



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **18088** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
A61K 35/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ІМУНОКОРЕКЦІЇ ПРИ РАКУ ГОРТАНІ

1

(21) u200605645

(22) 23.05.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Піщиков Олександр Костянтинович, Антіпова Світлана Володимирівна, Фролов Валерій Митрофанович

(73) Піщиков Олександр Костянтинович, Антіпова Світлана Володимирівна, Фролов Валерій Митрофанович

(57) 1. Спосіб імунотерапії при раку гортані, що включає введення імунотерапевтичного препарату при-

2

родного походження, який **відрізняється** тим, що як імунотерапевтичний препарат вводять ербісол.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що ербісол вводять внутрішньом'язово по 2мл 2 рази на добу протягом 30-40 діб поспіль, потім по 2мл 1 раз на добу ще протягом 2-3 місяців.

3. Спосіб за пп.1, 2, який **відрізняється** тим, що при необхідності, виходячи з даних імунологічного моніторингу, введення ербісолу можна здійснювати повторно з інтервалом 3-4 місяці.

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

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значною розповсюдженістю захворюваності на рак гортані (РГ) в сучасних умовах та недостатньою ефективністю загальноприйнятого лікування, а саме комбінованого методу хірургічного втручання та променевої терапії, оскільки при такому лікуванні у хворих на РГ закономірно виникає та посилюється імуносупресія, що суттєво знижує протипухлинну резистентність організму за рахунок пригнічення функціональної активності імунної системи, і тому сприяє посиленню проліферативних спроможностей пухлинних клітин, що залишилися у складі так званих мікрометастазів раку та розвитку в подальшому рецидивів РГ. Відомо, що мікрометастази РГ складаються з гетерогенної популяції пухлинних клітин, більшість з яких довго не проліферують і тому слабо пошкоджуються при проведенні променевої терапії, що використовується у вигляді основного методу лікування хворих на РГ, додатково до хірургічного втручання. У той же час променева терапія викликає у більшості випадків значну імуносупресію, що наближає появу рецидивів РГ. Тому розробка патогенетично обґрунтованих способів імунотерапії, що є суттєвими методами допоміжного лікування хворих на РГ після проведення в них хірургічного видалення пухлин, доцільна і перспективна.

Існує спосіб імунотерапії при РГ шляхом введення препаратів, що стимулюють клітинну ланку

імунітету, зокрема левамізолу [Володкевич С.М. Клинико-иммунологические особенности реабилитации больных раком гортани в условиях хирургического и комбинированного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1989. - 21с.].

Однак у теперішній час левамізол - це вже застарілий препарат, крім того у частини хворих він посилює аутоімунні процеси, що може негативно впливати на стан імунологічного гомеостазу хворих.

Відомий також спосіб імунотерапії при РГ шляхом введення після проведення курсу хірургічного лікування імунотерапевтичних препаратів групи гормонів тимусу та їхніх аналогів, зокрема тималіну [Коноплев О.И. Иммунотерапия больных с новообразованиями гортани // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. - 1993. - №1. - С.9-13].

Цей спосіб більш ефективний, ніж попередній, однак оскільки до складу препаратів, що готуються з екстрактів тимусу, входять баластні білкові речовини, при повторних курсах введення тималіну також можлива активація аутоімунних реакцій. Крім того, введення тималіну хоча і забезпечує суттєве покращення показників клітинного імунітету, насамперед не забезпечує зниження концентрації у крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), у тому числі найбільш патогенної середньомолекулярної фракції ЦІК (11S-19S).

Тому був розроблений спосіб імунотерапії при РГ з використанням імунотерапевтичного препарату природного походження вілозену [Дворецька В.М.

(19) **UA** (11) **18088** (13) **U**

Клініко-експериментальне обґрунтування використання вілозену при променевої терапії хворих на рак гортані: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Київ, 1993. - 22с.].

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих, оскільки вілозен сприяє як нормалізації імунологічних показників, так і заперечує активації аутоімунних реакцій. Тому цей спосіб обрано в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що у 30-40% хворих на РГ, все ж таки ефективність імункорекції за допомогою вілозену недостатня. У таких хворих зберігається імунodefіцитний стан, частіше відносний гіпосупресорний варіант вторинного імунodefіциту, що сприяє можливості активації мікрометастазів РГ та розвитку рецидиву пухлини.

Задачею корисної моделі є створення такого способу імункорекції хворих на РГ, який дозволив би прискорити нормалізацію імунологічного гомеостазу в післяопераційному періоді та зменшити можливість розвитку в подальшому рецидивів пухлини.

Поставлена задача вирішується шляхом призначення при проведенні імункорекції в якості імунoактивного препарату ербісолу. Таким чином заявлений спосіб імункорекції хворих на РГ включає введення ербісолу по 2мл 2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 30-40 діб поспіль, потім по 2мл 1 раз на добу ще протягом 2-3 місяців (підтримуюча імункорекція).

Ербісол - це новий український препарат природного походження, який містить у своєму складі комплекс біологічно активних речовин з ембріонів курей. Ербісол володіє чітко вираженою імунорегуючою дією, покращує метаболічні процеси в організмі, стимулює репаративну регенерацію пошкоджених тканин. Є експериментальні дані, що ербісол виявляє також протипухлинну активність, що пов'язують зі стимуляцією функцій природних кілерів (NK-клітин), тобто з імунорегуючою дією препарату. Раніше у хворих на РГ ербісол не використовувався.

Наша пропозиція щодо використання ербісолу в якості імунoактивного препарату при проведенні імункорекції хворих на РГ базується на вперше встановленні авторами корисної моделі досвідним шляхом закономірності, що введення ербісолу після проведення хірургічного лікування хворих, на тлі загальноприйнятої променевої терапії, забезпечує стабілізацію імунологічних показників та чітку тенденцію до відновлення імунологічного гомеостазу, яка обумовлює прискорення нормалі-

зації імунологічних показників у післяопераційному періоді відносно хворих на РГ, в яких імункорекція проводилася відповідно до способу-прототипу, тобто вілозеном.

Дози (добова та курсова) ербісолу були встановлені авторами корисної моделі досвідним шляхом, виходячи з динаміки імунологічних показників під впливом введення ербісолу.

При розробці заявленого способу нами було обстежено 2 групи хворих на РГ - основна (30 осіб), яка отримувала імункорекцію відповідно до заявленого способу та група зіставлення (25 осіб), що отримувала імункорекцію відповідно до способу-прототипу. Обидві групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, клінічною стадією захворювання (за класифікацією TNM). Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування РГ, що включало хірургічну операцію та променеву терапію. Крім того, хворі основної групи отримували імункорекцію відповідно до заявленого способу, тобто з використанням ербісолу по 2мл внутрішньом'язово 2 рази на добу протягом 30-40 діб поспіль, та потім по 2мл 1 раз на добу ще протягом 2-3 місяців, залежно від досягнутого ефекту імункорекції. При необхідності, виходячи з показників імунітету у хворих, що були під наглядом, курс введення ербісолу здійснювався повторно з інтервалом 3-4 місяці. Хворі на РГ з групи зіставлення отримували імункорекцію вілозеном відповідно до способу-прототипу.

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

При проведенні імунологічних досліджень було встановлено, що вже до початку променевої терапії в обох групах обстежених хворих були однотипові зсуви з боку імунологічних показників, що характеризувалися Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням загальної кількості Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, підвищенням концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та пригніченням показника РБТЛ, що свідчить про суттєве зниження функціональної активності Т-клітин (таблиця 1). З таблиці 1 видно, що в цілому середні показники імунологічних показників до початку імункорекції в обох групах змінені практично однаково. Тому немає суттєвої різниці між вивченими імунологічними показниками у хворих основної групи та групи зіставлення.

Таблиця 1

Імунологічні показники у хворих основної групи та групи зіставлення до початку імункорекції (M±m)

| Показники            | Норма    | Основна група (n=30) | Група зіставлення (n=25) | P    |
|----------------------|----------|----------------------|--------------------------|------|
| CD3 <sup>+</sup> %   | 69,2±2,5 | 51,1±2,6<br>p<0,05   | 51,9±2,6<br>p<0,05       | >0,1 |
| CD4 <sup>+</sup> , % | 45,2±1,8 | 33,6±1,5<br>p<0,05   | 34,0±1,6<br>p<0,05       | >0,1 |

Продовження таблиці 1

| Показники             | Норма     | Основна група (n=30) | Група зіставлення (n=25) | P    |
|-----------------------|-----------|----------------------|--------------------------|------|
| CD8 <sup>+</sup> , %  | 22,7±0,8  | 20,3±1,2<br>P>0,1    | 20,5±1,3<br>P>0,1        | >0,1 |
| CD4/CD8               | 1,99±0,03 | 1,66±0,03<br>p<0,05  | 1,66±0,03<br>p<0,05      | >0,1 |
| CD22 <sup>+</sup> , % | 23,4±1,3  | 20,1±1,1<br>p>0,05   | 20,5±1,2<br>p>0,05       | >0,1 |
| РБТЛ, %               | 65,6±1,2  | 40,1±1,6<br>p<0,05   | 41,3±1,8<br>p<0,05       | >0,1 |
| ЦІК, г/л              | 1,89±0,03 | 2,85±0,05<br>p<0,01  | 2,72±0,06<br>p<0,01      | >0,1 |

Примітки: в таблицях 1 та 2 показники p обчислені відносно норми; показник p - між основною групою та групою зіставлення.

Дійсно кількість Т-лімфоцитів (CD3+-клітин) в основній групі була в 1,35 рази нижче за норму (p<0,05), у групі зіставлення - в 1,33 рази (p<0,05). Кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+) була знижена в основній групі у середньому в 1,35 рази відносно норми (p<0,05), у групі зіставлення - в 1,33 рази (p<0,05). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8, що відображає співвідношення Т-лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю (Th/Ts) був знижений в основній групі в середньому в 1,2 рази відносно норми (p<0,05), у групі зіставлення - також в 1,2 рази (p<0,05). Показник РБТЛ був знижений в основній групі в середньому в 1,64 рази відносно норми (p<0,05), у групі зіставлення - в 1,6 рази (p<0,05). Концентрація ЦІК в основній групі була підвищена в 1,5 рази відносно норми (p<0,01), у групі зіставлення - в 1,4 рази (p<0,01). Отже, в обох групах обстежених до початку проведення імункорекції відмічався відносний супресорний варіант вторинного імунodefіциту, причому зсуви імунологічних показників в обох групах були практично однаковими, що свідчило про однотиповість обох груп хворих на РГ в імунологічному плані.

При проведенні імунологічного моніторингу протягом здійснення імункорекції було встановлено, що у більшості хворих з основної групи - 26 осіб (86,7%) протягом 30 діб імунологічні показники досягли нижньої межі норми (для клітинних показників імунітету), а концентрація ЦІК за цей же період знизилася до верхньої межі норми у 20 осіб (66,7%). У цілому на 40-добу у 25 осіб з 30 обстежених (83,3%) концентрація ЦІК була в межах но-

рми або помірно підвищена, показник РБТЛ підвищився до нижньої межі норми у 23 хворих (76,7%), в інших також була позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, але менше виражена. У цілому на 40-у добу з початку імункорекції у 24 хворих основної групи (80%) отриманий добрий ефект імункорекції, у 5 (16,7%) - задовільний. У групі зіставлення на 30-ту добу імункорекції нормалізація імунологічних показників відмічена лише у 10 осіб (40%), покращення - у 6 (24%), а у 9 осіб (36%) - мала місце відсутність ефекту або погіршення імунологічних показників, ймовірно під впливом променевої терапії, яка негативно впливає на стан імунної системи хворих.

Проведення імунологічного моніторингу наприкінці 4-го місяця з початку імункорекції дозволило встановити в основній групі добрі результати у 20 хворих (66,7%), задовільні - у 9 пацієнтів (30%), та відсутність ефекту - лише у 1 хворого (3,3%). У групі зіставлення в цей період добрі результати відмічені у 8 хворих (32%), задовільні - у 7 (28%), відсутність ефекту імункорекції - у 10 (40%). Як видно з таблиці 2 частота досягнення доброго ефекту імункорекції на 30-ту добу в основній групі була в 1,7 рази частіше, ніж у групі зіставлення, на 40 добу - в 2 рази частіше, через 4 місяці з початку проведення імункорекції в 2,1 рази частіше, через 1 рік - в 2,14 рази частіше. Відсутність ефекту від проведення імункорекції при використанні заявленого способу відмічалася суттєво рідше, ніж при здійсненні відомого способу-прототипу: на 30-ту добу в 2,6 рази, 40 добу та через 4 місяці - в 12 раз, через 1 рік - в 2,9 рази.

Таблиця 2

Ефективність імункорекції при РГ за допомогою відомого (прототипу) та заявленого способу (абс. і %)

| Період дослідження | Ефективність імункорекції |    |            |    |                    |    |
|--------------------|---------------------------|----|------------|----|--------------------|----|
|                    | добра                     |    | задовільна |    | відсутність ефекту |    |
|                    | I                         | II | I          | II | I                  | II |
| 30-та доба         | 20                        | 10 | 6          | 6  | 4                  | 9  |
|                    | 66,7                      | 40 | 20         | 24 | 14                 | 36 |
| 40 доба            | 24                        | 10 | 5          | 5  | 1                  | 10 |
|                    | 80                        | 40 | 16,7       | 20 | 3,3                | 40 |

Продовження таблиці 2

| Період дослідження | Ефективність імунотерапії |         |            |         |                    |          |
|--------------------|---------------------------|---------|------------|---------|--------------------|----------|
|                    | добра                     |         | задовільна |         | відсутність ефекту |          |
|                    | I                         | II      | I          | II      | I                  | II       |
| 4 місяць           | 20<br>66,7                | 8<br>32 | 9<br>30    | 7<br>28 | 1<br>3,3           | 10<br>40 |
| 1 рік              | 18<br>60                  | 7<br>28 | 7<br>23,3  | 6<br>24 | 5<br>16,7          | 12<br>48 |

Примітка: у чисельнику - абсолютна кількість хворих, у знаменнику - % від загальної кількості в групі; I - основна група, II - група зіставлення.

Отже, при використанні заявленого способу імунотерапії при РГ прискорюється досягнення стану покращення або нормалізації імунологічних показників, та збільшується кількість хворих з позитивним - добрим або задовільним результатом проведення імунотерапії.

За даними диспансерного обстеження було встановлено, що протягом року в основній групі в одного хворого з відсутністю ефекту від проведення імунотерапії встановлений діагноз пролонгації ракового процесу в гортані, протягом 3 років рецидиви РГ були ще у 8 хворих (26,7%), усього несприятливих результатів мали місце у 9 хворих (30%), сприятливі - у 21 (70%). У групі зіставлення за 3 роки рецидиви РГ відмічені у 11, тобто в 44% випадків, відсутність рецидивів за цей період - у 14 (56%). Отже, при використанні заявленого способу імунотерапії, як допоміжного засобу лікування хворих на РГ після проведеного в них хірургічного видалення пухлини, частота рецидивів раку протягом 3 років диспансерного нагляду зменшується в середньому в 1,47 рази. Показово, що в більшості випадків рецидиви раку були зареєстровані в хворих з відсутнім або слабо вираженим ефектом від імунотерапії, тобто зі збереженням імунodefіцитного стану.

Отже, заявлений спосіб має суттєві переваги відносно способу-прототипу, оскільки він дозволяє прискорити досягнення нормалізації або покращення імунологічних показників, та збільшити питому вагу хворих з добрим або задовільним ефектом імунотерапії. При використанні заявленого способу імунотерапії відмічається також вірогідне зменшення частоти рецидивів РГ протягом 3 років диспансерного нагляду. Отже, при використанні заявленого способу імунотерапії досягається задача винаходу, а саме прискорення нормалізації імунологічного гомеостазу у хворих на РГ в післяопераційному періоді та зменшення можливості розвитку в подальшому рецидивів пухлини.

Хворі добре переносять заявлений спосіб імунотерапії, введення ербісолу не викликає ніяких побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій, протипоказань для введення цього препарату не встановлено.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1

Хворий М., 52 років, характер операції: передньо-бокова резекція гортані справа з приводу раку гортані серединної локалізації Т<sub>2</sub>Н<sub>0</sub>М, після чого

отримав телегаматерапію з сумарною дозою 42Гр на гортань і шляхи лімфовідтоку.

При проведенні імунологічного обстеження через 2 доби після хірургічного втручання отримані такі показники: CD3+ - 50% (0,8Г/л), CD4+ - 33% (0,53Г/л), CD8+ - 20% (0,32Г/л), імунорегуляторний індекс CD4/CD8 - 1,65, CD22+ - 21% (0,34Г/л), РБТЛ з ФГА - 41%, концентрація ЦІК у крові - 2,86г/л. Заключення щодо імунотерапії: ознаки вторинного імунodefіциту за відносним супресорним варіантом (зі зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів та імунорегуляторного індексу), зниження функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ, підвищення концентрації ЦІК у крові в середньому в 1,5 рази відносно норми.

У зв'язку з наявністю вторинного імунodefіцитного стану хворому М. була призначена імунотерапія за допомогою заявленого способу, а саме введення ербісолу по 2мл 2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 30 днів поспіль, потім по 2мл 1 раз на добу ще протягом 2 місяців.

Під впливом проведеної імунотерапії відповідно до заявленого способу за даними імунологічного моніторингу відмічено поступове покращення імунологічних показників, а саме ліквідація Т-лімфопенії та підвищення кількості CD3+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 повторному імунологічному обстеженні на 30-ту добу проведення імунотерапії отримані такі результати: CD3+ - 63% (1,07Г/л), CD4+ - 43% (0,73Г/л), CD8+ - 21% (0,36Г/л), коефіцієнт CD4/CD8 - 2,05, CD22+ - 20% (0,34Г/л), показник РБТЛ - 59%, концентрація ЦІК у крові - 2,12г/л.

У подальшому у хворого М. за даними імунологічного моніторингу зберігалися близькі до норми показники імунотерапії протягом усього періоду обстеження. За результатами диспансерного нагляду протягом 3 років рецидивів раку гортані в нього не було, загальне самопочуття зберігалось задовільним.

#### Приклад 2

Хворий П., 56 років, прооперований з приводу раку гортані Т<sub>3</sub>Н<sub>1</sub>М<sub>0</sub>, характер операції: ларінготомія, операція Крайля зліва, після чого отримував стандартну променеву терапію на вогнище з сумарною дозою опромінення 42Гр. Імунологічне об-

стеження на 3-тю добу після операції дозволило встановити виражені зсуви з боку імунологічних показників, а саме - Т-лімфопенію (CD3+-клітин 48%, тобто 0,77Г/л, суттєве зниження кількості Т-хелперів (CD4+-клітин 30%, тобто 0,48Г/л та імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (1,5), пригнічення показника РБТЛ (36%), підвищення концентрації ЦІК у крові (3,06г/л). У зв'язку із встановленням суттєвих зсувів з боку показників імунітету, хворому П. була призначена імунокорекція відповідно до заявленого способу, а саме введення ербісолу по 2мл 2 рази на добу внутрішньо-м'язово протягом 40 діб поспіль, потім по 2мл 1 раз на добу ще протягом 3 місяців.

При проведенні імунологічного обстеження в динаміці був встановлений позитивний вплив ербісолу на вивчені імунологічні показники у хворого П. Так, на 40-у добу з початку проведення імунокорекції кількість Т-лімфоцитів (CD3+) у периферійній крові хворого збільшилася до 62% (1,05Г/л), число Т-хелперів (CD4+) - до 43% (0,73Г/л), імунорегуляторний індекс CD4/CD8 нормалізувався (1,95), показник РБТЛ підвищився до 56%, концентрація ЦІК знизилася до 2,32г/л.

Обстеження наприкінці 4-го місяця з моменту початку імунокорекції дозволило встановити майже повну нормалізацію вивчених імунологічних

показників, а саме підвищення кількості Т-клітин (CD3+) до 63% (1,07Г/л), числа Т-хелперів (CD4+) до 44% (0,75Г/л), при збереженні нормального показника коефіцієнту CD4/CD8 (2,0), підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ (61%) та зниженні концентрації ЦІК (2,07г/л). Отримані дані свідчать про ліквідацію у хворого П. вторинного імунодефіцитного стану та добрий ефект від проведеної імунокорекції.

За даними диспансерного обстеження протягом 3 років рецидивів раку гортані у хворого П. не було, його самопочуття весь цей період залишалося добрим, загальний стан - задовільним.

Отже, отримані дані дозволили встановити ефективність заявленого способу імунокорекції, його переваги відносно відомого способу-прототипу та перспективність для використання в онкологічній клініці. Спосіб базується на застосуванні вітчизняного препарату природного походження ербісолу, який не має протипоказань для використання, доступний за ціною, є в достатній кількості в аптечній мережі України. Заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого (прототипу), не потребує для здійснення коштовних та дефіцитних ліків і тому може бути рекомендований для використання у клінічній практиці.