



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **68426** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/53 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 10602	(72) Винахідник(и): Сорочан Павло Павлович (UA), Сухіна Олена Миколаївна (UA), Прохач Наталія Едуардівна (UA), Громакова Ірина Андріївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 02.09.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.03.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.03.2012, Бюл.№ 6	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ. С.П. ГРИГОР'ЄВА АМН УКРАЇНИ", вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024 (UA)

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

(57) Реферат:

Спосіб супровідної імунотерапії при променевій терапії хворих на рак грудної залози включає корекцію імунних порушень за допомогою імунотропних препаратів. Додатково визначають рівні цитокінів сироватки крові, антизапального інтерлейкіну, прозапальних інтерлейкінів, фактора некрозу пухлин, інтерферону та показники якості життя. Імунні порушення усувають поєднанням використанням препаратів "Лікопід" і "Мелатонін" за схемою.

UA 68426 U

Корисна модель належить до медицини, а саме онкології, імунології, і може бути використана при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози (РГЗ).

Одним із головних методів лікування хворих на РГЗ є променева терапія (ПТ). З метою підвищення її ефективності розробляються все більш інтенсивні схеми лікування (ескалація дози, радіомодифікація). Застосування інтенсивних схем призводить до розвитку виражених функціональних та кількісних порушень в імунній системі, які проявляються аутоімунними, алергічними та інфекційними ускладненнями. Виникнення ускладнень, у свою чергу, перешкоджає проведенню основного лікування в оптимальному режимі, що безперечно, знижує його ефективність та погіршує якість життя пацієнтів. У зв'язку з цим на сучасному етапі велика увага приділяється стану імунної системи онкологічних хворих та використанню імунотерапії у процесі променевого лікування пацієнтів.

Відомий спосіб супровідної імунотерапії при ПТ хворих на аденокарциному ендометрію, в якому імунокорекцію проводять введенням лікопіду та віферону [1], що зменшує прояви імунних порушень, частоту та тяжкість променевих ускладнень.

Недоліком цього способу є те, що з призначенням імунокоригувальної терапії не враховувались індивідуальні особливості стану імунної системи онкологічних хворих, що не давало можливості виявити пацієнтів, у яких така терапія буде максимально ефективною або тих, у кого позитивний ефект буде обмежений або відсутній. Це значно зменшило ефективність запропонованої схеми лікування.

Найближчим до способу, що заявляється, за технічною суттю та ефектом, що досягається, є спосіб супровідної імунокоригувальної терапії, в якому нормалізацію імунних порушень онкологічного хворого здійснюють з урахуванням динаміки змін субпопуляцій лімфоцитів. Залежно від змін вимірюваної популяції лімфоцитів вибирають імунотропні засоби для патогенетично обґрунтованої супровідної терапії. Так, 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 ПТ призначають циклоферон, що дозволяє контролювати субпопуляційний склад лімфоцитів [2].

Недоліком способу є те, що він не передбачає попереднього визначення рівнів цитокінів та своєчасної корекції їх дисбалансу, що знижує ефективність імунотерапії.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлено задачу створити такий спосіб супровідної імунотерапії при ПТ хворих на РГЗ, в якому поєднане використання вибраних імунотропних препаратів за вказаною схемою при відповідних рівнях цитокінів та їх співвідношенні дозволяє поліпшити гематологічні, імунологічні показники організму, знизити ризик виникнення ускладнень від опромінення та поліпшити якість життя пацієнток.

Поставлена задача вирішується таким чином, у відомому способі супровідної імунотерапії при ПТ хворих на РГЗ, що включає корекцію імунних порушень за допомогою імунотропних препаратів, згідно з корисною моделлю, додатково визначають рівні цитокінів сироватки крові, інтерлейкіну 10 (ІЛ-10), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 2 (ІЛ-2), фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерферону γ (ІФ- γ) та показники якості життя, і якщо відношення цитокінів ІЛ-10 до ІЛ-6, ІЛ-2, ФНП- α , ІФ- γ відповідно до кожного, вище 1, при рівнях вищезазначених цитокінів вище 5 пг/мл, імунні порушення усувають поєднанням використанням препаратів "Лікопід", "Мелатонін" за схемою: 10 мг лікопіду per os через день упродовж 20 днів; 9 мг мелатоніну per os два рази на добу - 3 мг о 14 год. та 6 мг за 30 хв до нічного сну упродовж 24 днів.

Застосована схема супровідної імунотерапії при відношенні антизапального цитокіну ІЛ-10 до прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-2, ФНП- α , ІФ- γ вище 1, при рівнях вищезазначених цитокінів вище 5 пг/мл, відновлює гематологічні, імунологічні показники організму, покращує якість життя пацієнток і дозволяє знизити ризик виникнення ускладнень при променевій терапії.

Спосіб здійснюється таким чином. Перед початком курсу післяопераційної ПТ проводили дослідження показників імунного статусу хворих на рак грудної залози. Кількість загальних Т-лімфоцитів (CD3+), Т-цитотоксичних супресорів (CD8+), В-лімфоцитів CD 19+ визначали загальноприйнятим методом імунофлюорисцентної мікроскопії з використанням панелі моноклональних антитіл (виробник - ТОВ "Сорбент", Москва).

Рівні імуноглобулінів А, М та G визначали відомим імуноферментним методом із використанням наборів моноспецифічних сироваток проти імуноглобулінів людини (виробник - Государственное учреждение "Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва). Фагоцитарну активність нейтрофілів визначали методом завершеного фагоцитозу у прямому візуальному тесті з 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 (ЛТКІ) розраховували як відношення лейкоцитів периферичної крові до абсолютного вмісту Т-лімфоцитів.

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

5 Вміст ІЛ-10, ІЛ-6, ІЛ-2, ФНП- α , ІФ- γ в сироватці крові визначали з використанням наборів реагентів для імуноферментного аналізу (Росія, "Вектор-Бест").

10 Оцінку рівня якості життя (ЯЖ) у хворих на РГЗ проводили за допомогою опитувальника SF-36 [3, 4], який включає вісім шкал і дає можливість оцінити показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я. Показник кожної шкали варіює від 0 до 100. Більш висока оцінка в балах відображає більш високий рівень ЯЖ. Оцінка фізичного компонента здоров'я включала визначення показників фізичного функціонування (PF), ролевого функціонування, обумовленого фізичним станом (RP), інтенсивності болю (BP) та загального стану здоров'я на даний момент (GH). Оцінка психологічного компонента здоров'я включала визначення показників життєвої активності (VT), соціального функціонування (SF), ролевого функціонування, обумовленого емоційним станом (RE), та психічне здоров'я (MH).

15 Після дослідження гематологічних, імунологічних показників, визначення рівнів цитокінів та розрахунку відношення антизапального цитокіну ІЛ-10 до прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-2, ФНП- α , ІФ- γ відповідно до кожного та оцінки якості життя призначали курс дистанційної променевої терапії у режимі дробного фракціонування на зони регіонарного метастазування до СОД 40-45 Гр. На фоні променевої терапії проводили імунотерапію за схемою: лікопід по 10 мг пер ос через день упродовж 20 днів; мелатонін по 9 мг мелатоніну пер ос два рази на добу - 3 мг о 14 год. та 6 мг за 30 хв до нічного сну впродовж 24 днів.

20 Після проведення лікування були знову досліджені гематологічні та імунні показники організму хворого, а також показники якості життя.

25 Нижче наведені приклади конкретної реалізації способу.

Приклад 1. Хвора К.П., 1949 р.н. Історія хвороби № 72227, перебувала на лікуванні у клініці ДУ "Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України" з 22.02.2010 р. по 20.04.2010 р. з діагнозом: рак грудної залози T2N1M0. Хворій проведено хірургічне лікування (радикальна мастектомія справа) та курс променевої терапії СОД - 40 Гр. Згідно зі способом, що заявляється, у хворій визначали рівні цитокінів сироватки крові. Рівень ІЛ-10 дорівнював 8,1 пг/мл, ІЛ-6-7,1 пг/мл, ІЛ-2-7,3 пг/мл, ФНП- α - 7,6 пг/мл, ІФ- γ - 5,3 пг/мл. Рівні цитокінів у сироватці крові хворой вищі 5 пг/мл, а співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 (8,1/7,1=1,14); ІЛ-10/ ІЛ-2 (8,1/7,3=1,11), ІЛ-10/ ФНП- α (8,1/7,6=1,07) ІЛ-10/ ІФ- γ (8,1/5,3=1,52) були вище 1. Хворій при ПТ проведена супровідна імунотерапія з використанням препаратів "Лікопід" (10 мг пер ос через день упродовж 20 днів) та "Мелатонін" (9 мг пер ос два рази на добу: 3 мг о 14 год. та 6 мг за 30 хв. до нічного сну упродовж 24 днів).

30 Для підтвердження ефективності заявленого способу супровідного лікування до та після проведення променевої терапії у хворой оцінювали гематологічні, імунні показники (субпопуляції CD-лімфоцитів, рівні імуноглобулінів А, М та G, рівні циркулюючих імунокомплексів (ЦІТ), фагоцитарну активність нейтрофілів, рівні цитокінів) та показники рівня ЯЖ.

40 Після супровідної імунотерапії при ПТ у хворой встановлено підвищення кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну в периферичній крові. Не відмічалось характерних для променевої терапії зниження рівнів лейкоцитів та нейтрофілів, зменшення відносної кількості (CD3+), (CD8+), (CD 19+), рівнів імуноглобулінів А, М та G та фагоцитарної активності нейтрофілів (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика деяких гематологічних та імунологічних показників хворой до та після проведення променевої і супровідної терапії

Показник	Еритр., $\times 10^{12}/л$	Hb, г/л	Лейк., $\times 10^9/л$	Нейтр., %	Лімф., %	CD3+, %	CD8+, %	CD19 +, %	ЛТКІ, у.о.	ЦІК, у.о.	Ig A, г/л	Ig G, г/л	Ig M, г/л	Ф.Н., %	Ф.Ч., у.о.	БАН, у.о.	ІЗФ, у.о.
До лікування	4,1	124	5,0	61,5	28	52	27	9	7	28	1,19	9,87	0,51	84	3,2	37,6	0,88
Після лікування	4,6	140	4,9	53,7	41	57	30	6	4,4	68	1,81	11,1	0,82	88	3,0	30,4	0,84

Лейкоцито-Т-клітинний індекс залишався у межах норми. Відзначено покращення показників фізичного та психологічного компонентів здоров'я (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика показників якості життя хворої до та після проведення супровідної імунотерапії при променевої терапії

Етап обстеження	Показник якості життя, бал				
	PF	BP	GH	VT	MH
До лікування	35	10	65	40	60
Після лікування	70	41	82	70	80

У хворої, в якій відношення антизапального цитокіну ІЛ-10 до кожного окремо з прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-2, ФНП-, ІФ-γ було вище 1, а рівні зазначених цитокінів вище 5 пг/мл, після променевої та супровідної терапії покращувалися показники фізичного функціонування (PF), інтенсивності болю (BP), загального стану здоров'я на даний момент (GH), життєвої активності (VT) та психічного здоров'я (MH).

У хворої також знижувалися прояви втоми, були відсутні прояви нудоти та блювання, спостерігалось покращення сну.

Приклад 2. Хвора, К.А. 1949 р.н. Історія хвороби № 72182 перебувала на лікуванні у клініці ДУ "Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України" з 15.02.2010 р. по 13.04.2010 р. з діагнозом: рак грудної залози T2N2M0. Хворій проведено хірургічне лікування (радикальна мастектомія зліва) та курс променевої терапії СОД - 40 Гр. Згідно зі способом, що заявляється, у хворої до проведення променевого лікування визначили рівні цитокінів сироватки крові. Рівень ІЛ-10 дорівнював 7,9 пг/мл, ІЛ-6-10,4 пг/мл, ІЛ-2-5,1 пг/мл, ІЛ-2-11,4 пг/мл, ФНП-α - 11,4 пг/мл, ІФ-γ - 7,2 пг/мл. Рівні цитокінів у сироватці крові хворої вищі 5 пг/мл, а співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 (7,9/10,4=0,76); ІЛ-10/ ФНП-α (7,9/11,4=0,69) були нижче 1.

Хворій під час променевої терапії проведена супровідна імунотерапія з використанням препаратів "Лікопід" (10 мг per os через день упродовж 20 днів) та "Мелатонін" (9 мг per os два рази на добу: 3 мг о 14-й годині та 6 мг за 30 хв. до нічного сну упродовж 24 днів).

Для оцінки ефективності заявленого способу супровідного лікування до та після проведення ПТ у хворої оцінювали гематологічні та імунні показники. Перед початком променевої терапії проведено дослідження субпопуляцій CD-лімфоцитів, рівнів імуноглобулінів А, М та G, ЦІК, фагоцитарної активності нейтрофілів, гематологічних показників, рівнів цитокінів та показників якості життя. Визначено, що після проведення променевої та супровідної імунотерапії у хворої спостерігалось підвищення кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну в периферичній крові, але відзначалося зменшення відносної кількості лімфоцитів і відносної кількості (CD3+) та значне збільшення ЛТКІ (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика деяких гематологічних та імунологічних показників хворої до та після проведення променевої і супровідної терапії

Показник	Еритр., ×10 ¹² /л	Нб, г/л	Лейк., ×10 ⁹ /л	Нейтр., %	Лімф., %	CD3+, %	CD8+, %	CD19+, %	ЛТКІ, у.о.	ЦІК, 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	3,9	123,0	6,8	60,0	28	66	21	11	5,2	46	1,8	12,1	0,62	86	4,1	42,2	0,85
Після лікування	4,6	134	7,4	75,1	15,2	58	35	13	12,3	131	1,9	10,4	0,74	88	3,6	32,3	0,92

Крім того після променевої та супровідної терапії у хворої знизилась ЯЖ за показниками фізичного та психологічного компонентів здоров'я (табл. 4).

Таблиця 4

Характеристика показників якості життя у хворі до та після проведення променевої і супровідної терапії

Етап обстеження	Показник якості життя, бал					
	PF	GH	VT	SF	RE	MH
До лікування	40	45	40	50	67	80
Після лікування	30	35	30	25	0	70

Згідно з даними таблиці, у хворі, в якій рівні цитокінів до проведення променевої і супровідної терапії були вищими 5 пг/мл і відношення ІЛ-10/ ІЛ-2 та ІЛ-10/ ІЛ-6 - нижче 1, погіршились показники фізичного функціонування (PF), загального стану здоров'я на даний момент (GH), життєвої активності (VT), соціального функціонування (SF), рольового функціонування обумовленого емоційним станом (RE) та психічного здоров'я (MH), тобто у даному прикладі не було досягнуто позитивного ефекту від застосуванні даної схеми супровідного лікування.

Таким чином, застосування супровідної імунотерапії при променевої терапії хворих на РГЗ найбільш ефективна в групі хворих, де співвідношення антизапального інтерлейкіну до прозапальних інтерлейкінів вище.

Для доведення переваги способу супровідної імунотерапії при ПТ хворих на РГЗ, що заявляється, було досліджено дві групи хворих: 40 осіб, які отримали імунотерапію при променевої терапії та 40 осіб, пролікованих відповідно до прототипу, результати яких систематизовано за видами ускладнень ПТ (табл. 5).

Таблиця 5

Види ускладнень у процесі променевого і супровідного лікування хворих на рак грудної залози

Вид ускладнення	Частота випадків, %	
	спосіб, що заявляється n=40	спосіб - прототип n=40
Втома	12,1	20,5
Порушення сну	9,0	30,4
Нудота, блювання	20,8	54,2
Зниження апетиту	6,1	12,6
Лейкопенія ($<3,5 \times 10^9/\text{л}$)	10,9	23,1
Анемія ($\text{Hb} < 110 \text{ г/л}$)	0	15,0

Таким чином, спосіб супровідної імунотерапії при променевому лікуванні хворих на рак грудної залози, що заявляється, дозволяє знизити:

- частоту проявів втоми на 40 %;
- порушення сну втричі;
- прояви нудоти та блювання у 2,5 рази порівняно з прототипом;
- частоту лейкопеній удвічі;
- частоту анемії на 100 %.

Джерела інформації:

1. Зінченко М.В. Применение ликопада и виферона в процессе лучевого лечения больных аденокарциномой эндометрия // Вопросы онкологии. - 2006. - Т. 52. - № 3. - С. 183-186.

2. Пат. № 67935 UA, МПК 7A61K31/28, G01N33/53. Спосіб супровідної імунотерапевтичної терапії онкологічного хворого / Поповська Т.М. (UA), Прохач Н.Е. (UA); заявник і патентовласник Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ. - № 2003065447; заявл. 12.06.2003; опубл. 15.07.2004, Бюл. № 7.

3. Newnham E.A. Evaluating the clinical significance of responses by psychiatric inpatients to the mental health subscales of the SF-36. / E.A. Newnham, K.E. Harwood, A.C. Page // J. Affect. Disord. - 2007. - Vol. 98, № 1-2. - P. 91-97.

4. Mosconi P. Quality of life in breast and colon cancer long-term survivors: an assessment with the EORTC QLQ-C30 and SF-36 questionnaires / P. Mosconi, G. Apolone, S. Barni et al. // Tumori. - 2002. - Vol. 88, № 2. - P. 110-116.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб супровідної імунотерапії при променевої терапії хворих на рак грудної залози, що включає корекцію імунних порушень за допомогою імунотропних препаратів, який **відрізняється** тим, що додатково визначають рівні цитокінів сироватки крові, антизапального інтерлейкіну 10 (ІЛ-10), прозапальних інтерлейкінів ІЛ-6, ІЛ-2, фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерферону γ (ІФ- γ), та показники якості життя і, якщо відношення ІЛ-10 до ІЛ-6, ІЛ-2, ФНП- α , ІФ- γ відповідно до кожного, вище 1, при рівнях зазначених цитокінів вище 5 пг/мл, імунні
- 10 порушення усувають поєднаним використанням препаратів "Лікопід" і "Мелатонін" за схемою: 10 мг лікопиду per os через день упродовж 20 днів; 9 мг мелатоніну per os два рази на добу - 3 мг о 14-й годині та 6 мг за 30 хв. до нічного сну впродовж 24 днів.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601