же время, уровень ИФН-γ был исходно снижен только в группе пациентов с СОВИД I. Объяснить, почему у 5 пациентов с СОВИДАН уровень данного ключевого для клеточного иммунного ответа цитокина был приближен к нормальным значениям, сложно — в предыдущих исследованиях обычно наблюдалось его снижение. На фоне иммуностропной терапии наблюдалось восстановление сывороточной концентрации ИФН-α до значений, соответствующих норме или несколько превышающих таковую. В группе пациентов с СОВИД I также наблюдалось восстановление содержания ИФН-γ до нормальных значений. Указанные тенденции были стойкими — через 3 мес интерфероновый статус

находился в пределах нормы у пациентов со всеми тремя иммунофенотипами.

Исходный уровень ИЛ-2 был в пределах нормальных значений при СОВИДАН и СОВИД II, тогда как при СОВИД I существенно снижен. На фоне иммуностропной терапии и через 3 мес после ее завершения произошла нормализация уровня ИЛ-2 в сыворотке пациентов с СОВИД I, тогда как у пациентов с другими иммунофенотипами он не претерпел заметной динамики. Исходный уровень ИЛ-4, ключевого для гуморального иммунного ответа цитокина, был ожидаемо исходно повышен в группе пациентов с СОВИДАН, тогда как у пациентов с СОВИД I и II был близок к нормальным значениям. На фоне иммуностропной терапии и через 3 мес после ее завершения отмечалось снижение содержания ИЛ-4 в сыворотке пациентов с СОВИДАН. Исходный уровень ИЛ-12, в свою очередь являющегося ключевым цитокином для клеточного, в том числе противоопухолевого иммунного ответа, был значительно снижен у пациентов с СОВИД I и СОВИДАН, тогда как у пациентов с СОВИД II был близок к норме. Проведенная иммуностропная терапия привела к его выраженной и стойкой нормализации в первых двух указанных группах, что говорит о восстановлении нормальных показателей клеточного иммунного ответа.

Исходный уровень ФНО-α был также значительно снижен в группах пациентов с СОВИД I и СОВИДАН (в последней — более чем в 3 раза) и находился в пределах нормальных значений в группе с СОВИД II. Проведенное лечение также повлекло его стойкую нормализацию.

Таким образом, можно констатировать, что проведенная иммуностропная терапия привела к коррекции наблюдающихся при сопровождающих БКР ОАКИС нарушений иммунного гомеостаза. Наблюдаемые изменения цитокинового профиля говорят об активации клеточного звена и амплификации противоопухолевого иммунного ответа, тогда как супрессия патологически усиленного при СОВИДАН гуморального ответа указывает

на устранение наблюдаемого при данном иммунофенотипе иммунного дисбаланса, способствующего агрессивному течению опухолевого процесса.

Таблица 4

Заключение

Проведенная комбинированная иммуностропная терапия, включающая применение системного экзогенного ИФН-α и местное введение индуктора эндогенного ИФН, продемонстрировала выраженное корригирующее влияние на ключевые для противоопухолевого иммунного ответа параметры иммунного гомеостаза. Исходя из отмечавшегося при последующем наблюдении (максимальная продолжительность для отдельно взятого пациента — 4 года) отсутствия случаев рецидивирования БКР, можно утверждать, что иммуномодулирующая терапия повышает общую эффективность лечения БКР и улучшает прогноз в отношении показателя рецидивирования.

До сих пор в качестве иммунотерапии препаратами ИФН применялось либо обкалывание опухоли интерфероном, либо системное применение индукторов. В первом случае системный эффект, необходимый для нормализации иммунного статуса и устранения проявлений ассоциированного с БКР клинко-иммунологического синдрома, не достигался, что не позволяло мобилизовать ресурсы клеточного звена иммунитета; при системном же применении индуктора отсутствовала возможность создания высоких концентраций ИФН непосредственно в опухолевом очаге, что необходимо для реализации прямого противоопухолевого эффекта интерферона и его активирующего влияния на дендритные клетки, естественные клетки-киллеры и прочие эффекторы, за счет которых достигается эффективная элиминация опухолевых клеток. Примененная в данном исследовании комбинированная схема иммуностропной терапии позволяет преодолеть эти проблемы, поскольку локальная концентрация ИФН, активное состояние клеточного звена непосредственно в области, где находится/находился опухолевый очаг, и, связанная с этим тенденция к восстановлению физиологических взаимоотношений между наследственной и адаптивной ветвями иммунитета, эффективно и длительно поддерживаются за счет фокального применения индуктора ИФН (циклоферона), тогда как системная концентрация ИФН поддерживается за счет введения экзогенного интерферона (генферон), который обладает высокой абсорбционной способностью в системный кровоток со слизистой оболочки прямой кишки и при этом, за счет того, что активное вещество по нижним и средним ректальным венам попадает непосредственно в v. cava inferior, удается избежать его преждевременной инактивации в печени.

Не изучавшееся ранее совместное применение системного экзогенного ИФН-α и местного введения индуктора эндогенного ИФН показало эффективность и целесообразность применения подобных схем, в особенности у пациентов с иммунофенотипами БКР, сопровождающимися тяжелыми нарушениями иммунного гомеостаза, такими как СОВИД I и СОВИДАН. Возможность самопроизвольной нормализа-

Динамика цитокинового спектра периферической крови у пациентов с различными иммунофенотипами БКР на фоне иммунотерапии

Показатель	Значение у клинически здоровых доноров (35)	СОВИД I (n=34)			СОВИД II (n=12)			СОВИДАН (n=8)		
		До лечения	После лечения	Через 3 мес	До лечения	После лечения	Через 3 мес	До лечения	После лечения	Через 3 мес
ИФН-γ (базальный в сыворотке), пг/мл	52,0±12,3	↓28,3±10,5	59,3±14,2*	51,7±13,6*	51,2±26,4	61,2±15,5	50,3±13,2	45,1±28,7	49,1±10,8	51,4±12,5
ИФН-α (базальный в сыворотке), пг/мл	28,6±7,7	↓19,4±3,1	34,2±4,3*	26,7±3,8	↓17,2±5,7	32,7±3,1*	28,3±4,4*	↓8,3±2,5	37,1±6,1*	31,4±3,2*
ИЛ-2 (базальный в сыворотке), пг/мл	<0,20	↓0,09±0,03	0,16±0,04*	0,18±0,03*	0,18±0,06	0,20±0,4	0,17±0,06	0,21±0,05	0,20±0,02	0,20±0,03
ИЛ-4 (базальный в сыворотке), пг/мл	144,6±25,1	126,4±30,8	125,7±31,0	128,5±29,2	135,1±45,0	140,7±39,1	139,3±42,4	↑172,3±7,3	165,1±6,1	156,4±7,2
ИЛ-12 (базальный в сыворотке), пг/мл	54,4±11,3	↓37,4±6,8	62,4±10,20*	58,7±9,3*	52,1±10,7	58,80±12,2	56,6±10,2	↓22,1±13,8	50,7±11,3*	54,5±10,1*
ФНО-α (базальный в сыворотке), пг/мл	56,4±28,8	↓38,1±6,2	71,3±8,2*	57,9±7,5*	51,4±10,2	61,3±11,4	50,8±10,9	↓21,1±6,2	54,7±9,5*	53,1±8,7*

* p<0,05 по сравнению с исходным.

ции извращенного иммунного ответа при данных иммунофенотипах представляется маловероятной, при этом несостоятельность противоопухолевого иммунитета влечет повышение агрессивности опухолевого процесса и увеличение риска рецидивирования опухоли после ее удаления. В связи с этим пациентам с БКР данных иммунофенотипов необходима иммунокорректирующая терапия, одна из эффективных схем которой была изучена в данном исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

- Алентьева С. Ю., Дорофеев А. Е., Кузякина Л. В. и соавт. Характер ассоциативных взаимосвязей между наследственной и адаптивной ветвями иммунитета и клинико-патогенетическими особенностями течения базальноклеточного рака кожи // Мол. мед.—2006.—Т. 4.—С. 6–9.
- Гармонов А. А. Некоторые аспекты патогенеза базальноклеточного рака кожи и его лечение с помощью радиохирургии и иммунокоррекции интерфероном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 2002.—С. 19.
- Дорофеев А. Е. Особенности субпопуляционного спектра клеток периферической крови при базальноклеточном и метатипическом раке кожи: патогенетическая клиническая оценка: Дис. ... канд. мед. наук.—М., 2006.
- Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств).—М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.—С. 10–34.
- Косталевская А. В. Роль наследственной и адаптивной ветвей иммунитета в развитии картины базальноклеточного рака кожи: современная модель патогенеза базалиомы и ее клиническая оценка: Дис. ... канд. мед. наук.—М., 2010.
- Кузякина Л. В. Особенности цитокинового спектра периферической крови при базальноклеточном и метатипическом раке кожи: патогенетическая и клиническая оценка: Дис. ... канд. мед. наук.—М., 2006.
- Мезенцева М. В., Наровлянский А. Н., Чистов В. Б. и др. Послеоперационная иммунотерапия с применением циклоферона при меланоме кожи с метастазами в лимфоузлы // Циклоферон в клинической онкологии (реферативный сборник).—СПб., 2009.—С. 46–51.
- Молочков В. А., Чернова В. А., Молочков А. В. и др. Иммуносупрессивный тип саркомы Капоши. Особенности клиники и лечения // Иммунопатология, аллергол., инфектол.—2002.—Т. 3.—С. 75–82.
- Новиков Д. К., Сергеев Ю. В., Новикова В. И. Характеристика иммунофармакотерапевтических препаратов // Иммунопатол., аллергол., инфектол.—2002.—Т. 4.—С. 7–27.
- Петрунин Д. Д. Врожденное звено иммунитета при урогенитальной патологии: особенности иммунопатогенеза и подходы к фармакологической коррекции. Обзор литературы // Эффективная фармакотерапия в урологии.—2009.—№ 3.—С. 30–37.
- Петрунин Д. Д. Новые подходы к иммунотерапии базальноклеточного рака кожи: Дис. ... канд. мед. наук.—М., 2011.
- Петрунин Д. Д., Дорофеев А. Е., Кузякина Л. В. и др. Иммунотерапия базальноклеточного и метатипического рака кожи: патогенетическое обоснование и клиническая эффективность // Клини. дерм. и вен.—2007.—№ 3.—С. 8–14.
- Снарская Е. С. Иммунологические аспекты патогенеза, дифференциальной диагностики и иммунотерапия язвенной разновидности базальноклеточного и метатипического рака кожи: Дис. ... д-ра мед. наук.—М., 2005.—48 с.
- Хлебникова А. Н., Казанцева И. А. Гистологические варианты базальноклеточного рака кожи // Рос. журн. кож. и венер. болезней.—2000.—№ 2.—С. 4–8.
- Cornell R. C., Greenway H. T., Tucker S. B., Edwards L. et al. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma // J. Amer. Acad. Dermatol.—1990.—Vol. 23.—P. 694–700.
- De Clercq E. Interferon and its inducers — a never-ending story: «old» and «new» data in a new perspective // J. Infect Dis.—2006.—Vol. 194 (Suppl. 1).—P. S19–26.
- Dubin N., Kopf A. W. Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas // Arch Dermatol.—1983.—Vol. 119.—P. 373–377.
- Edwards L., Whiting D., Rogers D. et al. The effect of intralesional interferon gamma on basal cell carcinomas // J. Amer. Acad. Dermatol.—1990.—Vol. 22.—P. 496–500.
- Foster G. R., Rodrigues O., Ghouze F. et al. Different relative activities of human cell-derived interferon-alpha subtypes: IFN-alpha 8 has very high antiviral potency // J. Int. Cytokine Res.—1996.—Vol. 16.—P. 1027–1033.
- Ikić D., Padovan I., Pipić N. et al. Basal cell carcinoma treated with interferon // Int. J. Dermatol.—1991.—Vol. 30.—P. 734–737.
- Lippman S. M., Shimm D. S., Meyskens F. L. Jr. Non-surgical treatments for skin cancer: retinoids and alpha-interferon // J. Dermatol. Surg. Oncol.—1988.—Vol. 14.—P. 862–869.
- Marks R., Jolley D., Dorevitch A., Selwood T. The incidence of non-melanocytic skin cancers in an Australian population: results of a five year prospective study // Med. J.—1989.—Vol. 150.—P. 475–478.
- Preston D. S., Stern R. S. Non-melanoma cancer of the skin // New Eng. J. Med. 1992.—Vol. 327.—P. 1649–1662.
- Serrano H., Scotto J., Shornick G. et al. Incidence of non-melanoma skin cancer in New Hampshire and Vermont // J. Amer. Acad. Dermatol.—1991.—Vol. 24.—P. 574–579.
- Smith S. P., Grande D. J. Basal cell carcinoma recurring after radiotherapy: a unique difficult treatment subclass of recurrent basal cell carcinoma // J. Dermatol. Surg. Oncol.—1991.—Vol. 17.—P. 26–30.
- Suchkov S. V., Petrunin D. D., Kostaljevskaya A. V. et al. Cancer-associated immune-mediated syndromes: Pathogenic values and clinical implementation // Biomed. pharmacother.—2007.—Vol. 61.—P. 323–337.

ЦИКЛОФЕРОН®



- Первый российский низкомолекулярный индуктор интерферона
- Безопасность, надежность и доказанная эффективность
- Производится в соответствии с международным стандартом качества GMP

Самый быстрый индуктор интерферона

Корректор естественного иммунитета
Широкий спектр противовирусного действия

Форма выпуска:

раствор для инъекций
125 мг/мл в ампулах по 2 мл №5;
таблетки по 150 мг, покрытые
кислородостойкой оболочкой, № 10 (10)
линимент 5% тубы по 5 мл и 30 мл

Показания к применению:

Таблетки

(Рег. № 001048/02):
вирусные инфекции
(грипп, ОРЗ, герпес),
кишечные инфекции,
нейроинфекции

Инъекции

(Рег. № 001048/03):
вирусные инфекции,
заболевания, передаваемые
половым путем, кишечные
инфекции, нейроинфекции

Линимент

(Рег. № 001048/01):
вагиниты, пародониты,
перитониская инфекция
кожи и слизистых оболочек

Противопоказания:

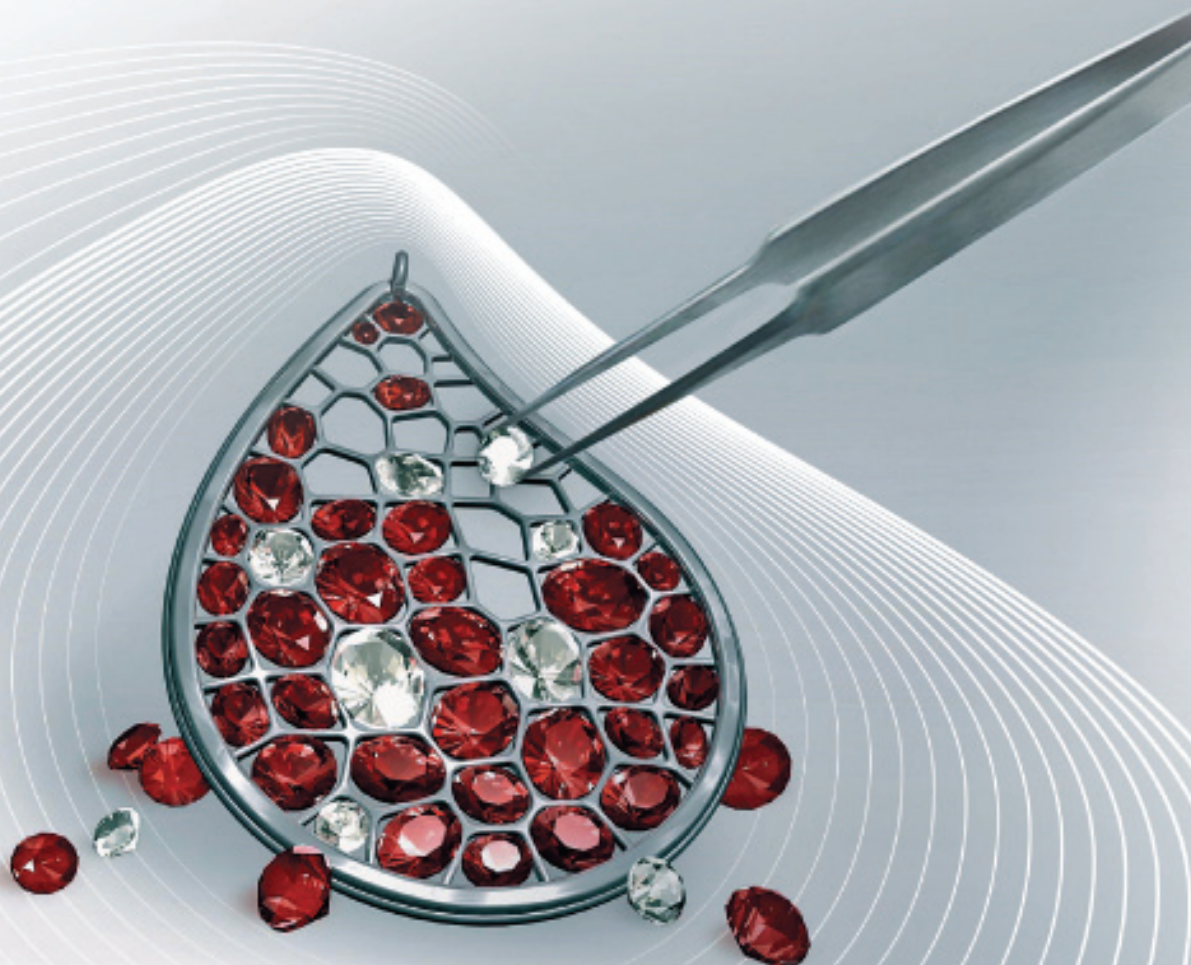
беременность, период лактации,
повышенная чувствительность к
компонентам препарата,
детский возраст до 4-х лет,
декомпенсированный цирроз печени

мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ

ПОЛИСАН

191178, Россия, Санкт-Петербург,
Лавровский пр. 2, 112,
Тел: +7 (812) 716-32-25
E-mail: marketing@polisan.ru

Дикарбамин®



Дикарбамин® — единственный миелопротектор
для пациентов, получающих химиотерапию



- Уменьшение риска развития фебрильной нейтропении у пациентов, получающих химиотерапию
- Повышение эффективности химиотерапии (в запланированном объеме) в установленные сроки
- Высокий профиль безопасности препарата



ОАО «Валента Фарм». 119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 933-60-80, 933-12-68. Факс: (495) 933-60-81
e-mail: moscowoffice@valentapharm.com, www.valentapharm.com

www.dikarbamin.ru

27. Tank B., Habets J. M., Naafs B. et al. Intralesional treatment of basal cell carcinoma with low-dose recombinant interferon gamma // *J. Amer. Acad. Dermatol.*—1989.—Vol. 21.—P. 734–735.
28. Wickramasinghe L., Hindson T. C., Wacks H. Treatment of neoplastic skin lesions with intralesional interferon // *J. Amer. Acad. Dermatol.*—1989.—Vol. 20.—P. 71–74.

Поступила в редакцию 27.02.2012 г.

*D. D. Petrunin¹, S. V. Okovityi², A. V. Kostalevskaya³,
S. V. Suchkov⁴*

**APPROACHES TO IMMUNOTHERAPY IN DIFFERENT
IMMUNOPHENOTYPES OF CUTANEOUS BASAL CELL
CARCINOMA**

¹ The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov; ² Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy; ³ State Budgetary Institution of Public Health «Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology

and Cosmetology»; ⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

The combination of two immunomodulating agents (genferon derived from exogenous IFN- α 2b and cycloferon, endogenous IFN inductor) was added to the complex therapy of 60 patients with different cutaneous basal cell carcinoma (CBCC) immunophenotypes. All patients underwent tumor resection, 1–3 days after surgery the patients received immunotropic therapy by focal cycloferon injections (2 ml of 12.5% solution) on days 1, 2, 4, 6, 8 and 10 post-operation with simultaneous genferon therapy via suppositories (1 000 000 ME) twice a day for 10 days. The therapy was well-tolerated. Essential parameters of immune homeostasis were evaluated before and 3 months after immunotropic therapy. During further observation (for a mean period of 1.8 years) none of the patients displayed any signs of CBCC relapse. The immunological studies results give evidence for correction of immune disturbances characteristic for CBCC patients. This data confirm the effectiveness of immunotropic therapy for relapse prevention and immune disorders correction and allow recommending it for CBCC patients with high relapse risk.