

Винахід відноситься до медицини, а саме до онкології та вірусології, і може бути використаний у лікуванні онкологічних захворювань.

Онкологічні захворювання за смертністю посідають друге місце після серцево-судинних. Існує три основних методи лікування онкологічних захворювань: радіологічне лікування, оперативне втручання та хемотерапія. Але на стадіях захворювання, де спостерігається відпалене метастазування пухлин, ефективність зазначених методів обмежена. Дуже часто метастазування є основною формою продовження захворювання. Відповідно попередження метастазування раку після хірургічного втручання або після проведення курсу променевої чи хемотерапії є дуже актуальним та важливим завданням у сучасній онкологічній практиці.

Відомий спосіб лікування онкологічних захворювань шляхом використання протиракових імуноглобулінів, але ці імуноглобуліни є моноклональними, тобто сууго специфічними, вони діють виключно на ракові клітини із рецептором MN/G250. Цей рецептор є лише на клітинах раку простати. При блокуванні цього рецептору клітина перестає поділятися, але не гине. Окрім того, ці імуноглобуліни є засобом виключно монотерапії та не можуть бути використані у комбінованій терапії. Також відомо, що клітини тільки 12-15% ракових захворювань простати містять у мембрані рецептор MN/G250 та відповідно будуть загальмовані цими імуноглобулінами [Пат №5955075 USA МПК⁷ А61К39/42. Спосіб інгібування росту ракових кліток з використанням антитіл к MN білкам / Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences (Bratislava, SKL). - заява №481658, заявл. 07.06.1995, опубл. 21.09.1999]. Отже вузький спектр протипухлинної дії імуноглобулінів, що використовуються у відомому способі, обмежує використання способу клініцистами.

Відомий спосіб лікування онкогематологічних захворювань шляхом використання імуноглобулінів, специфічних до амінофосфоліпідів [Пат №6,406,693 US МПК6 А61К039/395 Спосіб лікування онкологічного захворювання з використанням антитіл до амінофосфоліпідів /Board of Regents, The University of Texas System - заява №351543 - заявл. 12.07.1999 - опубл. 18.06.2002]. Концентрація амінофосфоліпідів у мембранах злоякісних клітин кістково-мозкового походження значно більша за концентрацію цих речовин у мембранах здорових клітин. Ці антитіла призводили до специфічної елімінації клітин з високою концентрацією амінофосфоліпідів у мембрані. Але цей підхід має ряд суттєвих недоліків: відсутність специфічності (здорові клітини також мають у складі мембрани багато амінофосфоліпідів), гетерогенність імуноглобулінів (кролячі поліклональні та мишачі моноклональні), вузький спектр протипухлинної дії (виключно на гематологічні ракові захворювання), відсутність цитотоксичного ефекту (тільки цитостатичний).

Найближчим до способу, що заявляється за технічною суттю та ефектом, який досягається, є спосіб лікування онкологічних захворювань з використанням імуноглобулінів. Спосіб передбачає використання каталітичних імуноглобулінів, які активують мітогенез лімфоцитів, для лікування онкологічних захворювань та інших імунодефіцитних станів та для діагностичних цілей [Пат №6521741 US, МПК⁷ А61К39/42. Спосіб одержання і використання каталітичних імуноглобулінів /Frank Koentgen Pty Ltd. - заява №710299 - заявл. 09.11.2000 - опубл. 18.02.2003].

Активовані лімфоцити здатні знищувати злоякісні клітини різного походження. Відповідно такі імуноглобуліни можуть бути використані у комбінованій та комплексній терапії онкологічних хворих з гістологічно різними пухлинами. Але цей метод не враховує у онкологічних хворих дисбаланс імунітету, який викликано персистенцією вірусів групи герпесу в лімфоцитах. Мітогенна активація таких лімфоцитів може призвести до реактивації персистуючих вірусів, що поглибить імунний дисбаланс та буде сприятливим фоном для метастазування раку.

В основу винаходу поставлене завдання розробити новий спосіб лікування онкологічних захворювань з використанням імуноглобуліну, в якому запровадження засобу імунореабілітації дозволить запобігти подальше метастазуванню раку та реабілітувати імунну систему хворого, покращити ефективність лікування онкологічних хворих.

Поставлене завдання вирішують таким чином: у відомому способі лікування онкологічних хворих з використанням імуноглобулінів в якості останнього використовують антицитомегаловірусний поліклональний людський імуноглобулін, який вводять ін'єкційно внутрішньом'язево один раз на добу по 1,5мл-3мл один-чотири рази на тиждень протягом трьох-чотирьох тижнів перед хірургічним, радіологічним чи хемотерапевтичним методами лікування.

Використання антицитомегаловірусного поліклонального людського імуноглобуліну (ЦМВ) забезпечує імунореабілітацію хворого, дозволяє запобігти подальшому метастазуванню. Запропонована схема лікування необхідна і достатня для досягнення максимального терапевтичного ефекту. При зменшенні кількості ін'єкцій на курс менше одного разу на тиждень протягом одного тижня та менше 1 мл однократної дози антиген ЦМВ із лімфоцитів не зникає повністю та лікування не є ефективним. Продовження лікування вище за означений термін та у разовій дозі вищій за 3мл економічно недоцільно тому, що антиген ЦМВ не виявляється в лімфоцитах через 4 тижні лікування.

Використання усієї сукупності суттєвих ознак винаходу забезпечує реабілітацію імунної системи, розширення спектру протипухлинної дії, підвищення ефективності лікування хворих 2-3 стадії захворювання з аденокарциномами різної локалізації, збільшення терміну ремісії.

У способі використовували антицитомегаловірусний імуноглобулін фірми "Біофарма".

Приклад 1. Передопераційне використання при лікуванні раку грудної залози.

Хвора Л. 58 років з діагнозом рак грудної залози T₂N₁M₀, підтверджений гістологічно за біопсією (низько диференційована аденокарцинома). У 85% лімфоцитів хворої до лікування антицитомегаловірусним поліклональним людським імуноглобуліном (АПЛІ) методом флюоресцюючих антитіл (МФА) був виявлений антиген цитомегаловірусу (ЦМВ) та була проведена терапія з використанням АПЛІ. Препарат вводили внутрішньом'язево 1 раз на дві доби протягом 4 тижнів. Потім хворій була проведена радикальна мастектомія. Післяопераційна хемотерапія не проводилася. Протягом трьох років у хворої рецидивів не спостерігалось. Хвора проходила кожний рік медогляд та дослідження лімфоцитів на наявність ЦМВ методом РНІФ. У лімфоцитах антигену ЦМВ виявлено не було.

Приклад 2. Предопераційне використання АПЛІ у хворого на рак шлунку.

Хворий Б. 62 років з діагнозом рак шлунку T₃N₁M₀, підтверджений гістологічно за біопсією (низько

диференційована аденокарцинома), з метастазами у регіонарні лімфовузли у 90% лімфоцитів до лікування АПЛІ за допомогою МФА був виявлений антиген ЦМВ. Потім хворому була проведена терапія АПЛІ. Препарат вводили внутрішньом'язево 1 раз на дві доби протягом 4 тижнів. Після цього хворому була проведена субтотальна резекція шлунку. Післяопераційна хемотерапія не проводилася. Протягом трьох років у хворого рецидивів не спостерігалось. При лабораторному обстеженні хворого антиген ЦМВ у лімфоцитах виявлявся кожний рік, у 10-15% клітин. Хворий проходив ще два курси АПЛІ через рік та через два. Рецидивів раку у хворого не було протягом періоду спостереження.

Приклад 3. Використання АПЛІ перед променевим лікуванням раку шийки матки.

Хвора С. 52 роки з діагнозом рак шийки матки $T_4N_1M_0$, підтверджений гістологічно за біопсією (середньо диференційована аденокарцинома) з масивною інвазією у всі шари оточуючих тканин у 80% лімфоцитів до лікування АПЛІ був знайдений антиген ЦМВ методом МФА. Потім була проведена АПЛІ. Препарат вводили внутрішньом'язево 1 раз на дві доби протягом 4 тижнів. Потім хворій була проведена стандартна схема радіологічного лікування. Хемотерапія не проводилася. Протягом трьох років у хворі рецидивів не спостерігалось. При лабораторному обстеженні у лімфоцитах хворі кожен рік виявлявся антиген МВ, але тільки у 20-30% клітин. Хвора проходила і ще два курси АПЛІ один раз на рік. Рецидивів та віддалених метастазів у хворі не було протягом періоду спостереження.

Приклад 4. Застосування АПЛІ перед хіміотерапією при лікуванні раку простати.

Хворий Д. 65 років з діагнозом рак простати $T_4N_1M_0$, підтверджений гістологічно за біопсією (низько диференційована аденокарцинома) була проведена АПЛІ. У хворого у 95% лімфоцитів до лікування АПЛІ був знайдений антиген ЦМВ. Препарат вводили внутрішньом'язево 1 раз на дві доби протягом 3 тижнів по 1,5мл. Потім хворому була проведена схема хемотерапії CVPM. Інші методи лікування не використовувалися. Протягом трьох років у хворого рецидивів не спостерігалось. При лабораторному обстеженні у лімфоцитах хворого кожен рік виявлявся антиген ЦМВ, у 10-15% клітин. Хворий проходив іще два курси АПЛІ один раз на рік. Рецидивів раку у хворого не спостерігалось протягом періоду спостереження.

Для доказу переваг способу лікування онкологічних хворих з використанням імуноглобуліну, що заявляється було обстежено 26 хворих на рак шийки матки, 18 хворих на рак шлунку, 12 хворих на рак грудної залози, які проходили лікування АПЛІ перед - оперативним, радіаційним лікуванням чи хемотерапією. Всі хворі були віднесені до 2-ї клінічної групи з 3 стадією захворювання. За контрольну групу (контроль) брали: 10 хворих на рак шийки матки, 12 хворих на рак шлунку та 10 хворих на рак грудної залози, 2 клінічної групи з 3 стадією захворювання. В контрольній групі хворі отримували лікування без використання АПЛІ. Результати дослідження представлені у таблиці.

Таблиця

Порівняльна характеристика результатів лікування онкологічних хворих

Діагноз	Спосіб лікування онкологічних хворих	
	що заявляється, термін ремісії (тижні)	контроль, термін ремісії (тижні)
Рак шийки матки	48*±5	16±3
Рак шлунку	42*±5	8±2
Рак грудної залози	45*±5	20±7

* - максимальний термін спостереження за дослідною групою - 3 роки

Як видно з таблиці, терміни ремісії завдяки використанню антицитомегаловірусного імуноглобуліну перед стандартними методами лікування терапії збільшувалися від 2 разів для рака грудної залози до 5 разів для раку шлунку. При чому у більшості хворих (понад 72%) не спостерігалось метастазування протягом всього терміну спостереження (3 роки). В контрольній групі тільки у 12% хворих термін ремісії перебільшував 3 роки.

Таким чином, запровадження нового способу лікування онкологічних хворих з використанням антицитомегаловірусного імуноглобуліну для премедикаційної терапії хворих на аденокарциноми дозволить:

- забезпечити реабілітацію імунної системи;
- розширити спектр протипухлинної дії;
- підвищити ефективність лікування хворих 2-3 стадії захворювання з аденокарциномами різної локалізації;
- збільшити термін ремісії у 2-5 разів.