

З.А. Манамбаева¹, Д.К. Кенбаева², А.К. Макишев³**КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ И АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ С ЗАПУЩЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА ЯИЧНИКОВ**¹«Государственный медицинский университет», г. Семей, Республика Казахстан²«Городской онкологический диспансер», г. Астана, Республика Казахстан³АО «Медицинский университет «Астана», г. Астана, Республика Казахстан

С целью определения сравнительной эффективности противоопухолевой химиотерапии, ее сочетания со специфической иммунотерапией и комбинации специфической и адоптивной иммунотерапии в лечении неоперабельных форм рака яичников обследованы 105 больных. Схема активной специфической иммунотерапии предусматривала активацию иммунокомпетентных клеток и стимуляцию опухолевым антигеном. Адоптивную иммунотерапию осуществляли назначением комбинации препарата системной энзимотерапии и рекомбинантного интерлейкина-2. Достигнуто улучшение клинических результатов лечения и повышение качества жизни больных при определении по шкале Карновского.

Ключевые слова: Рак яичников, противоопухолевая иммунотерапия, адоптивная иммунотерапия.

Z.A. Manambayeva, D.K. Kenbayeva, A.K. Makishev

**CLINICAL ASPECTS OF SPECIFIC AND ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS
WITH NEGLECTED FORMS OF OVARIAN CANCER**

105 patients were examined with the aim of definition of comparative effectiveness of antitumour chemotherapy, its combination with specific immunotherapy and connection with specific and adoptive immunotherapy in treatment of non-operative forms of ovarian cancer. The scheme of active specific immunotherapy took into consideration the activation of immunocompetent cells and stimulation of tumor antigens. Adoptive immunotherapy was made by introducing the combination of preparation of systemic enzymotherapy and recombinant interleukin-2. The improvement was received in clinical results of treatment and increase of life quality in patients in case of definition according to scale of Karnovsky.

Key words: ovarian cancer, antitumour immunotherapy, adoptive immunotherapy.

В современных условиях сохраняется тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями, в первую очередь за счет патологий органов женской репродуктивной системы. Следует указать, что в течение последних 30 лет роль гормонозависимых и негормонозависимых новообразований репродуктивных органов в общей структуре рака возросла втрое, причем практически во всех странах мира [6, 7].

Рак яичников – не самая частая онкологическая патология женской репродуктивной системы. Однако в сравнении с доминирующим в эпидемиологической структуре раком молочной железы новообразования этой локализации чаще выявляются в далеко зашедших, запущенных формах, что связано с трудной доступностью органа для обследования [8, 10].

Несмотря на совершенствование методов неинвазивной диагностики опухолевых образований внутренних органов, произошедшие в течение последних 20 лет, частота запущенных форм рака яичников остается очень высокой и достигает 40-50% [5, 10].

Абсолютным стандартом противоопухолевого лечения является полное удаление злокачественного новообразования с учетом региональных метастазов, т.е. – элиминации практически всего объема опухолевых клеток. Большой клинический опыт свидетельствует, что оставшиеся в организме немногочисленные клетки новообразования могут быть подавлены как путем применения дополнительных методов противоопухолевой терапии (лучевая, химио-), так и за счет активации защитных сил самого организма (некоторые варианты специфической иммунотерапии) [2, 11].

В то же время, использование только методик противоопухолевого лечения, не связанного с элиминацией подавляющего большинства клеток новообразования, не приводит к его полной элиминации. Трудно поверить, что хирургические методы априорно обеспечивают полное удаление всех клеток злокачественного новообразования из организма даже на ранних стадиях развития патологии. Следовательно, существенным механизмом излечения от опухолей при применении хирургических методов является активация защитных систем самого организма, поскольку трудно представить себе защитные противоопухолевые механизмы, не связанные с иммунной системой. Многие исследователи полагают, что завершение элиминации или подавление клеток новообразования при противоопухолевом лечении осуществляется клетками иммунной системы [3]. Действительно, именно клеточный иммунитет представляет собой совокупность механизмов, наиболее адекватно предназначенных для противоопухолевой борьбы [4]. Имеются даже концепции, характеризующие наиболее позд-

ний в филогенетическом плане клеточный иммунитет как связанный в первую очередь с необходимостью элиминации собственных клеток организма с измененной генетической структурой.

Возвращаясь к раку яичников, следует отметить, что лечение данной нозологии в случае запущенных новообразований в соответствии с современными подходами не может быть осуществлено хирургическим путем по причине обширной диссеминации, а осуществляется путем химиотерапии [1]. По нашему мнению, тем большую роль в терапии могут играть иммунологические методы, обязательно включающие специфическую иммунотерапию [9].

Цель исследования: Провести сравнительную оценку эффективности противоопухолевой химиотерапии, ее сочетания со специфической иммунотерапией и комбинации специфической и адоптивной иммунотерапии в лечении неоперабельных форм рака яичников.

Материалы и методы: Обследованы 105 больных раком яичников, с диагнозом, верифицированным комплексом клинических исследований. Возраст больных от 30 до 70 лет, в возрастной градации 30-49 лет находились 44 женщины, 50 лет и старше – 61 женщина. Все больные имели неоперабельные клинические стадии злокачественных новообразований (III ст. – T3a-6N0M0; IV ст. – T1-3N1M0-1, T4N0-1M0-1). При этом в подгруппу III клинической стадии вошли 56 пациенток (53,3%), IV клинической стадии – 49 (46,7%).

При лечении больных раком яичников в рамках работы были использованы следующие схемы полихимиотерапии (ПХТ): Цисплатин – 20 мг/м² – 1-5 день (внутривенно), циклофосфан – 600-750 мг/м² – 1 день (внутривенно); Цисплатин – 75 мг/м² – 1 день (внутривенно), доцетаксел – 75 мг/м² – 1 день (внутривенно); Карбоплатин – 300 мг/м² – 1 день (внутривенно), доцетаксел – 75 мг/м² – 1 день (внутривенно); Цисплатин – 75 мг/м² – 1 день (внутривенно), доцетаксел – 150 мг/м² – 1 день (внутривенно).

Схема активной специфической иммунотерапии (СИТ) предусматривала активацию иммунокомпетентных клеток и стимуляцию опухолевым антигеном.

Способ выполнялся следующим образом.

Осуществлялось выделение лейкоцитов из 50 мл нативной венозной крови путем центрифугирования на градиенте фикол-верографин (плотность 1,076). Полученные лейкоциты снимали пипеткой и переносили в пробирку с питательной средой (раствор Хенкса или среда 199), далее – повторно выделяли на аналогичном градиенте плотности. Снятые с градиента плотности лейкоциты ресуспандировали в питательной среде объемом 10 мл. В среду добавляли 10000 МЕ IL-2 (ронколейкин 0,01 мг) и инкубировали в термостате при 37°C в течение 6 часов. Биопсийный материал злокачественного новообразования в объеме 2-3 мл разводили в 10 мл дистиллированной воды и гомогенизировали путем центрифугирования на ультрацентрифуге при 10 тыс. g в течение 5 мин, что гарантировало полное разрушение клеточных элементов при сохранении основных белковых антигенных детерминантов. Гомогенат добавляли к лейкоцитам в количестве 1 мл на 5 мл питательной среды с лейкоцитами и инкубировали далее 12 часов.

Далее полученную взвесь лейкоцитов разделяли на порции по 5 мл и выделяли на градиенте фикол-верографин, ресуспензировали в питательной среде трижды, окончательно выделяли и вводили в организм реципиента путем внутривенной инъекции.

Адоптивную иммунотерапию (АИТ) осуществляли путем применения комбинации препаратов с различными механизмами действия на иммунную систему, а именно – препарата системной энзимотерапии флогэнзим (Wobe Mugos, Германия) по схеме: 5 таблеток 3 раза в день в течение 3 суток, 4 таблетки 3 раза в день в течение 7 суток и препарата рекомбинантного интерлейкина-2 – ронколейкина («Биотех», Россия) в дозе 200000-250000 МЕ/кг в течение 4 недель через 2 суток внутривенно капельно в 400 мл физиологического раствора или в той же дозе подкожно.

Результаты исследования и их обсуждение.

Данные о степени регрессии первичной опухоли в численном виде у больных раком яичников представлены в таблице 1.

Таблица 1

Степень регрессии первичной опухоли яичников в зависимости от проводимого лечения

Группа больных в зависимости от лечения	Степень регрессии					
	<25%		25-50%		>50%	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
III стадия						
ПХТ, n=19	9	47,4±11,5	6	31,6±10,7	4	21,1±9,4
ПХТ+СИТ, n=16	6	37,5±12,1	5	31,3±11,6	5	31,3±11,6
ПХТ+СИТ+АИТ, n=18	4	22,2±9,8	4	22,2±9,8	10	55,6±11,7*
IV стадия						
ПХТ, n=18	10	55,6±11,7	7	38,9±11,5	1	5,6±5,4
ПХТ+СИТ, n=17	8	47,1±12,1	6	35,3±11,6	3	17,6±9,2
ПХТ+СИТ+АИТ, n=17	6	35,3±11,6	7	41,2±11,9	4	23,5±10,3

Примечание: * - различия с группой ПХТ статистически значимы, p<0,05

При анализе полученных данных была выявлена аналогичная состоянию у больных с РШМ зависимость степени регрессии от проводимого лечения. Так, несмотря на отсутствие достоверных различий, у пациенток с раком яичников III клин. стадии было выявлено уменьшение числа случаев минимальной регрессии первичной опухоли (более чем вдвое – в подгруппе сочетанного применения СИТ и АИТ). Степень регрессии от 25-50% примерно в равном числе случаев наблюдалась при проведении ПХТ и его сочетания с СИТ. В подгруппе ПХТ+СИТ+АИТ частота данной динамики снижалась почти в 1,5 раза. Соответственно в последней группе значительно и достоверно по отношению к традиционной терапии возрастало число случаев со значительным, более, чем 50% уменьшением объема первичной опухоли. Относительная численность данной подгруппы в 2,5 раза превысила таковую при ПХТ.

В группе ПХТ, менее, чем в половине случаев была выявлена частичная регрессия, полной регрессии опухоли не наблюдалось. Более того, в 22,2% отмечалось прогрессирование опухолевого процесса, несмотря на лечение.

При проведении ПХТ в сочетании с СИТ у 5,9% больных была достигнута полная регрессия первичной опухоли. В совокупности у 64,7% больных имелась та или иная степень регрессии, в остальных 35,3% случаев наблюдалась стабилизация линейных размеров и объема новообразования.

Использование разработанной схемы ПХТ+СИТ+АИТ позволило увеличить число случаев полной регрессии до 17,6%, а динамики к редукции объема опухоли в общем до 82,4%. Так же, как и в предыдущей описанной группе, не было зарегистрировано случаев прогрессирования новообразования.

Весьма значительные различия наблюдались также в структуре больных раком яичников IV ст. по показателю регрессии первичной опухоли в зависимости от проведенной терапии.

Несмотря на то, что при данной стадии развития злокачественного новообразования степень регрессии во всех случаях была меньшей, чем при более ранних стадиях, отмечались различия между группами, достигающие 40% в подгруппе минимальной регрессии между традиционной терапией и ПХТ+СИТ+АИТ, а также трехкратного размера – по численности группы максимальной регрессии опухоли при проведении ПХТ+СИТ и почти четырехкратного – ПХТ+СИТ+АИТ.

Таким образом, дополнительное использование способов лечения, влияющих на состояние специфического иммунитета и неспецифические механизмы иммунной системы, позволило добиться улучшения непосредственных результатов проведения специфической противоопухолевой терапии у больных раком яичников.

Важным критерием эффективности проводимого лечения являлась частота развития рецидивов и поздних метастазов (табл. 2).

Таблица 2

**Частота развития рецидивов и поздних метастазов рака яичников III стадии
в зависимости от проводимого лечения**

Группа больных в зависимости от лечения	Рецидивы		Поздние метастазы	
	абс.	%	абс.	%
ПХТ, n=19	8	42,1±11,3	3	15,8±8,4
ПХТ+СИТ, n=16	3	18,8±9,8	2	12,5±8,3
ПХТ+СИТ+АИТ, n=18	3	16,7±8,8	2	11,1±7,4

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено.

Отмечалось также недостоверное снижение частоты рецидивов и поздних метастазов у больных раком яичников III клин. стадии. Различия по частоте рецидивов между подгруппами ПХТ и дополнительного применения СИТ и СИТ+АИТ достигали 2,3-2,5 раза. Менее значимыми были различия по частоте развития поздних метастазов.

Для дополнительной объективизации клинической эффективности использованных методов лечения нами был проведен анализ качества жизни обследованных больных с использованием общепринятой в современной онкологии шкалы Карновского (табл. 3).

**Динамика качества жизни по шкале Карновского у больных раком яичников
в зависимости от проводимого лечения (через 6 мес.)**

Группа больных в зависимости от лечения	-20 б		-10 б		0		+10 б		+20 б		+30 б	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
III стадия												
ПХТ, n=19	0	0	6	31,6±10,7	7	36,8±11,1	4	21,1±9,4	1	5,3±5,1	1	5,3±5,1
ПХТ+СИТ, n=16	1	6,3±6,1	3	18,8±9,8	5	31,3±11,6	4	25,0±10,8	2	12,5±8,3	1	6,3±6,1
ПХТ+СИТ+АИТ, n=18	0	0	2	11,1±7,4	6	33,3±11,1	5	27,8±10,6	3	16,7±8,8	2	11,1±7,4
IV стадия												
	-20 б		-10 б		0		+10 б		+20 б			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПХТ, n=18	3	16,7±8,8	4	22,2±9,5	6	33,3±10,8	5	27,8±10,3	0	0		
ПХТ+СИТ, n=17	0	0	2	11,8±8,1	8	47,1±12,5	5	29,4±11,4	2	11,8±8,1		
ПХТ+СИТ+АИТ, n=17	0	0	1	5,9±5,5	7	41,2±11,6	6	35,3±11,3	3	17,6±9,0		

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено.

Как видно из представленных данных, не было выявлено существенных различий по частоте случаев с той или иной динамикой показателей шкалы Карновского, кроме снижения общего числа пациенток с уменьшением показателя в обеих группах проведения СИТ относительно ПХТ, увеличения совокупной частоты повышения показателя с 31,6% в группе ПХТ до 63,6% – в группе ПХТ+СИТ+АИТ ($p<0,05$).

Статистически не значимое снижение значения показателя по шкале Карновского было выявлено через 6 месяцев после первичного обследования у 7 пациенток с раком яичников IV клинической стадии (38,9%). В небольшом числе случаев у пациенток данной группы наблюдалось повышение показателя, не превышающее 10 баллов (27,8%). Уменьшение качества жизни отмечалось только в единичных случаях в обеих подгруппах проведения СИТ. Большинство исследованных случаев соответствовало отсутствию изменений показателя по шкале Карновского. В то же время, имелось существенное превышение числа случаев с улучшением показателя над уровнем группы ПХТ.

В таблице 4 представлены данные о трехлетней выживаемости обследованных больных по группам в зависимости от стадии и проведенного лечения.

Таблица 4

**Сравнительный анализ трехлетней выживаемости больных обследованных групп
в зависимости от проведенного лечения**

Группа больных в зависимости от лечения	Число больных	%
Рак яичников, III ст.		
ПХТ, n=19	12	63,2±11,1
ПХТ+СИТ, n=16	13	81,3±9,8
ПХТ+СИТ+АИТ, n=18	16	88,9±7,4
Рак яичников, IV ст.		
ПХТ, n=18	7	38,9±11,5
ПХТ+СИТ, n=17	12	70,6±11,1
ПХТ+СИТ+АИТ, n=17	13	76,5±10,3

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено.

Анализ трехлетней выживаемости показал наличие определенных различий в группах с различными способами терапии. Однако они не достигали статистической значимости, что было связано с относительно небольшим числом обследованных больных, повергавшихся трехлетнему клиническому наблюдению.

Наблюдалось только умеренное превышение показателей 3-летней выживаемости в группе пациенток с раком яичников III стадии (между группами ПХТ и ПХТ+СИТ $RR=1,29$, $p>0,05$; ПХТ и ПХТ+СИТ+АИТ $RR=1,41$, $p>0,05$). Низкой выживаемостью характеризовались больные раком яичников IV ст. Их 3-летняя выживаемость в группе ПХТ без СИТ и АИТ составила только 38,9%. При применении разработанных способов лечения (ПХТ+СИТ и ПХТ+СИТ+АИТ) 3-летняя выживаемость увеличилась относительно этого показателя – $RR=1,81$ ($p>0,05$) и $RR=1,97$ соответственно ($p<0,05$).

Заключение. Теоретические предпосылки к совершенствованию специфической иммунотерапии злокачественных новообразований путем активации клеточных противоопухолевых механизмов до настоящего времени не находили практического воплощения. Специфическая иммунотерапия осуществляется в клинической практике изолированно, а также имеются данные о позитивных результатах проводимой иммунотерапии. В то же время сочетание двух данных подходов, а также использование комбинированных вариантов иммунотерапии, оказывающих влияние на различные механизмы системы иммунитета, имеет неоспоримое преимущество над каждым из изолированных методов. Полученные нами в отдельном клиническом исследовании иммунологические данные и результаты лечения больных раком яичников подтверждают это положение и могут служить основанием для дальнейших разработок в этом направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 32-37.
2. Borghaei H., Smith M.R., Campbell K.S. Immunotherapy of cancer // Eur. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 625 (1-3). – P. 41-54.
3. Chekmasova A.A., Brentjens R.J. Adoptive T cell immunotherapy strategies for the treatment of patients with ovarian cancer // Discov. Med. – 2010. – Vol. 9 (44). – P. 62-70.
4. Corthay A., Lørvik K.B., Bogen B. Is secretion of tumour-specific antigen important for cancer eradication by CD4(+) T cells? - Implications for cancer immunotherapy by adoptive T cell transfer // Scand. J. Immunol. – 2011. – Vol. 73 (6). – P. 527-530.
5. Jayde V., White K., Blomfield P. Symptoms and diagnostic delay in ovarian cancer: a summary of the literature // Contemp Nurse. – 2009-2010. – Vol. 34 (1). – P. 55-65.
6. Jemal A., Center M.M., DeSantis C., Ward E.M. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2010. – Vol. 19 (8). – P. 1893-1907.
7. Parkin D.M., Fernandez L.M. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer // Breast J. – 2006. – Vol. 12, Suppl 1. – P. S70- S80.
8. Prun I., Mogos D., Prun M. [et al.]. Ovarian cancer – diagnostic dilemmas and unusual therapeutic response // Chirurgia (Bucur). – 2004. – Vol. 99 (3). – P. 137-142.
9. Su J.H., Wu A., Scotney E. [et al.]. Immunotherapy for cervical cancer: Research status and clinical potential // BioDrugs. – 2010. – Vol. 24 (2). – P. 109-129.
10. Tempany C.M., Zou K.H., Silverman S.G. [et al.]. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities – report from the Radiological Diagnostic Oncology Group // Radiology. – 2000. – Vol. 215 (3). – P.761-767.
11. Umansky V., Malyguine A., Shurin M. New perspectives in cancer immunotherapy and immunomonitoring // Future Oncol. – 2009. – Vol. 5 (7). – P. 941-944.

Манамбаева Зухра Алпысбаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, «Государственный медицинский университет», Республика Казахстан, 014700, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103, тел. (+7222) 56-08-29, e-mail: z_tanatova@mail.ru

Кенбаева Динара Кумаровна, кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением «Городской онкологический диспансер», Республика Казахстан, 010000, г. Астана, проспект Шакарима Кудайбердиева 24/1, к. 116, тел. (+7172) 54-20-30, e-mail: dikenb@mail.ru

Макишев Абай Каиргожинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии АО «Медицинский университет «Астана», Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Бейбитшилик 53, тел. (+7172) 54-92-74.

УДК 616.24 – 002.5+615.23

© Т.В. Мякишева, В.Ю. Мишин, 2011

Т.В. Мякишева¹, В.Ю. Мишин²

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ОСНОВНЫМ И РЕЗЕРВНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

¹ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»
Минздравсоцразвития России

Проведен сравнительный анализ особенностей течения туберкулеза легких при лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий (МБТ) к основным и резервным противотуберкулезным препаратам у 108 пациентов 18-34 лет, проходивших