

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА ДЛЯ ИММУНОКОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Тилляшайхов М.Н.¹, Камышов С.В.²

¹Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович – профессор, доктор медицинских наук, директор;

²Камышов Сергей Викторович - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела, отдел химиотерапии,

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Ключевые слова: рак яичников, иммунотерапия, экстракорпоральная иммунофармакотерапия, циклоферон, полихимиотерапия.

Резюме

Целью исследования явилось изучение основных цитокинов иммунной системы у больных раком яичников в комплексе полихимиотерапии с применением экстракорпоральной иммунофармакотерапии с применением циклоферона. С этой целью, были исследованы группы больных в комплексе с применением различных вариантов иммунотерапии: экстракорпоральная иммунофармакотерапия с применением циклоферона. Проведение ЭИФТ с циклофероном способствовало возрастанию содержания в крови иммуномодулирующих цитокинов, таких как ИЛ-2 и ИНФ-гамма. В группах больных с применением ЭИФТ и иммуностропных препаратов наблюдается положительная динамика в состоянии иммунной системы, которая выражается в иммуномодулирующем действии ИФН-γ и ИЛ-2, который является выраженным Т-активирующим цитокином. Очевидно, что применение иммунотерапии в комбинации ПХТ на наш взгляд является оправданным и эффективным методом, который приводит к нормализации иммунологических показателей иммунной системы, позволяет улучшить непосредственные результаты лечения, приводит к уменьшению интоксикации заболевания, приводит к уменьшению клинических проявлений заболевания.

Введение. Смертность от рака яичников (РЯ) превышает смертность от рака шейки матки и тела матки вместе взятых, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении. Так, рак яичников занимает стабильно 3-е место в структуре онкогенитальной патологии [4,8]. Доказано, что течение опухолевый процесс сам формирует иммунодефицитное состояние, ослабляя и делая неэффективным противоопухолевый иммунный ответ. Более того, опухолевый процесс сопровождается эндотоксикозом. Эндотоксикоз в свою очередь, является сложным, многокомпонентным процессом, который обусловлен накоплением в тканях и биологических жидкостях эндотоксических субстанций в условиях снижения физиологических процессов детоксикации. Проведение на этом фоне химиотерапии, а тем более, полихимиотерапии способствует дальнейшему нарастанию эндогенной интоксикации, угнетению иммунологических параметров организма, что осложняет течение основного онкологического заболевания, а иногда, при развитии органных и системных нарушений, ограничивает возможности для проведения адекватного курса противоопухолевого лечения [1,2,3,4]. Известно, что полихимиотерапия угнетает не только клеточные параметры, а также гуморальные факторы вплоть до цитокинов, которые имеют важное значение в реализации противоопухолевого иммунитета. Для стимуляции иммунитета в онкологии используются немногочисленные иммунологические препараты, которые обладают выраженными иммуностропными действиями. И к таким препаратом относят циклоферон, который являясь индуктором интерферонов, является иммуностропным препаратом широкого спектра действия. Этот препарат помогает преодолеть онкологический эндотоксикоз и вторичную иммунологическую недостаточность. В связи с этим, необходимо отметить, что на сегодняшний день разрабатываются рациональные подходы к применению иммуностропных препаратов для достижения цели. Целью в данной ситуации является снижение эндотоксикоза и повышение противоопухолевого и противои инфекционного иммунитета. В связи с вышесказанным, целью данной работы явилось исследование влияния циклоферона на состояние больных раком яичников.

Материалы и методы исследования. Обследованы женщины раком яичников T₂₋₃N₀₋₁M₀ стадий, которые проходили лечение в отделениях онкогинекологии и химиотерапии. Была проведена сопроводительная иммунотерапия с циклофероном. Больные были разделены на следующие группы: 1 группа – 29 женщин РЯ до ПХТ; 2 группа – 34 женщины РЯ после ПХТ без иммунотерапии; 3 группа – 28 женщин РЯ после ПХТ в комбинации с ЭИФТ циклофероном. Иммунотерапия проводилась в 2 сеанса при поступлении и перед выпиской из стационара. Больным РЯ проводилась комбинированная терапия в адьювантном или неoadьювантном режиме, включающая полихимиотерапию по схеме цисплатин 75 мг/м²+ циклофосфан 1000 мг/м² в течение 1 дня по 4-6 курсов 1 раз в 3 недели и хирургическое лечение в объеме радикальной операции. ЭИФТ с использованием иммуномодуляторов проводилась в период

проведения лучевой- и химиотерапии в стационаре. Метод экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) проводился с целью уменьшения токсических проявлений после проведения полихимиотерапии и повышения иммунорезистентности организма. ЭИФТ осуществлялась эксфузией 500-1000 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо» и ее центрифугированием при 3000 об/мин в течение 30 мин. Удаляли 50-80 мл надосадочного слоя плазмы крови. Затем полученную лейкоцитомассу и эритроцитарную массу инкубировали с иммуностимулирующим препаратом в суммарной дозе 30 мг при 37°C в течение 60-100 мин, с последующим возвращением конъюгата в кровеносную систему больных. Сывороточные значения цитокинов (ИЛ-2, ИФН- γ) определяли методом ИФА с применением тест-систем фирмы «Human» (Германия) в динамике проведения комплексного лечения. Для проведения иммунотерапии был использован препарат циклоферон (мeglумина акридонацетат в пересчете на акридонуксусную кислоту). При проведении статистического анализа данных, представленных в работе, полученные результаты исследования вносились в базы данных, подготовленные в программе Microsoft Excel XP. Численные (непрерывные) величины были представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента. В качестве граничного сравнительного критерия статистической значимости достоверности принимали $p < 0,05$.

Полученные результаты исследования и их обсуждение. Изучение ИЛ-2 позволило выявить статистически значимое подавление его концентрации в группах больных РЯ до лечения и после ПХТ без применения иммунотерапии. При этом наблюдается достоверное повышение ИЛ-2 в группе больных РЯ после ЭИФТ с циклофероном. Анализ показал, что уровень ИЛ-2 был статистически подавлен в этих вышеперечисленных группах. Уровень ИЛ-2 при сравнении между группами выявил, что наименьшее значение ИЛ-2 выявлено в группе больных РЯ до лечения и после лечения без иммунотерапии, кроме группы, где была использована иммунотерапия в виде ЭИФТ с циклофероном, где наблюдалось достоверное повышение уровня ИЛ-2. Следовательно, наиболее высокий уровень ИЛ-2 выявлен в группе больных РЯ после применения ЭИФТ с циклофероном, а самый низкий уровень в группе пациентов без применения иммунотерапии. Из литературы известно, что ИЛ-2 является иммуномодулирующим цитокином, который продуцируется Т-лимфоцитами. Более того, является важным диагностическим показателем степени истощения и иммунодефицита клеточного иммунитета на фоне опухолевого процесса [5]. Исходя из этого, следует сказать, что иммунотерапия оказывает благоприятный эффект на течение патологического процесса, тем самым повышая продукцию ИЛ-2. Поэтому, измерение его является необходимым для проведения полихимиотерапии и анализа эффективности иммунотерапии. Так, проведение ЭИФТ с иммуностимулирующими препаратами в комплексе ПХТ у больных РЯ с наличием опухолевой интоксикации вызывает позитивную динамику основных параметров иммунной системы, а также стимуляцию ИЛ-2, который способствует пролиферации и стимуляции функции Т-лимфоцитов и естественно киллерных клеток [7].

Так, оценкой функционального состояния системы интерферонов является изучение содержания самих интерферонов [6,7]. Изучение состояния медиаторов иммунной системы при злокачественных процессах претерпевает определенные сложности, которые выражаются в нестабильности течения онкологического процесса, в наличии различных форм и морфологических вариантов заболевания. В связи с этим, изучение цитокинов у больных РЯ имеет не только научное, но и практическое значение для оценки состояния иммунной системы и прогнозирования заболевания. Как известно, система интерферонов является интегральной частью иммунной системы, которая обеспечивает координацию пролиферации, дифференцировки и активации эффекторных клеток иммунитета. Как известно, включение в комплекс сопроводительного лечения ЭИФТ с применением иммуностимулирующих препаратов является одним из путей уменьшения эндогенной интоксикации при проведении противоопухолевой лекарственной терапии. ИФН- γ относится к цитокинам, продуцируемым ТХ1 – типа, и обладает противовирусной и опухолецидной активностью, активирует моноциты и макрофаги, натуральные киллеры (цитотоксичность), пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, подавляет опухолевый рост, пролиферацию, пролиферацию В-лимфоцитов [4,5]. Изучение ИФН- γ выявило незначительное снижение его в группах больных РЯ до лечения и после лечения без применения иммунотерапии. анализ показал, что в группах больных РЯ, к которым была проведена ЭИФТ с циклофероном наблюдается достоверное повышение его уровня в сыворотке крови. Анализ показал, что ИФН- γ в группе больных РЯ с применением циклоферона при сравнении с группой до лечения и после лечения без применения иммунотерапии был повышен в 3,4 раза и 1,6 раза, соответственно. Наибольшее содержание ИФН- γ в сыворотке периферической крови выявлено в группе больных после ПХТ в комплексе ЭИФТ с циклофероном. Очевидно, что данный подход к иммунотерапии оказывает положительный эффект на иммунную систему, что выражается в иммуномодулирующем действии ИФН- γ , который является иммунным или лимфоцитарным цитокином. Полученные нами данные согласуются с данными литературы, где представлен положительный эффект проведения ЭИФТ, причем важным оказалось

применение обоих препаратов, которые обладают иммуномодулирующим свойством, и эффективно воздействуют на клеточный адаптивный иммунитет. Как показано выше, проведение ПХТ способствует возрастанию содержания в крови иммуномодулирующих цитокинов, таких как ИЛ-2 и ИНФ-гамма.

Таким образом, в группах больных с применением ЭИФТ и иммуностропных препаратов наблюдается положительная динамика в состоянии иммунной системы, которая выражается в иммуномодулирующем действии ИФН-γ и ИЛ-2, который является выраженным Т-активирующим цитокином. Очевидно, что применение иммунотерапии в комбинации ПХТ на наш взгляд является оправданным и эффективным методом, который приводит к нормализации иммунологических показателей иммунной системы, позволяет улучшить непосредственные результаты лечения, приводит к уменьшению интоксикации заболевания, приводит к уменьшению клинических проявлений заболевания.

Список литературы

1. *Edwards RP, Gooding W, Lembersky BC, Colonello K, Hammond R, Paradise C, et al.* Comparison of toxicity and survival following intraperitoneal recombinant interleukin-2 for persistent ovarian cancer after platinum: twenty-four-hour versus 7-day infusion. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15:3399–407.
2. *Kamishov S.V., Pulatov D.A.* Supportive immunotherapy in complex treatment of patients with oncogynecological diseases // *The Scientific Heritage (Budapest, Hungary)* 18 (18) 2017 P. 1, p. 23-27.
3. *Koneru M, O’Cearbhaill R, Pendharkar S, Spriggs DR, Brentjens RJ.* A phase I clinical trial of adoptive T cell therapy using IL-12 secreting MUC-16(ecto) directed chimeric antigen receptors for recurrent ovarian cancer. *Journal of translational medicine*. 2015;13:102.
4. *Smith E.L., Zamarin D., Lesokhin A.M.* Harnessing the immune system for cancer therapy // *Current opinion in oncology*. 2014;26:600–7.
5. *Smith E.L., Zamarin D., Lesokhin A.M.* Harnessing the immune system for cancer therapy // *Current opinion in oncology*. 2014;26:600–7.
6. *Zlatnik E.* Factors of local cellular immunity in patients with ovarian cancer // *Abstract book. European Journal of Cancer (EJC)*. - 2013. - ECCO 17. - Vol. 49. suppl. 2. S. 733. P. 3069.
7. *Zhang, L.* Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *Text. / L. Zhang, J.R. Conejo-Garcia, D.Katsaros [et al.] // N. Engl. J. Med.* -2003. Vol.348. P.203-213.