

Спосіб профілактики ускладнень в процесі комплексного лікування  
онкологічного хворого.

Винахід стосується медицини, а саме онкології, імунології і може бути використаний для профілактики ускладнень в процесі комплексного лікування онкологічних хворих.

Дослідження останніх років показали, що на всіх етапах комплексного лікування онкологічних хворих (оперативного, променевого, хіміотерапевтичного) імунна система хворого підпадає під негативний вплив. Хірургічний прес у поєднанні з анестезією призводить до порушення балансу між різними ланцюгами імунної системи. Ці фактори можуть сприяти розвитку гіперсенситивних реакцій, деякі з них істотно впливають на стан, з одного боку, органів елімінаційних систем (нирки, кишечник, шкіра, легені), а з іншого - порушують нормальну імунну відповідь на інфекційні агенти, .- знижують протибактерицидні властивості організму. При проведенні променевої терапії розвиток деяких ускладнень (тромбоцитопенії, пневмонії, нефроп.) провокують, у значній мірі, гіперсенситивні реакції, зокрема, алергічна та імунотоксична. Використання цитостатичної терапії у онкологічних хворих неминує призводити до дії на імунну систему, при цьому імунні реакції, що розвивалися, можуть перешкоджати проведенню антибактеріальної терапії у повному обсязі.

Відомий спосіб профілактики ускладнень після радикальної операції в черевній порожнині у онкологічних хворих. Спосіб передбачає підвищення функції дренирування шляхом встановлення дренажів у зоні ризику. Даний спосіб дозволяє зменшити ризик післяопераційних ускладнень за рахунок

•зменшення бактеріальної густоти в операційній рані до повної її санації (ас. № 1601810. СРСР, МІЖ А61В17/00. Способ нрсфилактики осложнений после радикальной операции в брюшной полости у онкологических больных. Авторы; М.З.Сигал, Е.Г.Дмигриев, заявитель Казанский государственный институт усовершенствования врачей. Заявка № 4616711; заявлено 5.12.88; опубл. 17.03.91). Недоліком даного способу є відсутність імунологічного контролю стану пацієнта, внаслідок чого з'являються численні ускладнення, викликані хірургічним стресом: анемія, гіпопротеїнемія. Корегуюча терапія, що проводилася у даному випадку, виявилася неефективною» бо була спрямована не на усунення причин виникнення ускладнень - патологічних реакцій імунної системи - а на лікування ускладнень.

Відомий спосіб профілактики токсичних реакцій хіміотерапії злоякісних пухлин. Згідно з даним способом до та в процесі проведення хіміотерапії злоякісних захворювань проводять динамічну термотерапію тіла хворого, визначають "середню зважену" температуру тіла, і введення хіміопрепаратів здійснюють у момент її найбільших значень (а.с. № 1543591, СРСР, МШС А61В5/00. Способ профилактики токсических реакций химиотерапии злокачественных опухолей. Авторы: М.Л. Ефимов, Г.С.Васильева, Б.В.Монахов; заявитель - Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии. Заявка № 4336221; заявлено 8.10.87; опубл. 7.09.90). Даний спосіб дозволяє виключити ознаки токсичних реакцій у 50% хворих і попередити розвиток ускладнень. Спосіб простий та економічний. Недоліком даною способом є той факт, що у 50% хворих спостерігалися тяжкі токсичні реакції, а саме: нудота, головний біль, погіршення апетиту, алергічні висипання на шкірі, еозинофілія:\*. Наявність таких реакцій спонукала до припинення хіміотерапії та вживання антитоксичних заходів. Даний недолік можна пояснити тим, що в процесі проведення хіміотерапії був відсутній аналіз імунологічного статусу хворого і не було проведено відповідної до стану хворого підготовки до хіміотерапії.

Найближчим до способу, що заявляється, за технічною суттю іа досягнутим ефектом є спосіб профілактики ускладнень у процесі комплексного лікування онкологічного хворого, що включає імунологічні дослідження та імунотерапію. У даному способі імунологічний контроль здійснювався після локального опромінення, при цьому призначали іму нестиму лятор лев анізол (про і оі ни. Л. Л. Ярилкн, К.ІІ Кашкин Иммунологический контроль лучевой терапии.- Медицинская радиолоіия.- 1981-№9.-С.38-39).

Використання даного способу дозволило швидко відновити кількість Т-клітин різноманітних підкласів у ранні строки.

Проте, ефективної профілактики ускладнень у процесі комплексного лікування онкологічних хворих досягти не вдалося, оскільки:

- оцінювалися окремі показники імунограми, а не стан імунної системи в цілому;
- був відсутній імуномоніторинг на кожному етапі, що не дозволило виявити та припинити гіперсенситивні патологічні реакції;
- було відсутнє патогенетичне обґрунтування терапії що проводилася;
- була відсутня система адекватної терапії на кожному етапі, що не дозволило підготувати хворого для максимально успішного проведення наступного етапу лікування (без ускладнень).

У результаті цього, незважаючи на швидке відновлення кількості Т-клітин, паралельно послаблювалася їх функція, більше пошкоджувалися В-клітини, розвивалися ускладнення, пов'язані з ушкоджуючою дією променевої терапії, хіміотерапії, погіршилася якість життя хворого, подовжився термін лікування. Крім того, через рік після проведеною лікування у хворих кількість Т-клітин та їх теофілічутлива субполяція була пригнічена в значно більшій мірі, ніж у хворих, що не приймали лікування, тобто імунокорекція не дала бажаних результатів.

В основу винаходу поставлено завдання створення способу профілактики ускладнень у процесі комплексного лікування онкологічного хворого, у якому здійснення імунологічного моніторингу на кожному етапі комплексного лікування, виявлення гіперсенситивних реакцій та їх припинення дозволить підготувати хворого для проведення чергового етапу лікування, попередити розвиток тяжких ускладнень (післяопераційних, токсичних, реакцій хіміотерапії та променевої терапії), поліпшити якість життя хворого, зменшити термін лікування.

Поставлене завдання вирішується так: у відомому способі профілактики ускладнень у процесі комплексного лікування онкологічного хворого, що включає імунологічні дослідження та імунотерапію, імунологічний моніторинг проводять на всіх етапах комплексного лікування та при виявленні у хворого гіперсенситивних реакцій припиняють їх до проведення чергового етапу лікування. Проведення імунологічного моніторингу на кожному етапі комплексного лікування онкологічного хворого дозволить оцінити негативні наслідки хірургічного стресу, променевої дії та хіміотерапії. Виявлення гіперсенситивних реакцій свідчить про розвиток вільно-радикального процесу, негативного впливу у продуктів розпаду тканин, токсичної дії медикаментозних засобів. Припинення даних реакцій відповідно до їх типів дозволить попередити розвиток алергічних реакцій та наступних ушкоджень органів. Використання у способі, що заявляється, всього комплексу істотних ознак забезпечить сприятливий фон для виконання радикальних програм променевої терапії та повних протоколів хіміотерапії, дозволить підвищити їх ефективність, зменшити частість виникнення безпосередніх та віддалених ускладнень, сприятиме підвищенню ефективності лікування.

Спосіб реалізують так: на кожному етапі комплексного лікування онкологічною хворою (хірургічному, променевої та хіміотерапії) проводили імунологічні дослідження, тобто вивчали комплекс показників, що

характеризують стан клітинного та гуморального імунітету, а також фагоцитарну активність нейтрофілів периферичної крові. Кількість Т-лімфоцитів визначали за реакцію сионганної розет коуіворення і еритроцитами барана. Облік кількості Т-супресорів проводили методом термостабільних розеток з еритроцитами барана. Функціональну активність тимусзалежних лімфоцитів оцінювали радіометрично методом за реакцією спонтанної бласттрансформації лімфоцитів (РБІЛ) та на фітогемаглютинін (ФГА). Кількість В-лімфоцитів визначали за реакцією спонтанного розеткоутворення з еритроцитами миші. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ІЦК) визначали преципітацією в 3,5% розчині поліетиленглюколю спектрофотометричним методом. Вміст імуноглобуліну основних класів (Ig, G, A, M) у сироватці крові вивчали методом радіальної шунодифузії за Манчіні з використанням моноспецифічних сироваток проти імуноглобулінів людини. Фагоцитарну функцію нейтрофілів периферичної крові оцінювали методом завершеного фагоцитозу. Діагностували імунну реакцію за допомогою комп'ютерної експертної системи. При виявленні гіперсенситивної реакції призначали адекватну імунокорегуючу терапію для припинення цієї реакції, після чого проводили черговий етап комплексного лікування- хірургічну операцію, променеву терапію, хіміотерапію. Нижче наведено конкретні приклади виконання способу.

Приклад і. Хвора П., 1935 р.н., і.х. К» 20477 надійшла у клініку ХНДІМГ 20.03.98. Діагноз, рак тіла матки Т<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Супутня патологія: гіпертонічна хвороба II ст., хронічний гастродуоденіт. За даними імунологічною дослідження при надходженні гіперсенситивна реакція була відсутня. 25.03.98 проведено операцію в обсязі екстирпації матки з придатками. Гістологічний висновок від 6.04.98: імімірно-часіково Нійзькодиференційована аденокарцинома ендометрію з глибиною інвазії до 1 см з метастазом у правий яєчник. Встановили остіаючий діагноз - рак тіла матки Т<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>. Рана загоїлась первинним натягінням, але загоювання було

уповільненим, шви зняли на 13 добу, післяопераційний період ускладнився гострим середнім ої игом. При імунологічному обстеженні 28.03.98 встановлено наявність реакінової гіперсенситивної реакції (ГР). Проведено медикаментозну корекцію (астемпол, кетотифен, тимоген). Дані імунограми від 12.03.98 показали відсутність ГР. З 13.04.98 почато курс дистанційної променевої терапії на ділянку малого тазу та клубових лімфовузлів на апараті РОКУС-АМ. Променеве лікування переносила задовільно, проте з 11.05 по 18.05 курс було перервано через розвинення вологого епідерміту. 28.05.98 було закінчено променеву терапію (СОД у точці А/В = 46/46 Гр). У результаті імунологічного дослідження 29.05.98 діагностовано ГР реакінового типу. Після курсу імунокорекції (астемпол, кетотифен, тимоген) обстеження (16.06.98) показало відсутність ГР. З 5.06 почали курс іполіхіміотерапії (вінкрістин, циклофосфан) і 22.06.98 закінчили. Перший курс ПХТ перенесла нормально. При імунологічному обстеженні 30.06.98 ГР не було. З 4.09.98 по 28.09.98 пацієнтка отримала другий курс ПХТ (вінкрістин, циклофосфан). Лікування переносила незадовільно, протягом усього курсу ПХТ спостерігали загальну слабкість, головний біль та біль у ділянці серця, нудоту, відсутність апетиту, а наприкінці курсу розвинулася лейкопенія ( $L-2,6 \times 10^8/\text{л}$ ). За даними імунограми від 2.10.98 встановлено наявність імунокомплексної ГР. Проведена терапія (гемодез, метілурацил, тимоген) призвела до припинення ГР, що підтверджено результатами дослідження імунного статусу 26.10.98. Загальний стан і рівень лейкоцитів ( $L-4,8 \times 10^9/\text{л}$ ) нормалізувались. Скарг не було. Виписана додому під нагляд онколога за місцем проживання.

Приклад 2. Хвора Д. 1948 р.н., і.х. № 16611. Надійшла в клініку ХНДШР 4.02.97 р. Діагноз, рак правої молочної залози T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>. За даними імунограми при первинному обстеженні гіперсенситивної реакції виявлено не було. З 4.02.97 по 10.02.97 отримала курс передопераційної дистанційної променевої терапії на праву молочну залозу пахвові лімфовузли (СОД - 25

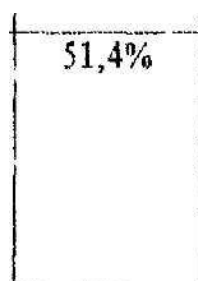
Гр). 11.02.97 зроблено операцію в обсязі квадратекомії правої молочної залози з регіопарною лшфаденектомією. Гістологічний висновок від 19.02.97: медулярний, частково цр от оков и а рак зі слабо вираженим променевим патоморфозом, у 2х лімфовузлах метастази раку. Післяопераційний період перебігав задовільно, рана загоїлася первинним натяжінням, проте було зазначено виражений больовий синдром та тривала лімфорей. При імунологічному дослідженні 18.02.97 встановлено наявність гіперсенситивної реакції Т-клітинно-оносередкуваного типу. Проведено імунокорегуюче лікування (тактивів, диклоферон) та при дослідженні імунограми 3.03.97 встановлено відсутність ГР, з 3.03.97 по 2.04.97 проведено післяопераційний курс дистанційної променевої терапії на праву молочну залозу (до СОД 60 Гр з урахуванням передопераційного опромінення) та на стерильну і підключичну ділянку праворуч (СОД 40 Гр). Променеву терапію переносила задовільно, проте з середини курсу зазначались явища вологого ешдерміту \ плечового плекситу, анемія та лейкопенія (НЬ - 80 г/л, L -  $3,3 \times 10^6$  /л). Імунологічне дослідження 5.04.98 виявило наявність ГР шунокомплексного типу. Проведене лікування (гемодез, негилурацил, тимоген) дозволило припинити ГР за даними імунограми від 27.04.98, при цьому нормалізувався загальний стан, зникли явища променевої дерматиту, відновився рівень гемоглобіну (124 г/л) та лейкоцитів ( $4 > 9 \times 10^9$  /л). З 2.05.97 по 8.10.97 пацієнтка отримала 4 курси поліхіміотерапії за схемою CMF, після 2 та 3 курсу діагностувалась ішперсенийгивна реакція реакції типу (імунограма від 18.06.97), у зв'язку з чим проводилась імунокорекція (астемізол, кетотифен, тимоген), яка призводила до припинення ГР, нормалізації гематологічних параметрів і загальною сіану. Під час контролю через 1 рік після закінчення лікування 18.01.98 рецидивів захворювання та метастазів не виявлено, загальний стан хороший, скарі не було.

Для доказу переваги способу профілактика ускладнень, що заявляється, групу хворих - 173 особи - і онкологічними захворюваннями різноманітної локалізації було проліковано відігодно до способу, що заявляється, а групу хворих *и* 115 осіб лікували відповідно до прототипу. Дані порівняльного аналізу способів профілактики ускладнень наведено у таблиці і.

Таблиця 1 - Характеристика способів профілактики ускладнень у процесі комплексного лікування онкологічного хворого

Наявність гіперсенситивної реакції після етапу лікування	Хірургічно-промене	Кількість ускладнень	Середній термін лікування доби
		у процесі лікування	через 1 рік
(п - кількість хворих) Спосіб, що заявляється п - 173			94,4110,8
Спосіб згідно з прототипом n - 125	72,7% і 68,4%	36,4% 43,6% — 59,3%	118,6+7,4

94,2%



Характеристику ускладнень у процесі комплексного лікування онкологічних хворих

ускладнень о- 25,6%. 21,5% -



наведено у таблиці 2.

Таблиця 2 - Види ускладнень у процесі комплексного лікування онкологічних хворих

Ускладнення	Частість випадків	
	Спосіб, що заявляється п - 173	Спосіб згідно ч прототипом, п = 125
1. Астеноіевротичні порушення	17,3%	35,4%
2. Нудота, блювання	39,6%	54%
3, Субфебрилітет	12,4%	125,6%
4. Променевий дерматит	37,3%	72%
5, Ліафостаз	31,7%	42,7%
6. Плексит	11,8%	25,2%
7. Иульмоніт	12,4%	32,5%
8. Лейкопенія ( $>3,5 \times 10^9/\text{л}$ )	9,6%	39,6%
9. Мto кардіодистрофія	33,8%	48%

Дані, наведені у таблицях 1, 2 свідчать про те, що використання способу профілактики ускладнень у процесі комплексного лікування онкологічного хворого, що заявляється, дозволить;

- припинити розвиток гіперсенсигивних реакцій;
- забезпечити сприятливий фон для виконання радикальних програм променевої терапії і повних протоколів хіміотерапії;

у процесі лікування зменшилася кількість ускладнень на 50,6<sup>W/o</sup> при цьому такі, як астенонекротичні - на 18,1%, проиенепкй дерматит - на 34,7%, лімфостаз - на 11%, лейкопенію - на 30%; зменшити кількість віддалених ускладнень (через 1 рік) на 22,9%; зменшити термін лікування хворого на 10 - 24 дні;  
**ПОЛІПШИЛАСЯ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ.**