

Таблиця 2. Показники кількісних параметрів *S. aureus*, виділених в хірургічних стаціонарах

Місце узяття матеріалу	Масивність 10 <sup>2</sup> і нижче КУО (середній показник)	Масивність 10 <sup>3</sup> і вище КУО (високий показник)
Повітря операційно	91,7±2,9	8,3±1,1*
Об'єкти операційно	69,4±2,1*	30,6±1,3*
Персонал	58,3±1,7*	41,7±1,5*
Всього	73,2±2,2*	26,8±1,3*

Примітка. \* – різниця достовірна (p<0,05-0,001)

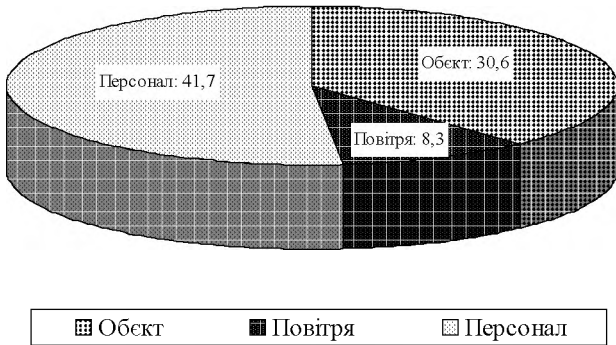


Рис. 1. Порівняльні відсотки високо масивності (10<sup>3</sup> і вище КУО) *S. aureus*, виділених в хірургічних стаціонарах.

Найбільший відсоток високого показника масивності був виявлений у персоналу, що указує на те, що основним екзогенним джерелом інфікування повітря і об'єкту операційно є персонал. Отримані дані показують, що основні профілактичні заходи повинні бути спрямовані на боротьбу з високою інфікованістю персоналу.

**ВИСНОВКИ** 1. Носоглоткове носійство *S. aureus* медичним персоналом ЛПУ м. Ургенча виявляється в середньому в 3,7 %. Істотних відмінностей в різні роки нагляді і в ЛПУ різного профілю не відзначено.

2. Встановлена статистично значуща різниця в оксацилінрезистентності *S. aureus* госпітального і негоспітального походження: з носоглотки медперсоналу до MRSA належали 13,7 % штамів, з носоглотки здорових негоспіталізованих жінок – 1,6 %.

3. У повітряному середовищі різних приміщень ЛПУ і в змивах з об'єктів довкілля *S. aureus* виявлявся рідко – в 1,0 і 0,4 % відповідно. Серед цих ізолятів лише 1 штамп *S. aureus* належав до MRSA.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Белобородов В.Б. Резистентные грамположительные микроорганизмы: современные возможности и перспективы терапии / В.Б. Белобородов // Consilium medium. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 4-11.
2. Яковлев С.В. Современные проблемы антибактериальной терапии госпитальных инфекций: «горячие точки» резистентности / С.В. Яковлев // Consilium medium. – 2005 – Т. 7, № 1. – С. 1-11.
3. Trijp M. Successful control of widespread methicillin-resistant *S. aureus* colonization and infection in large teaching hospital in the Netherlands / M. Trijp, D. Melles, W. Hendriks // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2007. – N 28. – P. 970-975.
4. Warren D., Guth R., Coopersmith C. Epidemiology of methicillin-resistant *S. aureus* colonization in a surgical intensive care unite / D. Warren, R. Guth, C. Coopersmith // Ibid. – 2006. – N 27. – P. 1032-1040.
5. Инструкция к приказу № 155 от 18.04.95 «Бактериологический контроль качества проведения санитарно-противоэпидемических мероприятий в акушерских стационарах. – Ташкент, 1995.
6. Lim M., Marshal C., Spelman D. Carriage of multiple subtypes of methicillin-resistant *S. aureus* by care unit patients / M. Lim, C. Marshal, D. Spelman // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2006. – N 27. – P. 1063-1067.
7. Turabelidze G. Personal hygiene and methicillin-resistant *S. aureus* infection / G. Turabelidze, M. Lin, B.Wolkoff // Emer. Infect. Dis. – 2006. – V. 12, N 3. – P. 935-945.
8. Определитель бактерий Берджи [пер. с англ.] / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли и С. Уильямса. – Москва: Мир, 1997. – Т. 1-2. – 412 с.
9. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. МУК 4.2 1890-04. // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306-359.
10. Урбах В.Ю. Биометрические методы / В.Ю. Урбах. – Москва, 1964. – 88 с.

УДК 616.006-006:618.19:615.37

**Жильчук<sup>1</sup> В.Є., Воронцова<sup>2</sup> А.Л., Кудрявец<sup>2</sup> Ю.Й., Лісовенко<sup>2</sup> Г.С., Потебня<sup>2</sup> Г.П.  
ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНО ТЕРАПІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНО ЗАЛОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ  
АВТОВАКЦИНИ ТА ІНТЕРФЕРОНУ**

**Рівненський обласний онкологічний диспансер, м. Рівне<sup>1</sup>, Інститут експериментально патологі, онкологі, радіобіологі імені Р.Є. Кавецького, м. Ки в<sup>2</sup>**

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНО ТЕРАПІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНО ЗАЛОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ АВТОВАКЦИНИ ТА ІНТЕРФЕРОНУ – Отримано дані про перспективність застосування імунотерапі у хворих на рак молочно залози з позитивним рецепторним статусом пухлин. Показано, що включення в схему комплексно терапі протипухлинно автовакцини та інтерферону сприяє вірогідному покращенню показників безрецидивно та загальноно виживаності хворих.

ЭФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НА РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АУТОВАКЦИНЫ И ИНТЕРФЕРОНА –

Получены данные о перспективности использования иммунотерапии у больных на рак молочной железы с позитивным рецепторным статусом опухоли. Показано, что включение в схему комплексной терапии противоопухолевой автовакцины и интерферона способствует вероятному улучшению показателей безрецидивной и общей выживаемости больных.

EFFICACY OF COMPLEX THERAPY OF BREAST CANCER PATIENTS WITH THE USE OF ANTICANCER AUTOVACCINE AND INTERFERON – The data about availability of immunotherapy application in receptor positive breast cancer patients have been obtained. It has been shown that addition of anticancer

autovaccine and interferon to the complex therapy scheme improves relapse-free and overall survival of breast cancer patients.

**Ключові слова:** комплексна терапія, автовакцина, інтерферон.

**Ключевые слова:** комплексная терапия, аутовакцина, интерферон.

**Key words:** complex therapy, autovaccine, interferon.

**ВСТУП** В Україні, як і в усьому світі, спостерігається підвищення захворюваності й смертності від раку молочно залози (РМЗ), який посідає перше місце серед злоякісних новоутворень у жінок. На покращення ефективності лікування хворих на РМЗ спрямовано численні дослідження, але проблема все ще далека від вирішення. Якщо зважити, що за сучасними даними РМЗ значно варіює за експресією десятків білків, та додати відомості про гетерогенність кожно пухлини за біологічними властивостями та чутливістю окремих клонів до терапі, то зрозуміло, що вибір стратегії і тактики лікування хворих на РМЗ є багатоконпонентним завданням. Тому схеми терапі РМЗ повинні доповнюватися різними способами протирецидивно профілактики безпосередньо після проведення хірургічного лікування, що обумовлено високою ймовірністю гематогенно дисемінації вже на ранніх стадіях онкологічного процесу.

Вже досить тривалий час увагу дослідників привертає перспектива застосування імунотерапі. Остання має сприяти імунореабілітації під час та після протипухлинного лікування; пригнічення росту, знищенню залишкових злоякісних клітин, а також створюванню умов для профілактики розвитку на фоні імунно недостатності нових пухлинних осередків. В останні роки ведуться дослідження ефективності застосування при комплексному лікуванні хворих на РМЗ цитокінів, методів адоптивно імунотерапі, моноклональних антитіл, а також протипухлинних вакцин (ПВ), виготовлених за різними технологіями. Попередні результати клінічних випробувань вказують на перспективність застосування перелічених імунотерапевтичних підходів [1, 2].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Для вдосконалення технології біотерапі пухлинно хвороби особливо важливим є розуміння функцій та механізмів дії цитокінів, які сприяють залученню імуннокомпетентних клітин до необхідних імунних реакцій та посилюють здатність Т-лімфоцитів еліминувати злоякісні клітини. Тому біологічні модифікатори імунно відповіді досить часто використовують в технологіях створення ПВ чи є хімічними складовими компонентами.

Інтерферон (ІФН) є одним з ключових модуляторів імунно відповіді, він впливає на процеси розпізнавання антигену, диференціювання, залучення, а також на функціональну активність імуннокомпетентних клітин. Найбільший інтерес для вивчення становлять ефекти ІФН, пов'язані із підвищенням імуногенності пухлини та зміною чутливості до цитотоксично та стимулюючо диференціювання дії Т-лімфоцитів [3]. В чисельних роботах показано, що найбільшу стабільність протипухлинно дії має ІФН- $\alpha$ . Результати експериментальних та клінічних досліджень обґрунтовують використання ІФН- $\alpha$  в якості елемента оптимізації комплексного лікування, спрямованого на зниження метастатичного ризику та підвищення якості життя хворих онкологічного профілю [4].

Роль ІФН у складі комбінацій з іншими біологічними агентами чи хіміопрепаратами стала предметом інтенсивних досліджень. Особлива увага надається вивченню ефектів, які виявляє ІФН при застосуванні разом з активною специфічною імунізацією [5]. На користь доцільності застосування ІФН разом із ПВ свідчать факти високої клінічної ефективності ІФН при метастатичній меланомі та зростаюча кількість даних про позитивний вплив цього цитокіну на подовження безрецидивного періоду у хворих з високим ризиком після резекції пухлини.

Останнім часом нами проводиться вивчення ефективності застосування в комплексному лікуванні хворих на

РМЗ протипухлинно автовакцини (АВ), яка виготовляється з автологічних пухлинних клітин за оригінальною методикою [6]. Показано, що поєднання введення АВ з хіміотерапією (схема CMF) у післяопераційний період супроводжується формуванням клітинно відповіді адаптивного імунітету, сприяє зниженню частоти рецидивів та метастазів, а також підвищує показники 2–3-річно виживаності порівняно з такими у пацієнток, яким проводили хірургічне лікування та хіміотерапію за аналогічною схемою [7].

Метою даної роботи було з'ясування можливості покращення ефективності лікування хворих на РМЗ шляхом використання в схемі комплексно терапі АВ та ІФН.

У дослідження включені 76 пацієнток з РМЗ в стадії T<sub>1-2</sub> N<sub>0-1</sub> M<sub>0</sub> (у всіх хворих отримано письмовий дозвіл на лікування), яких лікували в Рівненському обласному онкодиспансері за участю науковців Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Враховуючи клінічний статус хворих, похилий вік (в середньому (62,4±1,2) року), наявність супутньо соматично патології, стадію захворювання та наявність позитивно експресії на пухлинних клітинах рецепторів до стероїдних гормонів (РЕ та РП), даній групі хворих не проводили ні променево, ні ад'ювантно цитостатично терапі, а обмежились радикальною операцією з наступною гормонотерапією, застосовуючи додатково протипухлинну АВ; у ряді випадків застосування АВ супроводжувалось інтерферонотерапією; в дослідженнях було використано вітчизняний препарат рекомбінантного  $\alpha 2\beta$ -інтерферону – лаферобіон, виробництва ЗАТ "Біофарма" (Київ).

Після встановлення діагнозу та його морфологічно верифікації усім хворим виконували радикальну операцію відповідного ступеня складності залежно від розповсюдження пухлини (мастектомія або радикальна органозберігаюча операція). Було сформовано три групи хворих:

I – 24 хворі, які одержували тамоксифен (ТАМ) по 20 мг щоденно;

II – 31 хвора, яка одержувала ТАМ в тій же дозі та АВ, виготовлену з автологічних пухлинних клітин за допомогою продуктів синтезу *B. subtilis* B-7025 [6], яка відповідає вимогам державних та міжнародних стандартів і дозволена для медичного застосування в Україні (Сертифікат про державну реєстрацію імунобіологічного препарату № 411/03-30020000 від 9 грудня 2003 р.). Матеріал для приготування АВ отримували під час операції. АВ розпочинали вводити на 10-14 добу після операції; вакцинацію проводили триразово, з тижневим інтервалом, підшкірним введенням 3 мл АВ (45-60 мг за білкомо); ревакцинацію повторювали через 1 та 6 місяців шляхом введення аналогічно дози препарату;

III – 21 хвора, яка одержувала ТАМ в тій же дозі, АВ за тими же схемами, та довгострокову ІФН-терапію за схемою: 12-15 млн од. на 5-7 добу після операції в дренаж; сумарну дозу доводили до 30 млн од. шляхом в/м ін'єкцій по 3 млн од. щоденно; в подальшому проводилася підтримувальна ІФН-терапія 10-денними курсами по 3 млн од. на добу; сумарна доза цитокіну складала 240-270 млн од.

Групи хворих, які включалися в дослідження, були зіставні за віком, наявністю супутньо патології та видами оперативних втручань. Ефективність лікування оцінювали за показниками загально та безрецидивно виживаності пацієнтів. Кумулятивну виживаність оцінювали за методом Kaplan-Meier. Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Оцінка безпосередніх результатів показала, що переносимість лікування була задовільною, і лише в деяких випадках мала місце загрозлива гіпертермія (4 пацієнтки III групи), обумовлена, мабуть, ІФН (лаферобіоном); остання добре знімалася антипіретиками, інших ускладнень не було.

Спостереження за хворими на РМЗ проводилось протягом наступних 3 років у відповідному відділенні Рівненсь-

кого облонкодиспансеру. За цей термін було констатовано наявність прогресії захворювання у 12 з 24 пацієнтів (50,0±10,2)% I групи, які одержували лише гормонотерапію; у 9 з 31 (29,0±8,2)% – II групи, які одержували АВ, та у 3 з 21 (14,3±7,6)% пацієнток III групи, що одержували АВ та ІФН.

Від прогресування пухлинного процесу померло 14 з 76 (18,4±4,4)% хворих, серед яких було 7 (29,2±9,3)%, 6 (19,4±7,1)% та 1 (4,8±4,7)% пацієнток I, II та III групи відповідно. Слід підкреслити, що у згаданих групах хворих на РМЗ найвища ефективність лікування була в III групі, тобто там, де гормонотерапія поєднувалася з АВ і проводилася довготривало (протягом 36 міс.) ІФН-терапія (лаферобіон). Саме у хворих даної групи безрецидивна 3-річна виживаність зросла з 50 до 85,7%, а загальна – з 70,8 до 95,2% ( $p < 0,05$ ). Доповнення гормонотерапії однією АВ (ТАМ+АВ) у пацієнток II групи теж покращило клінічні результати, але не так виразно, хоча і статистично достовірно: безрецидивна 3-річна виживаність зростала з 50 до 71% ( $0,1 < p < 0,05$ ), а загальна – з 70,8 до 80,6%. Аналіз кумулятивно виживаності хворих за методом Kaplan-Meier підтвердив достовірність одержаних результатів.

**ВИСНОВКИ** Таким чином, сукупність отриманих даних підтвердила перспективність застосування імунотерапії з використанням АВ та ІФН після хірургічного видалення пухлини у хворих похилого віку, що мали РМЗ в стадії  $T_{1-2}N_{0-1}M_0$  з позитивним рецепторним статусом пухлин і негативним Her2/neu (PE\*PP\*Her2/neu; PE\*PP\*Her2/neu;

PE\*PP\*Her2/neu) та одержували гормонотерапію (ТАМ). Методика комплексного лікування хворих на РМЗ з використанням АВ та ІФН легко переноситься, не має протипоказань, не вимагає великих економічних витрат, підвищує ефективність лікування, покращує якість життя.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Schirmacher V., Feuerer M., Beckhove P., et al. T-cell memory, anergy and immunotherapy in breast cancer // *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia*. – 2002. – 7, № 2. – P. 201-208.
2. Emens L.A., Reilly R.T., Jaffee E.M. Breast cancer vaccines: maximizing cancer treatment by tapping into host immunity // *Endocrine-Related Cancer*. – 2005. – 12. – P. 1–17.
3. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И. Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных // *Онкология*. – 2000. – 2, № 1-2. – С. 16-20.
4. Kirkwood J. Cancer immunotherapy: The interferon- $\beta$  experience // *Semin. Oncol.* – 2002. – 29, № 3, suppl. 7. – P. 18-26.
5. Vaishampayan U., Abrams J., Darrah D. et al. Active immunotherapy of metastatic melanoma with allogeneic melanoma lysates and interferon alpha // *Clin. Cancer Res.* – 2002. – 8, № 12. – P. 3696-3701.
6. Патент № 57869 Укра на. Спосіб одержання протипухлинно аутовакцини / Потебня Г.П., Лісовенко Г.С., Черемшенко Н.Л., Танасієнко О.А., Чехун В.Ф. / (Укра на); Опубл. 15.07.2003, Бюл №7.
7. Потебня Г.П., Лісовенко Г.С., Гриневич Ю.Я. та ін. Застосування аутовакцинотерапії в комплексному лікуванні раку молочно залози // Специфічна імунотерапія в онкології: Матер. наук-практ. конф. "Актуальні питання специфічної імунотерапії хворих на злоякісні новоутворення", м. Умань, 2007 р. / За ред. Ю.Я. Гриневича. – Ки в: Здоров'я, 2008. – С. 186-98.