(19) C2 (11) 64826 (13) UA

(98) вул.Мішина, 4, оф.39, м.Київ, 03151
(85) 2001-07-16
(74) Кукшина Тетяна Архипівна, (UA)
(45) [2004-03-15]
(43) [2002-06-17]
(24) 2004-03-15
(22) 1998-12-16
(12) null
(21) 2001075006
(46) 2004-03-15

(86) 1998-12-16 PCT/UA98/00020
(30)
(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЛЮДЕЙ ЕМБРІОНАЛЬНИМИ КЛІТИННИМИ СУСПЕНЗІЯМИ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЛЮДЕЙ КЛЕТОЧНЫМИ СУСПЕНЗИЯМИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ METHOD FOR TREATING PATIENTS USING CELLULAR SUSPENSIONS OF EMBRYONIC TISSUES
(56) RU C1 2126260 20.02.1999 2 WO A1 9516455 22.06.1995 2
(71)
(72) UA Смікодуб Олександр Іванович UA Смікодуб Олександр Іванович UA Смікодуб Олександр Іванович
(73) UA ЦЕНТР ЕМБРІОНАЛЬНИХ ТКАНИН "ЕМСЕЛЛ" UA ЦЕНТР ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ "ЭМСЕЛЛ" UA EMCELL CENTER OF EMBRYONIC TISSUES

Способ лечения людей клеточными суспензиями эмбриональных тканей предусматривает приготовление основной суспензии, которая содержит клетки человеческого эмбриона, выбранные из группы, состоящей из гемопоэтических клеток печени, гемопоэтических клеток селезенки и их смеси, и фармацевтически приемлемую жидкую среду, и по меньшей мере одной дополнительной суспензии, которая содержит клетки, выбранные из группы, состоящей из стволовых клеток гемопоэза печени, стволовых клеток гемопоэза селезенки, гепатоцитов. тимоцитов, эпителиоцитов первичного пищевого канала, нервных клеток мозга и смесей клеток по меньшей мере двух указанных видов, и совместное использование обеих суспензий для лечения таких внутренних болезней людей, при лечении которых иные современные методы и средства оказались неэффективными.

Винахід стосується способу лікування людей клітинними суспензіями ембріональних тканин, який передбачає приготування основної суспензії, що містить клітини людського ембріона, які вибрані з групи, яка складається із гемопоетичних клітин печінки, гемопоетичних клітин селезінки і їх суміші, і фармацевтично прийнятне рідке середовище, і щонайменше однієї додаткової суспензії, що містить клітини, які вибрані з групи, яка складається із стовбурових клітин гемопоезу печінки, стовбурових клітин гемопоезу селезінки, гепатоцитів, тимоцитів, епителіоцитів первинного травного каналу, нервових клітин мозку і сумішей клітин щонайменше двох зазначених видів, та спільне використання обох суспензій при лікуванні внутрішніх хвороб людини, які не піддаються ефективному лікуванню іншими сучасними методами та засобами.

The present invention relates to a method for treating patients using cellular suspensions of embryonic tissues. This method comprises preparing a main suspension containing human embryonic cells which are selected from the group comprising liver hematopoietic cells, spleen hematopoietic cells or a mixture thereof. This main suspension also includes a pharmaceutically acceptable liquid carrier. The method also comprises preparing an additional suspension which contains cells selected from the group comprising stem cells from the liver hematopoiesis, stem cells from the spleen hematopoiesis, hepatocytes, thymocytes, epithelial cells from the primary digestive tract, nerve cells from the marrow or mixtures of at least two types of the above-mentioned cells. Both suspensions are used in combination for treating internal conditions in patients where other present methods and agents have no effect.

1. Спосіб лікування людей ембріональними клітинними суспензіями, що передбачає:

приготування суспензії, що містить клітини людського ембріона, вибрані з групи, яка складається з гемопоетичних клітин печінки, гемопоетичних клітин селезінки і їх суміші, і фармацевтично прийнятне рідке середовище, і 1 мл якої містить:

а) ядровмісні клітини – 5-200 $\times 10^6$,

б) колонієутворюючі одиниці гранулоцитів/макрофагів – 20-200 $\times 10^3$,

в) колонієутворюючі одиниці гранулоцитів, еритроцитів, моноцитів/макрофагів і мегакаріоцитів – 0,5-10 $\times 10^3$,

г) ранні попередники гемопоезу CD_{34+} – 1-20 $\times 10^6$,

і щонайменше одноразове уведення такої приготованої ex tempore або замороженої при кріогенних температурах і розмороженої після зберігання суспензії в організм реципієнта, який **відрізняється** тим, що поряд з зазначеною основною суспензією виготовляють щонайменше одну додаткову суспензію, що містить клітини, вибрані з групи, яка складається з стовбурових клітин гемопоезу печінки, стовбурових клітин гемопоезу селезінки, гепатоцитів, тимоцитів, епітеліоцитів первісного харчового каналу, нервових клітин мозку і сумішей клітин щонайменше двох зазначених видів, і щонайменше одну таку додаткову суспензію уводять в організм пацієнта поряд з основною суспензією.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що щонайменше одну додаткову суспензію уводять в організм пацієнта водночас з основною суспензією.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що перед уведенням в організм пацієнта щонайменше одну додаткову суспензію об'єднують з основною суспензією.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що основну суспензію і щонайменше одну додаткову суспензію уводять в організм пацієнта послідовно.

5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що додаткову суспензію уводять в організм пацієнта після уведення основної суспензії.

6. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що основну суспензію уводять в організм пацієнта після уведення додаткової суспензії.

7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що основні і додаткові суспензії виготовляють з тканин одного й того ж ембріона.

Винахід стосується способів лікування, які грунтуються на застосуванні ембріональних клітинних суспензій і придатні для лікування здебільшого таких внутрішніх хвороб людей, під час лікування яких інші сучасні способи і засоби виявилися неефективними.

Запропоновані способи, які позначені далі терміном "клітинна терапія", в залежності від виду й тяжкості захворювання за вибором лікаря можуть бути використані в клінічних і амбулаторних умовах.

Клітинна терапія є відносно новим розділом трансплантологи. Вона заснована на використанні суспензій живих клітин трупів людських ембріонів. Такі клітини після уведення в організм реципієнта здатні приживатися, розмножуватися і виконувати необхідні функції.

Начало сучасного етапу клітинної терапії відноситься до сімдесятих років XX сторіччя, коли її стали розглядати як можливу альтернативу трансплантації кісткового мозку. Так, в 1973р. уведенням суспензії нативних клітин печінки людського ембріона 7-тижневої гестації вперше вдалося відновити гемопоез у хворої на апластичну анемію (Kelemen E. Second J. Gematoi, 1973, v. 10, No. 4, pp. 305-308).

Пізніше уведенням подібних суспензій вдалося досягти позитивних результатів у лікуванні первинних та вторинних мієлодепресивних станів (Izzi T., Polehi O. et al. Fetal liver transplantation, Alan R. Liss, 1985, pp. 237-249).

J.I. Touraine застосовував клітинну терапію при тяжких комбінованих імунодефіцитах, що спричинені спадковими дефектами генетичного апарату (див., наприклад, Transplantation Proceedings, 1993, v. 25, No. 1, pp. 1012-1013). Справді, уведення дітям здорових у генетичному відношенні пулів стовбурових гемопоетичних клітин, особливо при ранньому (аж до внутрішньоутробного періоду) втручанні дозволяє компенсувати імунні дефекти.

Baechelta R. et al (J. Clin. Invest., 1993, v. 91, March, pp. 1067-1078) показали віддалені результати клітинної терапії тяжких імунодефіцитів, коли поряд з відновленням комбінованих показників імунітету у хворих були виявлені прояви розщепленого химеризма і толерантності до антигенів як хазяїна, так і донора.

Проте у відомих нам публікаціях не розкриті можливості застосування клітинної терапії для лікування багатьох серйозних захворювань внутрішніх органів людей, під час лікування яких інші сучасні способи і засоби виявилися неефективними. Мало того, клітинна терапія стосовно до лікування внутрішніх хвороб взагалі не згадується навіть у такій капітальній праці, як Harrison's Principles of Internal Medicine, що видавництво McGraw-Hill багаторазово перевидавало в різних країнах різними мовами.

Не розкрили ці аспекти клітинної терапії й автори способу лікування СНІДу ембріональними клітинними суспензіями, на який А.І. Смикодуб, І.С. Марков і Є.М. Пилипчак подали Міжнародну заявку PCT/UA94/00026 (див. Міжнародну публікацію WO 95/16455 від 22.06.95).

Цей найбільш близький до того, що пропонується, за технічною суттю спосіб передбачає:

приготування суспензії, що містить клітини людського ембріона, вибрані з групи, яка складається з гемопоетичних клітин печінки, гемопоетичних клітин селезінки і їх суміші, і фармацевтично прийнятне рідке середовище і 1мл якої містить:

а) ядровмісні клітини $5\text{-}200\cdot10^6$,

б) колонієутворюючи одиниці гранулоцитів/макрофагів (далі скорочено - КУО ГМ) $20\text{-}200\cdot10^3$,

в) колонієутворюючи одиниці гранулоцитів, еритроцитів, моноцитів/макрофагів і мегакарноцитів (далі скорочено - КУО ГЕММ) $0{,}5\text{-}10\cdot10^3$ і

г) ранні попередники гемопоеза CD_{34+} (далі скорочено - РПГ CD_{34}) $1\text{-}20\cdot10^6$, -

і щонайменше одноразове уведення такої суспензії в організм ВІЛ-інфікованого реципієнта в об'ємі переважно від 0,5 до 5,0мл.

При цьому для уведення можна використовувати як приготовані ex tempore, так і заморожені при кріогенних температурах і розморожені після зберігання суспензії означених клітин.

Описаний спосіб виявився дуже ефективним при лікуванні СНІДу. В усіх випадках його застосування наступний за уведенням ембріональної клітинної суспензії період може бути поділений на дві фази, що явно виражені і відмічаються пацієнтами і лікарями, що лікують.

Перша фаза представлена первинною реакцією, що звичайно настає протягом першої доби після уведення ембріональної клітинної суспензії, триває біля одного місяця, має наростаючий або ундулюючий характер, виражається в деякому послабленні клінічних проявів основного захворювання і поліпшенні загального стану, самопочуття й настрою пацієнтів, що супроводжується підйомом їх психічної і рухової активності, і найбільш демонстративна у пацієнтів з важким перебігом захворювання.

Друга фаза зумовлена спричинена проявленням клітинних ефектів, звичайно розвивається за 1-1,5 місяця після уведення ембріональної клітинної суспензії і полягає у відновленні порушених функцій організму реципієнта і істотному зменшенні клінічних симптомів основного захворювання.

Проте описаний спосіб, як і раніше зазначені, був орієнтований лише на лікування СНІДу.

Тому в основу винаходу була покладена задача шляхом подальшого вдосконалення набору ембріональних клітинних суспензій, що отримані здебільшого з одного людського ембріона, а - з урахуванням видів захворювань - і конкретного порядку їх уведення пацієнтам створити такий спосіб лікування людей ембріональними клітинними суспензіями, що був би придатний для клітинної терапії таких внутрішніх хвороб людей, в яких присутні: функціональні розлади, запальні та пухлинні процеси, аутоімунна агресія, дистрофія і склеротичні зміни, що супроводжуються слабістю, утомою і соматичними депресіями - й при лікуванні яких інші сучасні способи і засоби виявилися неефективними.

Ця задача вирішена тим, що у способі лікування людей ембріональними клітинними суспензіями, що передбачає:

приготування суспензії, що містить клітини людського ембріона, вибрані з групи, яка складається з гемопоетичних клітин печінки, гемопоетичних клітин селезінки і їх суміші, і фармацевтично прийнятне рідке середовище і 1мл якої містить:

а) ядровмісні клітини $5\text{-}200\cdot10^6$,

б) колонієутворюючи одиниці гранулоцитів/макрофагів (далі скорочено - КУО ГМ) $20\text{-}200\cdot10^3$,

в) колонієутворюючи одиниці гранулоцитів, еритроцитів, моноцитів/макрофагів і мегакариоцитів (далі скорочено - КУО ГЕММ) $0{,}5\text{-}10\cdot10^3$ і

г) ранні попередники гемопоеза CD_{34+} (далі скорочено - РПГ CD_{34}) $1\text{-}20\cdot10^6$, -

і щонайменше одноразове уведення такої приготованої ex tempore або замороженої при кріогенних температурах і розмороженої після зберігання суспензії в організм реципієнта,

згідно з винаходом

поряд з означеною основною суспензією виготовляють щонайменше одну додаткову суспензію, що містить клітини, вибрані з групи, яка складається з стовбурових клітин гемопоеза печінки, стовбурових клітин гемопоеза селезінки, гепатоцитів, тимоцитів, епітеліоцитів первисного харчового каналу, нервових клітин мозку і сумішей клітин щонайменше двох означених видів, і щонайменше одну таку додаткову суспензію уводять в організм пацієнта поряд з основною суспензією.

Як буде далі показане в прикладах, за умов приготування й лікувального застосування згідно з винаходом щонайменше двох суспензій ембріональних клітин проявляється неочікуваний ефект, полягає в подовженні термінів[строків] ремісії, а в деяких випадках - і у клінічному видужанні деяких хворих, які раніш вважалися невиліковними. Напрочуд, істотні поліпшення спостерігалися при лікуванні пацієнтів із запущеними формами таких захворювань, як розсіяний склероз, первинна дистрофія мозку, недостатність кровообігу при аортальних пороках серця, мегаколон, хвороба Крона і деяких інших.

Перша додаткова відмінність полягає в тому, що щонайменше одну додаткову суспензію уводять в організм пацієнта водночас з основною суспензією. При такому порядку уведення синергічний ефект проявляється вже на першій фазі клітинної терапії, тобто в період від першої доби до одного місяця після початку лікування.

Друга додаткова відмінність полягає в тому, що перед уведенням в організм пацієнта щонайменше одну додаткову суспензію об'єднують з основною суспензією. Такий порядок уведення спрощує маніпуляції і витрати часу і допоміжних матеріалів.

Третя додаткова відмінність полягає в тому, що основну суспензію і щонайменше одну додаткову суспензію уводять в організм пацієнта послідовно. Такий порядок уведення з урахуванням перебігу захворювання, що передує клітинній терапії, і прогнозу, який грунтується на отриманих попередніх результатах лікування, дозволяє вибрати з числа можливих щонайменше одну таку додаткову суспензію, що дасть необхідне підсилення чи закріплення досягнутого лікувального ефекту.

Четверта додаткова відмінність полягає в тому, що кожну додаткову суспензію уводять в організм пацієнта після уведення основної суспензії в період, коли лікувальний ефект від попередніх маніпуляцій звичайно досягає максимально можливого рівня. При цьому з урахуванням кожного попереднього етапу клітинної терапії і основаних на отриманих попередніх результатах прогнозів можливо послідовне уточнення вибору додаткових суспензій для послідовного ж підсилення і/або закріплення лікувального ефекту.

П'ята додаткова відмінність полягає в тому, що основну суспензію уводять в організм пацієнта після уведення додаткової суспензії. Такий зворотний порядок уведення ембріональних клітинних суспензій може виявитися корисним у випадках, коли склад додаткових суспензій може бути достатньо точно пов'язаний з функціями організму реципієнта, що підлягають відновленню, і тому попереднє уведення вибраної додаткової суспензії може істотно наперед визначити дію основної суспензії, яка буде уведена пізніше.

Шоста додаткова відмінність полягає в тому, що основні і додаткові суспензії виготовляють з тканин одного й того же ембріона. Це виключає конкуренцію однотипних клітин різних ембріонів в організмі реципієнта.

Найкращі варіанти здійснення винаходу

описом процедур приготування нативних ембріональних клітинних суспензій,

описом процедур кріоконсервування і зберігання зазначених суспензій і їх розмороження перед уведенням,

описом більш прийнятних способів уведення клітинних суспензій в організм реципієнта,

переліком показань і протипоказань для застосування клітинної терапії згідно з винаходом,

узагальненим описом лікувальних ефектів, що досягаються внаслідок використання щонайменше однієї основної щонайменше однієї додаткової ембріональних клітинних суспензій, і

прикладами клітинної терапії важковиліковних захворювань

Приготування ембріональних клітинних суспензій включає:

а) укладку ембріонів з строком 5-14, переважно 5-12 тижнів гестації, що отримані легальним перериванням вагітності у здорових жінок, у стерильні чашки Петрі, які заповнені стерильним фармацевтично прийнятним поживним середовищем, наприклад: стандартним розчином Хенкса з додатком антибіотика здебільшого аміноглікозидного ряду, зокрема гентаміцина в концентрації біля 160мг/л поживного середовища, або середовищем МакКоя 5А, до якого також доданий антибіотик (звичайно суміш пеніциліну і стрептоміцину) і яке модифіковане додатками основних і неосновних амінокислот, пірувата натрію, комплексу вітамінів і серино-аспарагіно-глютамінової суміші;

б) препарування трупів ембріонів в стерильному боксі з метою виділення органів, клітини яких будуть використані для суспендування, а саме:

* печінки й селезінки, що окремо або разом використовують:

** в усіх випадках - для приготування основної лікувальної суспензії гемопоетичних клітин і

** у деяких випадках - для виділення стовбурових клітин гемопоеза і (тільки з печінки) гепатоцитів як активних частин щонайменше однієї додаткової лікувальної суспензії;

* тимуса, первісного харчового каналу й мозку - також для приготування щонайменше однієї додаткової лікувальної суспензії, активна частина якої, як вже було зазначене, містить клітини, вибрані з групи, яка складається з стовбурових клітин гемопоеза печінки, стовбурових клітин гемопоеза селезінки, гепатоцитів, тимоцитів, епітеліоцитів первісного харчового каналу, нервових клітин мозку і сумішей клітин щонайменше двох означених видів, та

* шкіряно-м'язового шматка - для приготування контрольних клітинних суспензій для вірусологічних досліджень;

в) подрібнення і суспендування виділених органів загальновідомими фахівцям методами і засобами та, за необхідністю, селекцію клітин потрібного виду з їх загальної маси;

г) фасування лікувальних і контрольних суспензій в стерильні герметичні поліетиленові контейнери ємністю від 0,5 до 2,0мл (в залежності від подальшого призначення) і маркірування контейнерів.

Розчин Хенкса для приготування ембріональних клітинних суспензій повинен мати pH 7,2-7,4. Для установки pH до нього додають стерильний 1,4% розчин $NaHCO_3$, а необхідну величину pH визначають за червоно-оранжевим кольором проб після додавання індикатору "феноловий червоний". Термін зберігання стерильного розчину Хенкса до використання при температурі від +4°C до кімнатної - 1 місяць.

Аналогічно, модифіковане середовище МакКоя 5А повинно мати pH 7,0-7,1. В розрахунку на стандартну упаковку сухого середовища МакКоя 5А масою 2,2г витрачають 8мл МЕМ-розчину основних і 4мл МЕМ-розчину неосновних амінокислот, 10мл МЕМ-розчину пірувата натрію й 4мл МЕМ-розчину вітамінів, 420мг L-серина, 800мг L-аспарагіна і 200мг L-глютаміна.

Для наступного лікувального застосування приготовляли наступні ембріональні клітинні суспензії:

а) дві основні, а саме:

No.1 - суспензію гемопоетичних клітин печінки;

No.2 - суспензію гемопоетичних клітин селезінки та

б) шість додаткових, а саме:

No.3 - суспензію стовбурових клітин гемопоеза печінки;

No.4 - суспензію стовбурових клітин гемопоеза селезінки;

No.5 - суспензію гепатоцитів;

No.6 - суспензію тимоцитів;

No.7 - суспензію епітеліоцитів первісного харчового каналу і

No.8 - суспензію нервових клітин мозку.

Як дисперсійні середовища бажані: для суспензій Nos.1, 2, 6, 7, 8 - розчин Хенкса, а для суспензій Nos.3, 4, 5 - середовище МакКоя 5А.

Суспензії Nos.1, 2, 6, 7, 8 приготовляли у гомогенізаторах з відповідних ембріональних тканин з наступним перепусканням через стандартний фільтр для переливання препаратів крові та голки, діаметр яких поступово зменшується, а клітинний матеріал для приготування суспензій Nos.3, 4, 5 виділяли багаторазовим центрифугуванням з відбором супернатанта.

Означені суспензії можуть бути використані у нативному виді не пізніше 6-8 годин від моменту отримання ембріона за умови зберігання до уведення реципієнту при температурі +5-7°C.

Проте більш прийнятне використання кріоконсервованих ембріональних клітинних суспензій, бо згідно з нашим досвідом і даними інших дослідників (див., наприклад, Ek S., Ringden O., Markling L, Westgren M. Cryopreservation of fetal stem Cells. Bone Marrow transplantation, 11 Suppl. 1: 123, 1993), вони практично не відрізняються від нативних за складом і клінічною ефективністю, але значно зручніші з точки зору добору реципієнтів і термінів використання. У способі згідно з винаходом можливе лише одноразове використання нативних суспензій в першій лікувальній процедурі.

Для контролю клітинних суспензій, що були виготовлені із кожного ембріона, обов'язково використовували:

один контейнер ємністю 0,5мл - для тестування функціональної спроможності кожної лікувальної клітинної суспензії після розморожування;

три контейнери ємністю до 2,0мл, що містять по 1,0-1,5мл контрольної клітинної суспензії з шкіряно-м'язового шматка - для вірусологічного контролю (в тому числі: перший - для виявлення небезпечних вірусів у лабораторії установи-виготовлювача клітинної суспензії, другий - для такого ж паралельного дослідження у державній контролюючій лабораторії і третій - для зберігання у кріобанку і наступного підтвердження у спірних випадках безпеки ембріонального матеріалу, що був використаний);

два контейнери ємністю до 2,0мл, що містять по 1,0-1,5мл змивних вод з лабораторного посуду й інструментів - для дослідження бактеріальної стерильності (в тому числі: перший - для дослідження у лабораторії установи-виготовлювача, а другий - в державній контрольній лабораторії).

Означені заходи контролю вкупі з діагностикою донорів ембріонів на сифіліс, ВІЛ-інфекцію, вірусні гепатити В і С, токсоплазмоз і цитомегаловірус, з фетальной діагностикою на ВІЛ-інфекцію, вірусні гепатити В і С, токсоплазмоз, цитомегаловірус, віруси рубели і герпеса та з повторною діагностикою донорів на ВІЛ-інфекцію через 90-100 діб після аборту забезпечують безпеку клітинної терапії згідно з винаходом.

При виявленні збудників інфекційних захворювань в лабораторії установи-виготовлювача ембріональної клітинної суспензії весь матеріал відповідного ембріона разом з контейнерами знищували спалюванням.

Перед застосуванням у клініці в лікувальних ембріональних клітинних суспензіях відомими фахівцям методами визначали концентрацію в 1мл: ядровмісних клітин КУО ГМ, КУО ГЕММ та РПГ CD_{34}. Це визначення в повному обсязі обов'язково для кріоконсервованих клітинних суспензій Nos.1, 2, 3 і 4, а в інших суспензіях та в нативних суспензіях Nos.1, 2, 3, 4, якщо вони приготовані згідно з вище описаною стандартною методикою, допустимо визначення лише концентрації ядровмісних клітин.

Необхідні концентрації визначали:

для ядровмісних клітин - клітинним аналізатором або візуально під мікроскопом в рахувальній камері;

для КУО ГМ і для КУО ГЕММ - методами клонування КУО в метилцелюлозі (див. Hann V., Bodger M., Hoffbrand A. Development of pluripotent hematopoietic progenitor cells in the human fetus // Blood, 1983, Vol. 62, No.4, pp. 118-123);

для РПГ CD_{34} - непрямим імунофлюоресцентним тестом з використанням моноклональних антитіл у проточному цитофлюоріметрі.

Кріоконсервування ембріональних клітинних суспензій проводили в три етапи аналогічно тому, як описано в статті Федотенкова А.Р. і др. "Криоконсервирование костного мозга при низких температурах для клинических целей" (Проблеми гематологии, 1966, т. 10, No.2, с. 45-50), використовуючи як кріопротектор стерильний диметилсульфоксид (ДМСО) в кінцевій концентрації 3-10% від маси клітинної суспензії.

Контейнери з ембріональними клітинними суспензіями, які підлягали заморожуванню, вертикально встановлювали у камері програмного морозильника та заморожували:

а) від кімнатної температури до -4°C зі швидкістю 1°C/хв;

б) від -4 до -10°С - зі швидкістю 0,1°С/хв;

в) від -10 до -196°С - зі швидкістю 7°С/хв.

Термін зберігання контейнерів з ембріональними клітинними суспензіями в рідкому азоті практично не обмежений.

Ембріональні клітинні суспензії з кріобанка розморожували перед уведенням в два етапи:

спочатку швидко - на водяній бані з температурою 40°С до появи рухомої центральної крижинки в контейнері,

після цього поволі - на повітрі при кімнатній температурі, доки крижинка в контейнері не зникала.

Розморожені клітинні суспензії можна зберігати перед уведенням при кімнатній температурі не більш двох годин.

Слід відмітити, що вилучення ДМСО з розморожених клітинних суспензій не потрібно, бо його доза навіть у максимальному (біля 8мл) об'ємі, що одноразово уводиться, істотно нижче допустимої з міркувань безпеки. Більш того, ДМСО сприяє підвищенню ефективності клітинної терапії як провідник присутніх в клітинних суспензіях біологічно активних речовин крізь біологічні бар'єри і мембрани.

Лікувальні клітинні суспензії можуть бути уведені в організм реципієнта різними шляхами.

Більш прийнятно, особливо для основних суспензій Nos.1 і 2, внутрішньовенне уведення разом з узятим в об'ємі біля 100мл ізотонічним розчином зі швидкістю 20-40 крапель у хвилину.

Можливо, особливо при лікуванні дітей, струминне внутрішньочеревинне уведення клітинних суспензій, що розбавлені ізотонічним розчином до об'єму близько 50мл.

У випадках, коли у хворих відзначені свіжі тромби, гемоофтальмопатія або гіперспленізм, найбільш доцільно внутрішньокісткове (бажано у груднину) струминне уведення клітинних суспензій, що розбавлені ізотонічним розчином до об'єму близько 50мл.

Нерідко, переважно для додаткових суспензій Nos.3-8, доцільне підшкірне уведення.

Врешті решт, не виключене створення депо ембріональних клітин у порожнинах і фасціях організму реципієнта.

Об'єми доз лікувальних суспензій, що уводяться одноразово, можуть бути вибрані в межах від близько 0,5 до близько 8,0мл, більш прийнятно до 5,0мл. Однак слід мати на увазі, що:

збільшення доз не зв'язане безпосередньо ані з вираженістю, ані зі стійкістю лікувального ефекту, тому великі (5-8мл) дози показані лише у випадках, коли ембріональні клітини, що уводяться, повинні забезпечити якомога більшу вираженість першої фази клітинної терапії,

що застосування доз менш 0,5мл технічно важкувато, оскільки частина клітин завжди залишається у флаконі, трубках, голках та ін., і що - з урахуванням сказаного вище - в одній процедурі клітинної терапії звичайно достатньо ввести по 0,5-2,0мл основної і додаткової клітинних суспензій.

При повторенні процедур клітинної терапії на наступних етапах лікування пацієнта більш прийнятне використання клітинних суспензій з того ж ембріона, що був використаний в першій процедурі. Саме тому приготовані суспензії розливають в кілька контейнерів.

Показаннями для клітинної терапії згідно з винаходом звичайно, хоч і не виключно, слугують:

хвороби, що протікають з вираженими порушеннями системи крові;

пухлинні хвороби, з метою:

* початку лікування, яке зв'язане з вирізуванням пухлини, при ускладненій течії раку (анемії, підвищеній температурі, виснаженні, супутніх інфекціях та деяких інших),

* проведення курсів хіміо- й променевої терапії І

* формування протипухлинного імунітету у фазі ремісії;

хвороби, що завершуються розвитком сполучної тканини (склерозуванням);

хвороби, в основі яких лежить запальний процес;

хвороби, у перебігу яких виникають виразкові дефекти та ерозії;

хвороби, що протікають на тлі хронічних інфекцій;

хвороби, основним проявом яких слугує дистрофічний процес;

хвороби, в основі яких лежать функціональні розлади у вигляді неузгодженої, невчасної, дистонічної роботи частин органів і систем органів;

аутоімунні й алергічні ураження;

резистентність до лікарських препаратів, що життєво необхідні для пацієнтів і

неефективність загальноприйнятих методів і засобів лікування.

Клітинна терапія згідно з винаходом протипоказана:

за умови різко вираженої гіпертензії малого кола з розвитком гострого або підгострого cor pulmonale;

при мієлокарцинозі,

на термінальних стадіях здебільшого онкологічних захворювань, коли явно виражені глибока інтоксикація, глибокі розлади обміну речовин й тяжка загальна декомпенсація, та

при гострих васкулітах, капілярітах, флебітах, артеріїтах і тромбозах.

Проте приблизно після трьох місяців ремісії після активного лікування гострих васкулітів, капілярітів, флебітів, артеріїтів і тромбозів клітинна терапія згідно з винаходом цілком можлива. Зрозуміло також, що до початку клітинної терапії доцільна санація вогнищ хронічної інфекції.

Основні лікувальні ефекти, що досягаються клітинною терапією згідно з винаходом, полягають у наступному:

відновлення таких показників імунітету, як загальна кількість лімфоцитів, включаючи субпопуляції лімфоцитів Т3, Т4 та Т8, NK-клітин і В-лімфоцитів, і нормалізація їх співвідношення, зняття явищ автоімунної агресії й імуносупресії і, як наслідок, відновлення протипухлинного і протиінфекційного імунітету;

відновлення таких показників крові, як кількість лейкоцитів, еритроцитів і тромбоцитів; зменшення явищ кровоточивості;

нормалізація функціональної активності частин органів і систем органів;

відновлення втрачених функцій тканин і органів;

зменшення проявів розвитку сполучної тканини;

поліпшення трофіки органів, поліпшення мікроциркуляції, досягнення повнокров'я тканин і органів;

підсилення процесів репарації, що проявляється в загоєнні виразкових і ерозивних дефектів;

поліпшення психоемоційного стану пацієнтів та зміцнення волі до видужання, усунення тривоги й страхів;

зменшення проявів інтоксикації: слабості, пітливості, зниженої дієздатності, порушень сну й апетиту;

знеболювальна дія і

відновлення чутливості до лікарських препаратів.

Наведені далі приклади пояснюють спосіб сумісного застосування щонайменше однієї основної і щонайменше однієї додаткової лікувальних суспензій та синергічні ефекти, що досягаються за цих умов. Проте очевидно, що ці приклади не вичерпують всіх можливих застосувань і лікувальних ефектів, що можуть бути досягнуті.

Приклад 1

Пацієнт А., 1944р.н., надійшов в клініку клітинної терапії 10.05.94р. з діагнозом; Недостатність аортального клапана. Наслідки удару грудної клітки і удару серця (грудень 1990 року, автокатастрофа). Недостатність кровообігу за змішаним типом. ФК 3. Набряк легень (11 квітня 1994 року). Атрофічний стоматит. Глосит. Гінгівіт.

Пацієнт вважав себе хворим з 1992 року, коли проявилися перші ознаки формування пороку серця внаслідок травми грудної клітки: з'явилося здригання голови, знизився діастолічний артеріальний тиск, стало відчуватися серцебиття. В 1993 році пропонувалося оперативне лікування, від якого пацієнт відмовився з релігійних мотивів. З 1994 року постійно вживає лікарські препарати: серцеві глікозиди, сечогінні препарати, інгибітори ангіотензин-перетворюючого чинника. 11 квітня 1994р. ввечері почався набряк легень, що був купірований лікарями швидкої допомоги. Пацієнт був поміщений в палату інтенсивної терапії міського кардіологічного центру. Пізніше він лікувався в кардіологічному відділенні. Незважаючи на терапію, що проводилася, пацієнта турбують задишка при незначному навантаженні, з підсиленням у нічний час, набряк нижніх кінцівок, серцебиття, біль і тяжкість в правому підребер'ї; крім того біль в роті, сухість, неможливість жувати їжу. Пригнічений своїм станом.

Об'єктивно: чоловік, зріст 182см, вага 90кг, шкіряні покрови бліді, видимі слизової ціанотичні. На шиї видна пульсація сонних артерій, відзначається пульсація у яремній ямці. Має місце синхронне здригання голови і капілярний пульс. Пульс 88уд/хв., ритмічний, АТ 140/30мм рт. ст Посилений й розлитий верхівковий поштовх у шостому міжребер'ї по передній середньопохвовній лінії. При перкусії межи відносної і абсолютної тупості серця значно зміщені ліворуч.

12.05.94 р. Пацієнту увели:

а) внутришньовенно - 2,0мл суспензії No.2 (зразок S-214L; кількість клітин $100 \cdot 10^6$/мл, КУО ГМ $82 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $3{,}2 \cdot 10^3$ і РПГ CD_{34} $8 \cdot 10^6$);

б) підшкірно - 1,5мл суспензії No.5 (зразок S-214H, кількість клітин $8{,}4 \cdot 10^6$/мл) і 1,5мл суспензії No.7 (зразок S-214E, кількість клітин $43 \cdot 10^5$/мл) відповідно у два верхніх і у два нижніх квадранта передньої стінки животу.

Пацієнт до вечору відзначив підсилення діурезу та зменшення задишки у спокою. Ніч спав спокійно вперше за декілька місяців. Вранці був бадьорий, зменшилася задишка, відзначив зникнення болю в роті і правому підребер'ї. Випускав сечу протягом дня часто. Добовий діурез - 2,5л. Протягом тижня зійшли набряки з нижніх кінцівок, зменшилася в розмірах печінка. Край її став пальпуватися на 3-4см нижче реберної дуги, безболісно. В легенях з'явилося везикулярне дихання, зникло притуплення в нижніх сегментах. АТ зросло до 170/20мм рт. ст. Значно зменшилася задишка при ходьбі. Вночі став спати спокійно без ядухи. В роті зникла болісність при жуванні їжі, зникли заїди, зменшилася кровоточивість ясен. Знов став чистити зуби.

Були знов підібрані дози препарату наперстянки та салуретика. Щодня відзначав позитивний діурез. Виписаний з клініки 22 травня 1994р.

Під час контрольних оглядів 1 раз у 2 місяця відмічено, що пацієнт збільшив навантаження протягом дня, став виходити з дома за покупками, прибирати вдома, його настрій став рівним. З'явився оптимізм, він став пунктуально виконувати призначення лікаря, старанно обмежував прийом солі і рідини. Видимі набряки були відсутні. Край печінки на 2см виходив з-під краю реберної дуги. Слизові ротової порожнини через 3 місяці стали оксамитними; ерозії, тріщини і кровоточивість не турбували. Відновилася слизова язика. Дози наперстянки і салуретиків були знижені на 50%.

Під час ультразвукового дослідження серця 10.10.94р. відмічене збільшення скорочувальної спроможності міокарда на 37%. Пацієнт був під спостереженням у клініці протягом 1994-1996 років. Він дістав аналогічну терапію ембріональними клітинними суспензіями у вересні 1996 року. В 1997 році виїхав до іншої країни.

Приклад 2

Хворий П., 1981р.н., надійшов у клініку клітинної терапії 16 листопада 1994р. з діагнозом: Набута гіпопластична анемія. При надходженні турбували головний біль, запаморочення, серцебиття, задишка при незначному навантаженні, поганий апетит, виражена кволість і геморагічний висип здебільшого на латеральних поверхнях кінцівок.

Хворіє протягом 2-х місяців, діставав кортикостероїдну терапію - преднізолон у дозі 60мг на добу без позитивного ефекту. Проводилося переливання еритроцитарної маси до 800мл на тиждень.

При огляді: хворий з зайвою вагою із диспластичним нашаруванням жиру в типових місцях як при синдромі Іценко-Кушинга. Шкіра бліда, на шкірі гомілки рясний плямисто-петехіальний висип. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Пульс 104уд./хв, ритмічний, задовільного наповнення і напруги. АТ 110/70мм рт. ст. Межи відносної тупості серця в нормі. Тони серця звичайні, на верхівці чутно систолічний шум. Над легенями ясний перкуторний звук. Дихання везикулярне. При пальпації живіт м'який, безболісний. Нижній край печінки виступає з-під краю реберної дуги по правій середньоключичній лінії на 2см. Селезінка не пальпується.

Проведені у повному обсязі і динаміці загальноклінічні лабораторні й інструментальні дослідження. Були зроблені аналізи крові і, для уточнення діагнозу, стернальна пункція 18.11.94р. (таблиці 2.1 і 2.2).

Мієлограма характеризувалася різким пригніченням мієлоїдного і еритроїдного паростків і практичною відсутністю клітин мегакаріоцитарного паростка.

Діагноз: набута апластична анемія.

20.11.94р. пацієнту внутрішньовенно краплинно увели 2,5мл суспензії No.3 (зразок С-861SH; кількість клітин $42 \cdot 10^3$/мл, КУО ГМ $31 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $26 \cdot 10^3$/мл, РПГ CD_{34} $29 \cdot 10^3$/мл).

Через 8-12 годин після уведення хворий відзначив поліпшення загального самопочуття, появу апетиту, зменшення слабості, головного болю. Температура тіла не підвищувалася. На першу добу після уведення спостерігали незначне підвищення рівня еритроцитів, гемоглобіну, на 7-у добу - підвищення рівня лейкоцитів (таблиця 2.1), кількість тромбоцитів не зросла. В мієлограмі на 9-у добу після першого уведення відмічене незначне збільшення всіх паростків кровотворення. Починаючи з третього тижня після уведення суспензії No.3, показники периферичної крові почали знижуватися (див. таблицю 2.1).

Було повторено внутрішньовенне краплинне уведення тієї ж суспензії No.3 в об'ємі 1,4мл. Додатково були уведені:

внутрішньовенно краплинно - 2,0мл суспензії No.4 (зразок С-861SL; кількість клітин $18 \cdot 10^3$/мл, КУО ГМ $10{,}2 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $12 \cdot 10^3$/мл і РПГ CD_{34} $5{,}6 \cdot 10^3$/мл);

підшкірно в дві точки в передній стінці животу - по 1,5мл в кожну суспензії No.1 (зразок С-861; кількість клітин $124 \cdot 10^6$/мл, КУО ГМ $52 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $4{,}0 \cdot 10^3$/мл і РПГ CD_{34} $2{,}34 \cdot 10^6$/мл);

і також внутрішньовеннj краплинно - 2,0мл суспензії No.6 (зразок С-861Т; кількість клітин $74 \cdot 10^4$/мл).

На третю добу після другого уведення спостерігали зниження рівня еритроцитів до $1{,}5 \cdot 10^{12}$/л. Подальше збільшення кількості форменних елементів крові різних паростків супроводжувалося клінічним поліпшенням стану хворого: були відсутні свіжі висипи на шкірі, зменшилися явища інтоксикації (кволість, пітливість), з'явився апетит. Активно зменшувалася доза глюкокортикоїдів, переливання компонентів крові не проводили. Значне збільшення кількості тромбоцитів у периферичній крові відзначене на 7-у добу, а в подальшому спостерігалася тенденція їх зростання аж до нормалізації кількості. Збільшення кількості лейкоцитів у периферичній крові виявлене з 30-ї доби після другого уведення з тенденцією в подальшому до постійного збільшення. Кількість еритроцитів відновлювалася значно повільніше. Протягом 50-60 днів показники еритроцитів знаходились у межах $2{,}5\text{-}3{,}0 \cdot 10^{12}$/л, гемоглобіну - 75-90г/л. Наростання клітин червоної крові з тенденцією до повної нормалізації спостерігалося на 3-4-й місяць після другого уведення.

Підраховані на 15 і 34-у добу після другого уведення мієлограми свідчили про поліпшення кровотворення усіх паростків костного мозку, включаючи мегакаріоцитарний (див. таблицю 2,2).

Спостереження триває.

Приклад 3

Пацієнт Д.М., 1936р.н., адвокат, знаходився на лікуванні у клініці клітинної терапії з 16.05.96р. по 20.05.96р.

Зі слів дочки, батько занедужав у березні 1994р. Члени сім'ї й співробітники стали відмічати неадекватні відповіді пацієнта, він став погано готувати документи, змінився почерк, не міг більше вільно вступати у дискусії, ясно викладати свої думки. Пацієнт почав втрачати пам'ять на найближчі події, став млявим, пригніченим і емоційно інертним, з'явився фіксований погляд.

З 1994р. був переважно під спостереженням психіатрів. В 1996р. явища посилилися у вигляді плутаної, скадированої мови, не міг більше писати, поставити підпис під документом, з'явилися періоди відключення на десятки хвилин, після яких пацієнт не орієнтувався в навколишній дійсності. Часто засипав удень в кріслі.

В квітні 1996р. у Harbor/UCLA Diagnostic Imaging Centre і у госпіталі "Good Samaritan" методами дослідження мозкового кровотока радіоактивним Xe^{133} і комп'ютерної томографії був діагностований атрофічний процес в орбітофронтальній, дорзофронтальній, скроневій областях лівої частки головного мозку та у правій частці мозочка.

В останній місяць пацієнт став падати при подоланні невеликої перешкоди типу порога і навіть без причини. Хода стала дискоординованою, хиткою. Приймав пірацетам у дозі 1,2г на добу і діазепам на ніч 10мг.

В момент огляду: блідий, високий, атлетичної конституції чоловік з маскоподібним обличчям, односложно відповідає на запитання. Часто відповідає невлад або змінює свою відповідь і тему розмови. Шкіряні покрови чисті. Лімфатичні вузли не збільшені. Пульс 66уд./хв. АТ 130/80мм рт. ст., частота дихання 16 в 1 хвилину. З боку внутрішніх органів відхилення не виявлені.

Обстежений 16.05.96р. Результати загального аналізу крові і імунологічного дослідження крові наведені відповідно у таблицях 3.1 і 3.2. Біохімічний аналіз крові від 16.5.96р.: білірубін загальний - 14,0ммоль/л, прямий - негативний, непрямий - 14,0ммоль/л, тимолова проба - 2,0од., АЛТ - 0,31ммоль/л, АСТ - 0,22ммоль/л, холестерин - 3,3ммоль/л, креатинін - 0,135ммоль/л, сечовина - 12,5ммоль/л, загальний білок - 76,3г/л, альбуміни 54,1%, глобуліни - 45,9% (в тому числі: $\alpha 1$ - 5,0%, $\alpha 2$ - 9,9%, β - 13,7% та γ-глобулін - 17,3%), серомукоїд - 0,185од.

16.05.96р. ЕКГ: Ритм синусовий, правильний. Ознаки помірних змін міокарда.

18.05.96р. оглянутий окулістом. Висновок: Передній відрізок не змінений. Оптичні середовища у світлі, що проходить, прозорі. На очному дні: диски зорових нервів контуровані, блідо-рожеві. Артерії звужені, склерозовані. Кільця періпапілярної атрофії хоріоїдеї. В макулярних зонах вогнищева патологія не виявлена.

Діагноз: Міопія середнього ступеня, ангіосклероз сітківки обох очей.

18.05.96р. Оглянутий невропатологом. Висновок: Скарги на зміну інтелекту, мислення, що виявляються при функціональній діяльності, періодично - динамічна атаксія. Хворіє близько 4-х років. Виглядає старіше за свої роки. В родинному анамнезі: cancer товстого кишечнику у батька, психічних захворювань не було. В неврологічному статусі: очні щілини, зіниці d=s, рух очних яблук в повному обсязі. Ny - немає, згладжена ліва носогубна складка, язик - по середній лінії. Ковтання вільне. Активні рухи в повному обсязі, сила достатня, м'язовий тонус не змінений, рефлекси пересічної живості, d=s, з 2-х сторін - симптом Штрюмпеля.

Незграбність при виконанні координаторних проб зліва, у сенсибілізованій пробі Ромберга - падає ліворуч. Чутливість до болю збережена. Нерізко виражений адіадохокінез зліва, асинергії Бабінського

відсутні. Таким чином, у хворого є симптоматика ураження утворень мозку зліва. Потрібне проведення диференціальної діагностики між (+) процесом і ідіопатичною атрофією мозку. Доцільно проведення контрастної ангіографії, дослідження очного дна - у динаміці.

Діагноз: Ідіопатична енцефалопатія, інволюція лівої частини лобної частки, передньої частини скроневої частки мозку і правої півкулі мозочка, початкові прояви деменції, атаксія.

16.05.96р. пацієнту внутрішньовенно краплинно увели 1,0мл суспензії No.1, (зразок 3038АР284; кількість клітин $189 \cdot 10^6$/мл, КУО ГМ $42 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $7,6 \cdot 10^3$/мл, РПГ CD_{34} $3,2 \cdot 10^6$/мл).

Всі оточуючі відмітили, що к вечору пацієнт став жвавішим: сміявся, довго дивився телевізор і був захоплений передачею, що давно не траплялося. Прийняв 2 таблетки діазепама. Спав усю ніч. Зранку був жвавий, добре попоїв на сніданок. Розмовляв з дочкою весь день.

17.05.96р. пацієнту підшкірно в передню стінку животу в дві точки по 1,5мл в кожну увели суспензію No.8 (зразок 3038АМ284; кількість клітин $64 \cdot 10^6$/мл).

18.05.96р. пацієнту повторно внутрішньовенно краплинно увели 4,0мл такої ж, як і в першій процедурі, суспензії No.1 і додатково увели підшкірно в передню стінку животу в дві точки по 1,5мл в кожну тієї ж самої суспензії No.8.

19 і 20.05.96р. пацієнт став краще ходити, зникла хиткість ходи, став виконувати пробу Ромберга, ні разу не впав. Він став жвавішим, балакучим, на обличчі з'явилася міміка. Посилився апетит. Спромігся підписати фінансовий документ. Рекомендовано провести курс лікування кавінтоном (Vinpocetinum) по 1 таблетці 3 рази в день протягом 2-х місяців і відвідати клініку в липні 1996 року.

Пацієнт Д.М. у супроводженні сина знов перебував на лікуванні в клініці клітинної терапії з 01.07. по 05.07.96р.

Діагноз попередній: Ідіопатична енцефалопатія, інволюція лівої частини лобної частки, передньої частини скроневої частки мозку і правої півкулі мозочка, початкові прояви деменції, атаксія.

При розпитуванні встановлено, що пацієнт повернувся до звичайного життя. Виконує роботу для свого офісу, але прилюдно не виступає. Займається фізичною зарядкою, бігом, плаванням, став водити машину. Почав заперечувати факт своєї колишньої хвороби. При огляді: живий, активний, атлетичного типу чоловік. Адекватно відповідає на запитання, але залишилася інертність у відповіді, нечіткість деяких звуків, деяка скадированість мови. Пише, але почерк змінений.

Повторно обстежений 01.07.96р. Результати загального аналізу крові й імунологічного дослідження крові наведені відповідно у таблицях 3.1 і 3.2. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний - 15,0ммоль/л, прямий - негативний, непрямий - 15,0ммоль/л; тимолова проба - 2,5од., АЛТ - 0,45ммоль/л, АСТ - 0,24ммоль/л, холестерин - 6,0ммоль/л, креатинін - 0,130ммоль/л, сечовина - 12,58ммоль/л, загальний білок - 80,6г/л.

01,07.96р. ЕКГ: Ритм синусовий, правильний. Ознаки помірних змін міокарда.

Враховуючи ефективність попереднього лікування, був рекомендований повторний курс клітинної терапії.

01.07.96 пацієнту внутрішньовенно краплинно увели 3,0мл суспензії No.4, (зразок 3038ALS284; кількість клітин $24 \cdot 10^3$/мл, КУО ГМ $19 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $12,6 \cdot 10^3$/мл, РПГ CD_{34} $7,1 \cdot 10^3$/мл).

02.07.96Н, оглянутий невропатологом. Висновок: зі слів оточуючих, стан хворого поліпшився, скарг в момент огляду не заявляє.

При огляді: вогнищевих органічних змін з боку нервової системи не виявлено: стійкий у позі Ромберга, відсутній адіадохокінез. Хода - без особливостей, синкінезії рук при ходьбі достатні.

02.07.96р. Пацієнту додатково увели 3,0мл суспензії No.8 підшкірно в передню стінку животу в дві точки по 1,5мл в кожну (зразок 3038АМ284, кількість клітин - $64 \cdot 10^6$/мл). Після лікування пацієнт знов відзначив підвищення фізичної активності й поліпшення самопочуття.

Пацієнт в подальшому зв'язувався з лікарями клініки і інформував про свій благополучний стан. В 1997р. він брав участь у марафонському забігу у Лос-Анжелесі.

Приклад 4

Пацієнт Д.С., 1959р.н., адвокат, знаходився на лікуванні у клініці клітинної терапії з 06. до 11.10.96р.

Вважає себе хворим з 1993р. На початку того року протягом 15 днів зникла, а після цього спонтанно відновилася чутливість ряду кількох пальців на руці. У липні 1993р. після перенесеної респіраторної інфекції відчув слабість у ногах, хиткість у ході, порушення координації рухів, були підйоми температури. При огляді і обстеженні у госпіталі причини не були виявлені. Лікування гідрокортизоном було успішним, симптоми хвороби зникли.

В лютому 1994р. знов з'явилася слабість у ногах, труднощі при ходьбі, відзначалися підйоми температури і збільшення кількості лейкоцитів в крові до 12Г/л. Був обстежений на СНІД, консультований багатьма фахівцями. В березні 1994р. під час сканування мозку в госпіталі "Принцеса Грас" у Монако були виявлені вогнища дегенерації у різноманітних відділах мозку.

Був поставлений діагноз: розсіяний склероз. Лікувався: глюкокортикоїдами, інтерфероном.

З кінця 1994р. користується інвалідним кріслом. Виражений гіпертонус верхніх і нижніх кінцівок. Не може себе обслуговувати. Обмежений в роботі, періодично не може тримати ручку в руках, не може друкувати, скаржиться на виражену загальну кволість. Обмежений у контактах з оточуючими. З'явилися проблеми з сечовиведенням. Статеве життя неможливе.

Об'єктивно: чоловік, що сидить в інвалідній колясці, приємної зовнішності. З зусиллям подає руку для вітання, майже її не стискає. Для огляду з допомогою оточуючих після фіксації нижніх кінцівок у стані гіпертонуса перенесений у ліжко. Роздягнений медичним персоналом. Шкіряні покрови бліді, чисті. Задовільного харчування. На лівій руці два пальця погано сформовані від народження. Косоокість (корекція операцією у 12 років). З боку внутрішніх органів, серця, легень, шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок зміни під час фізикального дослідженні не виявлені. Набряклість відсутня. Пульс 72уд./хв. АТ 120/70мм рт. ст., симетричне; частота дихання 18 в 1 хвилину.

Встановлений діагноз: Розсіяний склероз, цереброспінальна форма з тетрапарезом, d>s, який здебільшого виражений у ногах. Співдружня косоокість, що розходиться, OS. Середньокаліберний ністагм. Гіперметропічний астигматизм. Ангіопатія сітківки. Початкова макулодистрофія обох очей.

Обстежений 07.10.96р. Результати загального аналізу крові й імунологічні показники крові див. відповідно у таблицях 4.1 і 4.2. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний - 17,6ммоль/л, прямий - негативний, непрямий - 17,6ммоль/л; тимолова проба - 4,3ед., АЛТ - 0,32ммоль/л, АСТ - 0,21ммоль/л, холестерин - 5,4ммоль/л, креатинін - 0,065ммоль/л, сечовина - 0,62ммоль/л, загальний білок - 74,2г/л. Цукор крові - 4,6ммоль/л.

Аналіз сечі загальний: об'єм - 180,0мл, солом'яного кольору, прозора, кисла, цукор - немає, білок - немає, епітелій плаский - в невеликій кількості, лейкоцити - 2-3 в полі зору, відносна густина 1018, слиз в помірній кількості, оксалати в невеликій кількості.

ЕКГ: ритм синусовий, правильний. Нормальне положення електричної осі серця. Дистрофічні зміни міокарда.

Оглянутий невропатологом. Висновок: скарги на неможливість ходьби - ноги "важкі", "зкуті", може стояти тільки з сторонньою допомогою з-за атаксії і слабості у ногах. Скаржиться також на порушення зору - ускладнена конвергенція, із-за чого виникає двоїння (ліве око при фіксації погляду відпливає назовні). Хворіє 4-й рік. В неврологічному статусі - контактний, орієнтований, стробизм, що розходиться, за рахунок лівого ока. Зіниці d=s, фотореакції мляві. Середньорозмашистий горизонтальний ністагм при погляді в сторони, s>d. Обличчя симетричне, язик - по середній лінії, глоточний рефлекс збережений. Обмежений обсяг активних рухів в руках і ногах, тонус в руках підвищений незначно, в ногах - виражена спастика, рефлекси підвищені, d>s, клонус стоп d>s, з двох боків - симптом "віяла". Чутливість до болю збережена, координаторні проби виконує задовільно. За результатами ЯМР-дослідження головного мозку: численні вогнища уражень ('бляшки') у стовбурі головного мозку (мозочок та інші відділи), corpus callosum.

До обстеження: огляд окуліста - очне дно, visus, поля зору.

07.10.96р. Пацієнту внутрішньовенно краплинно увели 2,0мл суспензії No.1 (зразок 3038AP118; кількість клітин $184 \cdot 10^6$/мл, КУО ГМ $68 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $4,3 \cdot 10^3$/мл, РПГ CD_{34} $7,2 \cdot 10^6$/мл) і додатково в підшкірну клітковину передньої черевної стінки в дві точки увели по 0,7мл суспензії No.8 (зразок 3038AM118, кількість клітин $89 \cdot 10^6$/мл).

Пацієнт відзначив, що через кілька годин зменшився тонус в кінцівках, рухи стали більш координованими. Вночі він кілька разів самостійно намагався встати, й це йому вдавалося. Вранці він був окрилений. Почував силу у тілі, відзначив, що краще тримає руками предмети. Демонстрував, що може закинуть ногу за ногу, сидячи кріслі. Відзначив поліпшення апетиту й краще утримання сечі перед сечовиведенням. Телефонував у свою країну, номер телефону набирав самостійно.

09.10.96р. пацієнту повторно внутрішньовенно краплинно увели 2,8мл тієї ж суспензії No.1 і додатково 3,0мл тієї ж суспензії No.8 - в підшкірну клітковину передньої черевної стінки в дві точки по 1,5мл в кожну.

10.10.96р. Аналіз сечі загальний: об'єм - 70,0мл, солом'яного кольору, прозора, кисла, цукор - немає, білок - немає, епітелій плаский - в невеликій кількості, лейкоцити - 1-3 в полі зору, відносна густина - 1018.

11.10.96р. Цукор крові - 3,3ммоль/л.

11,10.96р. Окуліст: при орієнтовній перевірці visus в окулярах >0, 6. Рефракція: Гіперметропічний астигматизм. Рухомість очних яблук у повному обсязі. Співдружня косоокість OS (10-15 градусів по Гіршбергу). Середньокаліберний горизонтальний ністагм при погляді убік. Реакція зіниць на світло жива. Передній відрізок - без патології. Оптичні середовища прозорі. На очному дні: диски зорового нерву контуровані, блідо-рожеві. Артерії звужені. Артерії/вени= 1/3. Вени звиті. Одиничні дистрофічні вогниська в макулярній зоні і центральних зонах сітківки.

Діагноз: Співдружня косоокість, що розходиться, OS. Середньокаліберний ністагм. Гіперметропічний астигматизм. Ангіопатія сітківки. Початкова макулодистрофія обох очей.

При виписці відзначено, що стан пацієнта поліпшився. Зменшилася слабість у верхніх і нижніх кінцівках, знизився гіпертонус м'язів шиї, спини, рук і обох нижніх кінцівок. Дивергенція очних яблук зменшилася. Нормалізувався сон, зріс апетит і поліпшився настрій. Збільшилася дієздатність. Рекомендовано відвідати клініку клітинної терапії в грудні 1996р.

Відповідно до цієї рекомендації пацієнт знов пройшов лікування у клініці клітинної терапії в період 01-06.12.96р.

Діагноз той же: Розсіяний склероз, цереброспінальна форма. Співдружня косоокість, що розходиться, OS. Середньокаліберний ністагм. Гіперметропічний астигматизм. Ангіопатія сітківки. Початкова макулодистрофія обох очей.

Розповідає про позитивну динаміку перебігу захворювання. Політ переніс добре. Активно веде себе. Балакучий. Сам зняв піджак, сорочку, нижню білизну. Значно швидше зникає гіпертонус нижніх кінцівок при переміні положення ніг. Привіз з собою для роботи комп'ютер, книги для читання. Кволість протягом дня не турбує, добре спить, їсть. З'явилося сексуальне життя. Вважає, що проблем з сечовиведенням немає. При огляді відхилення у внутрішніх органах не виявлені. Пульс 76-78уд./хв. АТ 115/70мм рт. ст., частота дихання 16 в 1 хвилину.

Обстежений. Результати загального аналізу крові 02 та 04.12.96р. наведені у таблиці 4.1, а імунологічні показники крові від 02.12.96р. - у таблиці 4.2. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний - 21,7ммоль/л, прямій - негативний, непрямий - 21,7ммоль/л; тимолова проба - 1,7од., АЛТ - 0,34ммоль/л, АСТ - 0,21ммоль/л, креатинін - 0,062ммоль/л, сечовина - 5,8ммоль/л.

02.12.96р. Цукор крові - 3,9ммоль/л.

02.12.96р. ЕКГ: ритм синусовий, правильний. Нормальне положення електричної осі серця. Дистрофічні зміни міокарда.

02.10.96р. Оглянутий невропатологом. Висновок: стан хворого у порівнянні з попереднім оглядом у жовтні 1996р. значно поліпшився; хворий почав себе обслуговувати: одягається, їсть.

При огляді - зберігається горизонтальний ністагм при погляді убік, ринолалія зменшилася. М'язовий тонус в руках нормальний, високий в ногах s>d. Рефлекси високі, s>d, з двох сторін - симптом Бабінського. Координаторних динамічних порушень немає. Чутливість збережена.

Діагноз: Розсіяний склероз, цереброспінальна форма. Рекомендується продовжити курс клітинної терапії.

02.12.96 пацієнту внутрішньовенно краплинно увели 4,0мл суспензії No.2, (зразок 3038AL118; кількість

клітин $74 \cdot 10^6$/мл, КУО ГМ - $32 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ - $3,4 \cdot 10^3$/мл,

Обличчя симетричне, язик - по середній лінії. Обсяг активних рухів в руках - повний, м'язовий тонус в руках практично не змінений, рефлекси підвищені, d>=s, з розширенням рефлексогенної зони. Сила у ногах знижена, особливо в правій нозі, більше - у дистальних її відділах. Тонус значно підвищений, особливо в згиначах, переважає у лівій нозі, в правий нозі тонус комбінований за рахунок "мозочкової" гіпотонії. Рефлекси високі, без розширення рефлексогенної зони, клонуса стоп немає. Зліва - підошовний рефлекс, праворуч - непереконливий симптом Бабінського. Чутливість до болю збережена. Пальценосову пробу виконує чітко. Стоїть, спираючись на ковіньку. Рухається вздовж ліжка, спираючись на неї.

Обстежений. Результати загального аналізу крові від 24 і 26.04.1997р. наведені в таблиці 4.1, а імунологічні показники крові від 24.04.97 - в таблиці 4.2.

26.04.97р. Цукор крові - 4,3ммоль/л.

27.04.97р. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний - 15,1ммоль/л, прямий -негативний, непрямий - 15,1ммоль/л; тимолова проба - 2,4од, АЛТ - 0,38ммоль/л, АСТ - 0,21ммоль/л, β-липопротеиди - 47од., креатинін - 0,074ммоль/л, сечовина - 6,9ммоль/л; загальний білок - 64г/л, включаючи альбуміни 52,6% і глобуліни 47,4% (в тому числі: $\alpha 1$ - 6,1%, $\alpha 2$ - 9,9, β - 13,4 і γ - 18.0%); серомукоїд - 0,260ед, CRP - негативний.

26.04.97р. Аналіз сечі загальний: об'єм 120,0мл, солом'яного кольору, прозора, кисла, густина 1020г/л, цукор - немає, білок - немає, епітелій плаский - у невеликій кількості, лейкоцити - одиничні у полі зору.

28.04.97р. Аналіз сечі загальний: об'єм - 60,0мл, солом'яного кольору, прозора, кисла, цукор - немає, білок - немає, епітелій плаский - у невеликій кількості, лейкоцити - 1-3 у полі зору.

26.04.97р. ЕКГ: Ритм синусовий, правильний. Нормальне положення електричної осі серця. Ознаки помірних змін міокарда.

24.04.97р. Огляд невропатологом.

25.04.97р. Окуліст: При орієнтовній перевірці visus в окулярах >0,6 OU. Рефракція: Гіперметропічний астигматизм. Рухомість очних яблук в повному обсязі. Співдружня косоокість, що розходиться, OS (біля 10 градусів по Гіршбергу). Мілкокаліберний горизонтальний ністагм при погляді убік. Реакція зіниць на світло жива. Оптичні середовища в світлі, що проходить, прозорі. На очному дні: диски зорового нерву контуровани, блідо-рожеві. Артерії звужені. Артерії/вени-1/3. Незначні дистрофічні вогнищька в макулярних зонах OU.

Діагноз колишній: Розсіяний склероз, цереброспінальна форма з тетрапарезом, що здебільшого виражений у ногах, d>s. Співдружня косоокість, що розходиться, OS. Помірно виражений мілкокаліберний ністагм. Гіперметропічний астигматизм. Ангіопатія сітківки. Початкова макулодистрофія обох очей.

24.01.97р. пацієнту увели внутрішньовенно краплинно 2,0мл суспензії No.2, (зразок 3038P513Z; кількість клітин $63 \cdot 10^6$/мл, КУО ГМ $103 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $3,2 \cdot 10^3$/мл, РПГ CD_{34} $7,2 \cdot 10^6$/мл) і 2,2мл суспензії No.8 (зразок 3038P513M, кількість клітин $41 \cdot 10^6$/мл) в підшкірну клітковину передньої черевної стінки в дві точки.

27.01.97р. за тією ж схемою увели 1,6мл тієї ж суспензії No.2 і 2,0мл тієї ж суспензії No.8.

Пацієнт відзначив збільшення фізичної активності, більшу легкість в рухах, зменшення гіпертонуса, збільшення дієздатності і поліпшення настрою.

Рекомендоване перейти до розробітку активних рухів ногами у вертикальному положенні, використовуючи засоби механотерапії, і продовжити лікування в клініці клітинної терапії.

Пацієнт знаходиться в постійному контакті з лікарями клініки. Спостереження триває.

Приклад 5

Хворий К. 1947р.н., спостерігається у клініці клітинної терапії з лютого 1996 року. При надходженні до клініки 12.02.96р. скаржився на постійний головний біль, постійне почуття тяжкості внизу животу, розширення й здування животу, загальну кволість, пітливість, відсутність апетиту. Розповідає неохоче, замкнений. Вважає, що він ображений долею. Не задовільний життям. Труднощі спілкування у родині й на роботі. Не справляється з виробничим навантаженням.

З анамнезу захворювання: страждає запором з раннього дитинства. У підлітковому періоді був поставлений діагноз: Доліхосигма. Дискінезія товстої кишки за гіпотонічним типом.

В останній рік випорожнення у пацієнта не мало самостійного характеру. Звичайні подразнювачі товстої кишки: сольові, олійні, рослинного походження проносні - були неефективні навіть у значних дозах. Випорожнення кишечнику досягав соле-олійними клізмами раз у 3-4 і навіть 7 днів. При огляді шкіряні покрови бліді, землистого відтінку. Вираз обличчя опущений, пригнічений своїм станом.

Фізикальні методи огляду зафіксували: АТ 170/90мм рт. ст., є брадикардія 52-54уд./хв, болісність в животі у напрямку товстої кишки, відрізки якої пальпувалися у вигляді м'яких тестовидних розширених циліндрів у звичайних місцях. Виявлений зовнішній геморой у вигляді декількох болісних, гіперемірованих, збільшених вузлів.

Пацієнт обстежений.

Під час іригоскопії 14.02.96р. виявлене, що завись сульфата барія вкрай поволі заповнила петлі товстої кишки. Туге заповнення отримати дістати не вдалося. Товста кишка розтягнута газом, стінки її іитончені. Просвіт ректосигмовидного відділу значно розширений і сягає 12см. Гаустрація відсутня. За умов подвійного контрастування визначаються декілька додаткових тіней сферичної форми з крапчастою структурою, які розташовані центрально в просвіті кишки. При випорожненні кишки тіні калових каменів переміщаються. При пероральному прийомі завись сульфату барію через 16 і 30 годин виявлений контраст протягом всієї товстої кишки і, особливо, у проктосигмовидному відділі.

Діагноз: Мегаколон. Дифузний колостаз. Копроліти.

Ректороманоскопія від 17.02.96р. Тубус уведений на 18см. Огляду слизової прямої кишки заважають калові маси. Кишка різко розширена. Слизова бліда, атрофічна, позбавлена складчастості, тьмава. Є набряклі, болісні гемороїдальні вузли з ознаками запалення в областях внутрішнього й зовнішнього сфінктерів.

Висновок: Мегаколон. Атрофія слизової. Дискінезія гіпотонічного типу. Геморой у фазі загострення.

Результати загального аналізу крові і імунологічні показники крові наведені в таблицях 5.1 та 5.2.

Заключний діагноз: Мегаколон. Дифузійний колостаз. Хронічний геморой у фазі загострення. Хронічна анемія легкого ступеня тяжкості. Систолічна артеріальна гіпертензія. Соматогенна депресія.

20.02.96р. пацієнту внутрішньовенно краплинно увели 2,0мл суспензії No.1 (зразок PL-104; кількість клітин $62 \cdot 10^6$/мл, КУО ГМ $53 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $2,3 \cdot 10^3$/мл, РПГ CD_{34} $5,4 \cdot 10^6$/мл) і в передню стінку животу підшкірно - суспензію No.8 (зразок РМ-104, кількість клітин $105 \cdot 10^6$/мл) в дві точки по 1,0мл в кожну. Уведення пацієнт переніс задовільно.

21.02.96р. Під час огляду відмічена поява рум'янцю на щоках пацієнта. Він був у піднесеному настрої, зменшилася загальна кволість, не боліла голова, до кінця дня з'явилися позиви на самостійне випорожнення, яке було у вигляді каломазання. Повноцінне випорожнення кишки не відбулося. АТ 120/180мм рт. ст. Пульс 70уд./хв.

Виписаний 24.02.96р. під нагляд амбулаторного лікаря клініки.

У амбулаторній карті відзначене, що в кінці лютого, в березні і квітні кілька разів відбулося самостійне випорожнення з відходженням оформлених калових мас.

Очисними клізмами пацієнт став користуватися рідше: 1 раз в тиждень і навіть у 2 тижні. Знов перейшов на використання сольових, олійних та інших відомих проносних засобів приблизно 1 раз у 2-4 дня в збільшеній до 50% від звичайної дозі.

Пацієнт став активніше, почував приплив життєвих і фізичних сил, зменшилися болі у животі, тяжкість внизу животу, головні болі виникали значно рідше.

Обстежений, АТ 120-140/70-90мм рт. ст.

Іригоскопія, іригографія 14.05.96р. При тугому заповненні контрастною масою петель кишки виповнюються всі її відділи. Гаустрація збережена в сліпій, висхідній і поперечній кишках та значно менше виражена у сигмовидній кишці, що подовжена і розширена. При переході в пряму кишку розширення просвіту до 8см. В умовах подвійного контрастування на тлі газу додаткових утворень не видно. При пероральному прийомі зависі сульфату барію контраст збережений через 16 годин в проктосигмовидному відділі.

Діагноз: Доліхоколон. Дискінезія кишки за гіпотонічним типом.

Ректороманоскопія від 17.05.96р. Тубус уведений на 22см. Просвіт кишки розширений. Слизова її рожева, блищить. Складчастость згладжена. Внутрішні й зовнішні гемороїдальні вузли зменшені, природного кольору, без ознак запалення.

Висновок: Дискінезія кишки за гіпотонічним типом. Розширення ампули прямої кишки. Геморой у фазі ремісії.

Показники периферичної крові та імунологічного статусу наведені у таблицях 1, 2.

У вересні-грудні 1996р. пацієнт відзначав появу самостійного випорожнення один раз в 2-3 дні, з'явилася можливість регулювати випорожнення дієтою, баластними речовинами рослинного походження. Шкіряні покрови обличчя набули природного кольору, пацієнт по-давньому активний, відсутня кволість, зберігається апетит, головні болі турбують вже у зв'язку з переміною погоди.

В березні 1997р. пацієнт звернувся у клініку в зв'язку з погіршенням загального стану, появою знову стійких запоров. Став знов користуватися очисними клізмами два рази у тиждень, з'явилася резистентність до прийому проносних препаратів.

13.03.97р. Повторно уведені внутрішньовенно краплинно 2,0мл суспензії No.1 (зразок PL-104; кількість клітин $62 \cdot 10^6$/мл, КУО ГМ $53 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $2,3 \cdot 10^3$/мл, РПГ CD_{34} $5,4 \cdot 10^6$/мл) і в передню стінку животу підшкірно - суспензія No.8 (зразок РМ404, кількість клітин $105 \cdot 10^6$/мл) в дві точки по 1,0мл в кожну. Уведення пацієнт переніс задовільно.

До кінця місяця стан пацієнта істотно покращився, і досі він почуває себе задовільно, з проблемами здоров'я і випорожнення кишечнику справляється самостійно.

Приклад 6

Хвора F., 1962р.н., спостерігається у клініці клітинної терапії з 10.05.95р. з приводу нейро-циркуляторної дистонії, астено-невротичного синдрома, синдрома роздратованої товстої кишки (colon irritabile).

Турбували: загальна кволість, що різко посилюється до вечору, головні болі, запаморочення, постійне почуття втоми, зниження дієздатності, порушення сну (протягом 6місяців спала лише після прийому снотворного), розлиті (дифузні) болі у животі, інколи такі сильні, що змушують стогнати, притримувати живіт руками, лягати у ліжко. Метеоризм. Нерідко виникали проноси, що обумовлені навіть незначними відхиленнями від звичайної їжі та питва. Після розладу випорожнення протягом 2-3 днів з'являвся запор, що супроводжувався головними болями та болями типу перейм у животі. Періодично відмічала наявність рясного слизу у калі.

При огляді: зріст 168см, вага 52кг. Плечі вузькі. Кінцівки довгі. Груди та живіт відвислі. М'язова система не розвинута. Шкіряні покрови бліді, чисті. Лімфатичні вузли не збільшені. АТ 100/70мм рт. ст. Пульс 88уд./хв., аритмічний, екстрасистолія. Частота дихання 18 в 1 хвилину. Тони серця звучні, мелодія двочленна, систолічний шум відчувається на верхівці серця. Над легенями ясний перкуторний звук. В легенях послаблене везикулярне дихання. Живіт при пальпації м'який, болісний у напрямку товстої кишки. У сліпій кишці урчання. Велика кривизна шлунку пальпується на 2см нижче пупка по середній лінії. Сигмовидна кишка пальпується у вигляді болісного тіла у надлобковій області. Видимі набряки були відсутні.

Обстежена. Ректороманоскопія 12.05.95 року. Тубус з зусиллям уведений в пряму кишку на 20см внаслідок її спазма. При роздуванні повітрям оглянута слизова, яка блищить, покрита слизом, з кількома дільницями гіперемії. Складчастість звичайна.

Висновок: Синдром роздратованої товстої кишки. Дискінезія за гіперкінетичним типом.

Іригоскопія, іригографія 14.05.95р. Ретроградно контрастною клізмою поволі виповнюються всі відділи товстого кишечнику. Всі відділи кишки опущені на 5-10см відносно орієнтовних точок скелету. Гаустрація посилена, нерівномірна, більш виражена в сигмовидній і нисхідній кишках. Рельєф слизової оболонки пістрявий, складки розширені, подушкоподібні, кількість їх зменшена. Є чередування спастичних і

розслаблених дільниць. Різке спастичне звуження в області селезінкової кривизни. Зменшення розмірів і спазм ампули прямої кишки. Дефекти наповнення не виявлені. Випорожнення уповільнене. Після уведення контрасту per os через 16 годин визначається контрастування калу на всій довжині кишки при описаній вже картині.

Висновок: Колоноптоз. Синдром роздратованої товстої кишки.

15.05.95р. Пацієнткє увели внутрішньовенно 1,0мл суспензії No.1 (зразок F-58; кількість клітин $72 \cdot 10^6$/мл, КОЕ ГМ $164 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $5,6 \cdot 10^6$/мл, РПГ CD_{34} $3,2 \cdot 10^6$/мл) та в дві точки по 1,0мл в кожну підшкірно в передню стінку животу - суспензію No.8 (зразок F-58M; кількість клітин $72 \cdot 10^6$/мл).

Уведення перенесла задовільно. Вже до вечору відчула себе краще, зменшилися болі у животі, зник головний біль, стала активніше. Не могла заснути. Було призначене снотворне. Зранку наступного дня відчувала психоемоційний підйом, почувала себе значно краще, посилився апетит, активніше провела день. Больовий синдром не турбував. Ввечері було самостійне дещо круте випорожнення зі слизом. Надалі спала без снотворного. Виписана з клініки 18.05.95р. з поліпшенням загального самопочуття.

Контрольна ректороманоскопія 17.07.95р. Тубус вільно уведений в пряму кишку на 26см Слизова чиста, гладка, рожева, блищить. Складчастість звичайна.

Висновок: Функціональних і морфологічних порушень не виявлено.

Іригоскопія, іригографія 19.07.95р. Ретроградно зависсю сульфату барію виповнені всі відділи товстого кишечнику, які дещо зміщені донизу. Гаустрація рівномірна і виражена в усіх відділах. Випорожнення своєчасне. Рельєф слизової ажурний, присутній в усіх відділах. Дефекти наповнень, деформації не виявлені. В умовах подвійного контрастування (1000мл повітря) стінки кишечнику еластичні, просвіт кишки не змінений. Додаткових утворень на тлі газу не видно.

Висновок: Функціональна і органічна патології в товстій кишці не виявлені.

В серпні, перебуваючи на курорті, перенесла токсикоінфекцію, що була обумовлена вживанням неякісної їжі (кремовий десерт). Приймала антибіотик. Відновилися дифузні болі в усьому животі, розлади випорожнення, з'явилося підвищене слизоутворення. Звернулася в клініку 30.08.95р. Після обстеження, ректороманоскопії, бактеріологічного дослідження калу був поставлений попередній діагноз: colon irritabile.

02.09.95р. Повторне згідно з попередньою схемою і в тій же кількості пацієнтці увели таку ж саму суспензію No.8. Уведення перенесла задовільно. Протягом тижня знов спостерігали купирування приступів болю, поліпшення психоемоційного стану, збільшення рухової активності, появу регулярного оформленого випорожнення. Дефекація приносила задоволення.

Пацієнтка знов звернулася в клініку клітинної терапії у березні 1996 року після перенесеної психічної травми (смерть матері). Повернулася клінічна картина захворювання, з'явилися завзяті проноси, кал став рідким, рясним, пінистим. Посилилося здуття животу і газовідділення. Змінився запах кала і газів. Він став нагадувати запах дріжджової закваски. Відзначила погіршення при вживанні вуглеводовмісних продуктів: хліба, круп'яних каш, фруктів, солодощів. З'явилися роздратованість і болісність в області ануса.

Ректороманоскопія 29.03.96р. Тубус уведений на 20см. Пряма кишка спазмірована і слизова плямисто-гіперемірована, покрита пінистим білим слизом, в ампулі на задній поверхні численні точкові ерозії.

Висновок: Катаральний, ерозівний проктосигмоїдит. Бродильна диспепсія. Рекомендований бакпосів флори кишечнику.

Результат бактеріологічного дослідження кала 29.03.96р. Виявлені Candida aibicans. Зменшена кількість біфідобактерій до 10^6/г при нормі 10^8-10^{10}/г фекалій. Показники периферичної крові і імунологічного статусу - у таблицях 6.1 6.2.

Діагноз: Ерозівний проктосигмоїдит. Дискінезія товстої кишки за гіперкінетичним типом. Кишковий дисбактеріоз. Бродильна диспепсія.

Пацієнтці призначені Nistatini по 500000ед. 6 раз на добу протягом 10 днів, Bifidumbacterini Sicci по 3 дози тричі на день протягом 28 днів, дієта із зменшенням кількості вуглеводів.

05.04.96р. пацієнтці увели: суспензію No.7 (зразок FG-58, кількість клітин $45 \cdot 10^5$/мл) - в дві точки по 1,5мл в кожну підшкірно в правий та лівий верхні зовнішні квадранти сідниць і суспензію No.8 (зразок FM-58, кількість клітин $72 \cdot 10^6$/мл) - в дві точки по 0,5мл в кожну підшкірно у передню стінку животу.

Уведення перенесла задовільно. Відчула себе значно краще на наступний день. Частота випорожнення зменшилася, зникли болі в животі. Ніч спала спокійно.

Протягом місяця зникли здуття й болі у животі та болісність в області ануса. Випорожнення раз на добу. Калові маси набули оформленості і звичайного запаху.

Під час ректороманоскопії 10.04.96р. не виявлені органічні і функціональні розлади з боку ректосигмовидного відділу товстої кишки. Оглянута слизова була чиста, гладка, блискуча, природного кольору.

Спазми прямої кишки під час огляду не відзначені. Зі слів пацієнтки, стан залишався стабільним до квітня 1997р., коли вона перенесла гостре респіраторне захворювання типу аденовірусної інфекції. З'явилися дифузні болі у животі, що зв'язані з харчуванням і актом дефекації. Знов з'явилися епізоди нестійкого випорожнення.

У травні 1997р. пацієнтка перенесла гінекологічну операцію по перериванню вагітності 12 тижнів. Післяопераційний період перебігав з ускладненнями. Пацієнтка лікувалася з приводу ендометрита. Прийняла кілька курсів антибіотиків. На цьому тлі кілька разів були маткові кровотечі.

05.06.97р. було зроблене діагностичне й лікувальне вискоблювання порожнини матки. Після цього протягом місяця клінічна симптоматика з боку статевих органів почала зникати. Щезли білі, не турбували болі внизу животу, налагодився менструальний цикл, але різко зросла загальна слабість, головні болі, з'явилися запаморочення, серцебиття, дифузні болі у животі, повернулося пінисте слизоутворення.

Випорожнення знов стало частим і рідким. Пацієнтка була обстежена. Проведені ректороманоскопія, бактеріологічні дослідження кала, загальний аналіз крові, визначені показники імунітету.

Встановлене:

Ректороманоскопія від 8.07.97: Синдром роздратованої товстої кишки.

Бактеріологічне дослідження кала від 8.07.97: у калі виявлені дріжджові грибки типу Candida; зменшена кількість біфідобактерий до 10^7/г фекалій.

Загальний аналіз крові від 8.07.97: Анемія середнього ступеня тяжкості (див. таблицю 6.1).

Імунологічний статус: Зниження кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, збільшення кількості В-лімфоцитів і G-імуноглобулінів.

Призначені: Nistatini по 500000ед. 6 разів у добу протягом 10 днів, дієта із зменшенням кількості вуглеводів.

15.07.97р. пацієнтці увели внутрішньовенно краплинно - 2,0мл суспензії No.1 (зразок F-58; кількість клітин $72 \cdot 10^6$/мл, КУО ГМ $164 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $5,6 \cdot 10^6$/мл, РПГ CD_{34} $3,2 \cdot 10^6$/мл) і в дві точки по 0,5мл в кожну підшкірно в передню стінку животу - суспензію No.8 (зразок F-58M, кількість клітин $72 \cdot 10^6$/мл).

Уведення перенесла задовільно.

16.07.97р. почувала себе значно краще, відзначила зменшення втоми, зменшення головного болю і запаморочення. Зріс апетит. Відмічена поява рум'янцю на щоках. Болі і газоутворення у животі зменшилися.

Випорожнення стало значно рідшим. В подальшому до кінця першого тижня нормалізувались показники крові, через 14 днів відзначені збільшення і нормалізація показників імунітету. Протягом місяця пішла клінічна картина, що зв'язана з colon irritabile. Зникли болі в животі. Значно зменшилося газоутворення, здуття животу припинилися. Випорожнення нормалізувалося (1 раз в день), кал звичайної консистенції і форми. Слізоутворення значно зменшилося. Головні болі і запаморочення не турбують. Не відчуває втому протягом дня. Додала у вазі 4кг.

До цього часу пацієнтка не пред'являє скарг, що зв'язані з проблемами здоров'я, вона активна, життєрадісна, займається спортом.

Приклад 7

Хвора О. 1964р.н., спостерігається в клініці клітинної терапії з січня 1996р. Вважає себе хворою з січня 1995р., коли вперше з'явилися болі на тлі газу у животі, почастішало випорожнення до 8 раз в добу із домішкою слизу й крові. Явища пройшли самі по собі. У жовтні випорожнення поступово почастішало до 12 разів на добу з домішкою слизу й крові, протягом кількох тижнів температура тіла підвищувалася до 38,5°С, схудла на 5кг, відзначала постійну кволість, пітливість, зниження дієздатності. В листопаді 1995р. була обстежена у інфекційному і терапевтичному відділеннях. Бактеріологічне дослідження кала і серологічні дослідження крові дозволили виключити інфекційний характер захворювання.

Були проведені наступні дослідження: загальний аналіз крові (таблиця 7.1), імунологічні дослідження (таблиця 7.2), колоноскопія 12.11.95р. Та іригоскопія 14.11.95р.

Дані колоноскопії. Колоноскоп уведений в купол сліпої кишки і крізь баугінієву заслонку на 10 см в[до|у] тонку кишку. Слизиста тонкої кишки блідо-рожева, оксамитна. Баугінієва заслонка півмісяцевої форми, орієнтована в просвіт купола сліпої кишки. Слизова сліпої, висхідної і поперечно-ободової кишок без видимої органічної патології. Слизова низхідної, сигмовидної та прямої кишок гіперемірована, пухка, набрякла, інфільтрована, з нальотом фібрина, численними ерозіями і окремими поздовжньо розташованими виразками, поодинокими запальними поліпами. Сегментарно присутні дільниці незміненої слизової оболонки. На ній зустрічаються виразкові дефекти. Судинний малюнок нечіткий, гаустрація згладжена. У просвіті кишки помірна кількість гнійно-кров'янистого відділення. Взяті прицільні біоптати з трьох різних дільниць кишки.

Висновок: Хвороба Крона лівої половини товстої кишки.

Дані біопсії: доставлені 6 прицільних біоптатів слизової підслизового шару товстої кишки. Виражена лейкоцитарна інфільтрація слизової й підслизової мононуклеарами. Виявлені дрібні гіалінізовані судини, у підслизовому шарі є дільниці фіброзу, елементи гранульоми з багатоядерними гігантськими клітинами.

Висновок: Гранульоматозний коліт (хвороба Крона).

Дані іригоскопії: уведення контрастної завісі визначає виражену нечіткість, нерівність контурів, починаючи з прямої кишки до середньої третини поперечно-ободової кишки. Просвіт нерівномірно звужений, випрямлені гаустри, ліві відділи кишки укорочені. На контурах і у просвіті численні ерозії, виразки, дрібні й великі дефекти. В сигмовидному відділі кишки численні спикулоподібні випинання. Поперечно-ободова кишка провисає, купол сліпої кишки розміщений низько. Випорожнення повне, рельєф слизової у правих відділах - збережені складки. При вертикальному огляді хворої - птоз всіх відділів товстої кишки.

Висновок: Хвороба Крона, переважно лівостороннє ураження.

Пацієнтці був призначений салофальк в дозі 4г на добу per os, проводилася інфузійна терапія: ізотонічним розчином хлориду натрію, розчином глюкози, неогемодезом. Протягом листопада і грудня 1995р. частота випорожнення до 4 разів в добу, зменшилася кількість домішок у калі, послабішали болі у животі. Після огріхів у їжі і фізичного навантаження під час різдвяних канікул 1996р. на тлі прийому 4г салофалька на добу частота випорожнення знов зросла до 8-12 раз на добу, посилилися болі у животі, з'явилася домішка крові в калі.

Пацієнтка надійшла до клініки клітинної терапії 18.01.96р. При огляді: шкіряні покрови бліді, виснажена, втрата до 8-10кг ваги. Тургор шкіри знижений. Відзначає постійну кволість і пітливість протягом дня. Не може працювати. Температура тіла 37,3°С, пульс 98уд./хв., ритмічний, АТ 90/60мм рт. ст. Тони серця звучні, ритмічні. В легенях везикулярне дихання. Живіт м'який, асиметричний, легке випинання лівої половини животу.

Діагноз: Хвороба Крона товстої кишки, переважно лівого відділу. Фаза загострення. Анемія легкого ступеня тяжкості.

Результати загального аналізу і імунологічні показники крові наведені у таблицях 7.1 і 7.2.

22.01.96р. пацієнтці внутрішньовенно увели 1,9мл суспензії No.1 (зразок S-673; кількість клітин $110 \cdot 10^6$/мл, КОЕ ГМ $58 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $1,2 \cdot 10^3$/мл, РПГ CD_{34} $2,4 \cdot 10^6$/мл) і 1,0мл суспензії No.7 (зразок S-673E; кількість клітин $81 \cdot 10^5$/мл).

Протягом перших днів після уведення вона відчула себе краще, бадьоріше. Змінився настрій, з'явилася певність у видужанні. Збільшився час, що проведений поза ліжком. Стала більше їсти. Частота випорожнення в перший день після уведення була 6 разів, в другий - 5 разів, а в 3, 4, 5 день - 4 рази. Видимі домішки крові в калі зникли до 7 дня. Реакція Грегерсена (наявність прихованої крові в калі) була позитивною ще протягом 2-х місяців, після чого стала стійко негативною. За 2 місяця хвора набула у вазі

5кг, частота випорожнення 1-3 рази у добу, без домішок слизу й крові. Болі в лівій половині животу зменшувались протягом 14 днів, а далі зникли.

У кінці лютого були зроблені контрольні дослідження. Показники периферичної крові й імунологічні показники наведені в таблицях 7.1 і 7.2.

Опис колоноскопії від 26.02.96р.: Товста кишка оглянута по всій довжині, крім того оглянуті 10см тонкої кишки. Слизова тонкої кишки без особливостей. Слизова сліпої й висхідної кишки соковита, розрихлена, судинний малюнок нечіткий, складки високі, щільні, фестончасті. Слизова оболонка поперечної ободової кишки перлинно-білого кольору, судинний малюнок чіткий. Добре видна сальникова тенія. Слизова низхідної кишки гладка, що блищить, світло-рожева, судинний малюнок чітко виражений. В сигмовидній і прямій кишках слизова яскраво червона, чиста, є окремі ерозії, розташовані на гребнях складок, судинний малюнок нечіткий, добре помітні великі підслизові судини. Гаустрація знижена.

Висновок: Хвороба Крона лівого відділу товстої кишки. Ремісія.

Опис іригоскопії: Ретроградно контрастною клізмою вільно виповнені всі відділи товстого кишечнику. Гаустрація рівномірна, дещо згладжена у прямій і сигмовидній кишках. Зберігаються ригідність стінок, нерівність контуру сигмовидної кишки. Є стійкі барієві плями на її рельєфі. Рельєф слизової ажурний, спикули відсутн.і Випорожнення прискорене. В умовах подвійного контрастування (1000мл повітря) додаткові утворення на тлі газу не помітні.

Висновок: Хвороба Крона товстої кишки ректосигмовидного відділу у фазі загострення, що згасає.

Стан хворої був задовільним до жовтня 1996р., коли знов з'явилися болі у животі, почастішало випорожнення до 3-4 разів. Патологічні домішки кров, слиз у калі були відсутні, а реакція Грегерсена стала стійко позитивною. Була проведена ректороманоскопія 16.10.96р: Слизова прямої і сигмовидної кишок гіперемірована, пухка, набрякла, має численні ерозії. Судинний малюнок нечіткий. Слизова при контакті з приладом кровить.

Висновок: Ерозивний проктосигмоїдит. Хвороба Крона, загострення, що починається.

Виконані дослідження крові і імунологічних показників. Зважаючи на відсутність відхилень від показників норми, суспензії Nos.1, 2, 3, 4 не уводили.

18.10.96р. пацієнтці увели 2,0мл суспензії No.7 (зразок S-673E; кількість клітин $14 \cdot 10^5$/мл) - рівними дозами підшкірно в дві точки в передню стінку животу і 3,0мл суспензії No.5 (зразок S-673H; кількість клітин 2,7·10 56 0/мл) також рівними дозами в дві точки підшкірно в зовнішні квадранти сідниць.

Хвора відзначила зменшення слабості, пітливості, болі в животі пройшли протягом тижня. Через 8 днів реакція Грегерсена стала негативною. Частота випорожнення 1-2-3 рази у добу відновилася протягом місяця. При повторній ректороманоскопії 20.11.96р. явища ерозивного проктосигмоїдита були відсутні.

Дані ректороманоскопії: Тубус ректороманоскопа уведений на 22см. Слизова кишки чиста, гладка, місцями яскраво-червона. Ерозій та виразок не виявлено.

Висновок: Хвороба Крона, фаза ремісії.

Спостереження триває.

Приклад 8

Хворий А, 1938р.н., спостерігається в клініці клітинної терапії з березня 1994р.

Вважає себе хворим з грудня 1993р., коли з'явилися втома, зниження дієздатності, відсутність апетиту, блідість шкіряних покровів.

Лікувався у терапевта, консультований гематологом. Був поставлений діагноз: Залізодефіцитна анемія, легка ступінь тяжкості. Одержував препарати заліза, провадив дієтотерапію. Кількість гемоглобіну зросла зі 110 до 130г/л. В лютому 1994р. знов знизилися показники червоної крові, схуднув на 4кг, повернулася втома. Був обстежений у терапевтичному відділенні, де виявлені рак прямої кишки (у верхньоампулярному відділі, блюдцеподібний рак типу аденокарциноми).

Був поставлений діагноз: Рак прямої кишки T3N3M0G1 (стадія С2 за Duke). Пацієнт був переведений до хірургічного відділення для проведення оперативного лікування.

В цей час хворий схуднув на 7кг, його турбувала різка слабість, запаморочення, пітливість, діарея з прожилками алої крові, відсутність апетиту, температура до 38°С, що частіше піднімалася до вечору. Практично весь день почав проводити у ліжку. З лабораторних показників мали відхилення наступні: еритроцити 2,4Т/л, гемоглобін 76г/л, лейкоцити 3,8Г/л, ШОЕ 44мм/год, білок крові 62г/л, альбуміни 45%, глобуліни 55% (в тому числі: α1 - 6%, α2 - 14%, β - 13% і γ - 22%).

Під час підготовки до операції ні препарати, що відновлюють показники крові, ні переливання еритроцитарної маси не підняли кількість еритроцитів і гемоглобіну. Призначення антибіотиків, проведення дезінтоксикаційної терапії не викликало зниження температури. Явища інтоксикації наростали, пацієнт значно схуднув.

5 березня 1994р. йому внутрішньовенно увели 2,0мл суспензії No.1 (зразок FL-406; кількість клітин $170 \cdot 10^6$/мл, КУО ГМ $88 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $2{,}3 \cdot 10^3$/мл, РПГ CD_{34} $4 \cdot 10^6$/мл).

6 березня пацієнт відзначив зменшення слабості, пітливості, нормалізувалася температура, посилився апетит, вставав з ліжка, кілька годин провів у кріслі.

8 березня у загальному аналізі крові: кількість еритроцитів - 2,2Т/л, гемоглобін - 70г/л, лейкоцити - 5,2Г/л, ШОЕ - 16мм/ч.

З кожним днем пацієнт почував себе краще. 14 березня кількість еритроцитів склала 3,8Т/л, гемоглобін 132г/л, кількість лейкоцитів 5,6Г/л, ШОЕ 22мм/ч. Пацієнт став активніше, слабість протягом дня не турбувала, випорожнення відновилося до 1-2 разів на добу, по-давньому з прожилками крові, але з оформленими каловими масами.

Температура тіла нормалізувалася, але кілька разів були відмічені підйоми температури до 37,3°С у вечірні години, додав у вазі 2кг.

16 березня 1994 року проведена радикальна операція: Колектомія з ілеоанальним ендо-ректальним анастомозом. Уточнений діагноз: Рак прямої кишки, стадія С за Duke, T3N1M0G1.

Постопераційний період перебігав задовільно. Був виписаний з клініки 28.03.94р. Рекомендовано проводити хіміотерапію з першого квітня у хіміотерапевтичному відділенні НДІ онкології.

Були призначені хіміопрепарати протягом 3-х місяців: Вінкрістін 1мг/доб внутрішньовенно 1 раз в 3

тижні, 5-фторурацил 500мг внутрішньовенно протягом 4-х годин 1-7 день кожні 3 тижні.

Лікування хворий переносив задовільно до 9 травня, коли у нього зненацька з'явилися болі в роті і горлі, піднялася температура до 38,7°С, збільшилися й були болісні навпомацки привушні та підщелепні лімфатичні вузли. При огляді ротової порожнини і задньої стінки глотки були виявлені гіперемія слизової і численні ерозії, на правій миндалині виявлена кратероподібна з темними краями виразка.

В аналізі крові (див. таблицю 8.1) виявлені: еритроцити - 3,2Т/л, гемоглобін - 90г/л, лейкоцити - 0,8Г/л, тромбоцити - 170Г/л, ШОЕ - 55мм/год. У сечі з'явилися протеїнурія, еритроцитурія.

Був поставлений діагноз: Агранулоцитоз. Виразково-некротична ангіна. Ерозивний мукозит.

11 травня пацієнту внутрішньовенно увели 1,0мл суспензії No.1 (зразок F-406; кількість клітин $170 \cdot 10^6$/мл, КУО ГМ $88 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $2{,}3 \cdot 10^3$/мл, РПГ CD_{34} $4 \cdot 10^6$/мл).

Вже до вечору того ж дня температура знизилася до 37,5°С, хворий відзначив зменшення слабості.

12 травня зранку був бадьорим, зменшилися болі в роті, гіперемія слизової роту набула ціанотичного відтінку, на правій миндалині - фібринова корка. Нові ділянки ерозій не з'явилися. Лімфатичні вузли збільшені у розмірах, але безболісні, температура протягом дня субфебрильна.

Аналіз крові від 12.05.94р. - див. таблицю 8.1. На 19 травня показники крові відновилися в повному обсязі (див. там же).

Пацієнт продовжив хіміотерапію протягом 1994р. Отримав 6 курсів без ускладнень з боку крові і внутрішніх органів.

19 грудня 1994р. йому для корекції показників імунітету внутрішньовенно увели 1,0мл суспензії No.2 (зразок F-406L; кількість клітин - $93 \cdot 10^6$/мл, КУО ГМ $54 \cdot 10^3$/мл, КУО ГЕММ $4{,}8 \cdot 10^3$/мл, РПГ CD_{34} $9 \cdot 10^6$/мл) і 3,0мл суспензії No.6 (зразок F-406T; кількість клітин $109 \cdot 10^4$/мл). Висхідні та відновлені показники імунологічного статусу наведені у таблиці 8.2.

Пацієнт спостерігався в онкологічному хірургічному відділенні. Проходив перевірку 1 раз у шість місяців.

Досліджувалися показники крові, імунітету, проводилася ректороманоскопія, УЗД печінки й органів черевної порожнини, іригоскопія (1 раз у рік), колоноскопія (1 раз у рік). Стан пацієнта був задовільний.

В 1997р. на місці анастомозу у хворого були виявлені 2 поліпа запального походження розмірами 5 і 7мм (дані біопсії від 12 березня). Відзначене також зниження загальної кількості лімфоцитів, Т-лімфоцитів, хелперів, NK-клітин.

14.03.97 пацієнту внутрішньовенно увели такі же, як у попередньому випадку, суспензії No.2 (1,0мл) і No.6 (1,5мл).

Результати аналізів імунологічного статусу і загальних аналізів крові від 16 квітня і 12 вересня 1997 року свідчать про поліпшення. При ректороманоскопії 16 квітня 1997 поліпи на слизовій прямої кишки і в місці анастомозу не виявлені. Спостереження триває.

Як видно з наведених прикладів, клітинна терапія згідно з винаходом дозволяє досить успішно одержувати виражений і досить стійкий лікувальний ефект при таких захворюваннях, що тривало не піддавалися лікуванню традиційними методами і засобами.

Означені результати спричинені системним впливом клітинних суспензій на пацієнтів, що проявляється:

по-перше, у поповненні організму реципієнта гістосумісним "будівельним матеріалом" у вигляді маси неспеціалізованих або слабо спеціалізованих ембріональних клітин, які струмом крові розподіляються по органах і тканинах і, організуючі нові клітинні асоціації, розмножуються і відновлюють втрачені або істотно послаблені функції;

по-друге, у виробленні зазначеними клітинами біологічно активних речовин, що струмом крові і лімфи поширюються в організмі реципієнта і виявляють медикаментозамінювальну дію.

Дійсно, клони спеціалізованих клітин, що утворюються з матеріалу уведених пацієнтам клітинних суспензій, здатні тривало синтезувати in situ речовини, що пацієнт був би повинен приймати у вигляді ліків.

ЕФЕКТИВНІСТЬ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ ЗГІДНО З ВИНАХОДОМ

Попередні зауваження:

а) в номерах таблиць перша цифра відповідає номеру приклада, а друга слугує номером таблиці "усередині" відповідного приклада;

б) скорочення "КТ" означає "клітінна терапія згідно з винаходом";

в) нормативні значення показників наведені з урахуванням статі пацієнтів.

Таблиця 2.1

Показники периферічної крові після першого уведення

ПОКАЗНИКИ	До КТ	Після КТ, доби 1-1	2-1	7-1	11-1	15-1	25-1	41-1
Эритроцити, 10^{12}/л	1,3	1,8	2,2	2,2	2,5	2,1	1,4	1,6
Гемоглобін, г/л	61	60	72	74	82	74	60	62
Кольор. показник	0,9	0,9		1,0	1,0	1,0		1,1
Лейкоцити, 10^9/л	2,4	2,0	1,5	2,6	1,6	2,4	2,1	2,3
Базофіли								1
Еозинофіли								4
Метамієлоцити				2				
Паличкоядерні	3	1		6	1	4		4
Сегментоядерні	17	15		24	32	32		33
Лімфоцити	74	78		62	61	56		50
Моноцити	6	6		6	6	8		6
Тромбоцити, 10^9/л								
ШОЕ, мм/ч	36	21		66	64	32		43
Мононуклеари								Нормобласт 4:100

Продовження таблиці 2.1

Показники периферічної крові після другого уведення

ПОКАЗНИКИ	3-я доба	7-а доба	30-а доба	48-а доба	Через 2 міс	Через 2,5 м	Через 11міс
Эритроцити, 10^{12}/л	1,4	1,6	2,4	2,5	3,2	4,2	4,8
Гемоглобін, г/л	58	54	75	88	136	142	148
Кольор. показник	1,0						
Лейкоцити, 10^9/л	2,4	2,2	3,0	4,2	3,5	3,7	4,6
Базофіли	1	1		1	1	1	1
Еозинофіли	4	2		4	2	1	3
Метамієлоцити							
Паличкоядерні	4			26	2	4	6
Сегментоядерні	19				35	21	35
Лімфоцити	59			61	54	65	52
Моноцити	15			8	6	8	3
Тромбоцити, 10^9/л	32	84	103	118	220	220	215
ШОЕ, мм/год	40	44	50	18	6	4	7
Мононуклеари			3				

Таблиця 2.2

Абсолютний вміст форменних елементів кісткового мозку

ПОКАЗНИКИ	До КТ	9-й день після 1-ї КТ, 10^9/л	15-й день після 2-ї КТ, 10^9/л	34-й день після 2-ї КТ, 10^9/л
Нейтрофілоцити/промієлоцити	0,01	0,02	0,1	16,28
Нейтрофілоцити/мієлоцити	0,06	0,86	0,1	32,5
Нейтрофілоцити/метамієлоцити	0,01	0,75	0,6	28,86
Нейтрофілоцити паличкоядерні	0,09	0,33	0,86	27,48
Нейтрофілоцити сегментоядер.		0,05	0,63	17,5
Еозинофіли сегментоядерні	0,01	0,1	0,1	6,28
Базофілы сегментоядерні	0,11	0,46	0,3	1,18
Эритробласти	0,05	0,86	0,5	12,04
Нормоцити базофільні	0,138	1,13	0,8	22,00
Нормоцити полихроматофільні	0,07	2,33	2,3	43,36
Нормоцити оксифільні	0,014	0,06	0,16	12,16
Лімфобласти	0,01	0,33	0,03	7,16
Лімфоцити	1,33	2,43	2,06	23,64
Голоядерні	0,1	0,06	0,26	6,32
Плазматичні клітини	0,01	0,23	0,3	0,34
Мегакаріоцити "в препараті" (в полі зору)	0	Одиничні	2:25 не функціонують	2:10000 функціонують
Мегакаріоцити, 10^9/л	2	10	10	180

Таблиця 2.3

Імунологічні показники крові

ПОКАЗНИКИ	Норма	17.12. 1994	28.12. 1994	3.2. 1995	6.7. 1996
Лімфоцити абс в 1мкл	720-3600	1012	2128	1408	1316
Т-лімфоцити (CD_3)	701-2005	314	1274	760	763
CD_3, %	55-83	31	60	54	58
CD_4, %	27-56	18	29	31	35
Т-супресор (CD_8)	146-810	128	518	394	290
CD_8, %	15-37	12,6	24,3	28	22
CD_4/CD_8	0,6-2,8	1,42	1,19	1,10	1,59
NK-клетки $CD_{16}+CD_{56}$	70-350	91	211	280	157
$CD_{16}+CD_{56}$, %	4-18	9	10	13	12
В-лімфоцити (CD_{19})	22-530	66	314	225	197
CD_{19}, %	4-24	65	14,7	16	15
В-2 мікроглобуліни	0,8-2,6	0,9	2,4	2,8	2,2
Імуноглобуліни:					
A, г/л	1,03-4,04	0,7	3,0	4,6	3,7
G, г/л	6,64-14,0	3,2	12,4	16,4	12,6
M, г/л	0,55-1,41	0,3	1,3	1,2	1,6

Продовження таблиці 2.3

ПОКАЗНИКИ	Норма	11.3 1997	10.4 1997	18.9. 1997
Лімфоцити абс в 1мкл	720-3600	984	1598	1350
Т-лімфоцити (CD_3)	701-2005	423	815	567
CD_3, %	55-83	43	51	42
CD_4, %	27-56	41	38	39
Т-супресор (CD_8)	146-810	344	431	351
CD_8, %	15-37	35	27	26
CD_4/CD_8	0,6-2,8	1,17	1,41	1,50
NK-клетки $CD_{16}+CD_{56}$	70-350	138	176	243
$CD_{16}+CD_{56}$, %	4-18	14	11	18
В-лимф-ти. (CD_{19})	22-530	197	288	203
CD_{19}, %	4-24	20	18	15
В-2 мікроглобуліни	0,8-2,6	2,1	1,9	2,3
Імуноглобуліни:				
A, г/л	1,03-4,04	3,2	4,1	4,2
G, г/л	6,64-14,0	18,1	12,0	11,0
M, г/л	0,55-1,41	1,2	0,8	0,8

Таблиця 3.1

Показники периферічної крові

ПОКАЗНИКИ	Норма	16.05.96	01.07.96
Эритроцити, Т/л	4,0-5,5	4,2	4,2
Гемоглобін, Г/л	132-165	130	136
Кольор. показник	0,82-1,05	0,9	0,9
Тромбоцити	180-320	180	200
Лейкоцити, Г/л	4-8,8	4,0	3,9
Еозинофіли	до 6%	3	2
Паличкоядерні	до 6%	2	2
Сегментоядерні	до 70%	71	59
Лімфоцити	20-40%	20	32
Моноцити	2-9%	4	5
ШОЕ	1-10	3	3

Таблиця 3.2.

Імунологічні показники крові

ПОКАЗНИКИ	Норма	16.05.96	01.07.96
Лімфоцити абс в 1мкл	720-3600	800	1248
Т-лімфоцити (CD_3)	701-2005	272	636
CD_3, %	55-83	34	51
Т-хелпер (CD_4)	357-1254	144	537
CD_4, %	27-56	18	43
Т-супресор (CD_8)	146-810	88	349
CD_8, %	15-37	11	28
CD_4/CD_8	0,6-2,8	1,64	1,53
NK-клетки ($CD_{16}+CD_{56}$)	70-350	120	237
$CD_{16}+CD_{56}$, %	4-18	15	19
В-лімфоцити (CD_{19})	22-530	128	150
CD_{19} %	4-24	16	12
В-2 мікроглобулін	0,8-2,6	3,2	2,2
Імуноглобуліни:			
А, г/л	1,03-4,04	1,4	1,2
G, г/л	6,84-14,0	20,2	14,3
М, г/л	0,55-1,41	0,9	0,7

Таблиця 4.1

Показники периферічної крові

ПОКАЗНИКИ	Норма	7.10.1996	8.10.1996	10.10.1996	2.12.1996
Эритроцити, Т/л	4,0-5,5	4,95	4,8	4,0	4,6
Гемоглобін, Г/л	132-165	160	160	130	152
Кольор. показник	0,82-1,05	1,0	1,0	0,9	1,0
Тромбоцити	180-320	260	290	300	210
Лейкоцити, Г/л	4-8,8	7,4	5,6	5,0	6,8
Еозинофіли	до 6%	1	3	3	2
Паличкоядерні	до 6%	3	4	8	4
Сегментоядерні	до 70%	68	69	65	54
Лімфоцити	20-40%	26	21	21	39
Моноцити	2-9%	2	3	3	1
ШОЕ, мм/год	1-10	3	2	16	3

Продовження таблиці 4.1

Показники периферічної крові

ПОКАЗНИКИ	Норма	4.12.1996	24.4.1997	26.4.1997
Эритроцити, Т/л	4,0-5,5	4,5	4,4	4,3
Гемоглобін, Г/л	132-165	150	146	146
Кольор. показник	0,82-1,05	1,0	1,0	1,0
Тромбоцити	180-320	270	190	200
Лейкоцити, Г/л	4-8,8	6,0	5,2	8,0
Еозинофіли	до 6%	2	2	2
Паличкоядерні	до 6%	3	3	1
Сегментоядерні	до 70%	64	65	60
Лімфоцити	20-40%	28	22	31
Моноцити	2-9%	3	8	7
ШОЕ, мм/год	1-10	5	3	3

Таблиця 4.2.

Імунологічні показники крові

ПОКАЗНИКИ	Норма	7.10.96	2.12.96	26.4.97
Лімфоцити абс в 1мкл	720-3600	1924	2652	2430
Т-лімфоцити (CD_3)	701-2005	827	1538	1743
CD_3 %	55-83	43	58	72
Т-хелпер (CD_4)	357-1254	693	1113	941
CD_4, %	27-56	36	42	54
Т-супресор (CD_8)	146-810	847	822	850
CD_8 %	15-37	44	31	35
CD_4/CD_8	0,6-2,8	0,82	1,35	1,54
NK-клетки ($CD_{16}+CD_{56}$)	70-350	135	318	194
$CD_{16}+CD_{56}$, %	4-18	7	12	8
В-лімфоцити (CD_{19})	22-530	500	398	413
CD_{19} %	4-24	26	15	17
В-2 мікроглобулін	0,8-2,6	3,1	1,9	1,6
Імуноглобуліни:				
А, г/л	1,03-4,04	3,6	3,2	3,9
G, г/л	6,64-14,0	18,4	12,5	14,3
М, г/л	0,55-1,41	0,8	0,9	0,74

Таблиця 5.1

Показники периферічної крові

		До	После КТ, сутки			
ПОКАЗНИКИ	Норма	КТ	3-и	14-е	160-е	150-е
Эритроцити, Т/л	м 4,0-5,5	3,4	3,2	4,2	4,3	4,5
Гемоглобін, Г/л	132-165	110	105	118	120	125
Кольор. показник	0,82-1,05	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9
Ретикулоцити, %	0,2-1,2	0,6	0,8	1,2	0,8	0,6
Тромбоцити	180-320	250	270	250	250	250
Лейкоцити, Г/л	4 - 8,8	4,4	6,2	6,0	4,8	5,0
Еозинофіли	до 6 %	4	5	3	2	3
Базофіли	до 1 %	0,5	1	1	1	1
Паличкоядерні	до 6 %	5	4	6	4	3
Сегментоядерні	до 70 %	62,5	52	51	57	63
Лімфоцити	20-40 %	24	32	34	32	28
Моноцити	2 - 9 %	4	6	5	4	2
Анизоцитоз	отсутств.	+	+	+	+	+
Пойкилоцитоз	отсутств.	+	+	+	+	+
ШОЕ, мм/год	1 - 10	22	5	8	10	8

Таблиця 5.2

Імунологічні показники крові

			После КТ	
ПОКАЗНИКИ	Норма	До КТ	14	60
Лімфоцити абс в 1мкл	720-3600	1056	2040	1536
Т-лімфоцити (CD_3)	701-2005	640	1420	1100
CD_3, %	55-83	61	69,6	71,6
Т-хелпер (CD_4)	357-1254	215	817	519
CD_4, %	27-56	20,4	40,0	33,8
Т-супресор (CD_8)	146-810	120	318	463
CD_8, %	15-37	11,4	15,6	30,1
CD_4/CD_8	0,6-2,8	1,8	2,6	1,12
NK-клетки($СД_{16}+CD_{56}$)	70-350	112	211	347
$СД_{16}+CD_{56}$ %	4-18	10,6	10,3	22,6
В-лімфоцити (CD_{19})	22-530	207	542	483
CD_{19} %	4-24	19,6	26,6	31,4
В-2 мікроглобулін	0,8-2,6	0,94	2,8	2,4
Імуноглобуліни:				
А, г/л	1,03-4,04	0,80	3,2	3,3
G, г/л	6,64-14,0	17,3	16,2	9,5
М, г/л	0,55-1,41	0,4	0,7	0,6

Таблиця 6.1

Показники периферічної крові

		29.03	8.07	14.07	22.07	2.12.
ПОКАЗНИКИ	Норма	1997	1997	1997	1997	1997
Эритроцити, Т/л	3,7-4,7	3,8	2,8	4,1	4,0	4,5
Гемоглобін, Г/л	115-145	120	95	128	130	125
Кольор.показник	0,82-1,05	0,9	0,8	0,9	0,9	0,9
Ретикулоцити, %	0,2-1,2	0,8	0,8	1,2	0,8	0,6
F-гемоглобин, %	отсутств.			1,4	0,8	1,2
Тромбоцити	180-320	250	270	300	250	270
Лейкоцити, Г/л	4 - 8,8	5,4	6,2	6,0	5,8	4,6
Еозинофіли	до 6 %	4	3	4	2	1
Базофіли	до 1 %	1	1	1	0	1
Мієлоцити	отсутств.	-	-	-	-	-
Метамієлоцити	отсутств.	-	-	1	-	-
Паличкоядерні	до 6 %	6	5	7	3	4
Сегментоядерні	до 70 %	56	64	48	60	60
Лімфоцити	20-40 %	27	23	34	30	32
Моноцити	2 - 9 %	6	4	5	5	2
Анизоцитоз	отсутств.	-	+	+	+	+
Пойкилоцитоз	отсутств.	-	+	+	+	+
ШОЕ, мм/год	2 - 15	12	25	5	8	12

Таблиця 6.2

Імунологічні показники крові

ПОКАЗНИКИ	Норма	29.03 1997	08.07 1997	22.07 1997	02.12 1997
Лімфоцити абс в 1мкл	720-3600	1350	1420	1740	1472
Т-лімфоцити (CD_3)	701-2005	1035	656	1235	927
CD_3, %	55-83	77	46	71	63
Т-хелпер (CD_4)	357-1254	740	314	713	765
CD_4, %	27-56	55	22	41	52
Т-супресор (CD_8)	146-810	347	442	487	500
CD_8, %	15-37	26	31	28	34
CD_4/CD_8	0,6-2,8	2,1	0,7	1,5	1,5
NK-клетки($CD_{16}+CD_{56}$)	70-350	260	214	278	250
$CD_{16}+CD_{56}$, %	4-18	19	15	16	17
В-лімфоцити (CD_{19})	22-530	209	628	539	412
CD_{19}, %	4-24	15	44	31	28
В-2 мікроглобулін	0,8-2,6	1,4	2,4	2,3	2,4
Імуноглобуліни:					
А, г/л	0,54-3,43	2,5	2,3	3,2	3,1
G, г/л	5,87-16,3	14,7	21,4	18,0	16,3
М, г/л	0,37-1,95	0,8	1,6	1,2	1,1

Таблиця 7.1

Показники периферічної крові

ПОКАЗНИКИ	Норма	12.11. 1995	19.01. 1996	28.02. 1996	16.10. 1996
Эритроцити, Т/л	3,7-4,7	3,2	3,0	4,2	4,4
Гемоглобін, Г/л	115-145	97	90	123	125
Кольор. показник	0,82-1,05	0,8	0,8	0,9	0,9
Ретикулоцити, %	0,2-1,2	0,6	0,8	1,1	0,6
Тромбоцити	180-320	250	170	320	300
Лейкоцити, Г/л	4 - 8,8	3,2	4,2	5,1	4,5
Еозинофіли	до 6 %	4	3	2	4
Базофіли	до 1 %	1	1	1	1
Паличоядерні	до 6 %	4	5	6	4
Сегментоядерні	до 70 %	67	68	54	56
Лімфоцити	20-40 %	18	15	35	32
Моноцити	2 - 9 %	6	8	2	4
Анизоцитоз	отсутств.	+	+	+	+
Пойкилоцитоз	отсутств.	+	+	+	
ШОЕ, мм/год	2 - 15	24	32	12	8

Таблиця 7.2

Імунологічні показники крові

ПОКАЗНИКИ	Норма	12.11 1995	19.01 1996	28.02 1996	16.10 1996
Лімфоцити абс в 1мкл	720-3600	576	630	1785	1440
Т-лімфоцити (CD_3)	701-2005	179	170	857	734
CD_3, %	55-83	31	27	48	51
Т-хелпер (CD_4)	357-1254	138	158	607	605
CD_4 %	27-56	24	25	34	42
Т-супресор (CD_8)	146-810	69	145	482	360
CD_8 %	15-37	12	23	27	25
CD_4/CD_8	0,6-2,8	2,0	1,09	1,25	,68
NK-клетки ($CD_{16}+CD_{56}$)	70-350	17	32	214	158
$CD_{16}+CD_{56}$, %	4-18	3	5	12	11
В-лімфоцити (CD_{19})	22-530	92	132	179	187
CD_{19}, %	4-24	16	21	14	13
В-2 мікроглобулін	0,8-2,6	2,8	3,1	2,2	1,8
Імуноглобуліни:					
А, г/л	0/54-3,43	0,4	0,7	1,2	1,4
G, г/л	5,87-16,3	14,3	16,4	8,2	5,9
М, г/л	0,37-1,95	0,6	2,2	1,8	1,2

Таблиця 8.1

Показники периферічної крові

ПОКАЗНИКИ	Норма	3.03. 1994	8.03. 1994	14.03. 1994	28.03. 1994
Эритроцити Т/л	м 4,0-5,5	2,4	2,2	3,8	4,5
Гемоглобін Г/л	132-165	76	70	132	142
Кольор. показник	0,82-1,05	0,8	0,8	0,9	0,9
Ретикулоцити %	0,2-1,2	0,6	1,2	1,6	0,8
F-гемоглобин, %	-	-	0,6	1,2	1,1
Тромбоцити	180-320	250	270	280	250
Лейкоцити Г/л	4 - 8,8	3,8	5,2	5,6	4,6
Еозинофіли	до 6 %	3	2	2	3
Базофіли	до 1 %	1	1	1	1
Миелоцити	нет	-	1	-	-
Метамієлоцити	нет	-	2	2	-
Паличкоядерні	до 6 %	4	6	6	5
Сегментоядерні	до 70 %	59	59	48	55
Лімфоцити	20-40 %	28	25	36	30
Моноцити	2 - 9 %	5	4	5	6
ШОЕ, мм/год	1 - 10	44	16	22	28

продолжение таблици 8.1

Показники периферічної крові

ПОКАЗНИКИ	Норма	9.05 1994	12.05 1994	19.05 1994	21.07 1994	17.12 1994
Эритроцити, Т/л	4,0-5,5	3,2	3,4	4,6	4,4	4,3
Гемоглобін, Г/л	132-165	90	100	138	140	135
Кольор. показник	0,82-1,05	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Ретикулоцити, %	0,2-1,2	0,3	1,2	0,6	0,6	-
F-гемоглобин, %	отсутств.	-	0,8	1,2	0,6	0,8
Тромбоцити	180-320	170	320	300	280	270
Лейкоцити, Г/л	4-8,8	0,8	3,2	4,8	5,2	4,6
Еозинофіли	до 6 %	-	2	1	3	4
Базофіли	до 1 %	1	1	1	1	-
Миелоцити	отсутств.	-	1	-	-	-
Метамієлоцити	отсутств.	-	2	-	-	-
Паличкоядерні	до 6 %	3	8	6	4	5
Сегментоядерні	до 70 %	52	55	58	54	62
Лімфоцити	20-40 %	42	27	30	32	22
Моноцити	2-9 %	2	4	4	6	7
ШОЕ, мм/год	1-10	55	30	26	16	15

продолжение таблици 8.1

Показники периферічної крові

ПОКАЗНИКИ	Норма	28.12 1994	3.02 1995	6.07 1996	11.3 1997	16.4 1997	12.9 1997
Эритроцити	4,0-5,5	5,0	4,3	4,8	4,2	4,5	4,2
Гемоглобін, Г/л	132-165	145	137	142	130	136	132
Кольор. показник	0,82-1,05	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Ретикулоцити, %	0,2-1,2	-	0,6	-	0,7	0,9	0,6
F-гемоглобин, %	отсутств.	1,6	0,8	1,4	0,4	1,4	1,2
Тромбоцити	180-320	320	300	280	340	280	300
Лейкоцити, Г/л	4 - 8,8	5,6	4,4	4,7	4,1	4,7	4,5
Еозинофіли	до 6 %	2	3	5	4	3	4
Базофіли	до 1 %	1	1	-	1	1	1
Миелоцити	отсутств.	-	-	-	-	-	-
Метамієлоцити	отсутств.	-	-	-	-	-	-
Паличкоядерні	до 6%	4	5	3	4	3	4
Сегментоядерні	до 70 %	50	53	56	64	53	56
Лімфоцити	20-40%	38	32	28	24	34	30
Моноцити	2-9%	5	6	8	3	6	5
ШОЕ, мм/год	1-10	6	12	8	9	8	8