

## ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛ КАК КОРРЕКТОР ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Д. Д. Сакаева<sup>1</sup>

Выявлено стимулирующее влияние оксиметилурацила в дозах 1,5 и 3 г/сут на лейкопоз и гранулоцитопоз при нейтропении, индуцированной химиотерапией. Показано иммуностимулирующее действие оксиметилурацила в дозах 1,5 и 3 г/сут при иммунологической недостаточности, обусловленной онкопатологией и проведением химиотерапии.

**Ключевые слова:** химиотерапия, нейтропения, иммунологическая недостаточность, оксиметилурацил

### ВВЕДЕНИЕ

Успехи химиотерапии (ХТ) сделали возможным значительное продление жизни и полное излечение пациентов при некоторых формах опухолевых заболеваний даже в далеко зашедших стадиях. Достижение эффекта при терапии комбинациями цитостатиков зависит от типа опухоли и от интенсивности химиотерапевтического воздействия [5]. Повышение интенсивности ХТ ограничено токсичностью цитостатиков. Наиболее частым осложнением ХТ является нейтропения (НП). Развитие НП сопровождается инфекциями, которые могут привести к летальному исходу у потенциально излеченного больного; потребовать удлинения промежутков между циклами ХТ или редукции доз, что значительно снижает эффективность терапии.

Имеется прямая связь между нарушениями иммунитета и развитием инфекций при применении цитостатиков.

Поиск препаратов, обладающих гемостимулирующей и иммуномодулирующей активностью, является чрезвычайно важной проблемой онкологии. Наиболее ярким спектром позитивных иммунотропных эффектов и выраженным поливалентным действием обладает оксиметилурацил [5-окси-6-метилурацил] [2, 3, 4].

Задачей исследования явилось изучение иммунотропной активности, гемопротекторных и гемостимулирующих свойств препарата оксиметилурацил (ОМУ) при осложнениях ХТ.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протекторный и лечебный эффект ОМУ изучали у 60 пациентов (30 больных со злокачественными лимфомами и 30 с солидными опухолями различных локализаций). Средний возраст больных  $44,2 \pm 6,65$  лет. Эффективность ОМУ как протектора лейкопоза изучали у пациентов, имеющих в анамнезе эпизоды депрессий кроветворения, индуцированных ХТ. ХТ проводилась "под прикрытием" ОМУ, начиная с первого дня введения цитостатиков. В 1-й группе ОМУ назначали в дозе 1,5 г/сут, во 2-й — 3 г/сут. Препаратом сравнения был метилурацил (МУ) в тех же дозах и той же длительности применения (3-я и 4-я группы). С целью стимуляции лейкопоза ОМУ и МУ назначали бо-

льным, имеющим до применения препарата лейкопению (ЛП) II (1,5 г/сут) и III степени (3 г/сут) по критериям ВОЗ. В каждой группе препарат применяли в течении 10 дней. Эффективность препаратов оценивали по динамике числа лейкоцитов (Л), гранулоцитов (Г) и лимфоцитов (Лф) в периферической крови.

Иммуномодулирующая активность ОМУ изучали у 56 больных (26 с солидными опухолями и 30 со злокачественными лимфомами) с НП II – III степени, в возрасте от 17 до 70 лет.

1-я группа — больные без клинических проявлений иммунодефицита, которым препарат назначали между курсами ХТ в дозе 1,5 г/сут в течение 10 дней; 2-я группа — больные с лабораторными проявлениями иммунодефицита без иммунокоррекции; 3-я группа — больные с клиническими проявлениями иммунодефицита: инфекционными осложнениями с затяжным течением и слабой эффективностью базисного лечения, получавшие ОМУ в дозе 3 г/сут; 4-я группа — больные с клиническими проявлениями иммунодефицита без иммунокоррекции. Всем пациентам до начала курса и по его завершении проводили иммунологические исследования, включавшие определение количества лимфоцитов и их субпопуляций с помощью моноклональных антител (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20) на проточном цитофлюориметре, уровень иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G по методу Манчини [6], циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) методом преципитации, оценивали функциональное состояние нейтрофилов по фагоцитарной активности и по способности к активации кислородзависимого метаболизма по тесту восстановления нитротетразолиевого синего (НСТ-тест) [1]. При оценке клинического эффекта использовались следующие градации: значительное улучшение, улучшение, ухудшение. Статистическая обработка произведена в рамках мкратематического аппарата программных комплексов "Excel" и Stat Windows 4 для IBM PC.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов тех групп, где изучали протекторные свойства препаратов ОМУ и МУ до начала ХТ были нормальные показатели периферической крови. По окончании курса ХТ, сопровождавшегося приемом ОМУ в дозе 1,5 г/сут, количество Л снизилось до  $1,75 \pm 0,32 \cdot 10^9/\text{л}$  (2 ст токсичности), Г до  $1,0 \pm 0,23 \cdot 10^9/\text{л}$  (2 ст), Лф до  $0,5 \pm 0,15 \cdot 10^9/\text{л}$  (4 ст). В группе, где пациенты получали МУ в дозе 1,5 г/сут, количество Л снизилось до  $1,0 \pm 0,21 \cdot 10^9/\text{л}$  (2 ст), Г — до  $0,65 \pm 0,15 \cdot 10^9/\text{л}$  (4 ст), Лф — до  $0,3 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$  (4 ст). При назначении ОМУ в дозе 3 г/сут сохранялась та же закономерность: по завершении курса ХТ и приема препарата количество Л

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — Е. К. Алехин), кафедра онкологии с курсом ИПО (зав. — Ш. Х. Ганцев) БГМУ, Уфа, 450000, ул. Ленина, 3.

Таблица 1. Стимулирующее действие оксиметилурацила (ОМУ) и метилурацила (МУ) в отношении лейкопоза (ЛП), гранулоцитопоза и лимфопоза в дозе 1,5 и 3 г в сутки

Группа	n	Длительность лейкопении, дни	Лейкоциты, · 10 <sup>9</sup> /л		Степень токсичности		Нейтрофилы, · 10 <sup>9</sup> /л		Степень токсичности		Лимфоциты, · 10 <sup>9</sup> /л		Степень токсичности	
			1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
			1.Контроль ЛП 2 ст	35	9,5 ± 1,2	2,2 ± 0,3	3,25 ± 0,23	0	4	1,48 ± 0,1	1,8 ± 0,12	2	1	0,45 ± 0,2
2.ОМУ 1,5 г	29	8,0 ± 0,9	2,47 ± 0,28	3,48 ± 0,32	2	1	1,28 ± 0,11	2,3 ± 0,23	2	0	0,814 ± 0,13	0,863 ± 0,15	3	3
МУ 1,5 г	31	9,43 ± 0,4	2,65 ± 0,13	3,5 ± 0,21	2	1	1,45 ± 0,31	1,95 ± 0,15	2	1	0,55 ± 0,2	0,83 ± 0,1	3	3
3.Контроль ЛП 3 ст	39	13,2 ± 1,4	1,85 ± 0,14	2,96 ± 0,19	3	2	1,37 ± 0,2	1,63 ± 0,14	2	1	0,40 ± 0,2	0,64 ± 0,14	4	3
4.ОМУ 3 г	31	7,55 ± 0,76 <sup>***4-5</sup>	1,92 ± 0,21	4,8 ± 0,33 <sup>***4-5</sup>	3	0	1,41 ± 0,2	3,55 ± 0,18 <sup>***4-5</sup>	2	0	0,41 ± 0,23	1,11 ± 0,15 <sup>***4-5</sup>	4	2
5.МУ 3г	34	10,8 ± 0,6	1,9 ± 0,18	3,95 ± 0,25 <sup>***4-6, *5-6</sup>	2	1	1,4 ± 0,26	2,2 ± 0,10 <sup>***4-6, ***5-6</sup>	2	0	0,42 ± 0,17	0,97 ± 0,17	4	3

Примечание. 1 — до начала приема препарата; 2 — по завершении приема препарата. \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,02$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ .

снизилось до  $2,38 \pm 0,33 \cdot 10^9/\text{л}$  (2 ст), Г до  $1,56 \pm 0,18 \cdot 10^9/\text{л}$  (3 ст), Лф до  $0,78 \pm 0,15 \cdot 10^9/\text{л}$  (4 ст). В группе, где применяли МУ в дозе 3 г/сут, по окончании курса ХТ количество Л —  $1,65 \pm 0,25 \cdot 10^9/\text{л}$  (3 ст), Г —  $0,90 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$  (4 ст), Лф —  $0,47 \pm 0,17 \cdot 10^9/\text{л}$  (4 ст).

Таким образом, назначение ОМУ и МУ с целью гемопротекции при продолжающейся ХТ, не позволяет сохранить количество Л, Г и Лф на исходном уровне. Однако глубина депрессий кроветворения, развившихся по окончании ХТ в группах, где назначался ОМУ, была ниже, чем в группе МУ. Наименьшее снижение количества Л наблюдалось при назначении ОМУ в дозе 3 г/сут ( $p < 0,05$ ). Эффект ОМУ в дозе 1,5 г/сут сопоставим с МУ в дозе 3 г/сут, а прием МУ в дозе 1,5 г/сут не имел преимуществ по сравнению с контролем.

С целью стимуляции лейкопоза ОМУ и МУ применяли у пациентов с исходной ЛП, не позволяющей начать курс ХТ. При ЛП II степени препараты назначали в дозе 1,5 г/сут. По завершении приема ОМУ и МУ, уровень Л возрастал с одинаковой интенсивностью в

обеих группах, на гранулоцитопоз ОМУ оказывал большее влияние ( $p < 0,05$ ), табл. 1.

При ЛП III степени препараты назначали в дозе 3 г/сут. В группе ОМУ количество Л и Г восстанавливалось до нормального уровня. В группе МУ, количество Л возрастало, но не достигало нормальных значений, Г — нормализовалось. Длительность ЛП в группе ОМУ была достоверно меньше, чем в группе МУ (см. табл. 1).

Таким образом, МУ и ОМУ оказывают стимулирующее действие при ЛП II – III степени, причем выраженность эффекта зависит от разовой дозы препарата. При равном исходном уровне Л и Г назначение ОМУ приводило к более быстрому и выраженному росту количества клеток.

При изучении иммунотропной активности ОМУ оценивали состояние иммунитета до начала ХТ: наблюдалось снижение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и натуральных киллеров (НК). Уровень ЦИК был достоверно повышен, что отражает степень антигенной нагрузки на организм и замедленную элиминацию ЦИК фагоцитирующими клетками.

Таблица 2. Иммунотропная активность ОМУ в дозе 1,5 г в сутки

Показатель	Здоровые доноры	До начала лечения	После лечения ОМУ	Без коррекции
CD 3	66,1 ± 1,4	60,6 ± 2,3	62,0 ± 1,9	57,9 ± 3,63
CD 4	42,7 ± 1,2	26,6 ± 2,1	25,4 ± 1,8	24,5 ± 2,9
CD 8	26,9 ± 0,9	34,8 ± 2,9	36,2 ± 2,7	33,27 ± 1,95
CD 16	15,4 ± 0,9	12,8 ± 1,34	21,2 ± 1,62 <sup>***</sup>	11,9 ± 2,24
CD 20	12,3 ± 0,73	7,4 ± 0,81	11,4 ± 1,55*	6,84 ± 0,7
Ig A	1,93 ± 0,34	0,98 ± 0,092	1,4 ± 0,12 <sup>**</sup>	1,15 ± 0,12
Ig M	F1,44 ± 0,39	1,0 ± 0,12	1,1 ± 0,13	0,96 ± 0,10
Ig G	11,9 ± 1,5	10,4 ± 1,4	11,32 ± 1,7	11,5 ± 1,4
Фагоцитарный индекс	41,7 ± 3,1	41,67 ± 2,1	42,8 ± 2,9	40,2 ± 3,39
Фагоцитарное число	3,9 ± 0,7	3,32 ± 0,38	4,5 ± 0,32*	3,0 ± 0,25
НСТ спонтанный	14,1 ± 3,0	38,3 ± 2,8	35,0 ± 3,1	36,3 ± 3,3
НСТ индуцированный	45,7 ± 3,6	45,5 ± 3,4	43,5 ± 2,8	45,0 ± 2,46
ЦИК	0,021 ± 0,0031	0,0618 ± 0,0028	0,045 ± 0,0025 <sup>***</sup>	0,0518 ± 0,0028

\*  $p \leq 0,05$ . \*\*  $p \leq 0,01$ . \*\*\*  $p \leq 0,001$ .

Таблица 3. Иммунотропная активность ОМУ в дозе 3 г в сутки

Показатель	Здоровые доноры	Исходный статус	После лечения ОМУ	Без коррекции
CD 3	66,1 ± 1,4	66,24 ± 2,23	70,33 ± 2,2	64,5 ± 3,05
CD 4	42,7 ± 1,2	24,8 ± 2,5	48,67 ± 2,3**	26,75 ± 2,33
CD 8	26,9 ± 0,9	31,65 ± 2,08	26,0 ± 1,5	32,2 ± 3,08
CD 16	15,4 ± 0,9	12,8 ± 1,34	14,2 ± 1,12	11,58 ± 2,26
CD 20	12,3 ± 0,73	6,54 ± 0,88	10,9 ± 1,23*	7,2 ± 1,1
Ig A	1,93 ± 0,34	1,47 ± 0,12	2,14 ± 0,32	1,52 ± 0,18
Ig M	1,44 ± 0,39	1,23 ± 0,14	1,77 ± 0,23	1,43 ± 0,14
Ig G	11,9 ± 1,5	13,84 ± 0,9	10,66 ± 1,52	11,5 ± 1,27
Фагоцитарный индекс	41,7 ± 3,1	41,67 ± 2,1	40,8 ± 2,9	41,9 ± 2,8
Фагоцитарное число	3,9 ± 0,7	3,32 ± 0,38	2,9 ± 0,42	3,0 ± 0,21
НСТ спонтанный	14,1 ± 3,0	35,5 ± 2,34	36,0 ± 2,1	33,45 ± 3,0
НСТ индуцированный	45,7 ± 3,6	44,25 ± 3,4	43,0 ± 2,5	42,7 ± 1,9
ЦИК	0,021 ± 0,0031	0,0542 ± 0,0018	0,0303 ± 0,0021**	0,0500 ± 0,0018

\*  $p \leq 0,01$ . \*\*  $p \leq 0,001$ .

После приема ОМУ в дозе 1,5 г/сут достоверно возрасли количество НК — клеток, В-лимфоцитов, уровень Ig A, поглотительная активность фагоцитов, т.е. ускорилась элиминация ЦИК фагоцитирующими клетками (табл. 2).

При применении ОМУ в дозе 3 г/сут количество Т-хелперов достоверно возросло, превысив уровень, наблюдаемый у здоровых доноров, а повышенный уровень Т-супрессоров нормализовался, достоверно возросло содержание В-лимфоцитов и Ig A, снизился уровень ЦИК (табл. 3).

Основным показанием для назначения антибиотиков у больных 3-й группы был хронический бронхит, хроническая патология ЛОР-органов: гайморит, фарингит и бактериальные инфекции кожи. Все пациенты в анамнезе имели массивную антибактериальную терапию. Значительное улучшение (полное восстановление работоспособности, нормализация общего состояния и температуры, исчезновение всех признаков воспаления, нормализация лабораторных показателей) на фоне лечения ОМУ было достигнуто у 5 больных (17,2 %), улучшение — у 16 больных (55,17 %), отсутствовал эффект у 8 больных (27,62 %). На фоне лечения ОМУ любые простудные явления, ОРВИ протекали у больных легче и быстрее. Общее улучшение состояния в 72 % случаев позволяет рекомендовать ОМУ в качестве иммунокорректора у пациентов с клиническими проявлениями иммунодефицита.

## ВЫВОДЫ

1. Применение оксиметилурацила (ОМУ) на фоне химиотерапии (ХТ) в дозе 3 г в сутки в отличие от метилурацила (МУ) оказывает протекторный эффект в отношении гранулоцитопоза.

2. Стимулирующее действие ОМУ при нейтропении, вызванной ХТ, более выражено по сравнению с МУ.

3. ОМУ в дозах 1,5 и 3 г в сутки проявляет иммунокорректирующий эффект при иммуносупрессии, вызванной ХТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. К. А. Войткевич, *Лаб. дело*, № 3, 147 – 148 (1977).
2. Ф. Х. Камилов, Д. Н. Лазарева, В. В. Плечев, *Пиримидины и их применение в медицине*, БГМИ, Уфа (1992).
3. Д. Н. Лазарева, Е. К. Алехин, *Стимуляторы иммунитета*, Медицина, Москва (1985).
4. В. А. Мышкин, А. Б. Бакиров, *Оксиметилурацил*, ПКП “Дар”, Уфа (2001).
5. В. В. Птушкин, *Современные методы поддерживающего лечения при проведении химиотерапии*, Москва (1998), сс. 19 – 20.
6. G. Mancini, A. Garbonara, and J. Heremans, *Immunochemistry*, Vol. (2), 235 – 254 (1965).

Поступила 16.09.03

## HYDROXYMETHYLURACIL AS A CORRECTOR OF SIDE EFFECTS DURING CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS

D. D. Sakaeva

Pharmacology and Oncology Departments, Bashkir State Medical University, ul. Lenina 3, Ufa, 450000 Russia

Hydroxymethyluracil (HMU) in a dose of 1.5 – 3 g/day produces a stimulant effect upon leukopoiesis and granulocytopenia in cases of toxic neutropenia caused by chemotherapy. In the same dose range, HMU produces immunostimulant action in patients with immune deficit caused by oncopathology and chemotherapy.