

УДК 616.5-006.5

КОМБИНИРОВАННАЯ ОМЕЛОТЕРАПИЯ РАКА КОЖИ

В. П. ЛАПТЕВ, И. С. РОЛИК,
Т. М. ИБРАГИМОВ,
Е. Н. СКРИПКИН

Биотерапия рака как научное направление сформировалась более 100 лет назад. Ее эффективность не только в сохранении иммунитета больных раком на фоне стандартной противоопухолевой терапии, но и в онкологии не вызывает сомнений. Комбинированное использование двух биотерапевтических методов (фотодинамической терапии и омелотерапии) позволяет добиться гарантированного излечения некоторых разновидностей рака кожи. В последующем с противорецидивной целью на этапе ремиссии необходимо использование этой комбинации на протяжении не менее 3 лет на фоне мониторинга состояния пациента.

Ключевые слова: биотерапия, омелотерапия, фотодинамическая терапия, рак кожи.

Клиническая онкология базируется на трех китах: оперативное лечение, радио- и химиотерапия. Это травматичные и токсичные для организма методы лечения, направленные на устранение местных проявлений онкологического заболевания. Однако никакие методы инструментального и лабораторного обследования (УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ-КТ, онкомаркеры и др.) не позволяют выявить очаги злокачественности менее 1 мм, где уже может насчитываться около 100 миллионов злокачественных клеток.

Экспериментально показано, что наиболее агрессивные злокачественные клетки с высоким метастатическим индексом способны к метастазированию при массе 40–50 тысяч клеток [12]. Отсюда следует, что в настоящее время достаточно эффективного мониторинга развития онкологического заболевания нет. Проблема метастазирования во многом зависит от состояния организма в целом и его способности контролировать появление новых клонов злокачественных клеток. По этой причине не оправдано применение химиотерапии с целью профилактики развития метастазов, т.к. нет субстрата, на который бы действовали токсичные химические препараты, а спящие и стволовые опухолевые клетки в этот период не чувстви-

COMBINED MISTLETOE
THERAPY SKIN CANCERV. P. LAPTEV, I. S. ROLIK,
T. M. IBRAGIMOV, E. N. SKRIPKIN

Cancer biotherapy as a scientific discipline was formed over 100 years ago. Its efficiency is not only in the preservation of immunity to cancer patients with standard antineoplastic therapy, but also in oncology in the treatment of cancer is not in doubt.

The combined use of 2 biotherapeutic techniques (photodynamic therapy and mistletoe therapy) allows for a guaranteed cure some types of skin cancer.

Subsequently, with the aim of anti-at the stage of remission requires the use of this combination for at least 3 years in the background monitoring patient state.

KEYWORDS: *biotherapy, mistletoe therapy, photodynamic therapy, skin cancer.*

тельны к ядам. Поэтому единственной мишенью для химиотерапевтической атаки становятся нормальные делящиеся клетки крови и слизистых всех видов тканей. На этом фоне нетоксичные таргетные биопрепараты выигрывают по всем позициям, а именно избирательностью поражения злокачественных клеток и не токсичностью в отношении нормальных тканей и органов [5].

ОМЕЛОТЕРАПИЯ

Экстракты омелы белой *Viscum album* (Хеликсор) являются одними из базисных препаратов в лечении онкологических заболеваний и предраковых состояний. Действие Хеликсора на гуморальное звено иммунитета выражается в увеличении синтеза цитокинов, активации клеточного иммунитета, влияя на функциональную активность НК-клеток, Т-лимфоцитов и моноцитарно-макрофагальное звено. Кроме того, Хеликсор стимулирует метаболическую активность организма, о чем свидетельствует повышение температуры после введения препарата. Эту особенность можно расценивать, как прогностический тест при тяжелых формах онкологических заболеваний: чем ниже доза препарата, на которую реагирует темпера-

тура, тем выше реактивность организма и возможность получения положительного терапевтического эффекта [6, 7, 13].

Парентеральное введение Хеликсора возможно в трех вариантах:

- подкожное дробное;
- внутривенное капельное;
- внутривенное струйное.

Подкожное введение Хеликсора является базисным методом омелотерапии рака. Технически оно осуществляется аналогично с введением инсулина, но путем разделения содержимого шприца на 3–4 части в разные точки. Возможно введение препарата в наружную поверхность бедра и плеча, в зону сосцевидного отростка, живот, пахово-подвздошную область, спину, воротниковую зону, надлобковую область и зоны молочных желез. Инъекции необходимо проводить в зонах, близких к патологическому процессу.

Подкожное введение начинают с минимальной дозировки 0,01 мг и при отсутствии выраженной гиперэргической и местной реакции (папула более 1 см) пошагово повышают дозу препарата [7].

Внутривенно-капельное введение Хеликсора проводится при тяжелых формах онкологических заболеваний параллельно с подкожными инъекциями. После определения эффективной подкожной дозировки препарата с выраженной местной и общей реакцией высокие дозы Хеликсора, начиная со 100 мг, вводят внутривенно капельно в разведении 1:10. Механизмы действия препарата при подкожном и внутривенном введении разные. При подкожном максимальный эффект достигается стимуляцией дендритных макрофагов, тогда как при внутривенном введении происходит активация центрального полиморфного звена иммунитета (моноциты, Т-лимфоциты, НК-клетки). Такое сочетанное подкожное и внутривенное введение препарата обеспечивает максимальный терапевтический эффект противоопухолевой иммунной атаки [5, 6, 9].

Внутривенное введение Хеликсора используется после дренирования плевральной или брюшной полости при клеточных плевритах и асцитах любой онкологической природы для предотвращения рецидива этих осложнений роста злокачественных опухолей. Препарат нужно развести в объеме 1:10 в физиологическом растворе в дозировке от 100 мг до 300 мг. Возможно сочетание терапии Хеликсором с ЛАК-терапией и введением Ронколейкина [9, 11].

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) основана на парентеральном применении фотоактивных препаратов (фотосенсибилизаторов) с последующей активацией лазерным излучением в полосе поглощения этих препаратов. В результате такой активации препараты погло-

щают фотоны и переходят в возбужденное триплетное состояние. Далее импульс передается на окружающую диссоциированную воду (Н-ОН), в результате чего появляется синглетный кислород, который провоцирует перекисное окисление липидов в клетках и повреждение внутриклеточных мембран [1–3].

Препаратом для ФДТ является фотосенсибилизатор Радахлорин российского производства, активной компонентой которого служит фотосинтетическая часть синезеленой водоросли спирулины – Хлорин-е6. По химической структуре это полный аналог гематопорфиринов. Эти структуры необходимы в процессе деления злокачественных клеток и встраиваются в них, тогда как нормальные интерфазные клетки не потребляют препарат. Таким образом происходит избирательное накопление Радахлорина в опухолевых клетках. Положительной особенностью Радахлорина является быстрое выведение его из организма через печень в кишечник. Даже при внутривенном введении больших доз этого препарата (1 мг/кг) уже через сутки мы наблюдаем лишь следы его в крови, тогда как включенный в клеточные структуры он задерживается надолго в патологической зоне.

Это свойство позволяет использовать накопительный эффект препарата в зоне лазерной активации для получения максимальной терапевтической реакции, которая выражается в виде некроза злокачественных клеток, а при минимальной фотохимической реакции манифестировать эти клетки для иммунной системы. Таким образом осуществляется прямое и опосредованное воздействие на опухоль.

В зависимости от чувствительности опухолей и способности накапливать фотосенсибилизатор курс ФДТ может быть разбит от однократного воздействия до 12–15 процедур. При введении высоких доз препарата (1 мг/кг веса) с лазерной активацией от 150 до 300 Дж/см следует ожидать некротическую реакцию в опухоли уже через 1,5 часа после процедуры. Нередко такое активное воздействие на ткани сопровождается выраженным отеком и болевым синдромом и необходимостью применения сильных анальгетиков, вплоть до наркотических [4, 8].

В амбулаторных условиях оправдано дробное введение препарата с целью накопления его в клетках от процедуры к процедуре и лазерной активацией не выше 200 Дж/см. Такая тактика позволяет избежать многих побочных реакций ФДТ и вызвать патоморфоз в опухолевом образовании. В результате происходит замещение активной опухолевой ткани на неактивную. Используя флуоресцентную диагностику для мониторинга лечебного процесса можно качественно отследить это замещение (рис. 1), т.к. неактивная ткань не будет накапливать препарат в патологической зоне (рис. 2).

Следует отметить, что лазерная активация свободного препарата в русле крови приводит к выражен-

ному иммуномодулирующему эффекту, в частности противоопухолевого звена иммунитета (моноциты, Т-лимфоциты, НК-клетки) и повышает количество тромбоцитов. Это свойство полезно использовать в сочетании в курсах ПХТ, где включены препараты цис-платины, токсическое действие которых направлено в первую очередь на тромбоцитарное звено.

ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОМЕЛОТЕРАПИИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ КОЖИ

Исходя из того, что главная проблема злокачественной онкологии в метастазировании и рецидивировании роста опухолей, необходимо воздействовать как локально на опухоль, так и на организм в целом. Отмечено, что среди пациентов с онкологическими заболеваниями у многих из анамнеза отмечены гипотермические, гипотонические и фоновые депрессивные состояния организма. Иными словами это гипометаболический режим работы организма.

Применение Хеликсора переводит метаболизм организма на более высокий уровень, при котором иммунный противоопухолевый надзор становится более эффективным. А длительность подкожного введения этого препарата закрепляет этот общеорганный эффект.

ФДТ, используемая в курсовом варианте с сублетальным воздействием на опухолевые клетки, манифестирует процесс для иммуноцитов, позволяя их распознавать не только по антигенному составу мембраны, но и фенотипически. Это подтверждается подавлением роста метастазов в отдаленные органы, которые не подвергались прямой лазерной активации. Такую опосредованную противоопухолевую реакцию

можно рассматривать как не менее ценную в лечебном процессе, чем прямое подавление основной опухоли. Сочетание разных по механизму противоопухолевого действия препаратов и методик не противоречит друг другу, а обладают синергизмом [3].

Разработанная нами схема комбинированной омеелотерапии и ФДТ включает:

1. Пошаговое подкожное введение Хеликсора, начиная с минимальной дозировки (0,01 мг) до ответной местной реакции (папулы) и повышения температуры до субфебрильной.
2. Подключение внутривенных капельных вливаний Хеликсора в разведении 1:10 на физиологическом растворе, начиная со 100 мг.
3. Одновременно с Хеликсором проводится курс ФДТ с внутривенным введением Радахлорина в дозе препарата, вызывающей местную отечную реакцию без некроза нормальных тканей. Доза определяется индивидуально с учетом чувствительности к препарату, начиная с минимальной.
4. Мониторинг проводится с помощью Флуоресцентной диагностики, УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, сцинтиграфии и онкомаркерам.

БОЛЕЗНЬ БОУЭНА

Болезнь Боуэна (внутриэпидермальный рак кожи *in situ*) характерна ползущей поверхностной инвазией в области промежности. Обычно местная терапия лекарственными средствами в виде мазей и гелей не приносит желаемого терапевтического эффекта, а применение только химиотерапевтических средств может обострить течение заболевания и способствовать образованию глубоких изъязвлений нормальной кожи. Лучевая терапия так же бывает не показана из-за значительной площади поражения. По этой же

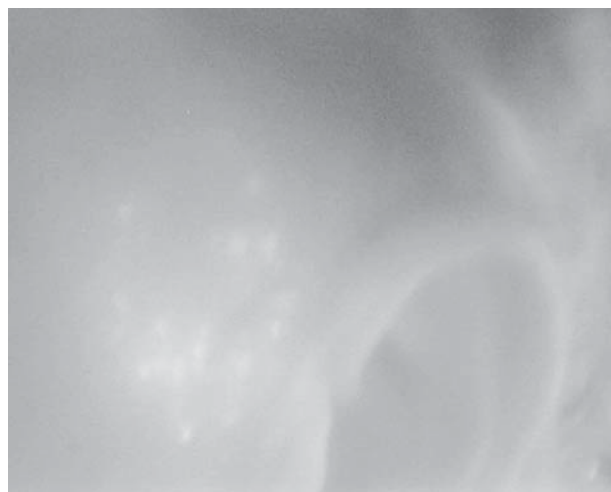


Рис. 1.
Флуоресценция до терапии



Рис. 2.
Практически полное отсутствие флуоресценции после терапии

причине ограничены возможности хирургического лечения.

В связи с этим у 6 больных использован метод комбинированной биотерапии Хеликсором и ФДТ в сочетании с химиотерапевтической мазью Проспидин. Хеликсор вводился подкожно и внутривенно. ФДТ с внутривенным введением Радахлорина проводилась через день в течение месяца, а мазь Проспидина наносили на те зоны, где обнаруживались глубокие изъязвления кожи. Положительный терапевтический эффект, в виде устранения отека и гиперемии пораженной ткани был отмечен у всех пациентов с начала лечения, а в середине курса отмечалась активная эпителизация нормальной кожи с периферии к центру. При повышенной ломкости и кровоточивости капилляров в зоне поражения и наличии в анализах крови повышенных титров цитомегало- и герпес-вирусов пациенты получали противовирусную терапию.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Использованная нами технология комбинированной таргетной биотерапии в лечении болезни Боуэна у пациента К. (рис. 3, 4) показала высокую эффективность в сочетании со щадящим и органосохраняющим подходом в лечении этого заболевания.

БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ

Базалиома (базальноклеточный рак кожи) – онкологическое заболевание, отличающееся способностью к рецидивированию, но не метастазирующее в отдаленные органы. Осложнением течения базалиомы можно считать такой факт, что при каждом рецидиве опухоль способна развиваться не только инвазивно по поверхности кожи, но и вглубь тканей, поражая базальную мембрану, жировую и мышечную ткань, вплоть до кости [10, 12]. Обычно этот процесс сопро-

вождается инфекционным и вирусным воспалением, что отягощает течение заболевания. Такие осложненные формы практически не перспективны для полного восстановления. Использование комбинированной омелотерапии с ФДТ и химиотерапевтическими мазями (Проспидин, Курадерм, Глицифон) позволяет уничтожить раковые клетки и подавить воспалительный процесс, но рана остается открытой, т.к. кожа не способна регенерировать при отсутствии базальной мембраны. Если базалиома носит поверхностный инвазивный характер, то даже на большой площади поражения можно рассчитывать на положительный терапевтический эффект, вплоть до полного восстановления дефекта кожей.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Изначально у пациента М. (рис. 5) планировалась операция по энуклеации глаза с последующей пересадкой кожи. Была применена комбинированная омелотерапия в сочетании с фотодинамической терапией.

Первые признаки редукции новообразования и регенерации здоровой кожи появились через две недели после начала лечения, которые в последующем нарастали.

Через три месяца комбинированной терапии констатировано практически полное выздоровление (рис. 6), как свидетельство синергизма омелотерапии и фотодинамической терапии, существенно повысившего эффективность лечения рака кожи.

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ ОРОГОВЕВАЮЩИЙ РАК КОЖИ

В отличие от базальноклеточного рака кожи плоскоклеточный рак (рис. 7) способен метастазировать в регионарные лимфоузлы [10]. Они увеличиваются в размерах и становятся плотными, затем спаиваются с



Рис. 3.

Болезнь Боуэна до лечения (поражение кожи анальной области)



Рис. 4.

Болезнь Боуэна через 3 месяца после лечения (положительная динамика по внешнему виду кожи анальной области)



Рис. 5.

Базалиома до лечения: поражение кожи левой щеки и век левого глаза



Рис. 6.

Базалиома через 3 месяца после лечения: отсутствие поражения кожи верхней части левой щеки и век левого глаза

кожей и изъязвляются. При присоединении вторичной инфекции возникает болезненность.

Плоскоклеточный рак обычно развивается после предраковых дерматозов, поэтому весьма важна профилактика этих заболеваний и ранняя диагностика микроочагов плоскоклеточного рака.

Лечение начинается с лазерной деструкции опухоли и практически одновременно следует проводить комбинированную омелотерапию с ФДТ. После третьей процедуры, когда накопление Радахлорина будет достаточным, необходимо провести флуоресцентную диагностику для определения границ распространения опухоли. В середине курса подкожных инъекций Хеликсора и определения дозы препарата, на которую возникает местная реакция в виде папулы, следует подключить внутривенно-капельное введение высоких доз Хеликсора (100–300 мг) в разведении 1:10.

При появлении симптомов тахикардии и аритмии или стенокардитических болей следует снизить дозу препарата и проводить терапию, используя дозировку препарата, не вызывающую этих симптомов. Необходимо консультация кардиолога и снятие ЭКГ.

Подкожные инъекции Хеликсора проводятся в непосредственной близости от опухоли, обкалыванием ее по периметру. Это стимулирует приток крови и более интенсивное накопление Радахлорина в патологической зоне.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированное использование двух биотерапевтических методов (фотодинамической терапии и омелотерапии) позволяет добиться гарантированного излечения некоторых разновидностей рака кожи.
2. С противорецидивной целью после окончания лечения на этапе ремиссии целесообразно про-

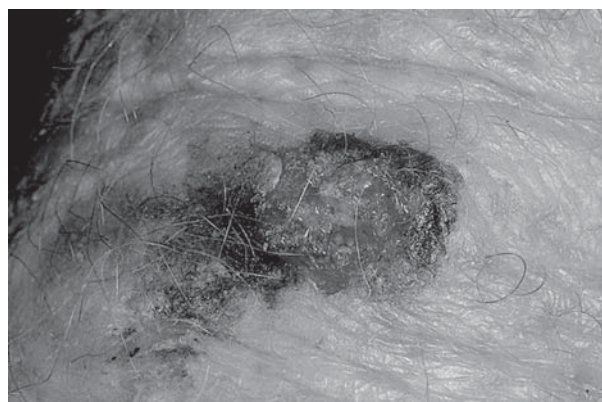


Рис. 7.

Плоскоклеточный рак кожи

должение омелотерапии 4-месячными циклами два раза в год, фотодинамической терапии – один раз в год на протяжении не менее трех лет на фоне мониторинга состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. АЛЕКСЕЕВ Ю.В., НИКОЛАЕВА Е.В. и др. Применение фотодинамической терапии с тетрапирролами хлоринированного ряда в дерматологической практике // Лазерная медицина. 2005. Т. 9, вып. 4. С. 4–8.
2. БОЧАРОВА О.А. Вероятные механизмы противоопухолевого действия фитоадаптогенов // Российский биотерапевтический журнал. 2010. Т. 9, № 2. С. 65–69.
3. ЛАПТЕВ В.П., РОЛИК И.С., МАМЕДОВА Х.М. Комбинированная биотерапия онкологических заболеваний кожи. Методические рекомендации. М.: ЭдисМедКо, 2015. 12 с.

4. **РЕШЕТНИКОВ А.В.** Фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизатора «Радахлорин» и лазерного аппарата «Лахта-Милон». Клинические аспекты в дерматологии. М.: Рада-Фарма, 2007. 14 с.
5. **РОЛИК И.С., ЛАПТЕВ В.П.** Биотерапия рака и предрака. М.: РАЕН, 2016. 352 с.
6. **РОЛИК И.С., ЧЕРВОНОБАБ Ю.В., СИМОНИШВИЛИ М.О., ГУЩИН А.Ю. и др.** Омелотерапия: комплексное клиническое применение. Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией И.С. Ролика. М.: Натурвита, 2005. 448 с.
7. **РОЛИК И.С., ЧЕРВОНОБАБ Ю.В., РОЛИК О.И.** Омелотерапия предопухолевых состояний. Методические рекомендации. М., 2013. 23 с.
8. **СТРАНАДКО Е.Ф., МАЛОВА Т.И.** Лечебная и социально-экономическая эффективность фотодинамической терапии рака и неопухолевых заболеваний. М.: Вета-Гранд, 2013. 12 с.
9. **KIENLE N., KIENE A.** Die Mistel in der Onkologie. Stuttgart: Schattauer, 2003. 867 p.
10. **KÖLMEL K.F., PFAHLBERG A., MASTRANGELO G., NIIN M., VOTE I.N., SEEBACHER C., SCHEIDER D., LAMBERT D. ET AL.** Infections and melanoma risk: results of a multicentre EORTC casecontrol study // Melanoma Research. 1999. V. 9. P. 511–519.
11. **RAU T.** Biological Medicine. Ноя: Semmelweis-Institut, 2011. 547 p.
12. **ROSENBERG S.A.** Principles of cancer management: biologic therapy. In: Cancer: Principles & Practice of Oncology. 1997. Chapter 1. P. 349–373.
13. **SCHLODDER D.** 80 Jahre Misteltherapie bei Krebspatienten [80 years of mistletoe therapy in cancer patients]. //Erfahrungsheilkunde. 1997. V. 46. P. 483–489.

Лаптев Владимир Петрович,

д.м.н., профессор, директор НИИ биотерапевтической онкологии и медицины РАЕН

☎ 117303, г. Москва, Балаклавский пр-т, д. 2/3,
тел.: +7 (499) 723 39 28

Ролик Иван Станиславович,

д.м.н., профессор РУДН, зав. кафедрой регенеративной биомедицины Российской академии медико-социальной реабилитации

☎ 119634, г. Москва, ул. Лукинская, д. 14, корп. 1
тел.: +7 (495) 755-95-21

Ибрагимов Тимур Маратович,

врач-онколог НИИ биотерапевтической онкологии и медицины РАЕН

☎ 117303, г. Москва, Балаклавский пр-т, д. 2/3,
тел.: +7 (499) 723 39 28

Скрипкин Евгений Николаевич,

к.м.н., врач-уролог НИИ биотерапевтической онкологии и медицины РАЕН

☎ 117303, г. Москва, Балаклавский пр-т, д. 2/3,
тел.: +7 (499) 723 39 28