

РОЛЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИИ В СНИЖЕНИИ ЭНДОТОКСИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Камышов С.В.

Камышов Сергей Викторович - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение химиотерапии-II, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: представлены результаты применения методик экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) в качестве сопроводительной терапии больных раком яичника (РЯ) II-III стадий. Методы ЭИФТ улучшают показатели крови, снижают лейко- и лимфопению, нормализуют показатели клеточного и гуморального иммунитета. Показано, что методы ЭИФТ также эффективно снижают показатели эндотоксического синдрома после химиотерапии, при этом наибольшей эффективностью обладает схема ЭИФТ, включающая проведение плазмафереза.

Ключевые слова: плазмаферез, рак яичника, экстракорпоральная иммунофармакотерапия, эндотоксический синдром.

Рак яичника (РЯ) продолжает оставаться четвертой ведущей причиной онкологической смертности в мире среди женщин и по-прежнему представляет собой наиболее фатальную из гинекологических опухолей. В настоящее время наиболее эффективным в тактике ведения больных РЯ является комплексный подход, который включает в себя хирургическое вмешательство, химиотерапию, а иногда и лучевое лечение [5,8]. Однако даже комплексное лечение не всегда продлевает жизнь больным. У онкогинекологических больных отмечается снижение иммунитета, особенно клеточного звена иммунной системы, являющегося наиболее важным в механизмах защиты организма от опухолевого роста. Причем исходная иммунодепрессия усиливается как на этапе хирургического вмешательства, так и во время проведения химиотерапии [1,9].

Когда традиционные методы купирования острого или хронического эндотоксикоза, аутоиммунного или иммунокомплексного процессов становятся несостоятельными, клиницистами могут быть востребованы экстракорпоральные методы активной иммунокоррекции. Широко используемый в клинической практике плазмаферез ликвидирует блокаду макрофагальной системы и одновременно оптимизирует функции поврежденных органов [2,7]. Одним из механизмов, которые обеспечивают лечебный эффект плазмафереза, деплазмирование клеточных элементов. Вместе с плазмой удаляются адсорбированные на поверхности клеток патологические элементы, изменяется жизнедеятельность клеток, возникают новые взаимодействия с другими клетками и регулирующими фактами [9].

Современные методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) по своей сути являются эффективным расширением лечебного плазмафереза [3]. Если при последнем клеточные элементы сразу после их отделения от плазмы возвращают пациенту, то при ЭИФТ происходит дополнительное выделение лейкоцитарной фракции, которая затем подвергается обработке вне организма определенным лекарственным препаратом, направленным на коррекцию функциональной активности клеток-участниц воспаления и иммунных реакций [4,10]. В то же время, следует отметить, что широкому практическому внедрению ЭИФТ мешает недостаточная клиническая апробация при различных заболеваниях, малый спектр изученных препаратов, отсутствие адекватных методов прогнозирования эффективности [6].

Материалы и методы. В обследование были включены 132 больных РЯ T2-3N0-1M0 стадий (II-III клинические стадии), проходивших обследование и комплексное лечение в РСНПМЦОиР МЗ РУз с 2004 по 2014 гг. Возраст больных РЯ был от 23 до 75 лет, средний возраст – $42,6 \pm 6,5$ года. В соответствии с проводимыми методами иммунотерапии в составе комплексного лечения, больные были распределены в следующие группы: 1 группа – 39 (29,5%) больных РЯ, получавшие ЭИФТ без ПФ; 2 группа – 38 (28,8%) больных РЯ, получавшие ЭИФТ с ПФ; 3 контрольная группа – 55 (41,7%) больных РЯ без проведения иммунокорректирующей терапии.

Всем больным РЯ проводилась комбинированная терапия в адъювантном режиме, включающая полихимиотерапию по схеме цисплатин 75 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² (СР) или САР (цисплатин 50-75 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² в течение 1 дня до 4-6 курсов 1 раз в 3 недели и хирургическое лечение в объеме радикальной операции

Методика выполнения ЭИФТ: забирали 200-250 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», инкубировали с одним из следующих иммуномодуляторов: неовир в суммарной дозе 750 мг (за 3 процедуры); циклоферон – 750 мг (за 3 процедуры) или полиоксидоний – 36 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60-100 мин и затем реинфузировали больной полученный конъюгат.

Методика выполнения ЭИФТ с плазмаферезом (ЭИФТ+ПФ). Если при обычном плазмаферезе клеточные элементы сразу после их отделения от плазмы возвращают пациенту, то при ЭИФТ для усиления иммунокорригирующего эффекта, их дополнительно обрабатывают вне организма определенным иммуномодулятором. Осуществляли эксфузию 500-1000 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Герумо», центрифугировали её при 3000 об/мин в течение 30 мин. Удаляли 50-80 мл надосадочного слоя плазмы крови, содержащего антитела, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, продукты клеточного метаболизма. Полученную лейкоцитомассу и эритроцитарную массу инкубировали с одним из иммуномодуляторов в указанных выше дозировках, затем конъюгат возвращали в кровеносную систему больных.

Результаты и обсуждение. В результате проведённых исследований было показано, что на эффективное купирование степени выраженности эндотоксического синдрома в группе больных, в комплекс лечения, которым были включены методы иммунотерапии, указывала интенсивность динамики улучшения показателей эндогенной интоксикации (ПЭИ), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), состояние клеточной деструкции тканей и снижение числа нейтрофилов, активно генерирующих активные формы кислорода (Рис.1,2). Значения всех этих показателей к моменту выписки больных были значительно ниже по сравнению с результатами, полученными у больных контрольной группы. В контрольной группе больных, где иммунотерапия не проводилась, представлены показатели иммунитета при поступлении больных в стационар и непосредственно перед их выпиской из стационара.

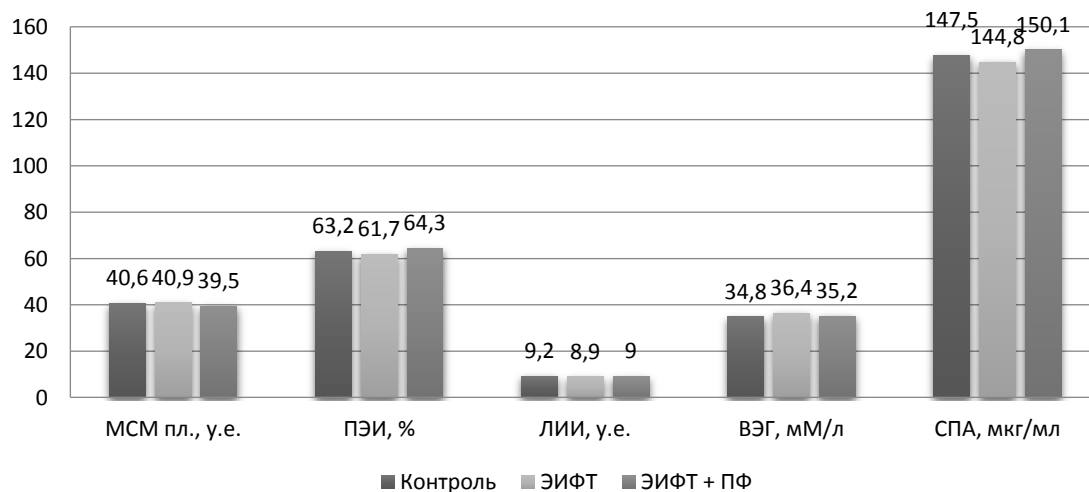


Рис. 1. Показатели эндотоксического синдрома в группах больных раком яичника перед началом сопроводительной иммунотерапии, $p < 0,01-0,05$

Примечание: МСМ - молекулы средней массы; ПЭИ - показатель эндогенной интоксикации; ЛИИ - лейкоцитарный индекс интоксикации; ВЭГ - внеэритроцитарный гемоглобин; СПА - суммарная пероксидазная активность.

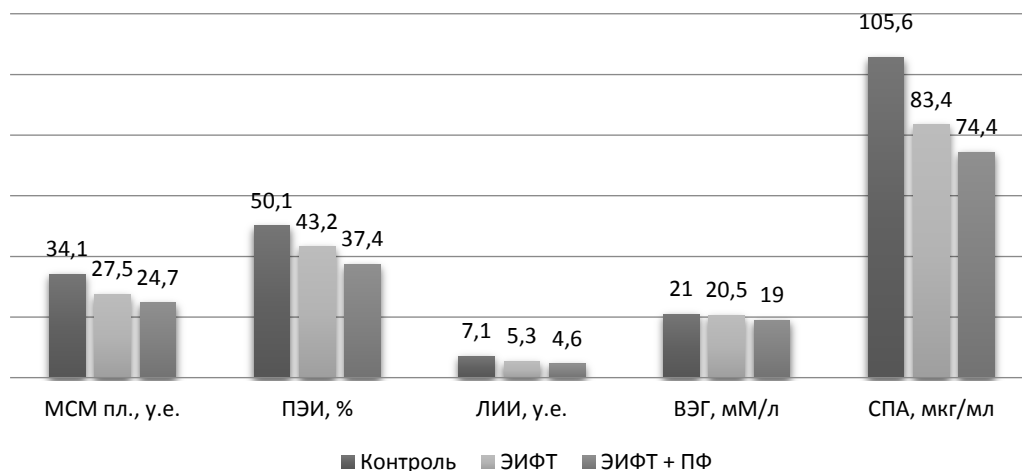


Рис. 2. Показатели эндотоксического синдрома в группах больных раком яичника после окончания сопроводительной иммунотерапии, $p < 0,01-0,05$

Примечание: МСМ - молекулы средней массы; ПЭИ - показатель эндогенной интоксикации; ЛИИ - лейкоцитарный индекс интоксикации; ВЭГ - внеэритроцитарный гемоглобин; СПА - суммарная пероксидазная активность.

Применение методов ЭИФТ у больных РЯ позволило сохранить дозовую интенсивность химиопрепаратов, при этом не увеличилось время пребывания больных в стационаре, улучшалась переносимость курсов ПХТ, что позволило больным с интоксикациями, обеспечить возможность проведения своевременного комплексного лечения. Включение методов иммунотерапии в комплекс ПХТ у больных РЯ оказывает детоксикационное и иммуномодулирующие действия, о чем свидетельствует снижение содержания провоспалительных цитокинов и повышение уровня интерферона, который является мощным иммуностимулирующим цитокином. Так, применение иммунотерапии с последующей ПХТ вызывает позитивную динамику в состоянии врожденного и адаптивного иммунитета, причем, активация Т-клеточного иммунитета имеют посыл к восстановлению клеточного иммунитета после проведения ЭИФТ.

Заключение. Таким образом, применение ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ с последующей неоадьювантной ПХТ у больных РЯ с клинико-лабораторными признаками эндогенной интоксикации является оправданным и эффективным методом, так как приводит к нормализации показателей основных показателей эндогенной интоксикации, позволяет улучшить непосредственные результаты лечения, приводит к уменьшению клинических проявлений заболевания, улучшает качество жизни больных, позволяет переводить больных из неоперабельного состояния в операбельное и создает возможность проведения большего количества операций «полного» объема, не вызывает при этом тяжелых общетоксических реакций по сравнению с больными, для которых методы сопроводительной иммунотерапии не применялись.

Список литературы

1. *Антонеева И.И.* Иммунопатология и иммунотерапия рака яичников. Монография. -Ульяновск, 2007. – 143 с.
2. *Жаринов Г.М., Молчанов О.Е., Агафонова М.В., Румянцева С.Ю.* Первый опыт локальной иммунотерапии онкогинекологических больных // Цитокины и воспаление. 2002. Т.1. №2. С. 75.
3. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения / Под ред. Н.Н. Калинина. – М.: Трекпор Технолоджи, 2006. 168 с.
4. *Менделенко М.М., Кравченко И.Н., Агаджанян К.В., Кравченко А.И.* Получение цитокинов из лейкоцитов крови, активированных циклофероном // Росс. иммунолог. журнал. 2001. № 6. Т.4. С. 377-382.
5. *Никогосян С.О., Кузнецов В.В.* Рак яичников: вопросы диагностики и современные методы лечения // Врач. 2010. №9. С. 2-9.
6. *Bambauer R., Latzo R., Schiel R.* Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results. Pabst Science Publishers, Lengerich/Berlin, 2013. P. 395–402.
7. *Bhardwaj N.* Harnessing the immune system to treat cancer // J. Clin. Invest. –007. V.117. P. 1130–1136.
8. *DiSaia P.J., Creasman W.T.* (eds.). Clinical gynaecologic oncology. 7th ed. Mosby Elsevier, 2007. 812 p.
9. *Gattinoni L., Powell D.J., Rosenberg S.A., Restifo N.P.* Adoptive immunotherapy for cancer: building on success // Nat. Rev. Immunol. 2006. N6. P. 383–393.
10. *Rosenberg S., Restifo N., Yang J., Morgan R., Dudley M.* Adoptive cell transfer a clinical path to effective cancer immunotherapy // Nature Reviews Cancer. 2008. N 8. P. 299–308.