



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37831 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/28  
G01N 33/53

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ СУПРОВІДНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ПРИ ПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) u200808823

(22) 04.07.2008

(24) 10.12.2008

(46) 10.12.2008, Бюл.№ 23, 2008 р.

(72) СОРОЧАН ПАВЛО ПАВЛОВИЧ, UA, СУХІНА  
ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, UA, ПРОХАЧ НАТАЛІЯ  
ЕДУАРДІВНА, UA, ГРОМАКОВА ІРИНА АНДРІЙ-  
ВНА, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ МЕДИЧ-  
НОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ. С.П. ГРИГОР'ЄВА АМН УКРА-  
ЇНИ", UA

(57) Спосіб супровідної імунотерапії на фоні про-  
меневої терапії хворих на рак грудної залози, що  
включає оцінку гематологічних та імунологічних  
показників організму з подальшим усуненням іму-

нних порушень за допомогою імунотропних препа-  
ратів, який **відрізняється** тим, що додатково ви-  
значають циркадні ритми клітин імунної системи,  
добові коливання екскреції мелатоніну, рівні імуно-  
глобулінів А, М, G, циркулюючих імунних комплек-  
сів та показники фагоцитарної активності нейтро-  
філів, а імунні порушення усувають поєднаним  
використанням препаратів "Циклоферон", "Поліо-  
ксидоній", "Мелатонін" за схемою: "Циклоферон"  
по 2мл 12,5% розчином внутрішньом'язово через  
добу - 10 ін'єкцій, "Поліоксидоній" по 6мг внутрі-  
шньом'язово один раз на чотири доби - 5 ін'єкцій,  
"Мелатонін" 6мг per os один раз на добу за 30хв до  
сну упродовж 24 діб.

Спосіб належить до медицини, а саме онколо-  
гії, імунології і може бути використаний при ком-  
плексному лікуванні хворих на рак грудної залози  
(РГЗ).

Одним із головних способів лікування хворих  
на РГЗ є променева терапія. З метою підвищення  
її ефективності розробляють все більш інтенсивні  
схеми лікування. Застосування інтенсивних схем  
призводить до розвитку виражених функціональ-  
них та кількісних порушень в імунній системі у ви-  
гляді аутоімунних, алергічних та інфекційних  
ускладнень. Виникнення ускладнень, у свою чергу,  
перешкоджає проведенню основного лікування в  
оптимальному режимі, знижуючи його ефектив-  
ність та погіршуючи якість життя пацієнтів. У зв'яз-  
ку з цим нині велику увагу приділяють стану імун-  
ної системи онкологічних хворих та використанню  
імунотерапії у процесі променевого лікування па-  
цієнтів.

Відомий спосіб супровідної імунотерапії хво-  
рих на аденокарциному ендометрію, в якому іму-  
нокорекцію проводять на фоні променевої терапії  
шляхом введення лікопиду та віферону. [М.В. Зин-  
ченко. Применение ликопида и виферона в про-  
цессе лучевого лечения больных аденокарцино-  
мой эндометрия // Вопр. онкологии. - 2006. - Т. 52,

№3. - С. 183-186.]. Застосована у способі схема  
лікування зменшує вираженість імунних порушень,  
зменшує частоту та важкість променевих усклад-  
нень, поліпшує якість життя.

Недоліком цього способу слід вважати те, що  
було обрано препарати з подібними механізмами  
дії, що дозволяло впливати лише на окремі показ-  
ники імунної системи. Спосіб також не дозволяє  
нормалізувати циркадні ритми імунокомпетентних  
клітин крові. Таким чином, не забезпечується про-  
ведення патогенетичне обґрунтованої імунотера-  
пії, що не дозволяє уникнути шкідливих побічних  
ефектів променевої терапії.

Відомий спосіб супровідної імунотерапії хво-  
рих на рак грудної залози, у якому імунокорекцію  
проводили препаратом мелатонін на фоні хемоте-  
рапії [Ташук І.В., Сенютович Р.В. Проведення нео-  
ад'ювантної хіміотерапії з мелатоніном у комплек-  
сному лікуванні місцево-поширеного раку  
молочної залози // Буковинський мед. вісник. -  
2006. - Т. 10, №4. - С. 179-182]. Застосування ме-  
латоніну підсилювало регресію пухлини, знижува-  
ло частоту побічних наслідків хемотерапії, покращу-  
вало показники імунного статусу та суб'єктивне  
перенесення курсу хемотерапії.

(13) U

(11) 37831

(19) UA

До недоліків цього способу треба віднести застосування мелатоніну у різний час доби, що негативно впливає на циркадну організацію імунної системи та не відновлює циркадні ритми імункомпетентних клітин крові. Тобто відомий спосіб не дозволяє проводити адекватну супровідну імунотерапію та значно знизити ризик виникнення ускладнень при хемотерапії.

Найближчим до способу, що заявляється, за технічною суттю та ефектом, який досягається, є спосіб супровідної імюнокоригуючої терапії онкологічного хворого, в якому нормалізацію імунних порушень здійснюють з урахуванням динаміки змін субпопуляцій лімфоцитів. В залежності від змін вимірюваної популяції лімфоцитів обирають імунотропні засоби для патогенетично обґрунтованої супровідної терапії. Так, наприклад, при зниженні кількості Т-хелперів (CD4+) та експресії рецепторів активації (HLA-DR) та відсутності експресії рецепторів активованих лімфоцитів (CD25+) за 5 діб до або на фоні післяопераційної променевої терапії призначають циклоферон внутрім'язово 12,5% розчином по 4мл через добу 10 ін'єкцій [Пат. №67935 UA МПК<sup>7</sup> А61К31/28, 001№33/53. Спосіб супровідної імюнокоригуючої терапії онкологічного хворого / Попівська Т.М., Прохач Н.Е., Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ. -3. № 2003065447; Заявл. 12.06.2003; Опубл. 15.07.2004].

Спосіб дозволяє контролювати функціональний стан імунної системи організму в динаміці за змінами лише субпопуляцій лімфоцитів і не враховує інших імюнологічних показників, таких як рівні імюноглобулінів А, М, G; циркулюючих імунних комплексів та фагоцитарної активності нейтрофілів. Це знижує ефективність даного способу, оскільки не враховує порушень імунного статусу організму у повному обсязі. Таким чином, не забезпечується об'єктивна оцінка стану імунної системи хворого і не проводиться адекватна супровідна імунотерапія. Крім того, відомий спосіб імунотерапії не нормалізує циркадні ритми імюнокомпетентних клітин крові, що також перешкоджає відновленню імунного статусу організму.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлене завдання створення способу супровідної імунотерапії при променевій терапії хворих на рак грудної залози, в якому поєднане використання обраних імунотропних препаратів за вказаною схемою відновлює в повному обсязі гематологічні та імюнологічні показники організму та нормалізує циркадні ритми імюнокомпетентних клітин, що приводить до реабілітації імунної системи організму і дозволяє знизити ризик виникнення ускладнень при променевій терапії.

Поставлене завдання вирішується таким чином, у відомому способі супровідної імунотерапії на фоні променевої терапії хворих на рак грудної залози, що включає оцінку гематологічних та імюнологічних показників організму з подальшим усуненням імунних порушень за допомогою імунотропних препаратів, згідно до корисної моделі, додатково визначають циркадні ритми клітин імунної системи, добові коливання екскреції мелатоніну, рівні імюноглобулінів А, М, G, циркулюючих

імунних комплексів та показники фагоцитарної активності нейтрофілів, а імунні порушення усувають поєднаним використанням препаратів "Циклоферон", "Поліоксидоній", "Мелатонін" за схемою: "Циклоферон" по 2мл 12,5% розчином внутрім'язово через добу - 10 ін'єкцій, "Поліоксидоній" по 6мг внутрім'язово один раз на чотири доби - 5 ін'єкцій, "Мелатонін" 6мг per os один раз на добу за 30хв до сну упродовж 24 діб.

Застосована схема лікування включає препарати з різними механізмами дії, які впливають на різні ланки імунітету, що підтверджується відновленням широкого спектру гематологічних та імюнологічних показників організму та нормалізацією циркадних ритмів імюнокомпетентних клітин. Все це забезпечує реабілітацію імунної системи організму та знижує ризик виникнення ускладнень при променевій терапії.

Спосіб здійснюється наступним чином. Перед початком курсу післяопераційної променевої терапії проводили дослідження показників імунного статусу хворих на рак грудної залози. Кількість загальних Т-лімфоцитів (CD3+), Т-цитотоксичних супресорів (CD8+), В-лімфоцитів (CD19+) визначали загальноприйнятим методом імюнофлюорисцентної мікроскопії з використанням панелі моноклональних антитіл (виробник - ООО "Сорбент", Москва)

Рівні імюноглобулінів А, М та G визначали відомим імюноферментним методом з використанням наборів моноспецифічних сироваток проти імюноглобулінів людини (виробник - підприємство по виробленню бакпрепаратів НДІЕМ ім. Н.Ф. Гамалєї РАМН). Фагоцитарну активність нейтрофілів визначали методом завершеного фагоцитозу у прямому візуальному тесті із застосуванням умовно-патогенного стафілокока (штам С-52). Оцінювали такі показники фагоцитарної активності: кількість фагоцитуючих нейтрофілів (ФН), фагоцитарне число (ФЧ), бактерицидну активність нейтрофілів (БАН), індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ). Лейкоцито-Т-клітинний індекс (ЛТІ) розраховували як відношення лейкоцитів периферичної крові до абсолютного вмісту Т-лімфоцитів.

Гематологічні показники вимірювали на автоматичному гематологічному аналізаторі М 2000 "SYSMEX" (Японія).

Рівень мелатоніну у сечі визначали флуориметричним методом на флуориметрі "БІАН-130" при довжині хвилі збудження 365нм та довжині хвилі емісії 470нм.

Після дослідження показників призначали курс дистанційної променевої терапії у режимі дрібного фракціонування на зони регіонарного метастазування до СОД 40-45Гр. На фоні променевої терапії проводили імунотерапію за схемою: "Циклоферон" по 2мл 12,5% розчином внутрім'язово через добу - 10 ін'єкцій, "Поліоксидоній" по 6мг внутрім'язово один раз на чотири доби - 5 ін'єкцій, "Мелатонін" 6мг per os один раз на добу за 30хв до сну упродовж 24 діб.

Після проведення лікування були знову досліджені імюнологічні та гематологічні показники організму хворого, а також рівні екскретованого мелатоніну.

При порівнянні імунологічних та гематологічних показників організму хворих на рак грудної залози до лікування та після проведення променевої і супровідної імунотерапії спостерігалось підвищення кількості еритроцитів та рівня гемоглобіну в периферичній крові. Аналіз показників імунного статусу показав, що після імунотерапії не відзначалося характерного для променевого лікування зменшення кількості загальних Т-лімфоцитів (CD3+), Т-цитотоксичних супресорів (CD8+), В-лімфоцитів (CD19+) та ЛТІ, а також зниження рівнів імуноглобулінів та показників фагоцитарної активності нейтрофілів (ФЧ та БАН). Не виявлено характерного для променевої терапії зменшення амплітуди коливань імунокомпетентних клітин та зсуву акрофаз циркадних ритмів. Відзначено підвищення рівня та нормалізацію ритму продукції ендогенного мелатоніну. Співвідношення денної та нічної екскреції мелатоніну відповідало величинам, характерним для здорових людей.

Нижче наведені приклади конкретної реалізації способу.

Приклад 1. Хвора Б.М.Ф., 1949р.н. Історія хвороби №57028. Діагноз: рак грудної залози T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>. Було проведено хірургічне лікування - радикальна мастектомія зліва, курс променевої терапії СОД - 40Гр. Перед початком променевої терапії прове-

дено дослідження субпопуляцій CD-лімфоцитів, рівнів імуноглобулінів А, М та G, циркулюючих імунокомплексів, фагоцитарної активності нейтрофілів, гематологічних показників та денної і нічної екскреції мелатоніну з сечею. На фоні променевої терапії згідно способу, що заявляється, проведена імунотерапія за наступною схемою: 2мл 12,5% розчину циклоферону внутрім'язово через день (10 ін'єкцій); 6мг поліоксідонію внутрім'язово один раз на чотири дні (5 ін'єкцій); 6мг мелатоніну per os один раз на добу за 30хв до сну упродовж 24д. Після проведення променевої та супровідної імунотерапії проведено визначення вищевказаних показників. У хворої спостерігалось підвищення кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну в периферичній крові. Не відмічалось характерних для променевої терапії зниження рівнів лейкоцитів та нейтрофілів, зменшення відносної кількості (CD3+), (CD8+), (CD19+), ЛТІ, рівнів імуноглобулінів А, М та G та фагоцитарної активності нейтрофілів (Таблиця 1). Також після супровідної терапії відзначалося відновлення рівня та ритму екскреції мелатоніну. Після лікування у хворої вища екскреція мелатоніну відмічалася у нічний час та зменшена у денний (див. Таблиця 2), що характерно для ритму продукції цього гормону у здорових людей.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика деяких гематологічних та імунологічних показників хворої Б.М.Ф. до та після проведення променевої і супровідної терапії

Показники	Еритро, X10 <sup>12</sup> /л	Гб, г/л	Лейк, x10 <sup>9</sup> /л	Нейтр, %	Лімф, %	CD3+, %	CD8+, %	CD19+, %	ЛТІ, у.о.	ЦИК, у.о.	Ig A, г/л	Ig G, г/л	Ig M, г/л	ФН, %	ФЧ, у.о.	БАН, у.о.	ІЗФ, у.о.
До лікування	4,26	132,0	4,7	60,4	33	63	24	5	5	27	2,06	13,1	0,88	88	4,1	38,7	0,85
Після лікування	4,77	137,0	4,15	65,4	25	68	26	6	6	44	1,74	12,6	1,08	88	3,76	39,7	0,87

Таблиця 2

Порівняльна характеристика екскреції мелатоніну (нмоль) у хворої Б.М.Ф. до та після проведення променевої і супровідної терапії

Екскреція мелатоніну (нмоль) до лікування			Екскреція мелатоніну (нмоль) після лікування		
денна	нічна	добова	денна	нічна	добова
30,4	11,4	41,8	16,8	36,9	53,7

У хворої були проаналізовані характеристики циркадного ритму клітин периферичної крові (лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів). Ритмічність коливань імунокомпетентних клітин характеризується мезором (середньодобовий рівень показника);

амплітудою (половина різниці між мінімумом і максимумом відповідної Cosinus функції); акрофазою (час максимуму від 00-00год як відображення функції) (дані наведені у Таблиці 3).

Таблиця 3

Циркадні характеристики (мезор, амплітуда, акрофаза) лейкоцитів, нейтрофілів та лімфоцитів хворої Б.М.Ф. до та після променевої та супровідної терапії

	Мезор	Амплітуда	Акрофаза, год:хв
	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$		
до лікування	4,61	0,78	15:00
після лікування	4,10	0,85	16:37
	Нейтрофіли, %		
до лікування	60,4	5,2	12:30
після лікування	65,4	4,5	13:18
	Лімфоцити, %		
до лікування	35,5	3,9	2:28
після лікування	26,7	3,3	00:00

Після променевої та супровідної терапії у хворої не відзначено значних змін амплітуди коливань досліджуваних клітин крові та акрофаз. Зміни показників знаходилися у межах міждобових коливань показників циркадних ритмів у здорових людей. Різниця акрофаз не перевищувала 2:30 год.

Після лікування променевих ускладнень не виявлено, стан хворої задовільний, скарг на погане самопочуття не було.

У прикладі 2 представлені результати лікування раку грудної залози у хворої К.Е.Д. без використання супровідної імунотерапії.

Приклад 2. Хвора К.Е.Д., 1935р.н. Історія хвороби №55035. Діагноз: рак грудної залози T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>. Було проведено хірургічне лікування - радикальна мастектомія справа, курс променевої терапії СОД - 40Гр. Перед початком та наприкінці променевої

терапії проведено дослідження імунологічних та гематологічних показників і денної та нічної екскреції мелатоніну з сечею. Проведене променеве лікування призводило до зниження кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну, лейкоцитів, відносної кількості лімфоцитів в периферичній крові. Аналіз імунологічних показників виявив зниження відносної кількості загальних Т-лімфоцитів (CD3+), В-лімфоцитів (CD19+), рівнів імуноглобулінів А та G, фагоцитарного числа та підвищення кількості Т-цитотоксичних супресорів (CD8+) та лейкоцито-Т-клітинного індексу (ЛТИ) у порівнянні з вихідними показниками (див. Таблицю 4). Після лікування відмічено зниження загальної екскреції мелатоніну з сечею, головним чином, за рахунок зниження нічної екскреції, порушується ритмічність екскреції гормону (див. Таблицю 5).

Таблиця 4

Порівняльна характеристика деяких гематологічних та імунологічних показників хворої К.Е.Д. до та після проведення променевої терапії

Показники	Еритр, $\times 10^{12}/\text{л}$	Нв, г/л	Лейк, $\times 10^9/\text{л}$	Нейтр, %	Лімф, %	CD3+, %	CD8+, %	CD19+, %	ЛТИ, у.о.	ЦИК, у.о.	Ig A, г/л	Ig G, г/л	Ig M, г/л	ФН, %	ФЧ, у.о.	БАН, у.о.	ІЗФ, у.о.
До лікування	3,85	117	5,2	58	28	58	39	14	6,5	47	1,98	10,94	0,97	92	5,5	36,7	0,89
Після лікування	3,05	106	3,95	69	20	50	43	6	10	52	1,17	6,36	0,97	92	4,5	35,7	0,84

Таблиця 5

Порівняльна характеристика екскреції мелатоніну (нмоль) у хворої К.Е.Д. до та після проведення променевої терапії

Екскреція мелатоніну (нмоль) до лікування			Екскреція мелатоніну (нмоль) після лікування		
денна	нічна	добова	денна	нічна	добова
18,6	23,2	41,8	23,0	15,8	38,8

Після променевої терапії у хворої К.Е.Д. спостерігалось порушення ритмів коливань клітин периферичної крові. Амплітуди загальних лейкоцитів і відносної кількості лімфоцитів зменшували-

ся вдвічі, акрофаза відносної кількості нейтрофілів зсувалася на 6:20год, а відносної кількості лімфоцитів на 6:37год (Таблиця 6).

Таблиця 6

Циркадні характеристики (мезор, амплітуда, акрофаза) лейкоцитів, нейтрофілів та лімфоцитів хворої К.Д.Е. до та після променевої терапії

	Мезор	Амплітуда	Акрофаза, год:хв
	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$		
до лікування	5,25	0,91	17:50
після лікування	3,80	0,45	16:00
	Нейтрофіли, %		
до лікування	57,3	5,7	13:26
після лікування	70,1	6,3	19:46
	Лімфоцити, %		
до лікування	29,1	3,0	23:09
після лікування	21,3	1,2	5:46

Після лікування у хворої спостерігалася анемія легкого ступеня важкості, гострий променевий дерматит, хвора скаржилася на слабкість, швидку втомлюваність та поганий сон.

Для доказу переваги способу імунотерапії, що заявляється, групу хворих на рак грудної залози (45 осіб) було проліковано відповідно до способу, що заявляється, а групу хворих (43 особи) лікували відповідно до способу-прототипу. Дані порівняльного аналізу способів імунотерапії наведено в Таблиці 7.

Таким чином, використання способу супровідної імунотерапії, що заявляється, дозволило значно знизити ризик виникнення ускладнень при променевій терапії, а таке ускладнення як анемія, усунути повністю.

Впровадження даного способу супровідної імунотерапії при променевому лікуванні хворих на рак грудної залози дозволить реабілітувати функції імунної системи, що забезпечить зниження ризику розвитку ускладнень променевої терапії та проводити повноцінний курс променевого лікування в оптимальному режимі у заплановані строки.

Таблиця 7

Види ускладнень при реалізації способу супровідної терапії при променевому лікуванні хворих на рак грудної залози

Вид ускладнення	Частість випадків (%)	
	Спосіб, що заявляється n=45	Спосіб - прототип n=43
1 Астеноневротичні порушення	15,1	23,3
2.Порушення формули сну	10,8	30,4
2.Нудота, блювання	29,8	54,2
3.Гострий променевий дерматит	41,5	60,2
4. Лейкопенія ( $<3,5 \times 10^9/\text{л}$ )	15,0	23,1
5. Анемія ( $\text{Hb} < 110 \text{ г/л}$ )	0	15,0