

Спосіб імуноткорекції у комплексному лікуванні онкологічних хворих

Винахід стосується медицини, а саме онкології, і може бути використаний для корекції імунопатологічних (гіперсенситивних) реакцій у комплексному лікуванні онкологічних хворих. Стан імунної системи хворих на злоякісні новоутворення перед початком та після основного лікування є значній мірі впливає на подальший перебіг хвороби. Доцільність включення у схему комплексного лікування онкохворих методів імуноткорекції визначається тим, що всі основні види лікування злоякісних новоутворень (хірургічний, променевий, лікарський) негативно впливають на імунну систему хворого. Проведення заходів, спрямованих на реабілітацію імунної системи, в процесі комплексного лікування хворих з новоутвореннями сприяє підвищенню його ефективності. Тому розробка способів імуноткорекції з використанням нових медичних знань є актуальною проблемою.

Відомий спосіб імуноткорекції в комплексному лікуванні онкологічних хворих шляхом використання адаптивної фотоімунотерапії (а.о. N 1:341763 СРСР, МАК А61К35/14. Способ воздействия на иммунологический статус онкологических больных/ Всесоюзный онкологический научный центр-АМН СССР.- Заявка N 37210:34, заявлено 5.04.84, опубликовано 15.10.86).

Даний спосіб дозволяє підвищити функціональну активність імунної системи з ряду показників: Т-хелперну, Т-супресорну, Т_сакт, Т_Езаг, де-щр зменшити ускладнення.

Недоліком даного способу імуноткорекції є її спрямованість на змінення окремого показника імунотграми, але відхилення показника імунот-

грами від середньостатистичного не завжди свідчить про імунопатологію, а може бути результатом компенсаторно-приспосовної реакції ' організму або індивідуальністю даного пацієнта. Крім того, спосіб імунокорекції спрямовано на підвищення активності імунної системи, що не завжди обгрунтовано, оскільки імунна система при неопластичному процесі перебуває в активному стані, який сприяє розвитку гіперсенситивних реакцій (імунопатологічних) і відсутність засобів припинення цих реакцій сприяє розвитку ускладнень, рецидивів, призводить до пролонгування патологічного процесу. До недоліків даного способу слід також віднести складне апаратне оформлення способу та необхідність суворого дотримання режимів фотоімунотерапії, незначне порушення яких веде до розвитку серйозних ускладнень: ушкодження лімфоїдних клітин крові, гемолізу еритроцитів, остуди, підвищення температури.

Найближчим до способу, що заявляється, за технічною суттю та досягнутим результатом є спосіб імунокорекції в комплексному лікуванні онкологічних хворих, що включає використання імунотропних препаратів. Як імунотропні препарати (наприклад, при лікуванні раку молочної залози) використовують метилурацил, спленін, рибоксин, тимоген і тактивин.

При цьому метилурацил призначають внутрішньо по 0,5 г тричі на день протягом 20-21 дня. тактивин по 1 мл 1 раз на добу на ніч протягом 5-14 днів, або тимоген по 1 мл 1 раз на добу внутрішньою'язово протягом 10-14 днів, або спленін по 2 мл внутрішньом'язово з інтервалом у 2 доби протягом 10 днів, або рибоксин 0,4 г тричі на день протягом 10 днів (прототип: Г.Н.Дранник, Ю.А.Гриневич, Г.М.Диеик. Иммунотропные препараты. 1994 г.- "Здоров'я", - Київ, с.259-271). Проведення імунокорекції в ході комплексного лікування хворих на рак молочної залози дозволило стимулювати імунну систему хворих: підвищити вміст лімфоцитів та лейкоцитів, зменшити вміст циркулюючих комплексів (ЦИК), позитивно змінити параметри системи нейтрофільних фагоцитів,

чило підвищення якості життя пацієнта, збільшило виживання хворих на 15% (при раці молочної залози II та III ступеня), зменшило кількість ускладнень за рахунок припинення гіперсенситивних реакцій.

Недоліком даного способу є підбір імуноотропних препаратів для імунскорекції без урахування типу гіперсенситивної реакції, характерної для індивідуум;; хворого з певним неопластичним процесом. Наслідком цього став розвиток післяпроменевих ускладнень, рецидивів, недостатня ефективність променевої та хіміотерапії.

До основи винаходу поставлено завдання розробити такий спосіб імунотропної корекції у комплексному лікуванні онкологічних хворих, у якому підбір імуноотропних засобів, що здійснюється з урахуванням типу розвинених гіперсенситивних реакцій, дозволить здійснити ефективне припинення цих реакцій, що забезпечить зниження післяпроменевих ускладнень, зведе до мінімуму розвиток рецидивів, підвищить ефективність променевої та хіміотерапії, поліпшить якість життя хворого.

Поставлене завдання вирішується так: у відомому способі імунотропної корекції в комплексному лікуванні онкологічних хворих, що включає використання імуноотропних препаратів, медикаментозну терапію проводять з урахуванням типу гіперсенситивних реакцій і при наявності реакцій реакінового типу CI) призначають астенизол, кетотифен і тимоген; цитотоксичної реакції (II) - пірікарбат, триовіт, тактиЕин; імунотропної реакції (III) - гемодез або сорбогель, метшіурацил, тимоген; Т-клітинно-опосередкованої - тактивин, циклоферон.

Препарат астенизол вибрано з метою блокування H-1 рецепторів гістаміну, який є основним ефектором у патогенезі розвитку реакцій реакінового типу; кетотифен гальмує вивільнення гістаміну та інших медіаторів запалення з гладких клітин; тимоген має модулюючий ефект у відношенні регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів і забезпечує гальмування імунотропної фази розвитку реакінової гіперсенситивної реакції

на етапі міжклітинної кооперації в імунній системі. Використання в імунотерапії сукупності запропонованих медикаментозних засобів дозволяє максимально припинити розвиток реакції реагенового типу.

Використання у схемі лікування пірікарбату забезпечує зниження цитотоксичності, опосередкувало"1 комплементом, за рахунок блокування брадикініну та калікреїну і, тим самим, зниження активності комплекменту. Використання тактивину, що містить бета-каротин і токоферол ацетат та має високі антиоксидантні властивості, забезпечує вплив на супероксидний аніон-радикал. Застосування тактивину дозволяє блокувати анти-телеозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність. Комплекс препаратів, що використовують у даній схемі лікування, дозволяє ефективно припиняти цитотоксичну реакцію.

Припинення імунокомплексної реакції у максимальному обсязі дозволяє використання комплексу імуотропних препаратів: гемодег або сорбогель, що забезпечує елімінацію розчинних циркулюючих комплексів антиген-антитіло (ЦИК), метилурацил - посилюючий механізми фагоцитарної елімінації ЦИК; тимоген, що забезпечує баланс медіаторних взаємовідносин у імунній системі при цьому виді реакції. Використання у схемі лікування тактивину обумовлено його модулюючими властивостями, за рахунок яких посилюється супресорний потенціал у випадку гіперактивації Т-ланіюга імунітету; циклоферон - низькомолекулярний індуктор вироблення інтерферону, забезпечує баланс між Т-хелперними і Т-супреорними клітинами. Даний комплекс препаратів дозволяє ефективно припиняти Т-клітинно опосередковану реакцію.

Спосіб здійснюють так: при надходженні хворого у клініку проводять визначення імунологічного статусу, для чого виконують узяття крові з ліктьової вени у ранкові години натщесерце. Оцінювали як параметри, що кількісно характеризують стан клітинного, гуморального імунітету та неспецифічну резистентність: кількість лейкоцитів і лейкоцитарну фор-

мулу, функціональну активність тимусзалежних лімфоцитів, кількість Т-супресорів, кількість циркулюючих імунних комплексів, рівень імуноглобуліну Е, фагоцитарну функцію нейтрофілів периферійної крові, визначали NLA I класу.

Дослідження перерахованих показників проводять на всіх етапах лікування Гдо операції, перед променевою терапією, після променевої терапії), NLA-фенотип проводять один раз до операції.

Для діагностики імунного статусу пацієнта використовують автоматизовану експертну систему, яка дозволяє визначити тип гіперсенситивної реакції, враховуючи генетичну особливість хворого. Імунокорегуючу терапію призначають залежно від типу гіперсенситивної реакції, що розвилася.

При розвиненні гіперсенситивних реакцій:

- реального типу призначають астемізол по 0,01 мг 1 раз на добу, кетотифен по 0,001 мг двічі на добу, 0,01% тимоген по 1 мл внутрішньом'язово щоденно - 10 ін'єкцій; курс лікування 21 день;

- цитотоксичного типу призначають пірікарбат по 0,25 мг 4 рази на день; триовіт перорально по одній капсулі тричі на день, тактивін під шкіру по 100 мкг через день - 10 ін'єкцій; курс лікування 21 день;

- імунокомплексного типу призначають гемодез по 200 мл внутрішньовенно, капельно 1 раз у 4 доби або сорбогель по 5 г тричі на день, за годину до приймання їжі, метилурацил 0,5 тричі на день, 0,01% тимоген по 1 мл внутрішньом'язово 10 ін'єкцій, курс лікування 21 день;

- Т-клітинно-опосередкованого призначають тактивін по 100 мкг, під шкіру, через день, 10 ін'єкцій, 12,5% циклоферон по 2 мл внутрішньом'язово через день 10 ін'єкцій, курс лікування 20 днів. Нижче наведено конкретні приклади реалізації способу, що заявляється.

Приклад 1. Хвора Р^алгіна І.В., 1951 р.н., І.х.№ 14500. Діагноз: рак лівої молочної залози T1N0M0. Звернулася 15.05.96 р. Операція

- СОД 38 Гр, над- та підключичні лімфовузли - СОД 40 Гр. У ході проведення променевої терапії виказувала скарги на нудоту, остуду, головні болі, зазначалося підвищення температури до 39,2 градуса, на шкірі полів опромінення - явища сухого епідермі ту. При імунологічному обстеженні 26.02.96 р. діагностовано гіперсенситивну реакцію (II) цитотоксичного типу. З 2.03.96 р. по 24.03.96 р. одержала курс імунокореляції за схемою II. Нудота та головні болі на фоні імунокорекції пройшли, нормалізувалась температура. При обстеженні 28.03.96 р. - гіперсенситивна реакція відсутня. Загальний стан добрий, скарг не висуває, шкіра на ділянках полів опромінення інтактна.

Приклад 3. Хвора Дроздова Н.А., 1942 р.н., і.х. N 13265. Діагноз: рак правої молочної залози T2N0M0. Звернулась 6.12.95 р. Операція 21.12.95 р. - КЕадрантектомія правої молочної залози в регіонарною лімфаденектомією. Рана зажила первинним натяганням, зазначалась тривала лімфорея (до 9.01.96 р.). Гістологічний висновок: дольковий рак молочної залози діаметром 2,5 см, лімфовузли без метастазів. Імунологічне обстеження до початку післяопераційного курсу променевої терапії (7.01.96 р.): гіперсенситивна реакція реакінового типу. З 10.02.95 р. по 16.02.96 р. проведено дистанційну гамма-терапію на апараті РОКУС-АМ на праву молочну залозу (СОД - 60 Гр), пахвову, парастернальну та підключичну ділянку по 40 Гр. Променеву терапію перенесла відносно задовільно. На шкірі полів опромінення зазначалися явища сухого епідерміту. За результатами імунологічного дослідження 21.02.96 р. діагностовано гіперсенситивну реакцію імунокомплексного (III) типу. З 26.02.96 р. по 19.03.96 р. одержала курс імунокоригуючої терапії за схемою для III типу. Імунологічне дослідження 21.03.96 р. показало відсутність гіперсенситивної реакції. Скарг не надходило. Зазначає поліпшення апетиту, підвищення працездатності, нормалізацію сну. Шкіра на ділянках полів опромінення дещо гіперпігментована, явища епідерміту

відсутні.

Приклад 4. Хвора їїольшаковз С.А., 1951 р.н., і.х. N 14711. Діагноз: рак правої молочної залози T2N1M0. Звернулась 31.05.96. Операція 18.06.96 р. - квадрантектomia правої молочної залози г регіонарною лімфаденектомією. Рана зажила первинним натяганням, зазначалась триЕа-лз лімforeя (до 9.01.96 р.). Гістологічний висновок: дольковий рак молочної залози діаметром 2,5 см, лімфовузли без метастазів. Імунологічне обстеження до початку післяопераційного курсу променевої терапії (7.01.96 р.): гіперсенситивна реакція реагінового типу. З 10.01.96 р. по 16.02.96 р. проведено дистанційну гамма-терапію на апараті РОКУС-АМ на праву молочну залозу (СОД - 60 Гр), пахвову, парастернальну та підключичну ділянки - по 40 Гр. Променеву терапію перенесла відносно задовільно. На шкірі полів опромінення було зазначено явища сукого епідерміту. За результатами імунологічного дослідження 21.02.96 р. діагностовано реакцію імунокомплексного (III) типу. З 26.02.96 р. по 19.03.96 р. одержала курс імунокорегуючої терапії за схемою для III типу. Імунологічне дослідження 21.03.96 р. показало відсутність гіперсенситивної реакції. Скарг не надходило. Зазначає поліпшення апетиту, підвищення працездатності, нормалізацію сну. Шкіра на ділянках полів опромінення дещо гіперпигментована, явищ епідерміту відсутні.

Для доказу переваг способу, що заявляється, порівняно з прототипом імунокорегуючу терапію одержували дві групи хворих по 48 чоловік (I група одержувала імунотерапію відповідно прототипу, II група - імунокорегуючу терапію з урахуванням типу гіперсенситивної реакції та HLA-фенотипу (спосіб, що заявляється)). Дані порівняльного аналізу надано у таблицях 1-3.

Таблиця 1 - Характеристика показників імунограми до та після імунокорекції I і II груп хворих

Показник, що досліджується	Значення показника					
	I група (прототип)			II група (спосіб, що заявляється)		
	до лікування	після лікування	відповідність N	до лікування	після лікування	відповідність N
3						
Лейкоцити х 10 ⁹ /л	3,86±0,17	4,89±0,17	<N	3,76±0,17	4,70±0,16	-N
ЛімфоцитиД	16,96±0,69	23,5±0,93	<N	15,57±0,86	23,95±0,55	-N
ЕозінофідиД	3,0±0,32	2,1±0,32		2,73±0,27	1,89±0,15	-N
Т-лімфоцити зг. %	0,53±0,018	56,65±0,89		45,75±1,43	56,2±0,3	-N
Т-лімфоцити гаг.хЮ /л	0,34±0,018	0,67±0,042	<N	0,26±0,017	0,68±0,024	-N
Т-гігантські%	18,62±0,93	25,52±1,11	-N	15,13±0,9	21,9±0,36	■N
Т-гігантські ХЮ /л	0,06±0,005	0,137±0,012	<N	0,04±0,002	0,132±0,003	-N
Т-супресориД	21,0±0,01	17,5±0,85	-N	21,8±0,99	18,32±0,715	-N
В-лімфоцитиД	6,77±	9,56±	-N	8,64±	10,9±	-N

Дані таблиці 1 свідчать про те, що проведення імунокорегуючої терапії відповідно способу, що заявляється, дозволяє цілком реабілітувати стан імунної системи, у той час, як спосіб згідне з прототипом не дозволяє нормалізувати показники імунограми у повній мірі.

У таблиці 5 надано порівняння результатів корекції гіперсенситивних реакцій у I та II груп хворих.

Таблиця 2 - Порівняння результатів імунокорекції

Тип гіперсенси- тивної реакції	Результати імунокорекції					
	Відносна кількість пацієнтів у групах (%)					
	I (прототип)			II (спосіб, що заявляється)		
	т	і	і	і	і	Зберегл.
	Зміні іїрилин. і Зберегл.			Змін. Іїрипин.		
I. Реагіновз	5	10	15	1	2	25
2. Цитотоксична	10	12,4	12,5	2,4	5,6	15
3. Імунологічна	6	7	5	3	5	10
4. Т-клітинно- опосередкована	6,1	6	5	3	3	15
Усього	27,1	35,4	37,5	9,4	15,6	75

Дані таблиці свідчать про те, що імунокорегуюча терапія, проведена відповідно до прототипу, не патогенетична і недостатньо ефективна (припинені гіперсенситивні реакції лише у 37,5% випадків), а спосіб, що заявляється забезпечує патогенетично обґрунтований системний підхід

до вибору терапії, що забезпечує вищу ефективність у лікуванні порушень (75X гіперсенситивних реакцій припинено).

У таблиці 3 наведено дані, що ілюструють ефективність способу імунокорекції, що заявляється, у комплексному лікуванні онкохворих.

Таблиця 3 - Порівняльна характеристика ефективності способів імунокорекції у комплексному лікуванні онкохворих (рак молочної залози)

Загальні та місцеві	Частота виявлення, %	
	Комплексне лікування + імунокорекція (спосіб, що заявляється)	Комплексне лікування + імунокорекція (прото-тип)
променеві реакції (через місяць після закінчення променевої терапії)	п - 144	п - 196
1.Епідерміт (вологий, сухий)	11,8	39,6
2.Набряк на ділянці полів опромінення	15,3	30,2
3.Парестезія на ділянці полів опромінення	11,1	11,8
4.Підвищення температури тіла	2,1	15,6
5.Нудота	4,9	9,4
6.Загальна слабкість	13,2	35,4

Дані, наведені у таблиці 3, свідчать про те, що спосіб імунско-рекції, що заявляється, дозволяє у 2-3 рази зменшити частоту променевих ускладнень, підвищити якість життя пацієнта.

Отже, використання способу імунокорекції, що заявляється, у комплексному лікуванні онкологічних хворих дозволяє:

- нормалізувати стан імунної системи онкохворих;
- припинити (у 75% випадків) розвиток гіперсенситивних реакцій;
- підвищити ефективність основних видів лікування за рахунок зменшення у 2-3 рази кількості ускладнень та випадків розвитку рецидивів;
- підвищити якість життя хворих.