

Спосіб належить до медицини, а саме онкології, імунології і може бути використаний в медичних закладах онкологічного призначення в комплексному лікуванні онкологічного хворого.

Хірургічний метод та хемопротонна терапія залишаються провідними методами лікування онкологічного хворого. Проте, застосування променевої та хемотерапії негативно впливає на стан гомеостатичних систем, порушення яких грає важливу патогенетичну роль у розвитку променевої ускладнень. Використання імунотерапії при лікуванні онкологічного хворого набуло особливого значення водночас з усвідомленням ролі та значення імунної системи у розвитку хвороби.

Відомий спосіб супровідної імунокоригуючої терапії онкологічного хворого, в якому імунокорекцію проводять в передопераційному періоді введенням Т-активіна з одномоментним введенням хемопротонів. Як свідчать автори способу, його застосування підвищує операбельність, знижує токсичні ускладнення та рецидиви захворювання [Пат. №2138259 RU, МКП<sup>6</sup> А65К31/28, G01N33/53. Спосіб предоперационного лечения больных раком яичников III-IV стадий /Ростовский НИ онкологический институт. - З. №97109158/14; Заявл 28.05.1997; Опубл. 27.09.1999].

Недоліком відомого способу слід вважати призначення імунокорекції без урахування стану імунної системи хворого. Крім того, дослідження останніх років свідчать про те, що уява про тотальну імунодепресію, як і про необхідність стимуляції імунітету при онкологічних захворюваннях підлягає принциповій корекції та не може мати універсального характеру.

Найближчим до способу, що заявляється є спосіб супровідної імунокоригуючої терапії онкологічного хворого, який включає корекцію порушень у системі імунітету шляхом нормалізації кількості лімфоцитів. Спосіб передбачає також нормалізацію лейкоцитів та інших параметрів загального аналізу крові. Згідно до відомого способу за 2-3 дні до початку лікування і протягом усього курсу комбінованого лікування хворі одержують біостимулятор [прототип Пат. №2090203 RU. МПК<sup>6</sup> А61К35/87, G01N33/53. Спосіб лечения местнораспространенного рака /Ростовский НИ онкологический институт. - З. №93046226/14; Заявл. 10.09.1993; Опубл. 20.09.1997]. Спосіб дозволяє виключити стійку імунодепресію та лейкопенію, нормалізувати параметри загального аналізу крові.

Проте, дані методи імунологічного обстеження, які застосовано у відомому способі, не спроможні дати об'єктивну оцінку стану імунної системи онкологічного хворого, а отже і використане лікування не є патогенетично обґрунтованим.

Недоліком обох наведених відомих способів є емпіричний підхід до вибору імунокоригуючої терапії та застосування її на доопераційній стадії ласування, тобто, при наявності пухлини. Дані сучасних досліджень свідчать про те, що клітини різних пухлин в залежності від їх біологічних властивостей по-різному впливають на систему імунітету, а також мають свій механізм "вислизання" з-під імунологічного контролю. Тому прогнозувати ефект призначення імунотерапії за наявності основної маси пухлини неможливо і, у зв'язку з цим, небезпечно.

Нині з'явився новий методичний рівень досліджень, заснований на різноманітних варіантах імуноферментного аналізу, використанні моноклональних антитіл проти відомих маркерів різних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів та інших клітин, метод проточний цитометрії, що дозволило виявити усю складність та гетерогенність імунних порушень при онкологічній хворобі та використати ці знання для контролю функціонального стану імунного гомеостазу та розробки критеріїв вибору певних імуноотропних засобів для патогенетично обґрунтованої супровідної терапії.

В основу винаходу, що заявляється, поставлене завдання розробити новий спосіб супровідної імунокоригуючої терапії онкологічного хворого, в якому вибір певних імуноотропних засобів здійснюють з урахуванням функціонального стану імунного гомеостазу, що дасть можливість реабілітації функції імунної системи за рахунок забезпечення патогенетичності супровідної терапії, підвищити ефективність протиракового лікування та запобігти розвитку ускладнень хемопротонної терапії.

Поставлене завдання вирішують таким чином: у відомому способу супровідної імунокоригуючої терапії онкологічного хворого, який включає корекцію порушень у системі імунітету шляхом нормалізації кількості лімфоцитів корекцію імунних порушень здійснюють лише після видалення пухлини з урахуванням динаміки змін кількості Т-лімфоцитів загальних (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-цитотоксичних супресорів (CD8+), зрілих В-лімфоцитів (CD20+), неактивованих Т-лімфоцитів (CD45RA), натуральних кілерів (CD56+, CD16+), експресії рецепторів апоптозу (CD95+) на лімфоцитах, рецепторів активованих лімфоцитів (CD25+) та рецепторів активації (HLA-DR+), при цьому при зниженні кількості Т-хелперів (CD4) та експресії рецепторів активації (HLA-DR+) та відсутності експресії рецепторів активованих лімфоцитів (CD25+) за 5 днів до чи на фоні післяопераційної променевої терапії призначають циклоферон, який вводять внутрішньом'язово 12,5% розчину - 4,0 мл через день 10 ін'єкцій, а при зниженні кількості Т-цитотоксичних супресорів (CD8+) та натуральних кілерів (CD56+, CD16+), підвищенні експресії рецепторів активованих лімфоцитів (CD25+) при нормальному рівні рецепторів активації (HLA-DR+) за 5 днів до або після післяопераційної променевої терапії призначають лаферон, який вводять через день по 3млн. підшкірно 10 ін'єкцій, і при зниженні кількості Т-лімфоцитів загальних (CD3+), Т-хелперів (CD4), Т-цитотоксичних супресорів (CD8+), натуральних кілерів (CD56+, CD16+), неактивованих Т-лімфоцитів (CD45RA) та зниженні рівня рецепторів активації (HLA-DR+) при стабільному рівні експресії рецепторів активованих лімфоцитів (CD25+) і рецепторів апоптозу (CD95+) призначають глутоксим на фоні променевої терапії через день 3% розчину - 1,0мл внутрішньом'язово.

Проведення імунотерапії після видалення основної маси пухлини обумовлено двома факторами: імунна система виявляє особливу чутливість до негативних впливів променевої та хіміотерапії та результати імунологічних досліджень відображають стан імунної системи хворого, а не є результатом взаємодії пухлини та імунної системи організму-пухлиноносія. Показники, які обрано для характеристики стану імунної системи, з точки зору сучасних знань, є найбільш інформативними при їх використанні у динаміці захворювання. Використання циклоферону забезпечує імуномодулюючий ефект, індукує продукцію інтерферону та інших цитокінів, які контролюють гемопоез і процеси імуногенезу, при цьому нормалізує кількість Т-хелперів (CD4+), рівень

рецепторів активації (HLA-DR+). Застосування лаферону обумовлено його ефективністю при зниженні кількості Т-цитотоксичних супресорів (CD8+) та натуральних кілерів (CD56+, CD16+), підвищенні експресії рецепторів активованих лімфоцитів (CD25+) та стабільному рівні рецепторів активації (HLA-DR+). Лаферону притаманні антивірусна, протипухлинна імуномодуюча активність та ангимутогенна дія. Препарат сприяє зниженню штоксикації при опромінюванні та хемотерапії, прискорює заживлення ран. Приймання препарату глутоксим обумовлено його здатністю активувати процеси проліферації Т-лімфоцитів, клітин гемопоетичної тканини та підсилювати процеси еритро-, лімфо-, гранулоцито- та моноцитопоезу, крім того препарат сприяє запуску апоптозу. Наведені схеми застосування препаратів забезпечують необхідний терапевтичний ефект. Використання усієї сукупності суттєвих ознак необхідно і достатньо для забезпечення виконання завдання поставленого в основу винаходу.

Спосіб виконують таким чином: після операції перед початком курсу післяопераційної променевої терапії проводили дослідження імунного статусу. Виділення фракції лімфоцитів здійснювали на градієнті густини фіколверографіна. Популяційний склад лімфоцитів визначали методом непрямой імунофлюоресценції. Для ідентифікації антигенів лімфоцитів використовували монокліональні антитіла проти CD3 (Т-лімфоцити загальні), CD4 (Т-хелпери), CD8 (Т-цитотоксичні супресори), CD20 (зрілі В-лімфоцити), CD45RA (неактивні Т-лімфоцити), CD56 (натуральні кілери), CD95 (Fas-рецептор. рецептор апоптозу), HLA-DR (антигени гістосумісності II класу). Застосовували набір моноклональних антитіл "клоноспектр" виробництва Інституту імунології МЗМП (Росія, Москва). Аналізували показники і при зниженні кількості Т-хелперів (CD4) та експресії рецепторів активації (HLA-DR+) та відсутності експресії рецепторів активованих лімфоцитів (CD25+) за 5 днів до чи на фоні післяопераційної променевої терапії призначали циклоферон, який вводили внутрішньом'язово 12,5% розчину - 4,0 мл через день 10 ін'єкцій; а при зниженні кількості Т-цитотоксичних супресорів (CD8+) та натуральних кілерів (CD56+, CD16+), підвищенні експресії рецепторів активованих лімфоцитів (CD25+) при нормальному рівні рецепторів активації (HLA-DR+) за 5 днів до або після післяопераційної променевої терапії призначали лаферон, який вводили через день по 3 мл. підшкірно 10 ін'єкцій; і при зниженні кількості Т-лімфоцитів загальних (CD3+), Т-хелперів (CD4), Т-цитотоксичних супресорів (CD8+), натуральних кілерів (CD56+, CD16+), неактивних Т-лімфоцитів (CD45RA) та зниженні рівня рецепторів активації (HLA-DR+) при стабільному рівні експресії рецепторів активованих лімфоцитів (CD25+) і рецепторів апоптозу (CD95+) призначають глутоксим на фоні променевої терапії через день 3% розчину - 1,0мл внутрішньом'язово 10 ін'єкцій.

Нижче наведено конкретні приклади реалізації способу.

Приклад 1. Хвора С.В. Я., 1937 р.н. Іст. хвороби №38266. Надійшла до клініки ІМП АМНУ 16.01.2003р. з діагнозом рак тіла матки T<sub>1b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. 20.01.2003р. проведено хірургічне лікування: екстирпація матки з придатками. З 6.02.2003р. по 12.03.2003р. хвора одержувала променеву терапію СОД 44Гр. Ускладнення під час та після променевої терапії: цистит, скарги на слабкість, швидку втомлюваність. Після променевої терапії проведено дослідження показників імунітету, які виявили, що має місце зниження кількості Т-хелперів (CD4), експресія рецепторів активації (HLA-DR+), відсутності експресії рецепторів активованих лімфоцитів (CD25+). Згідно до способу через 5 днів після променевої терапії призначали циклоферон, який вводили внутрішньом'язово 12,5% розчину 4,0мл через день 10 ін'єкцій. В результаті лікування нормалізувалися імунологічні показники (дані наведені у таблиці 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика імунологічних показників хворої С.В.Я.

Показники	CD3	CD4	CD8	CD20	CD45KF	CD56	CD95	CD16	CD25	HLADR	Т-лімфоцити
До лікування	38	32	19	3	27	2	1	5	0	17	0,9x10 <sup>6</sup>
Після лікування	53	35	19	7	36	4	0	10	0	12	1.2x10 <sup>6</sup>

Після лікування стан хворої покращився, у задовільному стані хвору виписано 14.03.2003р.

Приклад 2. Хвора БАМ, 1939р-н. Іст. хвороби №38358. Надійшла до клініки ІМП АНУ 27.01.2003р. з діагнозом рак тіла матки T<sub>1b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. 20.01.2003 р. , цукровий діабет II типу середньої тяжкості, гіпертонічна хвороба II ст., силікотуберкульоз закритого типу. Хвора неоперабельна, одержувала променеву терапію з 27.01.2003 р. по 13.03.2003р., дробне фракціонування СОД - 46Гр, з 10.022003р.-20.03.2003р. контактна променева терапія на апараті АГАТ Ц СОД - 60Гр. Ускладнення під час та після променевої терапії: цистит, скарги на слабкість, швидку втомлюваність. Проведено дослідження показників імунітету, які показали, що має місце зниження кількості Т-лімфоцитів, загальних (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-цитотоксичних супресорів (CD8+), натуральних кілерів (CD56+, CD16+), неактивних Т-лімфоцитів (CD45RA) та зниженні рівня рецепторів активації (HLA-DR+), стабільні рівні експресії рецепторів активованих лімфоцитів (CD25+) і рецепторів апоптозу (CD95+) призначали глутоксим на фоні променевої терапії через день 3% розчину - 1,0мл внутрішньом'язово (10 ін'єкцій).

В результаті лікування нормалізувалися імунологічні показники дані наведені у таблиці 2).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика імунологічних показників хворої Б.А.М.

Показники	CD3	CD4	CDS	CD20	CD45KF	CD56	CD95	CD16	CD25	HLADR	T-
-----------	-----	-----	-----	------	--------	------	------	------	------	-------	----

											лімфо- цити
До лікування	37	32	17	12	44	4	0	5	0	9	0,8x10 <sup>6</sup>
Після лікування	45	32	18	4	47	9	0	6	2	14	1,0x10 <sup>6</sup>

Після лікування стан хворої покращився, у задовільному стані хвора виписана 01.04.2003р.

Приклад 3. Хвора 3. В.І, 1951р.н. Іст. хвороби №37046. Надійшла до клініки ІМП АМНУ 9.10.2002р. з діагнозом рак грудної залози T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>. Було проведено хірургічне лікування 15.10.2002р. - радикальна мастектомія зліва Курс променевої терапії з 5.11.2002р. по 3.12.2002р. СОД - 40Гр. Ускладнення під час та після променевої терапії: цистит, скарги на слабкість, швидку втомлюваність. Проведено дослідження показників імунітету, які показали, що має місце зниження кількості Т-хелперів (CD4) та експресія рецепторів активації (HLA-DR+) при відсутності експресії рецепторів активованих лімфоцитів (CD25+) на фоні післяопераційної променевої терапії призначали циклоферон, який вводили внутрішньом'язово 12,5% розчину - 4,0мл через день, 10 ін'єкцій. В результаті лікування нормалізувалися імунологічні показники (дані наведені у таблиці 3).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика імунологічних показників хворої Б.А.М

Показники	CD3	CD4	CDS	CD20	CD45RF	CD56	CD95	CD16	CD25	HLADR	Т-лім фоцити
До лікування	47	30	19	7	23	2	2	7	0	7	1,6x10 <sup>6</sup>
Після лікування	43	40	26	8	29	2	0	8	2	12	1,2x10 <sup>6</sup>

Після лікування стан хворої покращився, у задовільному стані хвора виписана 13.12.2002 р.

Приклад 4. Хвора Н.С.Н., 1939р.н. Іст. хвороби №63738. Надійшла до клініки ІМП АМНУ 14.06.2002р. з діагнозом рак грудної залози T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Було проведено хірургічне лікування 18.06.2002р. - радикальна мастектомія. Проведено дослідження показників імунітету, які показали, що має місце зниження кількості Т-цитотоксичних супреорів (CD8+) та натуральних кілерів (GD56+, CD16+), підвищення експресії рецепторів активованих лімфоцитів (CD25+) при нормальному рівні рецепторів активації (HLA-DR.+) за 5 днів до променевої терапії призначали лаферон, який вводили через день по 3 млн. підшкірно 10 ін'єкцій. В результаті лікування нормалізувалися імунологічні показники дані наведені у таблиці 4).

Таблиця 4

Порівняльна характеристика імунологічних показників хворої НСН

Показники	CD3	CD4	CDS	CD20	CD45RF	CD56	CD95	CD16	CD25	HLADR	Т-лімфо- цити
До лікування	54	33	18	7	30	2	0	5	2	11	1,1x10 <sup>6</sup>
Після лікування	50	32	19	4	30	4	0	7	4	11	1,0x10 <sup>6</sup>

Проведено курс післяопераційної променевої терапії з 2.07.2002р. по 28.07.2002р. ООД 40Гр. Стан після лікування задовільний, скарг на самопочуття не було. Після лікування хвору виписано у задовільному стані 28.07.2002р.

Приклад 5. Хвора М.Д.П., 1946р.н. Іст. хвороби №37436. надійшла до клініки ІМП АМНУ 5.11.2002р. з діагнозом рак тіла матки T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Було проведено хірургічне лікування 6.11.2002р. - екстирпація мазки з придатками. З 19.11.2002р. по 17.12.2002р. проведена дистанційна гамма-терапія на область тазу СОД 42Гр., з 18.12.2002р. по 8.01.2003р. - контактна променева терапія. Проведено дослідження показників імунітету, які показали, що має місце зниження кількості Т-цитотоксичних супресорів (CD8+) та натуральних кілерів (CD56+, CD16+), підвищення експресії рецепторів активованих лімфоцитів (GD25+) при нормальному рівні рецепторів активації (HLA-DR+) після променевої терапії призначали лаферон, який вводили через день по 3 млн. підшкірно 10 ін'єкцій. В результаті лікування нормалізувалися імунологічні показники (дані наведені у таблиці 5).

Таблиця 5

Порівняльна характеристика імунологічних показників хворої МДП

Показинки	CD3	CD4	CD8	CD20	CD45RF	CD56	CD95	CD16	CD25	HLADR	Т-лімфо- цити
-----------	-----	-----	-----	------	--------	------	------	------	------	-------	------------------

До лікування	64	35	16	7	39	1	1	5	0	16	$1,1 \times 10^6$
Після лікування	67	38	19	5	45	5	0	15	0	15	$1,6 \times 10^6$

Після лікування стан задовільний, скарг на погане самопочуття не було, хвору виписано 13.01.2003р.

Наведені вище приклади лікування онкологічних хворих патогенетичною супровідною терапією, обраною в залежності від функціонального стану імунного гомеостазу, свідчать про те, що застосування даного способу імунотропічної терапії дало змогу реабілітувати функцію імунної системи, що забезпечило підвищення ефективності протиракового лікування та знизило ризик розвитку ускладнень променевої терапії.