

«Трансфер – фактор плюс» в лечении больных раком желудка.

Киселевский М.В., Халтурина Е.О.

Отчет

*Лаборатория клеточного иммунитета Российского Онкологического
Научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН*

Рак желудка является одним из тяжелейших недугов человечества на протяжении многих веков. Ежегодная заболеваемость этой нозологической формой составляет более 1 млн. человек. Так, например, в Японии до сих пор отмечается рост заболеваемости раком желудка. Кроме того, высокие показатели заболеваемости регистрируются в Китае, Эстонии, Латвии, Новой Зеландии, России и других странах. В подавляющем большинстве стран заболеваемость раком желудка у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. Рак желудка относится к онкологическим заболеваниям, которые характеризуются развитием стойких, длительно текущих и трудно коррегируемых иммунодефицитов, что, в свою очередь, обусловлено особенностями оперативного лечения этого заболевания.

В настоящее время стандартом хирургического лечения рака желудка является гастрэктомия (или проксимальная резекция желудка) с лимфодиссекцией в объеме D2, элементом которой является спленэктомия. Поскольку селезенка является иммунокомпетентным органом, ее удаление ведет к сдвигу динамического равновесия в иммунной системе и усугублению иммунологической недостаточности, характерной для онкопатологии. Состояние иммунной системы у больных раком желудка было изучено в многочисленных исследованиях, которые однозначно показали, что развитие вторичного иммунодефицита значительно влияет на адекватность и эффективность иммунного ответа, уменьшает длительность безрецидивного периода. Все это обусловило необходимость комплексного подхода к иммунотерапии рака желудка после максимальной циторедукции, которая позволяет создать оптимальные соотношения клеток-эффекторов и клеток-мишеней.

Нами была изучена и оценена эффективность применения препарата «Трансфер фактор плюс», предоставленного фирмой «4 Life Research», как иммуномодулирующего средства, применяемого в составе метода комплексной адоптивной иммунотерапии рака желудка.

Материалы и методы.

Клинические испытания препарата «Трансфер фактор плюс» проведены на 25 больных раком желудка (экспериментальная группа) во 2-3 клинической стадиях заболевания, в возрасте от 41 до 70 лет. Контрольную группу составили 25 пациентов, аналогичных по полу, возрасту, нозологической форме и стадии заболевания.

Всем больным раком желудка как экспериментальной, так и контрольной групп было проведено хирургическое лечение, включавшее в себя гастрэктомию (или проксимальную резекцию желудка) с лимфодиссекцией в объеме D2, элементом которой являлась спленэктомия.

Стандартная схема иммунотерапевтического лечения, применяемая в послеоперационном периоде, включала в себя проведение адаптивной ИЛ-2/ЛАК иммунотерапии (терапия интерлейкином-2 и лимфокинактированными киллерами – ЛАК-клетками, полученными путем экстракорпоральной активации мононуклеарных клеток крови) для стимуляции неспецифического звена иммунитета (в том числе и противоопухолевого иммунитета).

Пациенты экспериментальной группы дополнительно к стандартной схеме лечения получали препарат «Трансфер фактор плюс» по 1 капсуле 3 раза в день в течение 30 дней.

Пол

Мужчины-17

Женщины-8

Возраст

От 41 до 70 лет

Средний возраст

55 лет

Общее состояние по шкале Карновского* (KPS)

Удовлетворительное 80% <KPS> 60%

15 чел.

Средней степени тяжести 60% <KPS> 50%

10 чел.

Тяжелое KPS=40%

0 чел.

Стадия заболевания: II

60%

III

40%

*) шкала Карновского позволяет произвести комплексную оценку общего соматического статуса пациента.

TNM клиническая классификация рака желудка

Стадия 2	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия 3А	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Стадия 3Б	T3	N2	M0
	T4	N1	M0

T первичная опухоль

T1 – опухоль инфильтрирует собственную пластинку слизистой оболочки или подслизистую основу;

T2 – опухоль инфильтрирует мышечную оболочку или серозную оболочку;

T3 – опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину) без инвазии в соседние структуры (примечания 1, 2, 3);

T4 – опухоль распространяется на соседние структуры (примечания 2, 3).

Примечания

1.Опухоль может прорасти мышечную оболочку, вовлекая желудочно-толстокишечную или желудочно-печеночную связки, или сальник без перфорации висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры. В этом случае опухоль классифицируется как T2. Если имеется перфорация висцеральной брюшины, покрывающей связки желудка или сальника, то опухоль классифицируется как T3.

2.Соседними структурами желудка являются селезенка, поперечно-ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство.

3.Внутристеночное распространение на 12-перстную кишку или пищевод классифицируется по наибольшей глубине инвазии при всех локализациях, включая желудок.

N регионарные лимфатические узлы

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – имеются метастазы в перигастральных лимфатических узлах не далее 3 см от края первичной опухоли

N2 – имеются метастазы в перигастральных лимфатических узлах на расстоянии более 3 см от края первичной опухоли или лимфатических узлах, располагающихся вдоль левой желудочной, общей печеночной, селезеночной или чревной артерий.

М отдаленные метастазы

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

Исследования проводили до операции, до лечения и через один месяц после комплексного лечения. Общее состояние пациентов оценивали по шкале Карновского.

Лабораторно-клинические исследования включали определение субпопуляций лимфоцитов крови, концентраций сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, уровней спонтанной и индуцированной продукции цитокинов – фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 β (ФНО- α и ИЛ-1 β), уровня интерферона- α (ИФ- α) в сыворотке крови.

Субпопуляции лимфоцитов крови исследовали с помощью идентификации мембранных маркеров различных клонов иммунокомпетентных клеток с использованием моноклональных антител отечественного производства («МедБиоСпектр», Москва).

Цитокиновый профиль исследован на 50 образцах крови. Пробы крови, взятые у пациентов контрольной и экспериментальной групп до операции, до лечения и после лечения, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Отобранную сыворотку хранили при -70°C. Уровень цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих тест-систем «ProCon» в диапазоне детектируемых концентраций от 10-20 до 1000-2000 пг/мл.

Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини.

Результаты и их обсуждение.

В клинической картине у больных раком желудка 2-3 стадии до начала проведения комплексной иммунотерапии в послеоперационном периоде преобладал интоксикационный синдром, который проявлялся в жалобах на общую слабость, повышенную утомляемость, дневную сонливость, отсутствие аппетита, головокружение, головные боли.

При оценке параметров иммунного статуса было выявлено, что в исходном состоянии у большинства пациентов имел место иммунодефицит различной степени выраженности, который усугубился после проведения оперативного

лечения. Отмечалось существенное снижение содержания Т-лимфоцитов, преимущественно за счет снижения CD4⁺ (Т-хелперы/индукторы) и CD8⁺ (Т-супрессоры/цитотоксические), а также изменение иммунорегуляторного индекса в сторону его снижения. При определении уровня сывороточных иммуноглобулинов было выявлено существенное снижение уровня иммуноглобулина М. При анализе результатов спонтанной и индуцированной продукции цитокинов было выявлено увеличение их концентрации в сыворотке крови и супернатантах после операции, что свидетельствует о сохранении способности к системному цитокиновому ответу на хирургическую травму. По данным современной отечественной и зарубежной литературы выраженный и трудно коррегируемый иммунодефицит, развивающийся у данной категории больных после проведения стандартного хирургического лечения, является причиной увеличения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, оказывает отрицательное влияние на продолжительность безрецидивного периода жизни и повышает риск метастазирования.

В клинических и биохимических анализах крови существенных изменений не наблюдалось, кроме неспецифических проявлений в виде анемии легкой и средней степени тяжести, лимфоцитопении, повышении СОЭ.

Исследования, проведенные после окончания курса комплексной терапии с использованием «Трансфер фактора плюс», показали положительное влияние проводимой терапии на показатели иммунного, интерферонового и цитокинового статусов и клиническое течение заболевания. У 35% больных раком желудка отмечалась положительная динамика. Увеличилось содержание CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ субпопуляций лимфоцитов крови, значительно повысилось содержание НК-клеток в крови, что свидетельствует об активации клеточного звена иммунной системы. В исследуемых показателях гуморального звена иммунитета также отмечается положительная динамика, которая выражается в нормализации уровней спонтанной продукции ФНО- α и ИЛ-1 β . Концентрация ИФ- α в сыворотке крови осталась прежней.

В клинической картине заболевания появилась положительная динамика в виде уменьшения степени выраженности интоксикационного синдрома, что проявилось в виде улучшения общего самочувствия, повышении аппетита, исчезновении выраженной слабости и быстрой утомляемости. Послеоперационный период протекал без осложнений. Улучшилась оценка общего состояния по шкале Карновского. За время проведения курса комплексной иммунотерапии, в состав которой входил препарат «Трансфер фактор плюс», рецидивирования заболевания не наблюдалось.

В целом можно отметить хорошую переносимость препарата «Трансфер фактор плюс», достаточно высокую его эффективность в составе комплексной иммунотерапии онкологических заболеваний, что позволяет рекомендовать его применение в широкой клинической практике.

ВЫВОДЫ: Учитывая результаты проведенного исследования, следует отметить, что применение БАД «Трансфер фактор плюс» в комплексной (ИЛ-2/ЛАК) терапии у онкологических больных после радикальных хирургических операций с явлениями выраженного иммунодефицита в 35% случаев приводит к нормализации показателей иммунного статуса и улучшению общего состояния пациентов. Для оптимизации лечебно-профилактического действия «Трансфер

фактор плюс» рекомендуется увеличить дозу и кратность курсов БАД. Для оценки длительности иммунокорректирующего действия «Трансфер фактор плюс» у исследованной группы больных целесообразно дополнительное изучение показателей иммунитета через 3 месяца после окончания курса.

Таблица №1. Изменение сывороточных концентраций иммуноглобулинов у больных раком желудка в зависимости от вида лечения.

Показатель	Больные раком желудка II - III стадии					
	Экспериментальная группа			Контрольная группа		
	До операции	До лечения	После лечения	До операции	До лечения	После лечения
Ig M, г/л	0,94±0,36	0,96±0,06	1,14±0,05	1,02±0,08	1,37±0,64	1,36±0,44
Ig A, г/л	3,12±2,03	4,2±1,12	5,27±0,69	2,69±1,46	3,3±0,75	4,34±0,28
Ig G, г/л	3,59±1,87	5,01±0,93	4,85±0,27	4,37±1,2	4,64±0,29	5,28±0,57

Цитокины (пкг/мл)

Больные раком желудка II - III стадии

Экспериментальная группа (n = 25)

Контрольная группа (n = 25)

До операции

До лечения

После лечения

До операции

До лечения

После лечения

спон

стим

спон

стим

спон

стим

спон

стим

спон

стим

ИЛ-1β	СПОН
	СТИМ
	117,3
	±63,5
	376,2
	±201
	204,6
	±74,8
	378,6
	±101,4
	0
	482,4
	±190,5
	74,9
	± 68,3
	456,3
	±120,3
	93,60
	±74,2
	110,2
	±83,9
	56,3
	±22,9
	293,1
	±141,7
ФНО-α	
	45,5
	±15,3

	182,3
	$\pm 140,8$
	21
	$\pm 18,7$
	342,7
	± 201
	0
	144,5
	$\pm 74,8$
	62,9
	$\pm 59,2$
	210,5
	$\pm 69,8$
	27,43
	$\pm 20,9$
	180,9
	$\pm 150,8$
	55,7
	$\pm 39,2$
	217,6
	$\pm 113,2$
ИФ-а	
	215
	$\pm 96,3$
	295,5
	± 108

	306,4
	±208
	380,4
	±234,2
	299,5
	±156
	186,3
	±99,7
Показатель	
Норма (%)	
Экспериментальная группа	
Контрольная группа	
До операции	
До лечения	
После лечения	
До операции	
До лечения	
После лечения	
CD3+(Т-лимфо-циты)	
	60-75
	66,3±11,2
	43,3±19,8
	60,4±6,9

	62,3±11,5
	34,1±14,5
	40,7±3,2
CD4+(Т-хелпе-ры/индукторы)	
	35-46
	36,6±10,9
	23,6±18,5
	26±6,9
	41±13,0
	17,3±13,1
	18,2±9,7
CD8+(Т-супрес-соры/цитотокси-ческие)	
	25-30
	27,1±4,6
	18,6±69,9
	36,2±2,7
	24,7±10,2
	22,3±7,28
	22,6±1,8
CD20+(В-лим-фоциты)	
	5-15
	7,3±3,2
	6,6±1,6
	8,0±3,9
	6,6±2,2
	8,8±2,66

7,4±1,56

HLA-DR+(В-лимфоциты, актив. Т-лим-фоциты)

7-15

9,3±3,1

5,7±3,0

17,5±11,1

7,7±2,1

11,4±6,10

13,3±0

CD38+(активи-рованные лимфоциты)

24-40

37,6±10,1

38±13,6

37,6±9,2

36,7±14,8

27,4±16,2

33,4±10,4

CD25+(α-цепь рецептора ИЛ-2)

0-5

3,1±2,96

1,5±1,2

1,8±0,8

2,7±1,96

1±1,06

1,2±0,4

CD16+(NK-клетки)

10-20

21±7,8

24,5±11,9

30,3±4,5

18,9±10,6

33,1±2,7

38,4±1,3

CD4+/CD8+(им-мунорегулятор-ный индекс)

1,2-2,4

1,3±0,39

1,3±0,9

0,71±0,2

1,6±1,0

0,6±0,6

0,83±0,5