

А.В. Бомбін
Г.С. Лісовенко
О.М. Караман
Г.П. Потебня

КЗ «Дніпропетровська
обласна клінічна лікарня
ім. І.І. Мечнікова»
МОЗ України, Дніпропетровськ

Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: злоякісні
пухлини головного мозку,
комплексне лікування,
протипухлинна аутовакцина,
ефективність, імунологічні
показники.

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПРОТИПУХЛИННОЇ АУТОВАКЦИНИ

Резюме. Показано, що застосування протипухлинної аутовакцини, виготовленої за допомогою цитотоксичного лектину *B. subtilis B-7025*, у комплексному лікуванні хворих зі злоякісними пухлинами головного мозку (45 хворих) покращує показники 1–4-річної виживаності, достовірно ($p < 0,05$) подовжує середню тривалість життя, збільшує медіану виживаності в 1,6–1,9 рази (залежно від схеми лікування), покращує якість життя пацієнтів. Показано діагностичну цінність при моніторингу вакцинотерапії показників вмісту CD 3+-, CD 4+-, CD 8+-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу, концентрації IgG і фагоцитарного числа, а також (меншою мірою) концентрації IgA і фагоцитарного індексу. Визначено кореляцію досліджених імунологічних показників з індивідуальною тривалістю життя пацієнтів.

Сучасною стратегією лікування хворих з первинними злоякісними пухлинами головного мозку (ЗПГМ) є комплексний підхід (з урахуванням ступеня злоякісності пухлини), який полягає у хірургічному видаленні пухлини (ХВП), проведенні променевої (ПТ) та хіміотерапії (ХТ), використанні ад'ювантних методів (зокрема імунотерапії), а також реабілітаційної терапії [1–3]. На жаль, навіть при проведенні комбінованого або комплексного лікування показники 3–5-річної виживаності пацієнтів зазначеної категорії за даними різних авторів становлять лише 3,2–12,0% [4–7]. Високий ступінь злоякісності переважної більшості ЗПГМ, інвазивний характер росту, відсутність чітких меж пухлин, їх поширення у функціонально важливі зони та серединні структури головного мозку (ГМ) суттєво обмежують можливості хірургічних та променевих методів лікування [8, 9]. Підвищення ефективності лікування хворих із ЗПГМ пов'язують з розробкою і використанням прогресивних хірургічних технологій, новітніх технічних засобів опромінення, методик нетрадиційного підведення разових та сумарних осередкових доз, методів селективної дії на радіочутливість пухлинних і нормальних клітин для розширення меж радіотерапевтичного інтервалу, застосуванням хіміотерапевтичних препаратів останнього покоління [2, 10–15]. Сучасна імунотерапія при ЗПГМ має декілька перспективних напрямків, серед яких значне місце посідає використання різних модифікацій протипухлинних вакцин [16–21].

В ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України була розроблена оригінальна технологія ви-

готовлення з аутологічних пухлинних клітин за допомогою цитотоксичного лектину (ЦЛ) *B. subtilis B-7025* протипухлинної вакцини (ПВ), яка відповідає вимогам державних та міжнародних стандартів і дозволена для медичного застосування в Україні (Сертифікат про державну реєстрацію медичного імунобіологічного препарату № 411/03-300200000 від 9 грудня 2003 р.). Протягом 2002–2005 рр. в 2-му нейрохірургічному відділенні КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня» таку аутологічну ПВ (виготовлену в ІЕПОР НАНУ) було включено в схеми комплексного лікування 45 хворих із ЗПГМ, на що було отримано їх інформовану письмову згоду. Проміжний аналіз ефективності вакцинотерапії показав достовірне підвищення 1- і 2-річної виживаності хворих; середній термін їх життя більше ніж вдвічі перевищував такий у групах пацієнтів, які одержували аналогічне лікування (ХВП, ПТ, ХТ) без імунотерапії [22, 23]. При дослідженні імунологічних ефектів застосування ПВ у комплексному лікуванні пацієнтів із ЗПГМ встановлено, що до початку лікування стан їх імунної системи характеризується дисбалансом імунологічних показників з тенденцією до розвитку імунодефіцитного стану, переважно за рахунок Т-лімфоцитів і CD 16+-клітин; вміст В-лімфоцитів (CD 19+), навпаки, підвищений; спостерігаються зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ), вірогідне зниження активності і функціонального резерву фагоцитуючих клітин периферичної крові, тенденція до підвищення концентрації сироваткових IgA, підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Імунологічними ефектами застосування аутологічної ПВ, виготовленої за до-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

помогою ЦЛ *B. subtilis B-7025*, були: достовірне збільшення вмісту лейкоцитів, лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD 3+) і їх субпопуляцій (CD 4+, CD 8+), В-лімфоцитів (CD 19+), натуральних кілерних клітин (CD 16+), підвищення ІРІ, покращання функціонального стану фагоцитуючих клітин периферичної крові. Показники, що характеризують вміст CD 3+-, CD 4+-, CD 16+-клітин, активність фагоцитуючих клітин та концентрацію IgA в сироватці крові достовірно перевищували такі у хворих, що не отримували ПВ. Не було виявлено залежності імунологічних показників хворих, яким було проведено повний курс вакцинотерапії, від об'єму операції (тотальна або субтотальна); залежність від проведення або відсутності ХТ була незначною. Стан імунної системи вакцинованих пацієнтів, які прожили більше 12 міс, характеризувався (порівняно з вакцинованими хворими, що померли протягом 12 міс від початку лікування) значним підвищенням відносного вмісту CD 4+-, CD 8+-, CD 19+-клітин, збільшенням ІРІ, а також концентрації Ig усіх досліджених класів [23].

Мета цієї роботи — підсумковий аналіз ефективності включення ПВ у комплексне лікування хворих із ЗПГМ, оцінка діагностичної цінності зміни при вакцинації кожного з досліджених імунологічних показників, а також визначення їх кореляції з тривалістю життя пацієнтів.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано ефективність комплексного лікування 4 груп пацієнтів (усього 115) із ЗПГМ: контрольні групи — ХВП + ПТ — 40, ХВП + ПТ + ХТ — 30 пацієнтів; основні групи — ХВП + ПТ + імунотерапія (ПВ) — 30, ХВП + ПТ + ХТ + імунотерапія (ПВ) — 15 пацієнтів.

Серед включених у дослідження хворих було 62 (53,9%) чоловіки та 53 (46,1%) жінки. Вік хворих становив від 19 до 71 року. Розподіл хворих на вікові групи (табл. 1) проведено відповідно класифікації ВООЗ: молодий вік (до 44 років), середній (45–59 років), похилий (60–71 рік). Як видно, в усіх групах переважали (сумарно) хворі середнього і похилого віку.

Таблиця 1

Вік, роки	Кількість хворих, n (% ± Δ)			
	ХВП + ПТ	ХВП + ПТ + ПВ	ХВП + ПТ + ХТ	ХВП + ПТ + ХТ + ПВ
Молодий вік				
20–29	2 (5,0 ± 3,4)	2 (6,7 ± 4,6)	2 (6,7 ± 4,6)	3 (20,0 ± 10,3)
30–44	7 (17,5 ± 6,0)	10 (33,3 ± 8,6)	4 (13,3 ± 6,2)	3 (20,0 ± 10,3)
Середній вік				
45–59	15 (37,5 ± 7,7)	16 (53,3 ± 9,1)	14 (46,7 ± 9,1)	6 (40,0 ± 12,6)
Похилий вік				
60–71	16 (40,0 ± 7,7)	2 (6,7 ± 4,6)*	10 (33,3 ± 8,6)	3 (20,0 ± 10,3)

*p < 0,05 порівняно з контролем.

Відомості, наведені в табл. 2, показують, що контрольні і основні групи були співставні в усіх групах переважали пухлини правосторонньої локалізації. В усіх групах частота гліобластом (III–IV ст. анаплазії) вірогідно (p < 0,05) перевищувало таку анапластичних астроцитом (III–IV ст. анаплазії): 80,0–95,0% проти 20,0–5,0% відповідно.

Усім хворим було проведено відкриту нейрохірургічну операцію; за об'ємом операції (частота тотального або субтотального ХВП) суттєвої різниці між групами не було (p > 0,1). Через 21–28 днів після ХВП проводили протягом 35–42 днів фракціоновану ПТ до СОД 50–60 Гр на ложе видаленої пухлини та перетуморальну зону (+ 1,5–2 см) з використанням апаратів «АГАТ-Р» і «РОКУС». Введення ПВ пацієнтам основних груп (тричі підшкірно по 3 мл у підлопаткову зону з інтервалом у 7 днів) починали через 3–4 тиж. 1-шу ревакцинацію проводили через 1 місяць після 3-го введення ПВ, 2-гу — через 3 міс. ХТ проводили за схемами, детально описаними раніше [23]. Пацієнти основної групи одержували ХТ між курсами ревакцинації.

ПВ готували на основі аутологічних пухлинних клітин, отриманих з видаленої пухлини (1,5–1,8 г) за методикою, що докладно описана раніше [24], використовуючи розчин цитотоксичного лектину *B. subtilis B-7025* (0,5 мг/мл). У якості ПВ використовували надосадову рідину після центрифугування при 500 об./хв протягом 3 хв. Готову вакцину стандартизували по білку (3–4 мг/мл), визначаючи його рівень за допомогою методу Lowry. Сумарна доза ПВ по білку складала 45–60 мг. ПВ стерильно фасували (без консервантів) по 3 мл і зберігали при (–18...–20) °С.

Таблиця 2

Розподіл хворих за локалізацією ЗПГМ

Локалізація (частка ГМ)	Кількість хворих, n (% ± Δ)			
	ХВП + ПТ	ХВП + ПТ + ПВ	ХВП + ПТ + ХТ	ХВП + ПТ + ХТ + ПВ
Ліва лобна	10 (25,0 ± 6,8)	5 (16,7 ± 6,8)	7 (23,3 ± 7,7)	3 (20,0 ± 10,3)
Права лобна	13 (32,5 ± 7,4)	5 (16,7 ± 6,8)	6 (20,0 ± 7,3)	2 (13,3 ± 8,8)
Ліва скронева	2 (5,0 ± 3,4)	3 (10,0 ± 5,5)	1 (3,3 ± 3,3)	0
Права скронева	8 (20,0 ± 6,3)	4 (13,3 ± 6,2)	9 (30,0 ± 8,4)	3 (20,0 ± 10,3)
Ліва тім'яна	1 (2,5 ± 2,5)	0	2 (6,7 ± 4,6)	0
Права тім'яна	6 (15,0 ± 5,6)	1 (3,3 ± 3,3)	2 (6,7 ± 4,6)	2 (13,3 ± 8,8)
Ліва скронево-тім'яна	0	2 (6,7 ± 4,6)	0	1 (6,7 ± 6,4)
Права скронево-тім'яна	0	2 (6,7 ± 4,6)	0	1 (6,7 ± 6,4)
Ліва задньо-скронево-тім'яна	0	0	0	1 (6,7 ± 6,4)
Права задньо-скронево-тім'яна	0	0	0	0
Ліва потилична	0	0	0	0
Права потилична	0	1 (3,3 ± 3,3)	3 (10,0 ± 5,5)	2 (13,3 ± 8,8)
Права потилично-тім'яна	0	3 (10,0 ± 5,5)	0	0
Ліва лобно-скронева	0	3 (10,0 ± 5,5)	0	0
Правий бічний шлунок	0	1 (3,3 ± 3,3)	0	0

Імунологічне обстеження пацієнтів проводили на базі міської централізованої імунологічної лабораторії Дніпропетровської МКЛ № 5. Матеріалом для дослідження слугували сироватка та клітини периферичної крові. Імунологічні методи, які використовували при обстеженні пацієнтів, включали визначення популяційного складу лімфоцитів периферичної крові в реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані МкАТ проти антигенів CD 3 (Т-лімфоцити), CD 4 (Т-хелпери), CD 8 (Т-супресори), CD 19 (В-лімфоцити) і CD 16 (натуральні кілерні клітини). Для проведення реакцій використовували діагностикуми ТОВ НІЛ «Гранум» (Харків, Україна; держреєстраційний номер 4725/2006). Оцінювали також фагоцитарну функцію (фагоцитарний індекс (ФІ), фагоцитарне число (ФЧ)) нейтрофілів периферичної крові з використанням частинок латексу діаметром 1,5 мкм (сертифікат «ООО Диаэм», Росія). Рівні сироваткових Іg (А, М, G) визначали за допомогою радіальної імунодифузії. Концентрацію ЦІК визначали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю 6000 («Fluka», Німеччина) [25]. Розраховували коефіцієнт діагностичної цінності (К) імунологічних показників [26], порівнюючи показники пацієнтів основних груп до та після вакцинотерапії, а також показники пацієнтів контрольних і основних груп після закінчення лікування (на момент закінчення вакцинотерапії в основній групі). Коефіцієнт К відображає ступінь відхилення показника в різних групах; чим нижча величина К, тим вища діагностична цінність показника.

Ефективність лікування оцінювали за показниками загальної виживаності пацієнтів, середньої тривалості життя та медіани виживаності, які розраховували, використовуючи комп'ютерну програму GraphPad Prism 4.0. Якість життя (ЯЖ) пацієнтів визначали з урахуванням оцінки їх загального стану за шкалою Карновського до та після лікування.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента (при $n \leq 12$ — із поправкою для малих вибірок) та коефіцієнту кореляції (*r*) за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Office Excel 2003 (Corp. Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Підсумковий аналіз ефективності застосування ПВ у пацієнтів із ЗПГМ (групи ХВП + ПТ + ПВ і ХВП + ПТ + ХТ + ПВ) виявив підвищення їх 1–5-річної загальної виживаності порівняно з невакцинованими пацієнтами (групи ХВП + ПТ і ХВП + ПТ + ХТ) (рисунок); статистично достовірним ($p < 0,05$) було підвищення 1- і 2-річної виживаності при порівнянні груп ХВП + ПТ + ПВ і ХВП + ПТ, а також 1-річної виживаності при порівнянні груп ХВП + ПТ + ХТ + ПВ і ХВП + ПТ + ХТ. У більш віддалені терміни зафіксовано підвищення виживаності пацієнтів основних груп на рівні тенденції.

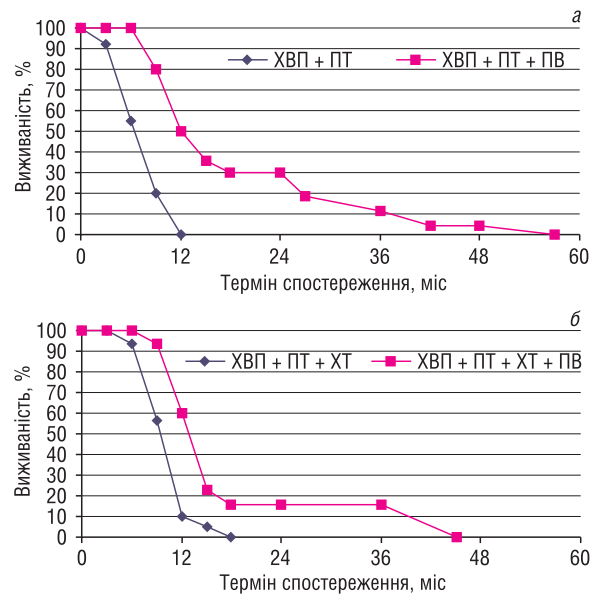


Рисунок. Динаміка загальної виживаності хворих із ЗПГМ при використанні ПВ у різних схемах лікування

Середня тривалість життя (СТЖ) пацієнтів становила: у групі ХВП + ПТ + ПВ $519,2 \pm 97,2$ доби ($17,1 \pm 3,2$ міс) проти $192,0 \pm 67,7$ доби ($6,3 \pm 2,2$ міс) ($p < 0,05$), у групі ХВП + ПТ + ХТ + ПВ $485,7 \pm 83,0$ доби ($16,0 \pm 2,7$ міс) проти $273,0 \pm 74,4$ доби ($9,0 \pm 2,4$ міс) ($0,05 < p < 0,1$) у відповідних контролях. СТЖ пацієнтів основних груп була практично однаковою; порівняння контрольних груп виявило збільшення СТЖ на 30,0% при включенні у схему лікування ХТ, але ця різниця не була статистично вірогідною ($p > 0,1$). Максимальна тривалість життя пацієнтів, зафіксована при підсумковому аналізі, становила у групі ХВП + ПТ + ПВ 1740 діб (57,2 міс; **пацієнт С.**, чол. ст., 1962 р. н., гліобластома правої потилично-тім'яної частки ГМ, тотальне ХВП), у групі ХВП + ПТ + ХТ + ПВ 1359 діб (44,7 міс; **пацієнтка С.**, жін. ст., 1959 р. н., гліобластома правої скронево-тім'яної частки ГМ, тотальне ХВП). Під спостереженням продовжують знаходитися 3 пацієнти з групи ХВП + ПТ + ПВ (тривалість життя — 26,5–40,9 міс) і 2 — з групи ХВП + ПТ + ХТ + ПВ (тривалість життя — 26,0–35,1 міс). Медіана виживаності (МВ) становила 12,2 міс у групі ХВП + ПТ + ПВ проти 6,4 міс у групі ХВП + ПТ; у групах ХВП + ПТ + ХТ + ПВ і ХВП + ПТ + ХТ — 14,7 проти 9,0 міс. Тобто застосування ПВ збільшило МВ у 1,9 і 1,6 раза відповідно. ЯЖ достовірно підвищувалась у динаміці проведення лікування як в основних, так і контрольних групах (табл. 3). Водночас можливо відзначити, що в основних групах після лікування відсоток хворих з індексом Карновського (ІК) «70–80 балів» статистично суттєво вищий, ніж у контролі: 40,0 проти 21,4% ($p < 0,05$).

Результати оцінки імунологічних показників наведені в табл. 4. Як видно, найменші величини коефіцієнта діагностичної цінності К ($K < 5,0$) визначено при порівнянні відносного і абсолют-

Показники ЯЖ хворих за шкалою Карновського до та після лікування

ІК, бали	Кількість хворих, n (% ± Δ)			
	Контрольні групи (ХВП + ПТ; ХВП + ПТ + ХТ)		Основні групи (ХВП + ПТ + ПВ; ХВП + ПТ + ХТ + ПВ)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
30–40	20 (28,6 ± 6,7)	0 (1,4 ± 1,3) ^{□, *}	14 (31,1 ± 6,9)	0 (2,2 ± 2,1) ^{□, *}
40–50	36 (54,4 ± 7,5)	7 (10,0 ± 4,5) [*]	22 (48,9 ± 7,5)	2 (4,4 ± 3,1) [*]
50–60	14 (20,0 ± 6,0)	30 (42,9 ± 7,4) ^{**}	9 (20,0 ± 6,0)	20 (44,4 ± 7,4) [*]
60–70	0 (1,4 ± 1,3) [□]	18 (25,7 ± 6,5) [*]	0 (2,2 ± 2,1) [□]	5 (11,1 ± 4,7)
70–80	0 (1,4 ± 1,3) [□]	15 (21,4 ± 6,1) [*]	0 (2,2 ± 2,1) [□]	18 (40,0 ± 7,3) ^{*, ***}

[□]Розраховано з поправкою Ван дер Вардена. *p < 0,05, **0,05 < p < 0,1 при порівнянні зі станом до лікування; ***0,05 < p < 0,1 при порівнянні з контролем.

Таблиця 4

Діагностична цінність імунологічних показників при вакцинотерапії хворих із ЗПГМ

Показник	До вакцинації	Після вакцинації	К	Невакциновані	Вакциновані	К	
Клітинний склад периферичної крові							
Лейкоцити, Г/л	4,57 ± 0,16 ⁴	5,05 ± 0,32 ¹	5,6	4,60 ± 0,92	5,05 ± 0,32 ¹	21,8	
Лімфоцити	%	22,67 ± 1,89	24,17 ± 1,23	22,6	24,33 ± 3,49	24,17 ± 1,23	2494,1
	Г/л	1,05 ± 0,05	1,26 ± 0,03 ¹	0,8	1,17 ± 0,41	1,26 ± 0,03 ¹	84,1
CD 3+	%	42,67 ± 2,22	52,17 ± 0,77 ¹	0,6	37,67 ± 5,49	52,17 ± 0,77 ^{1, 3}	0,6
	Г/л	0,44 ± 0,03	0,66 ± 0,03 ^{1, 4}	0,4	0,44 ± 0,19	0,66 ± 0,03 ^{1, 4}	3,2
CD 4+	%	25,83 ± 1,00	37,83 ± 1,82 ^{1, 3}	0,3	24,00 ± 5,61	37,83 ± 1,82 ^{1, 3}	0,8
	Г/л	0,27 ± 0,02	0,44 ± 0,01 ¹	0,2	0,28 ± 0,09	0,44 ± 0,01 ^{1, 3}	1,3
CD 8+	%	24,10 ± 1,74	30,50 ± 1,52 ¹	1,3	24,00 ± 6,75	30,50 ± 1,52 ¹	4,9
	Г/л	0,25 ± 0,03	0,34 ± 0,05 ¹	4,2	0,28 ± 0,10	0,34 ± 0,05 ¹	18,1
CD 19+	%	22,00 ± 1,70	23,33 ± 2,11	41,5	27,67 ± 5,35	23,33 ± 2,11	8,4
	Г/л	0,22 ± 0,01	0,29 ± 0,02 ¹	1,0	0,33 ± 0,17 ¹	0,29 ± 0,02 ¹	74,8
CD 16+	%	21,17 ± 2,73	23,83 ± 0,72 ^{2, 4}	11,3	20,00 ± 3,74	23,83 ± 0,72 ^{2, 4}	4,2
	Г/л	0,26 ± 0,06	0,29 ± 0,01	41,1	0,23 ± 0,13	0,29 ± 0,01	19,1
IPI (CD 4+/CD 8+)	1,07 ± 0,09	1,26 ± 0,11 ¹	5,6	1,00 ± 0,24	1,26 ± 0,11 ¹	5,2	
Концентрація Іg і рівень ЦІК у сироватці крові							
IgA, г/л	1,67 ± 0,30	1,96 ± 0,08 ⁴	11,5	1,27 ± 0,45	1,96 ± 0,08 ⁴	1,8	
IgM, г/л	1,43 ± 0,32	1,73 ± 0,26	18,9	1,33 ± 0,50	1,73 ± 0,26	10,5	
IgG, г/л	11,62 ± 0,49	12,60 ± 0,57	5,9	10,42 ± 2,22	12,60 ± 0,57	4,8	
ЦІК, опт. од.	17,67 ± 1,62	10,17 ± 1,00 ¹	0,6	9,67 ± 1,78	10,17 ± 1,00 ¹	90,7	
Фагоцитарна активність клітин периферичної крові							
ФІ, %	40,83 ± 0,82	41,00 ± 1,36 ³	872,7	28,00 ± 0,71 ¹	41,00 ± 1,36 ³	0,1	
ФЧ, од.	7,83 ± 0,34	9,33 ± 0,97 ^{1, 3}	4,7	7,00 ± 0,71	9,33 ± 0,97 ^{1, 3}	2,1	

¹p < 0,05, ²0,05 < p < 0,1 при порівнянні показників до і після вакцинації;

³p < 0,05, ⁴0,05 < p < 0,1 при порівнянні показників невакцинованих і вакцинованих хворих (основних і контрольних груп).

ного вмісту CD 3+ і CD 4+, відносного вмісту CD 8+-лімфоцитів, ФЧ клітин периферичної крові до і після вакцинації, а також при співставленні перелічених показників невакцинованих і вакцинованих пацієнтів на момент закінчення лікування. При зазначених вище варіантах порівняння груп К < 6,0 визначені для IPI (CD 4+/CD 8+) — 5,6 і 5,2, для вмісту IgG у сироватці крові — 5,9 і 4,8 відповідно. Тобто, найінформативнішими у дослідженій клінічній ситуації виявилися зміни характеристик загального вмісту Т-лімфоцитів (CD 3+), їх основних субпопуляцій CD 4+ і CD 8+, IPI, концентрації IgG, а також функціонального резерву (ФЧ) фагоцитуючих клітин периферичної крові. При порівнянні імунологічних показників до і після вакцинації низькими були також коефіцієнти К вмісту лейкоцитів (К = 5,6), абсолютного вмісту загальних лімфоцитів (К = 0,8), їх CD 19+-популяції (К = 1,0), а також вмісту ЦІК (К = 0,6). Але при співставленні цих параметрів у невакцинованих і вакцинованих пацієнтів на момент закінчення лікування величини К виявилися значно більшими (відповідно 21,8; 84,1; 74,8 і 90,7). Це дозволяє припустити, що підвищення загального вмісту лейкоцитів, загальних лімфоцитів і В-клітин пов'язане скоріше з компенсаторним відновленням гемопоєзу і складу периферичної крові після закінчення ПТ і ХТ, ніж із застосуванням ПВ. Зниження вмісту ЦІК, яке спостерігали на момент закінчення

лікування як у вакцинованих, так і у невакцинованих пацієнтів, найвірогідніше, було наслідком видалення основної маси пухлини при хірургічному втручанні. Навпаки, коефіцієнти діагностичної цінності концентрації IgA і активності фагоцитуючих клітин (ФІ) при варіанті порівняння «до — після вакцинації» були високими, а при порівнянні «невакциновані — вакциновані пацієнти на момент закінчення лікування» становили < 5,0. Це дозволяє віднести до інформативних щодо застосування ПВ у хворих із ЗПГМ імунологічних показників також концентрацію IgA та ФІ, хоча їх інформативність менша, ніж параметрів вмісту CD 3+-, CD 4+-, CD 8+-лімфоцитів, IPI, концентрації IgG і ФЧ.

Залежність впливу ПВ від вихідного рівня досліджених імунологічних характеристик у кожного пацієнта аналізували на основі визначення кореляційного зв'язку аналогічних показників до і після вакцинації. Як видно з табл. 5, різний ступінь такої залежності (кореляційний зв'язок від слабого до вираженого, переважно помірний, з вірогідністю > 50%) встановлено для більшості показників за винятком обох характеристик вмісту CD 4+, абсолютного вмісту CD 19+, відносного — CD 16+, IPI та IgA, для яких r < 0,3, тобто кореляція відсутня. Характер кореляційного зв'язку: позитивний для показників клітинної і гуморальної ланок системи імунітету та від'ємний для вмісту лейкоцитів, відносного вмісту загальних лімфоцитів у крові і

показників функціонального стану фагоцитуючих клітин, — добре узгоджується з даними доклінічного вивчення механізмів дії цитотоксичного лектину *B. subtilis B-7025* та ПВ, виготовленої з його допомогою.

Таблиця 5
Кореляція індивідуальних імунологічних показників до та після вакцинації

Показник	r	p	Кореляційний зв'язок
Вміст лейкоцитів, Г/л	-0,47	0,16	Слабкий
Вміст лімфоцитів, %	-0,63	0,05	Помірний
Г/л	0,75	0,31	Виразений
CD 3+, %	0,57	0,21	Помірний
Г/л	0,52	0,19	Помірний
CD 8+, %	0,58	0,03	Помірний
Г/л	0,43	0,12	Слабкий
CD 16+, Г/л	0,70	0,21	Виразений
CD 19+, %	0,40	0,49	Слабкий
Концентрація IgM, г/л	0,51	0,31	Помірний
IgG, г/л	0,64	0,31	Помірний
ЦІК, опт. од.	0,58	0,48	Помірний
ФІ, %	-0,54	0,28	Помірний
ФЧ, од.	-0,45	0,27	Слабкий

Зокрема показано, що до таких механізмів можливо віднести: а) подовження цитотоксичної (деструктивної) фази активації моноцитів/макрофагів (включаючи продукцію цитокинів «гострої відповіді» на мієлотоксичні впливи) та збереження їх функціонального резерву; б) розвиток компенсаторних реакцій в органах імунної системи на лімфотоксичний вплив лектину *B. subtilis 7025*; в) посилення реакцій клітинного імунітету (активності цитотоксичних Т-лімфоцитів, природних кілерів, антитілозалежної клітинної цитотоксичності) [27, 28]. Виходячи з сучасних уявлень про особливості дії імуотропних препаратів різного походження на імунну систему [29], вплив лектину *B. subtilis 7025* і ПВ, виготовлених за його допомогою, на лімфоїдну ланку імунної системи був визначений як імуностимулюючий, а вплив на моноцитарно-макрофагальну ланку — як імуномодулюючий.

Аналіз кореляції імунологічних параметрів після вакцинації та тривалості життя пацієнтів (табл. 6) виявив наявність позитивного зв'язку ($r > 0,3$) з останньою показників, що характеризують загальний вміст лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD 3+), їх субпопуляцій CD 4+ і CD 8+, природних кілерів (CD 16+), ІРІ, а також показника функціонального резерву фагоцитуючих клітин (ФЧ).

Таблиця 6
Кореляція імунологічних показників після вакцинації та тривалості життя пацієнтів

Показник	r	p
Вміст лімфоцитів, Г/л	0,49	0,16
CD 3+, %	0,49	0,16
Г/л	0,32	0,57
CD 4+, Г/л	0,61	0,24
CD 8+, Г/л	0,71	0,57
ІРІ	0,44	0,84
CD 16+, %	0,78	0,09
Г/л	0,57	0,67
ФЧ, од.	0,54	0,19

Ці дані узгоджуються із результатами проміжного аналізу зв'язку імунологічних показників вакцинованих пацієнтів з тривалістю життя < 12 міс або

> 12 міс [23], коли було показано, що > 12 міс прожили пацієнти з більш значним підвищенням відносного вмісту CD 4+-, CD 8+-, CD 19+-клітин, ІРІ, концентрації всіх досліджених класів Іg [23].

ВИСНОВКИ

1. Включення в схеми комплексного лікування хворих із ЗПГМ протипухлинної аутовакцини, виготовленої з використанням цитотоксичного лектину *B. subtilis B-7025*, покращує показники 1–4-річної виживаності, достовірно ($p < 0,05$) подовжує середню тривалість життя, збільшує медіану виживаності в 1,6–1,9 раза (залежно від схеми лікування), покращує якість життя пацієнтів.

2. Показано діагностичну цінність при моніторингу вакцинотерапії показників вмісту CD 3+-, CD 4+-, CD 8+-лімфоцитів у периферичній крові, ІРІ, концентрації ІgG і фагоцитарного числа, а також (меншою мірою) концентрації ІgA і фагоцитарного індексу.

3. Вплив ПВ, виготовленої за допомогою лектину *B. subtilis 7025*, на лімфоїдну ланку імунної системи пацієнтів із ЗПГМ можливо оцінити як імуностимулюючий, а вплив на моноцитарно-макрофагальну ланку — як імуномодулюючий, що співпадає з даними доклінічного вивчення ПВ.

4. Наявність позитивної кореляції показників загального вмісту лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD 3+), їх субпопуляцій CD 4+ і CD 8+, природних кілерів (CD 16+), ІРІ, а також показника функціонального резерву фагоцитуючих клітин (ФЧ) з тривалістю життя вакцинованих пацієнтів вказує на доцільність моніторингу цих параметрів з метою прогнозування ефективності вакцинотерапії.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля ЮА. Опухоли центральной нервной системы. В: Справочник по онкологии. Київ: Здоров'я, 2000: 320–50.
2. Розуменко ВД, Главацький ОЯ, Хмельницький ГВ. Гліоми головного мозку: діагностика, лікування та прогнозування його результатів. Сучасний стан проблеми. Онкологія 2000; 2 (4): 275–81.
3. Розуменко ВД, Хорошун АП. Принципы построения методики восстановительного лечения у больных с глиомами головного мозга. Укр нейрохірург журн 2007; (3): 34.
4. Barker FG, Chang SM, Gutin PH, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. J Neurosurg 1998; 42: 709–16.
5. Lopez-Gonzalez MA, Sotelo J. Brain tumors in Mexico. Characteristics and prognosis of glioblastoma. J Surg Neurol 2000; 53: 157–63.
6. Frappaz D, Chinot O, Batallard A, et al. Summary version of the standards, options and recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma. Br J Cancer 2003; 89 (Suppl): 73–83.
7. Puchner MJ, Herrmann HD, Berger J, Cristante L. Surgery, tamoxifen, carboplatin, and radiotherapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma patients. J Neurooncol 2000; 49 (2): 147–55.
8. Осинский СП, Щеглов ВИ, Аннин ЕА, Гуляев ВГ. Лечение злокачественных опухолей головного мозга: общее состояние проблемы и пути ее решения (обзор литературы). Укр ж малоінвазив ендоскоп хірургії 1998; 2 (4): 37–44.

9. **Matsumoto Y, Nisnimura T, Hirota S, et al.** Second malignancies following radiotherapy: an analysis of 54 cases accumulated by mail survey in Japan. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2002; **62** (1): 27–31.

10. **Лазар ДА.** Використання радіомодифікуючих властивостей фторпіримідинів у комплексному лікуванні злоякісних пухлин головного мозку. Променева діагностика, променева терапія 2005; (4): 70–2.

11. **Лазар ДА, Розуменко ВД.** Оцінка ролі фактора часу в комбінованому лікуванні первинних злоякісних пухлин головного мозку. *Укр нейрохірург журн* 2007; (2): 11–3.

12. **Feltz R, Schalldach U, Kruger J, Ruhashya R.** Malignant brain tumor after radiotherapy. *Zentralbl Neurochir* 2001; **62** (2): 48–56.

13. **Hiderghety K, Sauerwein W, Haselsberger K, et al.** Postoperative treatment of glioblastoma with BNCT at the petten irradiation facility. *Strahlentherapie Oncol* 1999; **175** (Suppl 2): 111–4.

14. **Розуменко ВД.** Бор-нейтронозахватная терапия опухолей головного мозга (обзор литературы). *Укр радіол журн* 2001; (3): 4–12.

15. **Do V, Gebski V, Barton MB.** The effect of warning for radiotherapy for grade III/IV gliomas. *Radiother Oncol* 2000; **57** (2): 131–6.

16. **Останин АА, Центнер МИ, Хонина НА и др.** Антиген-специфическая иммунотерапия в комплексном лечении больных злокачественными опухолями головного мозга. *Вопр онкол* 2003; **49** (2): 170–5.

17. **Олюшин ВЕ, Тиглиев ГС, Острейко ОВ, Филатов МВ.** Иммунотерапия у пациентов с продолженным ростом глиобластом (предварительные данные исследования эффективности). http://www.neuro.neva.ru/Russian/Issues/Articles_1_2001/olushin.htm

18. **Мазур ОВ, Шляховенко ВА, Розуменко ВД и др.** Изменения показателей иммунного статуса при применении противопухоловой гликопептидной аутовакцины в комплексном лечении больных с опухолями головного мозга. *Онкология* 2004; **6** (3): 185–8.

19. **Parney IF, Hao Ch, Petruk KC.** Glioma immunology and immunotherapy. *Neurosurg* 2000; **46** (4): 778–92.

20. **Yamanaka R, Yajima N, Abe T, et al.** Dendritic cell-based glioma immunotherapy. *Int J Oncol* 2003; **23** (1): 5–15.

21. **Ishikawa E, Tsuboi K, Yamamoto T, et al.** Clinical trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for glioblastoma multiforme patients. *Cancer Sci* 2007; **98** (8): 1226–33.

22. **Бомбін АВ, Потебня ГП.** Застосування протипухлинної аутовакцини, виготовленої на основі лектину *B. subtilis* B-7025, у лікування хворих із злоякісними пухлинами головного мозку. В: *Матеріали IV з'їзду нейрохірургів України.* Дніпропетровськ, 2008: 96–7.

23. **Бомбін АВ, Караман ОМ, Потебня ГП.** Ефективність протипухлинної аутовакцини і її вплив на імунологічні показники хворих зі злоякісними пухлинами головного мозку. *Онкология* 2008; **10** (3): 362–9.

24. **Потебня ГП, Скляр СЮ, Бендлог ГД та ін.** Використання протипухлинної аутовакцини при комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози. *Укр хімотерап журн* 2003; **17** (2): 48–52.

25. **Щудро СА, Орловська ЮО, Берзінь ВІ.** Вплив біологічно активних речовин на імунний статус підлітків 15–17 років. *Педіатр акушерство гинекологія* 2008; (1): 58–62.

26. *Клиническая иммунология / Под ред АВ Караулова / Москва: Мед информ агентство, 1999. 604 с.*

27. **Усач ОМ, Танасиенко ОА, Юдина ОЮ и др.** Биологические свойства и эффективность противоопухолевых вакцин, приготовленных с использованием продуктов метаболизма *Bacillus subtilis* 7025, культивируемой на различных средах. *Эксперим онкол* 2002; **24** (1): 76–9.

28. **Усач ОМ.** Особливості впливу вакцин, виготовлених на основі пухлинних клітин за різними технологіями, на специфічні і неспецифічні реакції протипухлинного імунітету (експериментальні дослідження). [Автореф дис ... канд біол наук]. Київ, 2003. 19 с.

29. **Хайтов РМ, Пинегин БВ.** Основные представления об иммунотропных лекарственных средствах. *Иммунол* 1996; (6): 4–9.

ANTI-TUMOR AUTOVACCINE IMPROVES EFFICACY OF TREATMENT OF MALIGNANT BRAIN TUMORS

A.V. Bombin, G.S. Lisovenko, O.M. Karaman, G.P. Potebnya

Summary. An anti-tumor autovaccine produced with the help of cytotoxic lectin from *B. subtilis*, B-7025 and used in combined treatment of malignant brain tumors (45 patients) is shown to improve 1–4 year survival and significantly ($p < 0.05$) increase the life span. The vaccine increases the median survival rate by a factor of 1.6–1.9 (depending on the schedule) and improves the quality of life. During vaccine therapy, it is of clinical value to monitor the contents of CD 3+, CD 4+, CD 8+, immunoregulatory index, IgG concentration and phagocytic number, as well as (to a smaller extent) IgA concentration and phagocytic index. A correlation is established between immunologic indices and individual life expectancy of the patients.

Key Words: malignant brain tumors, combined treatment, anti-tumor autovaccine, efficacy, immunologic indices.

Адреса для листування:

Потебня Г.П.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України