



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17946 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 36/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ІМУНОКОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ З РАННІМИ ФОРМАМИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

1

2

(21) u200604652

(22) 26.04.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Калінін Євген Володимирович, Антипова Світлана Володимирівна, Фролов Валерій Митрофанович

(73) Калінін Євген Володимирович, Антипова Світлана Володимирівна, Фролов Валерій Митрофанович

(57) 1. Спосіб імунокорекції у хворих з ранніми (T₁-T₂N₀M₀) формами раку прямої кишки, що включає

введення імуноактивного препарату, який **відрізняється** тим, що як імуноактивний препарат, хворим на РПК після здійснення хірургічного видалення пухлини на тлі стандартної променевої терапії, вводять тимоген.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що тимоген вводять внутрішньом'язово 0,01 % розчину по 1 мл (100 мкг) 1 раз на добу протягом 10 діб поспіль.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що курс введення тимогену повторюють у повному обсязі з інтервалом 30-40 діб.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до онкології та клінічної імунології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з нерідкою зустрічаємістю в сучасних умовах раку прямої кишки (РПК), особливо серед мешканців екологічно несприятливих регіонів з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками або радіонуклідами, які потрапляють до шлунково-кишкового тракту з їжею та можуть несприятливо впливати на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, та недостатньою ефективністю відомих способів лікування хворих на РПК.

Відомо, що основний спосіб лікування хворих на РПК є комбінований - зі здійсненням хірургічного (оперативного) видалення пухлини та проведенню післяопераційної променевої терапії. При цьому багатьма дослідниками, що вивчали дану проблему, відмічається суттєве значення порушень з боку системи імунітету в розвитку як ускладнень після оперативного втручання з приводу РПК, так і виникнення в подальшому рецидивів раку. Показово, що суттєві порушення з боку імунної системи при імунологічному обстеженні з'являються ще до початку проведення оперативного втручання і променевої терапії, що проводиться в подальшому. Тому здійснення імунокорекції у хворих на РПК, в тому числі з ранніми формами РПК (T₁-T₂N₀M₀) має самостійне значення в якості допоміжного способу лікування хворих з даною патологією. На ці обставини указують в багатьох сучасних роботах відомі онкологи та онкоімунологи [дивись, наприклад: Бережная И.М. Иммунология и иммунотерапия злокачественных новообразова-

ний // Журнал практического врача. - 1997. - №4. - С. 11-14]. Але в цих роботах відсутнє конкретне описання способів імунокорекції у хворих на РПК взагалі, та зокрема у пацієнтів з ранніми формами РПК.

Відомий спосіб імунокорекції у хворих на РПК шляхом введення в післяопераційному періоді на тлі променевої терапії, що проводиться в цей період, препарату з імуномодуючими властивостями левамізолу [Бердов Б.А., Цыб А.Ф., Юрченко Н.И. Диагностика и комбинированное лечение рака прямой кишки. - М.: Медицина, 1986. - С. 245-246].

Однак відомо, що при введенні левамізолу нерідко відмічаються небажані побічні ефекти, в тому числі активація аутоімунних та аутоалергічних реакцій. Тому в теперішній час левамізол в клінічній імунології вже практично не використовується, і цей спосіб імунокорекції у хворих на РПК слід вважати застарілим, та таким, що потребує подальшого удосконалення.

Існує також спосіб імунокорекції у хворих на РПК після проведення хірургічного видалення пухлини шляхом введення імуноактивного препарату тималіну на тлі променевої терапії, що проводиться в цей час [Яицкий Н.А., Нечай И.А., Петришин В.Л. Функциональные результаты хирургического лечения рака прямой кишки и качество жизни оперированных больных. - СПб: Питер, 2001. - 48 с.]. Цей спосіб є найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що при використанні вказаного способу-прототипу на тлі

(11) 17946 (13) U
(19) UA

променевої терапії, що триває, у значній частині хворих на РПК не досягається нормалізації імунологічних показників та зберігається наявність вторинного імунodefіциту, що може негативно впливати на віддалені результати лікування РПК у вигляді розвитку рецидивів пухлини. Тому відомий спосіб імункорекції у хворих на РПК потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було удосконалення відомого способу імункорекції у хворих з ранніми формами (T_1 - $T_2N_0M_0$) РПК, а саме покращення результатів імункорекції та відновлення імунологічного гомеостазу, що буде сприяти також поліпшенню віддалених результатів лікування, що проводиться в таких хворих.

Рішення вказаної задачі корисної моделі досягається шляхом використання в якості імунотивного препарату при проведенні імункорекції у хворих з ранніми формами (T_1 - $T_2N_0M_0$) РПК препарату тимогена. Відомо, що тимоген є біологічно активним синтетичним дипептидом (глутамін-триптофан), який на відміну від природних імунотивних препаратів групи гормонів тимуса, в тому числі тималіну, не викликає ніяких небажаних побічних реакцій, не посилює активність аутоімунних процесів, оскільки до його складу не входять баластні білки, і в той же час для досягнення позитивних ефектів тимогена потрібні в 10-1000 разів менші дози препарату у порівнянні з дозами природних гормонів тимуса [см., наприклад: Основные лекарственные средства. Официальный справочник Медицинского центра при Правительстве РФ. - М., 1994. - С. 62-63]. Стосовно інструкції щодо використання тимогену у клінічній практиці, його введення показано в якості імунотивного як дорослим, так і дітям, при різних патологічних станах, що супроводжуються зниженням показників клітинного імунітету, з метою профілактики інфекційних ускладнень, а також в післяопераційному періоді та в процесі проведення променевої терапії або хіміотерапії. Однак при імункорекції у хворих на РПК цей препарат раніше не застосовувався.

Наша пропозиція щодо використання тимогену в якості засобу імункорекції у хворих з ранніми (T_1 - $T_2N_0M_0$) формами РПК цілком базується на отриманих досвідних шляхом результатах, які свідчать, що застосування тимогену сприяє нормалізації імунологічних показників, та поперед усього стану клітинної ланки імунітету у хворих на РПК, яким після проведення хірургічної операції та видалення злоякісної пухлини, проводиться променева терапія. Авторами корисної моделі безпосередньо в клінічних умовах було встановлено, що введення тимогену має суттєві переваги відносно використання тималіну, що доводиться результатами імунологічного обстеження хворих у динаміці.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому на ранні (T_1 - $T_2N_0M_0$) форми РПК, яким проведено хірургічне видалення пухлини та проводиться з приводу хвороби стандартна променева терапія, вводять тимоген внутрішньом'язово по 1 мл 0,01% розчину (100 мкг) 1 раз на добу, протягом 10 діб поспіль (10 ін'єкцій препарату); курс введення тимогену повторюють у повному обсязі з інтервалом 30-40 діб. Авторами корисної моделі

досвідним шляхом було встановлено, що саме така схема введення тимогену оптимальна для досягнення максимального імункорегуючого ефекту у хворих з ранніми формами (T_1 - $T_2N_0M_0$) РПК, які після хірургічної операції отримують променеву терапію і тому ця схема введення тимогену також є предметом корисної моделі.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих з хворих з ранніми (T_1 - $T_2N_0M_0$) формами РПК: основна (70 осіб), які отримували курс імункорекції за допомогою заявленого способу, та група зіставлення (76 осіб), яка отримувала імункорекцію відповідно до відомого способу-прототипу. Обидві групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, клінічною стадією захворювання (за класифікацією TNM). Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування РПК, що включало хірургічну операцію та променеву терапію. Крім того, хворі основної групи отримували імункорекцію відповідно до заявленого способу, тобто з використанням тимогену внутрішньом'язово по 1 мл 0,01% розчину (100 мкг) 1 раз на добу, протягом 10 діб поспіль (10 ін'єкцій препарату); курс введення тимогену повторюють у повному обсязі з інтервалом 30-40 діб. Хворі на РПК з групи зіставлення отримували імункорекцію тималіном відповідно до способу-прототипу.

Ефективність обох способів - заявленого та відомого (прототипу) оцінювали виходячи з динаміки імунологічних показників, а також частоти розвитку рецидивів РПК протягом 3 років після хірургічного видалення пухлини.

Обсяг імунологічного обстеження включав визначення кількості Т-лімфоцитів ($CD3^+$), В- ($CD22^+$) лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів ($CD4^+$), і Т-супресорів/кілерів ($CD8^+$), у цитотоксичному тесті з моноклональними антитілами (МКАТ). У роботі використовували комерційні МКАТ класів $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD22^+$ фірми Ortho Diagnostic Systems Inc (США). Крім того, вивчали рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон. Молекулярний склад ЦІК аналізувався за допомогою методу диференційованої преципітації в 2%, 3,5% й 6% розчинах ПЕГ. При цьому визначали вміст дрібно- (<11S), середньо- (11S-19S) та великомолекулярних (>19S) імунних комплексів.

Математична обробка отриманих цифрових даних проводилась на персональному комп'ютері Celeron 400 А з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica.

Проведення імунологічного дослідження дозволило встановити, що до початку імункорекції в обох групах обстежених були однотипові порушення імунологічного гомеостазу, які характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів ($CD4^+$) при збереженні на близькому до норми рівні числа Т-супресорів/кілерів ($CD8^+$), у зв'язку з чим імунорегуляторний індекс, який характеризує хелперно-супресорне співвідношення, у більшості обстежених суттєво знижувався. Відмічалось також збільшення кількості циркулюючих імунних комплексів

(ЦІК) у крові, переважно за рахунок підвищення питомої ваги середньомолекулярних (11S-19S) та

дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів, які володіють найбільшою токсигенністю (таблиця).

Таблиця.

Вплив імюнокорекції на імунологічні показники у хворих на ранні форми РПК (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Основна група (n=70)	Група зіставлення (n=76)	P
CD3 ⁺ , %	69,2±2,8	<u>52,0±2,0</u>	<u>51,9±1,9</u>	>0,1
		<u>67,9±2,1</u>	<u>56,3±2,3</u>	<0,05
CD4 ⁺ , %	45,3±1,9	<u>29,9±1,5</u>	<u>30,0±1,4</u>	>0,1
		<u>44,7±1,3</u>	<u>34,1±1,5</u>	<0,01
CD8 ⁺ , %	22,5±0,8	<u>20,8±0,8</u>	<u>21,2±0,7</u>	>0,1
		<u>22,6±0,7</u>	<u>22,4±0,6</u>	<0,1
CD4 ⁺ , CDS	2,00±0,03	<u>1,40±0,03</u>	<u>1,39±0,02</u>	>0,1
		<u>1,95±0,02</u>	<u>1,50±0,03</u>	<0,01
ЦІК заг., г/л	1,88±0,03	<u>3,19±0,04</u>	<u>3,21±0,06</u>	>0,1
		<u>1,98±0,05</u>	<u>2,48±0,05</u>	<0,01
ІК (>19S), % г/л	47,2±2,0	<u>26,0±1,8</u>	<u>25,5±1,7</u>	>0,1
		<u>46,7±1,9</u>	<u>33,0±1,5</u>	<0,05
	0,89±0,04	<u>0,82±0,04</u>	<u>0,85±0,03</u>	>0,1
		<u>0,93±0,05</u>	<u>0,84±0,02</u>	<0,05
ІК (11S-19S), % г/л	31,3±1,2	<u>45,9±2,3</u>	<u>45,0±2,0</u>	>0,1
		<u>32,5±1,7</u>	<u>39,8±1,9</u>	<0,05
	0,59±0,02	<u>1,40±0,03</u>	<u>1,43±0,02</u>	>0,1
		<u>0,66±0,02</u>	<u>1,15±0,01</u>	<0,05
ІК (<11S), % г/л	21,5±1,0	<u>28,1±0,9</u>	<u>29,6±0,8</u>	>0,1
		<u>21,2±0,8</u>	<u>26,0±0,7</u>	<0,01
	0,40±0,02	<u>0,87±0,03</u>	<u>0,90±0,02</u>	>0,1
		<u>0,45±0,02</u>	<u>0,81±0,01</u>	<0,01

Примітка: у таблиці в чисельнику - показники до початку імюнокорекції, у знаменнику - після її завершення, критерій P обчислений між аналогічними показниками основної групи і групи зіставлення.

Після завершення курсу імюнокорекції в основній групі хворих, яка отримувала імюнокорекцію згідно з заявленим способом, тобто з використанням тимогену, відмічалася суттєве поліпшення або нормалізація імунологічних показників, а саме ліквідація Т-лімфоцитів, підвищення числа CD4⁺-лімфоцитів та імюнорегуляторного індексу, зниження загальної концентрації циркулюючих імунних комплексів і чітка тенденція до нормалізації їх молекулярного складу (дивись таблицю).

У той же час у групі зіставлення, які отримували імюнокорекцію за допомогою способу-прототипу, позитивні зміни імунологічних показників були суттєво менше виражені. Тому у хворих групи зіставлення зберігалися вірогідні зсуви імунологічних показників як відносно норми, так і відносно пацієнтів основної групи, що свідчило про збереження вторинного імюнодефіцитного стану.

Отже, отримані дані свідчать, що використання тимогену у імюнореабілітації хворих на ранні форми РПК сприяє нормалізації імунологічного гомеостазу, що дозволяє вважати заявлений спосіб патогенетично обґрунтованим.

За даними диспансерного обстеження було встановлено, що протягом року в одного хворого з

групи зіставлення встановлений діагноз пролонгації ракового процесу в прямій кишці, протягом 3 років рецидиви РПК були ще у 8 хворих (10,5%), усього несприятливі результати мали місце у 9 хворих (11,8%) групи зіставлення. Диспансерний нагляд протягом 3 років дозволив встановити, що у хворих основної групи протягом 3 років рецидиву раку прямої кишки мав місце лише у 2 (1,4%) обстежених.

Отже, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу проведення імюнокорекції у хворих з ранніми формами (T₁-T₂N₀M₀) РПК та перспективності його використання в клінічній практиці. Спосіб добре переноситься хворими, не потребує коштовних або дефіцитних ліків, доступний за ціною. Нами не було виявлено яких-небудь небажаних побічних реакцій на введення тимогену, у тому числі алергічних.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий В., 69 років, страждає на рак прямої кишки (T₁), з приводу чого заплановане оперативне втручання - ендоскопічне видалення пухлини з подальшою комбінованою променевою терапією

та хіміотерапією. Патогістологічне заключення: високодиференційована аденокарцинома з пророщенням у підслизовий шар.

При проведенні імунологічного обстеження отримані такі показники: CD3+ - 52,1%, CD4+ - 30%, CD8+ - 22,3%, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 - 1,34, концентрація ЦІК у крові - 3,18 г/л, вміст середньомолекулярних ІК - 46,1%, дрібномолекулярних ІК - 28,1%. Заклучення щодо імунограми: ознаки вторинного імунодефіциту за відносним супресорним варіантом, підвищення концентрації ЦІК з дисбалансом фракційного складу.

У зв'язку з наявністю вторинного імунодефіцитного стану хворому В. була призначена імунокорекція за допомогою заявленого способу, а саме введення тимогену внутрішньом'язово по 1 мл 0,01% розчину (100 мкг) 1 раз на добу, протягом 10 діб поспіль (10 ін'єкцій препарату); потім курс введення тимогену повторювали у повному обсязі з інтервалом 30 діб.

Під впливом проведеної імунокорекції відповідно до заявленого способу за даними імунологічного моніторингу відмічено поступове покращення імунологічних показників, а саме ліквідація Т-лімфопенії та підвищення кількості СПЗ+клітин (загальна популяція Т-лімфоцитів), числа лімфоцитів з фенотипом CD4+ (Т-хелпери/індуктори), нормалізація імунорегуляторного індексу. Відмічалось також підвищення показника РБТЛ до нижньої межі норми та зниження концентрації ЦІК до верхньої межі норми. Дійсно, при проведенні імунологічного обстеження на момент завершення імунокорекції дозволило встановити майже повну нормалізацію вивчених імунологічних показників, а саме підвищення кількості Т-клітин (CD3+) до 68,9%, числа Т-хелперів (CD4+) до 44,8%, при збереженні нормального показника коефіцієнту CD4/CD8 (2,0), та зниженні концентрації ЦІК (1,99 г/л) з нормалізацією фракційного складу (вміст середньомолекулярних ІК - 32,1% вміст дрібномолекулярних ІК - 21,5%). Отримані дані свідчать про ліквідацію у хворого В. вторинного імунодефіцитного стану та добрий ефект від проведеної імунокорекції.

У подальшому у хворого В. за даними імунологічного моніторингу зберігалися близькі до норми показники імунограми протягом усього періоду обстеження. За результатами диспансерного нагляду протягом 3 років рецидивів раку прямої кишки в нього не було, загальне самопочуття зберігалося задовільним.

Приклад 2.

Хвора У., 65 років, страждає на рак прямої кишки (Т₂), з приводу чого заплановане оперативне втручання - черевно-анальна резекція прямої кишки по Петрову-Холдіну. Патогістологічне заключе-

ння: високодиференційована аденокарцинома з пророщенням у м'язовий шар. Діагноз - рак середнього ампулярного відділу прямої кишки Т₁N₀M₀ І стадія. Внаслідок радикальної операції проведення терморадіохіміотерапії не було доцільно.

Імунологічне обстеження дозволило встановити виражені зсуви з боку імунологічних показників, а саме - CD3+ - 51,5%, CD4+ - 31,1%, CD8+ - 22%, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 - 1,36, концентрація ЦІК у крові - 2,99 г/л, вміст середньомолекулярних ІК - 46,5%, дрібномолекулярних ІК - 28,5%. Заклучення щодо імунограми: ознаки вторинного імунодефіциту за відносним супресорним варіантом, підвищення концентрації ЦІК з дисбалансом фракційного складу. У зв'язку із встановленням суттєвих зсувів з боку показників імунітету, хворої У. була призначена імунокорекція відповідно до заявленого способу, а саме введення тимогену внутрішньом'язово по 1 мл 0,01% розчину (100 мкг) 1 раз на добу, протягом 10 діб поспіль (10 ін'єкцій препарату); курс введення тимогену повторювали у повному обсязі з інтервалом 40 діб.

При проведенні імунологічного обстеження на момент завершення імунокорекції дозволило встановити майже повну нормалізацію вивчених імунологічних показників, а саме підвищення кількості Т-клітин (CD3+) до 69,4%, числа Т-хелперів (CD4+) до 44,9%, при збереженні нормального показника коефіцієнту CD4/CD8 (2,0) та зниження концентрації ЦІК (2,01 г/л) з нормалізацією фракційного складу (вміст середньомолекулярних ІК - 32,0% вміст дрібномолекулярних ІК - 21,3%). Отримані дані свідчать про ліквідацію у хворої У. вторинного імунодефіцитного стану та добрий ефект від проведеної імунокорекції.

За даними диспансерного обстеження протягом 3 років рецидивів раку прямої кишки у хворої У. не було, її самопочуття весь цей період залишалось добрим, загальний стан - задовільним.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність та перспективність використання заявленого способу імунокорекції при лікуванні хворих з ранніми формами раку прямої кишки. Спосіб доступний для застосування, не потребує коштовних або дефіцитних ліків. Умовний економічний ефект при використанні заявленого способу складає біля 205 грн. на 1 хворого. Спосіб добре переноситься пацієнтами, не викликає ніяких побічних ефектів, в тому числі алергічних реакцій. Ліки, які використовуються при реалізації заявленого способу, є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступні за ціною, не мають протипоказань для введення.

Отже, заявлений спосіб корисний для практичної медицини та може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.