



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60131 (13) A

(51) 7 A61P31/00,G07D213/20,A61K35/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ІМУНОКОРЕКЦІЇ ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ

1

2

(21) 2003020926

(22) 03 02 2003

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Антіпова Світлана Володимирівна

(73) Антіпова Світлана Володимирівна

(57) Спосіб імунотерапії хворих на рак тіла матки,
що включає призначення імунотерапевтичних препара-

тів, який відрізняється тим, що імунотерапевтичні препарати призначають хворим після визначення індивідуальної чутливості до цих препаратів лімфоцитів периферичної крові з рецептором CD3+ в тесті in vitro, а в якості імунотерапевтичних препаратів призначають ті препарати, до яких виявлена максимальна чутливість лімфоцитів

Винахід відноситься до медицини, а саме, до способів імунотерапії хворих жінок на онкопатологію. Актуальність винаходу пов'язана з високою захворюваністю жінок в сучасних умовах на рак тіла матки (РТМ) та недосконалістю існуючих засобів лікування. Основним способом лікування хворих на РТМ є оперативне втручання та проведення променевої терапії. При цьому як операційна травма, так і особливо променева терапія сприяють розвитку вторинного імунodefіцитного стану у хворих на РТМ, що погіршує результати лікування, приводить в низці випадків до післяопераційних гнійно-запальних ускладнень, а також сприяє рецидивуванню раку. В зв'язку з цим в якості допоміжного засобу лікування розроблено спосіб імунотерапії у хворих на РТМ, який включає призначення імунотерапевтичного препарату тималіну (Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. Иммуностимуляторы препараты – Киев Здоровья, 1994 – 286 с.) Однак використання даного способу імунотерапії не завжди дозволяє отримати бажаних результатів у зв'язку з нечутливістю низки хворих до призначення тималіну.

У зв'язку з цим нами проведено удосконалення існуючого способу імунотерапії хворих на рак тіла матки шляхом призначення ним комбінації імунотерапевтичних препаратів циклоферону та тимогену (Антіпова С.В. Иммунокорригирующая для циклоферону та тимогену у хворих на рак тіла матки // Лікарська справа – 2001 – №1 – С. 61-65). Цей спосіб обрано нами в якості прототипу.

Недоліками прототипу є те, що у низки хворих з найбільш вираженими зсувами імунологічних показників імунотерапія не відповідає оптимальною реакцією на використання циклоферону

та тимогену і, таким чином, існуючий спосіб не завжди дозволяє отримати бажаних результатів корекції імунологічних зсувів.

В основу винаходу покладена задача розробки ефективного способу імунотерапії у хворих на РТМ як допоміжного способу лікування хворих з даною патологією.

Рішення поставленої задачі полягає в тому, що імунотерапія як допоміжний спосіб лікування хворих на РТМ, відповідно до винаходу, проводиться шляхом диференційованого і призначення після попереднього визначення індивідуальної чутливості лімфоцитів периферичної крові жінок, хворючих на РТМ, до імунотерапевтичних препаратів в тестах in vitro.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Після встановлення діагнозу раку тіла матки та проведення необхідного комплексу обстеження хворих даного профілю на етапі передопераційної підготовки в онкологічному стаціонарі проводиться визначення чутливості лімфоцитів периферичної крові до імунотерапевтичних препаратів в тесті in vitro. Для цього забирають кров з локтєвої вени в кількості 5-6 мл з додаванням 0,2 мл розчину гепарину. З гепаринізованої крові в градієнті щільності фекал-верографіну виділяють лімфоцити, концентрацію яких доводять до $2-4 \cdot 10^6/\text{л}$. Для тестування популяції Т-лімфоцитів застосовують полістеролові планшети, до проб лімфоцитів, отриманих від хворих, примішують у відповідній концентрації комерційні моноклональні антитіла класу CD3+ (до Т-лімфоцитів), після чого суспензію лімфоцитів хворих жінок інкубують при температурі +37°C протягом 40 хвилин. Паралельно становлять реакцію з додаванням до суспензії

(13) A
(11) 60131
(19) UA

лімфоцитів розчинів імуноактивних препаратів в концентрації 10^{-4} . Надосадову рідину забирають мікропіпеткою і до кожної проби додають по 0,05 мл свіжого комплементу, після чого здійснюють інкубацію в термостаті при температурі $+37^{\circ}\text{C}$ протягом 60 хвилин. В якості літичної суміші використовують кроляччу сироватку, яка була перевірена на нетоксичність. Для розпочатку цитотоксичної реакції планшети охолоджують шляхом приміщення їх до холодильника на 10-20 хвилин при температурі $+4^{\circ}\text{C}$, після чого до луночок вносять по крапліні 0,1% розчину трипанового синього (для фарбування лімфоцитів) і враховують результати реакції під світловим мікроскопом в камері Горяєва. Порівнюють кількість лімфоцитів в дослідних пробах з маркером CD3+, активованим тим або іншим імуноактивним препаратом, та в контролі (без додання імуноактивних препаратів). Різницю виражають у відсотках відносно контролю. Як правило, визначали вплив наступних імуноактивних препаратів на рівень CD3+-лімфоцитів тимогену, тималіну, тимоптину, тактивіну, циклоферону та інших. В подальшому проводили хворим на РТМ імунокорекцію тим препаратом, до якого виявлялась максимальна чутливість в тесті *in vitro*. В якості підвищеної чутливості вважали підвищення кількості лімфоцитів з маркером CD3+ на 15% та більше. В тих випадках, коли виявлялась висока чутливість до двох імуноактивних препаратів одночасово, проводили імунокорекцію комбінацією цих препаратів.

Для підтвердження ефективності запропонованого способу було обстежено дві групи хворих на РТМ: основна, в кількості 298 жінок, які отримували імунокорекцію відповідно до запропонованого автором способу, та група співставлення, до якої увійшли 102 жінки, що отримували імунокорекцію за допомогою існуючого способу-прототипу. Обидві групи хворих на РТМ були рандомізовані за віком хворих, стадією захворювання та характером проведеного раніше лікування.

Для встановлення ефективності імунокорекції в обох групах проводили вивчення таких імунних

показників: кількості Т- (CD3+), В- (CD22+) -лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів (CD4+) та Т-супресорів (CD8+), концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та їх склад з підрахуванням фракцій велико- ($>19\text{S}$), середньо- ($11\text{S}-19\text{S}$) та дрібномолекулярних ($<11\text{S}$), показників фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) з визначенням фагоцитарного індексу (ФІ), фагоцитарного числа (ФЧ), індексу атракції (ІА) та індексу перетравлення (ІП), реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) та реакції гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) відносно аутоантигенів з ендометрію (ЕМА), міометрію (ММА), тканини тимусу (ТА) та печінкового ліпопротеїду людини (ЛПЛ).

Проведення імунологічного обстеження в динаміці дозволило встановити, що запропонований автором спосіб на винахід спосіб імунокорекції хворих на РТМ має перевагу у порівнянні із способом-прототипом, що проявляється більш шкідливим зменшенням ступеня Т-лімфопенії, збільшенням кількості Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+), підвищенням показників ФАМ, тенденцією до зниження концентрації ЦІК та змісту в їх складі найбільш патогенних середньомолекулярних комплексів (11S-19S) (таблиця 1). Найбільш чітка позитивна динаміка імунологічних показників відзначена в основній групі обстежених хворих на 12-14-й день після операції, тобто на момент зняття швів, що передувало у більшості хворих початку променевої терапії. В той же час у значної частини жінок, які одержували імунокорекцію згідно способу-прототипу (група співставлення), відзначалось подальше погіршення імунодефіцитного стану на перші 2-3 доби післяопераційного періоду під впливом операційної травми, яке залишалось і надалі протягом періоду спостереження. Отже, у більшості хворих на РТМ основної групи (221 пацієнтка – 74,2%) відмічена чітка тенденція до зменшення вираженості Т-лімфопенії і дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій як на кінець лікування, так і в подальшому під час диспансерного нагляду.

Таблиця 1

Вплив диференційованої імунокорекції на клітинні показники імунітету у хворих на РТМ (12-14 доба післяопераційного періоду)						
Показники		Пропонуємий спосіб, n=298		Спосіб-прототип, n=102		P
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
CD-3+	%	49,1±2,2	67,3±2,1*	48,2±1,5	52,3±2,1	<0,05
	$10^9/\text{л}$	0,79±0,04	1,21±0,04**	0,78±0,03	0,88±0,04*	<0,01
CD-4+	%	24,8±1,8	43,8±1,6**	25,2±1,5	31,6±1,4*	>0,05
	$10^9/\text{л}$	0,40±0,03	0,79±0,03***	0,38±0,02	0,54±0,02*	<0,01
CD-8+	%	15,2±0,2	21,3±1,4*	15,0±0,5	18,2±1,1	>0,05
	$10^9/\text{л}$	0,24±0,04	0,38±0,09**	0,22±0,02	0,31±0,12*	<0,05
CD4/CD8		1,63±0,07	2,06±0,03***	1,68±0,14	1,75±0,12	<0,05
РБТЛ з ФГА, %		37,8±1,9	53,2±1,5**	37,2±2,1	44,3±1,8*	>0,1
РГМЛ з						
•ЛПЛ		0,49±0,02	0,82±0,13***	0,44±0,09	0,50±0,07*	<0,01
•ЕМА		0,64±0,02	0,85±0,03***	0,61±0,03	0,67±0,14	<0,01

Примітка: достовірність різниці показників в групі до і після лікування при значеннях P: * – $<0,05$, ** – $<0,01$, *** – $<0,001$, P – достовірність різниці між показником в основній групі та в групі співставлення після лікування.

При цьому через 2 тижня від початку лікування рівень клітин з фенотипом CD-3+ (загальна популяція Т-лімфоцитів) зростав в середньому в 1,4 рази у відсотковому значенні та в 1,5 рази - в абсолютному вирахованні. У 218 (73,2%) хворих цієї групи в середньому на 10-14-у добу лікування рівень CD-3+ був в межах нижнього кордону норми (при $70,3 \pm 1,2\%$, $P > 0,1$), в той час як у решти пацієнток ще залишався дещо нижче норми. Середнє значення кількості Т-лімфоцитів при цьому в основній групі дорівнювало $67,3 \pm 2,1\%$ при вихідному $49,1 \pm 2,2\%$ ($P < 0,01$). В групі співставлення майже на 10-14-у добу післяопераційного періоду даний показник залишався істотно меншим за норму. На 12-14-у добу лікування число CD-3+ клітин в середньому в групі співставлення складало $52,3 \pm 2,1\%$ при початковому значенні $48,2 \pm 1,5\%$ ($P > 0,05$). Поряд з цим в основній групі в динаміці імунотерапії відбувалось помірне зростання числа Т-хелперів/індукторів (CD-4+) і Т-супресорів/кілерів (CD-8+), рівень яких вихідно був знижений відносно норми. Так, якщо число CD-4+ клітин до початку запропонованої диференційованої імунотерапії складало в основній групі в середньому $24,8 \pm 1,8\%$ (тобто $0,40 \pm 0,03 \cdot 10^9$ в абсолютному вирахованні), то на кінець лікування, незважаючи на проведене хірургічне втручання, зростав до $43,8 \pm 1,6\%$ ($P < 0,01$), що ще більш значуще було в абсолютному вирахованні - $0,79 \pm 0,03 \cdot 10^9$ /л ($P < 0,001$). В той же час в групі співставлення достовірної різниці між цими показниками до і після лікування у відносному вирахованні не відмічено, тоді як абсолютний вміст Т-хелперів/індукторів у них зростав в середньому в 1,6 рази. Індивідуальний аналіз показав, що кількість осіб, у яких була найменша позитивна динаміка з боку загального числа Т-лімфоцитів (CD-3+) та Т-хелперів/індукторів (CD-4+) в основній групі складала лише 23 (7,7%) жінки, в той час як в групі співставлення 24 (23,5%), тобто була втричі більшою. Щодо рівня Т-супресорів (CD-8+), то в основній групі у 165 (55,4%) цей показник на час закінчення імунотерапії набував нижніх меж норми, тоді як у решти хворих цієї групи він мав лише чітку тенденцію до покращання. Середнє значення числа CD-8+-KJ1gaH у пацієнток основної групи складало $21,3 \pm 1,4\%$ у відносному вирахованні (при показнику до початку імунотерапії $15,2 \pm 0,2$, $P < 0,05$), та $0,38 \pm 0,09 \cdot 10^9$ /л і $0,24 \pm 0,04 \cdot 10^9$ /л в абсолютному вирахованні відповідно. В групі співставлення кратність зростання числа Т-супресорів була вірогідно меншою, хоча достовірність різниці між показниками основної групи та групи співставлення виявлена лише між абсолютними їх значеннями. Внаслідок зростання загального числа Т-лімфоцитів та їх основних регуляторних субпопуляцій імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+ у більшості обстежених пацієнток основної групи зростав, досягаючи значення в середньому $2,06 \pm 0,03$, тобто в 1,3 рази відносно показника на початку лікування ($P < 0,001$). В групі співставлення, внаслідок недостатнього покращання з боку вказаних клітинних показників імунітету, на 12-14-у післяопераційного періоду зберігався певний дисбаланс основних регуляторних субпопуляцій, що

проявлялось менш значним збільшенням CD4+/CD8+.

В основній групі хворих на РТМ, які отримали диференційовану імунотерапію, відмічалась також чітко виражена тенденція до підвищення функціональної активності лімфоцитів, що підтверджувалось зростанням показників РГМЛ та РБТЛ. Слід зазначити, що якщо позитивна динаміка рівня Т-клітин та їх основних регуляторних субпопуляцій у переважної більшості пацієнток даної групи відбувалась в середньому на 12-14-у добу зазначеної терапії, то покращання функціональних характеристик клітинних факторів імунітету відмічалось вже на 7-8-у добу лікування. Так показники РГМЛ з вивченими аутоантигенами зростали в середньому в 1,7 рази в реакції з ЛПЛ ($P < 0,001$), 1,7 рази - з ТА ($P < 0,001$) та 2,2 рази - з ЕМА ($P < 0,001$). Останнє особливо було важливим, бо свідчило про зниження ролі ендометрію в підтримці аутоімунного процесу у даного контингенту хворих. Показово, що від норми дані показники відрізнялись не суттєво і у більшості з обстежених (176 - 59,1%) були в межах норми. Поряд з цим в групі співставлення не відмічено стиль вираженої динаміки з боку показників РГМЛ. Таким чином, проведення диференційованої імунотерапії, як допоміжного способу в лікуванні хворих на РТМ, приводило до суттєвого зниження рівня аутоімунних реакцій, бо зменшення значень міграційних індексів в РГМЛ з аутоантигенами вказувало на зменшення ступеня аутосенсibiлізації до аутоканинів, наявність якої була визнана патогенетичне значущою у прогресуванні і рецидивуванні РТМ.

Аналогічна динаміка відмічалась і відносно показника РБТЛ. При цьому у переважної більшості хворих основної групи мало місце зростання показників як спонтанної бластотрансформації, так і індукованої ФГА. Так, у хворих основної групи на 12-14-у добу післяопераційного періоду показник спонтанної РБТЛ зростав в середньому в 1,4 рази ($P < 0,05$), в той час як індукованої ФГА - в 1,2 рази ($P > 0,1$), тоді як серед хворих, які не отримували диференційованої імунотерапії, було значно більше пацієнток із слабкою тенденцією до зростання даного показника (майже вдвічі).

На момент закінчення диференційованої імунотерапії, в середньому на 12-14 добу, у 211 (70,8%) хворих основної і 56 (54,9%) пацієнток, які не отримували вказаної імунотерапії, відмічалось покращання показників ФАМ (таблиця 2). Перш за все це стосувалось вірогідного збільшення фагоцитарного числа (ФЧ) і індексу перетравлення (ІП).

Поряд з цим під впливом запропонованого лікування у переважної більшості хворих основної групи мало місце зниження рівня ЦІК в сироватці крові з тенденцією до нормалізації їх молекулярного складу. Рівень загальних ЦІК в периферичній крові достовірно зменшувався по відношенню до початкового значення і наприкінці лікування складав в середньому $2,35 \pm 0,02$ г/л ($P < 0,001$), тобто був в 1,9 рази нижче, але ж меж норми досягав лише у 199 (66,8%). В групі співставлення кратність зниження концентрації ЦІК в сироватці крові на кінець лікування відносно вихідного показника була меншою і дорівнювала лише 1,4 рази ($P < 0,01$) (таблиця 3).

Таблиця 2

Вплив диференційованої імунотерапії на показники ФАМ у хворих на РТМ (12-14 доба післяопераційного періоду)					
Показники ФАМ	Пропонуємий спосіб, n=298		Спосіб-прототип, n=102		P
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ФІ	17,5±0,4	22,6±0,6**	17,2±0,4	18,2±1,3	<0,05
ФЧ	2,1±0,2	3,2±0,1**	2,2±0,2	2,3±0,1	<0,05
ІА	9,6±0,3	11,2±0,5*	10,2±0,3	9,3±0,8	<0,05
ІП	14,3±0,4	24,2±0,2**	13,8±0,4	15,5±1,2	<0,01

Примітка: достовірність різниці показників в групі до і після лікування при значеннях P: * – 0,05, ** – < 0,01, *** – 0,001, P – достовірність різниці між показником в основній групі та в групі співставлення після лікування.

Таблиця 3

Вплив диференційованої імунотерапії на рівень ЦІК та їх молекулярний склад у хворих на РТМ (12-14 доба післяопераційного періоду)						
Показники		Пропонуємий спосіб, n=298		Спосіб-прототип, n=102		P
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ПІК заг. г/л		4,35±0,18	2,35±0,2***	4,33±0,15	3,12±0,22**	0,05
>19S	%	26,6±2,1	45,2±1,8**	26,1 ±2,5	37,2±1,2*	0,05
	г/л	1,16±0,09	1,06±0,02**	1,13±0,11	1,16±0,1	0,05
11S- 19S	%	43,8±2,2	32,3±1,2*	44,3±2,2	37,8±1,2*	0,05
	г/л	1,9±0,1	0,76±0,02***	1,92±0,10	1,18±0,3**	0,01
<11S	%	29,6±1,8	22,5±0,6*	29,6±2,1	25,0±2,2	0,05
	г/л	1,29±0,07	0,53±0,3***	1,28±0,09	0,78±0,2**	0,001

Примітка: достовірність різниці показників в групі до і після лікування при значеннях P: * – 0,05, ** – < 0,01, *** – 0,001, P – достовірність різниці між показником в основній групі та в групі співставлення після лікування/

При цьому майже у всіх хворих групи співставлення, які не отримували диференційованої імунотерапії, тенденція до зниження рівня ЦІК в крові починала виявлятися на 4-5 днів пізніше, ніж в основній групі. Індивідуальний аналіз показав, що даний показник на 12-14-у добу післяопераційного періоду залишався майже у всіх пацієнтів групи співставлення вище норми. Поряд із зменшенням рівня загальних ЦІК як у пацієнтів основної групи, так і групи співставлення відмічалась тенденція до ліквідації дисбалансу різномолекулярних імунних фракцій, однак значно виражена при використанні диференційованої імунотерапії. Це полягало здебільшого у зниженні вмісту найбільш токсигенних середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярної (<11S) фракцій імунних комплексів, внаслідок чого зростав рівень великомолекулярної (>19S) фракції. Так, у хворих основної групи зменшення відсотку середньомолекулярних (<11S-19S) ЦІК в середньому складало 2,5 рази в абсолютному вираженні (при вихідному значенні 1,9±0,1 г/л і показнику після завершення диференційованої імунотерапії – 0,76±0,02 г/л, P<0,01). Кратність зменшення рівня (<11S-19S) ЦІК у відсотковому вираженні була меншою і дорівнювала 1,4 рази (P<0,05), при цьому у 203 (68,1%) пацієнтів це було в межах верхньої норми. Поряд з цим в групі співставлення динаміка рівня фракції (<11S-19S) ЦІК була вірогідно меншою. Так, на час закінчення лікування даний по-

казник знижувався лише в 1,6 і 1,2 рази в абсолютному та відносному вираженні відповідно. Щодо динаміки вмісту дрібномолекулярних ЦІК (<11S) в сироватці крові у хворих обох груп, то встановлено, що майже у 252 (84,6%) пацієнтів основної групи та лише у 43 (42,2%) групи співставлення, тобто вдвічі рідше, відмічалась чітко виражена тенденція до значного їх зменшення. При цьому даний показник у хворих, яким використовувалась диференційована імунотерапія, на 12-14-у добу лікування становив в середньому 0,53±0,3 г/л (при вихідному значенні 1,29±0,07 г/л, P<0,001), тоді як в групі співставлення – 0,78±0,2 г/л, що було в 1,5 рази більше, ніж в основній групі.

Враховуючи найбільшу патогенетичну значущість високого рівня середньо- та дрібномолекулярних фракцій ЦІК у хворих на РТМ, нами було використано такий інтегральний імунологічний показник як сума цих фракцій. При цьому виявлено, що сума фракцій (<11S) та (11S-19S) ЦІК у хворих основної групи на 12-14-у добу лікування складала в середньому 54,8±1,3% (при нормі 52,8±2,4%, P>0,1), що майже вірогідно від норми не відрізнялось, тоді як в групі співставлення – 62,8±1,5% (P<0,05).

Аналіз показників щодо характеристики вмісту великомолекулярних ЦІК показав, що у хворих на РТМ основної групи мала тенденція до її зростання в % відношенні. При цьому даний показник на 12-14-у добу лікування набував значення в се-

редньому $45,2 \pm 1,8\%$ (при початковому $26,6 \pm 2,1\%$, $P < 0,05$) У 218 (73,2%) це було у межах норми В той же час в групі співставлення хоча кратність зростання даного показника у відносному вирахованні була 1,4 ($P < 0,05$), але ж імовірної різниці абсолютних показників у більшості з них не відмічено Як видно з таблиці 3, рівень фракції ($>19S$) ЦІК після лікування складав в середньому $1,16 \pm 0,1$ г/л при показнику до лікування $1,13 \pm 0,11$ г/л Це було пов'язане з тим, що в групі співставлення майже на кінець лікування істотно підвищеним залишався рівень середньо- та дрібномолекулярних ЦІК Отже, проведення диференційованої імунотоксичної корекції у хворих на РТМ сприяло більш суттєвому зменшенню вираженості імунотоксичних реакцій в післяопераційному періоді, що особливо було важливе для своєчасного розпочинання променевої терапії

Нормалізація вивчених імунологічних показників серед пацієнтів основної групи на 14 добу післяопераційного періоду виявлена в цілому у 188 (63,1%), тоді як в групі співставлення - лише у 24 (23,5%), тобто в 2,7 рази рідше В цілому майже у кожної третьої хворої на РТМ з групи співставлення, яким не проводилося диференційованої імунотоксичної корекції, мали місце суттєві імунологічні порушення, які виявлялися вихідом при встановленні діагнозу раку ендометрія, а в низці випадків, як правило, в післяопераційному періоді, навіть, і погіршувались, в тому числі зроставав рівень імунотоксикозу, аутоімунізації, Т-лімфопенії, знижувались функціональні можливості імунотоксичних клітин

Клінічна ефективність пропонуємого способу лікування хворих на РТМ може бути підтверджена даним клінічним спостереженням

Приклад 1

Хвора Ш, 47 років, домогосподарка, поступила до ЛОКОД 23.11.1998 р з діагнозом *Ca corporis uteri St IIb T2bNoMo* З анамнезу виявлено, що хворою себе вважає протягом останніх шести місяців, коли вперше з'явилися незначні кров'янисті виділення із статевих шляхів, в жовтні та листопаді були маткові кровотечі Результат гістологічного дослідження соскобу порожнини матки (№4071-4072) - сосочкова аденокарцинома

При надходженні до стаціонару надавала скарги на загальну слабкість, тягучі болі низу живота, кров'янисті виділення При огляді загальний стан задовільний При гінекологічному обстеженні встановлено вульва без особливостей, піхва ємка, шийка матки без особливостей, епітелій не ушкоджений Виділення слизові, рясні Матка збільшена у розмірах до 10 тижнів вагітності, безболісна Придатки не визначаються Параметри та склепіння піхви вільні

Дані імунологічного дослідження напередодні операції (24.11) лімфоцити - $1,3$ Г/л, CD-3 - 50% (0,65 Г/л), CD-4 - 28% (0,36 Г/л), CD-8 - 21% (0,27 Г/л), CD-4/CD-8 - 1,33, CD-22 - 18% (0,23 Г/л), РБТЛ спонтанна - 5,5%, з ФГА - 50,2%, РГМЛ з ТА - 0,52, ЕМА - 0,40, ЛПЛ - 0,51, ММА - 0,48, ФАМ ФІ - 15, ФЧ - 1, ІА - 14, ІП - 10, ЦІК загальні - $3,8$ г/л, ($>19S$) ЦІК - 35,0% (1,33 г/л), (11S-19S) ЦІК - 40,0% (1,52 г/л), ($<11S$) ЦІК - 25,0% (0,95 г/л), Іг А - $1,8$ г/л, Іг М - $1,1$ г/л, Іг G - $9,4$ г/л

З урахуванням діагнозу хворій виконана екстирпація матки з придатками з призначенням наступної комбінованої променевої терапії При ревізії органів черевної порожнини патології не виявлено Парааортальні лімфатичні вузли не збільшені Матка збільшена у розмірах до 8 тижнів вагітності, обмежена у рухливості внаслідок скорочення крупних зв'язок матки В правому яєчнику ендометріодна киста При описанні видаленого препарату матка розмірами $11 \times 7 \times 6$ см, на розрізі від дна матки до середини тіла відмічається пухлинний ріст з інвазією у міометрій В цервікальному каналі ендометріодні включення Лівий яєчник гомогенний, в правому - ендометріодні включення Заключення патогістологічного дослідження видаленого препарату (№ 20246-56) - Ендометріоз шийки матки і цервікального каналу В тілі матки помірно диференційована аденокарцинома ендометрія з інвазією у міометрій В правому яєчнику киста жовтого тіла з крововиливами, в лівому - фіброзні тіла з крововиливами Хронічний салпінгіт Остаточний діагноз *Ca corporis uteri St IIb T2bNoMo*

Відповідно до запропонованого способу імунотоксичної корекції хворій було проведено визначення чутливості лімфоцитів периферичної крові до імунотоксичних препаратів При цьому встановлено, що максимальна чутливість CD3+ лімфоцитів мала місце до спленіну (+21%) та тимогену (+19%) У зв'язку з цим хворій була призначена імунотоксична корекція цими препаратами спленін призначався по 2,0 мл внутрішньом'язово двічі на добу протягом 14 днів та тимоген 1 мл $0,01\%$ розчина внутрішньом'язово протягом 10 днів

Післяопераційний період перебігав задовільно Рана на передній черевній стінці загоїлась первинним натягом, шви зняті на 11-у добу Променева терапія розпочата на 12-у добу післяопераційного періоду Пацієнтка отримувала СРТ, дистанційну ТГТ, СОД - 39 Гр + в/л γ -терапія - 15 Гр Всього проведено сеансів променевої терапії - 20 в дозі 39 Гр дистанційної Т γ Т+ 15 Гр ендодіхтова γ -терапія

Дані повторного імунологічного дослідження (15.12) лімфоцити - $1,7$ Г/л, CD-3 - 64% (1,09 Г/л), CD-4 - 42% (0,71 Г/л), CD-8 - 22% (0,34 Г/л), CD-4/CD-8 - 1,91, CD-22 - 22% (0,34 Г/л), РБТЛ спонтанна - 8,1%, з ФГА - 62,3%, РГМЛ з ТА - 0,80, ЕМА - 0,90, ЛПЛ - 0,91, ММА - 0,84, ФАМ ФІ - 23, ФЧ - 3, ІА - 17, ІП - 19, ЦІК загальні - $2,3$ г/л, ($>19S$) ЦІК - 45,0% (1,04 г/л), (11S-19S) ЦІК - 40,0% (0,92 г/л), ($<11S$) ЦІК - 15,0% (0,34 г/л), Іг А - $1,2$ г/л, Іг М - $1,4$ г/л, Іг G - $11,2$ г/л Отже, у пацієнтки Ш, яка отримувала запропонований комплекс препаратів в комплексі хірургічного лікування раку ендометрія, відмічена досить чітка тенденція до покращання імунологічних показників та фоні позитивної клінічної симптоматики Виписана на 38-й день післяопераційного періоду Ускладнень не розвинулось

Приклад 2

Хвора Г, 63 років, пенсіонерка, поступила до ЛОКОД 25.08.1992 р з діагнозом *Ca corporis uteri St II Prolapsus uteri totalis* З анамнезу виявлено, що хворою себе вважає протягом трьох років, коли

вперше з'явилися незначні кров'янисті виділення із статевих шляхів. Результат гістологічного дослідження соскобу порожнини матки (№ 2117) - вискокодиференційована аденокарцинома. При надходженні до стаціонару надавала скарги на кров'янисті виділення з статевих шляхів, тягнучі болі знизу живота, випадіння матки з піхви. При гінекологічному обстеженні встановлено вульва без особливостей, зовнішньо з піхви візуалізується шийка матки, зів щілеподібний, на передній стінці цервікального каналу поліп. Виділення слизові, рясні. Матка маленька, придатки не визначаються. Параметри та склепіння піхви вільні, інфільтрації немає.

Дані імунологічного дослідження напередодні операції (14.09) - лімфоцити - 0,4 Г/л, CD-3+ - 50% (0,2 Г/л), CD-4+ - 30% (0,12 Г/л), CD-8+ - 17% (0,07 Г/л), CD-4+/CD-8+ - 1,76, CD-22+ - 19% (0,09 Г/л), РБТЛ спонтанна - 5,0%, з ФГА - 52,1%, РГМЛ з ТА - 0,52, ЕМА - 0,43, ЛПЛ - 0,53, ММА - 0,54, ФАМ ФІ - 16, ФЧ - 2, ІА - 15, ІП - 14, ЦІК загальні - 3,2 Г/л, (>19S) ЦІК - 30,0% (0,96 Г/л), (11S-19S) ЦІК - 43,5% (1,39 Г/л), (<11S) ЦІК - 26,5% (0,85 Г/л), Іg А - 1,3 Г/л, Іg М - 0,8 Г/л, Іg G - 9,2 Г/л.

З урахуванням діагнозу хворій виконана екстирпація матки з придатками з призначенням наступної променевої терапії. В малому тазу виражений спаєчний процес. Матка дещо збільшена у розмірах, м'яка, обмежена у рухливості. Правий яєчник бугристий, в діаметрі до 6 см, у вигляді «кольорової капусти». Маткові труби з ознаками гідросальпінксу. При макроскопічному дослідженні видаленого препарату матка розмірами 12х6х3 см, на розрізі задня стінка матки і її дно уражені пухлинним ростом. Праві придатки матки нагадують зпояксіну пухлину. Заключення патогістологічного дослідження видаленого препарату (№ 17956-68) - епітелій шийки матки атрофічний. В цервікальному каналі залозисто-фіброзний поліп. В ендометрії - помірнодиференційована аденокарцинома з інвазією у міометрії. В яєчниках - фолікулярні кисти. В правому яєчнику - метастаз аденокарциноми. Двусторонній хронічний салпінгіт. Остаточний діагноз: *Sa corporis uteri St II, T3 Nx Mo*.

Відповідно до запропонованого способу імунотерапії хворій було проведено визначення чутливості Т-лімфоцитів периферичної крові до імуноактивних препаратів. При цьому встановлено, що максимальна чутливість CD3+ лімфоцитів у хворої мала місце до спленіну (+20%) та тактивіну (+18%). У зв'язку з цим хворій була призначена імунотерапія цими препаратами спленін призначався по 2,0 мл внутрішньом'язово двічі на добу протягом 14 днів та тактивін по 1 мл 0,01% розчину внутрішньом'язово протягом 10 діб.

Післяопераційний період перебігав задовільно. Рана на передній черевній стінці загоїлась первинним натягом, шви зняті на 9-у добу. Променева терапія розпочата на 17-у добу післяопераційного періоду. Пацієнтка отримувала ТП під кутом 0°, РІП - 75 см, РОД - 2 Гр, СОД - 45 Гр. Всього отримано 43,86 Гр.

Дані повторного імунологічного дослідження (30.09) - лімфоцити - 1,6 Г/л, CD-3 - 64% (1,02 Г/л), CD-4 - 41% (0,66 Г/л), CD-8 - 21% (0,34 Г/л), CD-4/CD-8 - 1,95, CD-22 - 20% (0,32 Г/л), РБТЛ спонтанна - 8,5%, з ФГА - 62,3%, РГМЛ з ТА - 0,91, ЕМА - 0,87, ЛПЛ - 0,95, ММА - 0,91, ФАМ ФІ - 25, ФЧ - 3, ІА - 20, Ш - 16, ЦІК загальні - 2,5 Г/л, (>19S) ЦІК - 47,0% (1,18 Г/л), (11S-19S) ЦІК - 38,0% (0,95 Г/л), (<11S) ЦІК - 15,0% (0,37 Г/л), Іg А - 1,9 Г/л, Іg М - 1,2 Г/л, Іg G - 11,2 Г/л. Отже, у пацієнтки Г з раком ендометрія III стадії в динаміці лікування з проведенням диференційованої імунотерапії відмічається чітка тенденція до покращання більшості вивчених імунологічних показників, що поєднується з позитивною клінічною симптоматикою. Виписана на 45-й день післяопераційного періоду. Диспансерне спостереження протягом 2-х років показало, що у хворої не відмічено рецидиву хвороби, стан пацієнтки залишався відносно задовільним, скарги не надавала.

З прикладів видно, що запропонований спосіб лікування забезпечує досягнення задачі винаходу - підвищення ефективності імунотерапії, що проявляється більш швидкою та повноцінною нормалізацією імунологічних показників, ніж у хворих групи співставлення.

Таким чином, включення до комплексу лікування РТМ диференційованої імунотерапії приводило до більш значного покращання клітинних показників імунітету в післяопераційному періоді у переважній більшості хворих основної групи, ніж в групі співставлення. Це проявлялось чіткою тенденцією до ліквідації Т-лімфопенії, нормалізації хелперно-супресорного взаємовідношення, зниження рівня аутоенсибілізації до аутоантігенів, що вказує на пригнічення аутоімунних реакцій, зростання функційних спроможностей Т-лімфоцитів, та меншення активності імунотоксичних реакцій з відновлення складу різномолекулярних імунних комплексів. Проведення диференційованої імунотерапії обумовлює сприятливий перебіг післяопераційного періоду, суттєвому зменшенню числа гнійно-запальних ускладнень та несприятливих реакцій на променеву терапію (Т-лімфопенія, анемія, розвиток післяпроменевого циститу та ректиту), що має важливе значення для клінічної практики.