



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014101476/15, 17.01.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.01.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.01.2014

(45) Опубликовано: 10.03.2015 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: СА2634887 А1, 28.06.2007 (см. прод.)

Адрес для переписки:

443080, г. Самара, ул. Антонова-Овсеенко, 10, кв.
10, Протасову Андрею Дмитриевичу

(72) Автор(ы):

Протасов Андрей Дмитриевич (RU),
Жестков Александр Викторович (RU),
Костинов Михаил Петрович (RU),
Золотарев Павел Николаевич (RU),
Тезиков Юрий Владимирович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Протасов Андрей Дмитриевич (RU),
Жестков Александр Викторович (RU),
Костинов Михаил Петрович (RU),
Золотарев Павел Николаевич (RU),
Тезиков Юрий Владимирович (RU)

**(54) СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ К АНТИГЕНАМ
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ЛЕГКИХ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к клинической иммунологии и аллергологии, пульмонологии, и может быть использовано для формирования иммунологической памяти к антигенам Streptococcus pneumoniae у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Изобретение осуществляется путем однократной

вакцинации больных ХОБЛ, находящихся вне обострения заболевания, против пневмококковой инфекции препаратом «Превенар-13». Способ безопасен для больных ХОБЛ, доступен для учреждений здравоохранения, повышает эффективность лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

(56) (продолжение):

PREVNAR 13, Patient Information, Tear Pad. Найдено в интернет, онлайн, найдено 08.10.2014 на https://s3.amazonaws.com/pfizerpro.com/fixtures/prevnar13-adult/docs/Informational_Tear_Pad.pdf, Март 2012 А. Д. ПРОТАСОВ. Вакцинация против пневмококковой инфекции больных с хронической бронхолегочной патологией (Обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2, том 6, 2013. С. 60-65 В.И. ТРОФИМОВ, В.Н. МАРЧЕНКО. Профилактика обострений ХОБЛ, вызванных вирусной инфекцией. Болезни дыхательных путей. РМЖ. Т. 17, N 18, 2009, РР. 1-2 У. БОЙД. Основы иммунологии. Издательство «Мир», Москва, 1969, С. 526-527



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2014101476/15, 17.01.2014

(24) Effective date for property rights:
17.01.2014

Priority:

(22) Date of filing: 17.01.2014

(45) Date of publication: 10.03.2015 Bull. № 7

Mail address:

443080, g.Samara, ul. Antonova-Ovseenko, 10, kv.
10, Protasovu Andreju Dmitrievichu

(72) Inventor(s):

**Protasov Andrej Dmitrievich (RU),
Zhestkov Aleksandr Viktorovich (RU),
Kostinov Mikhail Petrovich (RU),
Zolotarev Pavel Nikolaevich (RU),
Tezиков Jurij Vladimirovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Protasov Andrej Dmitrievich (RU),
Zhestkov Aleksandr Viktorovich (RU),
Kostinov Mikhail Petrovich (RU),
Zolotarev Pavel Nikolaevich (RU),
Tezиков Jurij Vladimirovich (RU)**

(54) METHOD FOR FORMING IMMUNOLOGICAL MEMORY TO STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE ANTIGENS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention is implemented by single vaccination of the non-acute COPD patients against pneumococcal disease with the preparation Prevenar-13.

EFFECT: method is sage for the COPD patients; it is available for health care facilities, increases the clinical effectiveness in the patients suffering chronic obstructive pulmonary disease.

R U 2 5 4 4 1 6 8 C 1

R U 2 5 4 4 1 6 8 C 1

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека. ХОБЛ наносит значительный экономический ущерб, связанный с временной и стойкой утратой трудоспособности самой активной части населения [Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких.

5 Монография. М.: Издательский дом "Атмосфера", 2008. - 568 с.].

Основное место в развитии инфекционных обострений ХОБЛ занимают бактериальные возбудители, которые выделяются из мокроты у 40-50% пациентов с признаками обострения. Ключевое положение среди бактериальных возбудителей ХОБЛ занимают *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [Синопальников А.И.

10 Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких: современные подходы к диагностике и терапии / А.И. Синопальников, А.Г. Романовских // Справочник поликлинического врача. - 2007. - №11. - С.46-57].

Обострения ХОБЛ являются основной причиной обращения больных за медицинской помощью. По современным представлениям, до 75-80% обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу [Синопальников А.И. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких: современные подходы к диагностике и терапии / А.И. Синопальников, А.Г. Романовских // Справочник поликлинического врача. - 2007. - №11. - С.46-57].

Обострение ХОБЛ связано с действием определенных инфекционных агентов, основными из которых являются вирус гриппа, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* тип b, *M. catarrhalis*. Обычно в течение года больной ХОБЛ переносит от одного до четырех и более обострений. Каждое очередное обострение у пациентов с ХОБЛ приводит к более быстрому прогрессированию болезни и снижению качества жизни, увеличивает затраты на лечение [Ландышев Ю.С. Фармакоэкономическая оценка эффективности антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких / Ю.С. Ландышев, М.В. Бабич // Пульмонология. - 2010. - №3. - С.97-101]. Тяжелое обострение может явиться причиной смерти больных с ХОБЛ вследствие развития острой дыхательной недостаточности.

В связи с вышесказанным для пациентов с ХОБЛ чрезвычайно важным является вакцинопрофилактика респираторных инфекций, в том числе пневмококковой. Традиционно, в нашей стране у пациентов с ХОБЛ для профилактики пневмококковой инфекции использовалась 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина «Пневмо-23», а в последнее время стал доступен препарат «Превенар-13».

Вакцина «Пневмо-23» (Санофи Пастер, Франция) состоит из очищенных капсульных полисахаридных антигенов пневмококков 23 серотипов. При создании этой вакцины каждый полисахарид был экстрагирован отдельно и включен в конечный продукт. В каждой дозе вакцины содержится по 25 мкг полисахаридного антигена *S. pneumoniae* каждого из 23 серотипов (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9V, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), консервант - фенол до 1,25 мг, изотонический буферный раствор до 0,5 мл [World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2008; 83:373-384].

Вакцина «Превенар-13» («Пфайзер», США) представляет собой капсульные полисахариды 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6A, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19A, 19F, 23F), индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминии фосфате. В состав вакцины входит по 2,2 мкг полисахаридов всех перечисленных серотипов, за исключением полисахарида серотипа 6В, количество которого составляет 4,4 мкг. Указанные полисахариды конъюгированы с ~32 мкг белка-носителя CRM₁₉₇. Вспомогательные вещества: алюминия фосфат - 0,5

мг, натрия хлорид - 4,25 мг, янтарная кислота - 0,295 мг, Полисорбат 80-0,1 мг, вода для инъекций - до 0,5 мл. Антигенный состав вакцины «Превенар-13» актуален на территории Российской Федерации [WHO position paper on pneumococcal vaccines. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2012; 14:129-144. www.who.int; Сидоренко С.В., Савинова Т.А.

5 Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и перспективы антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения антибактериальной резистентности. *Антибиотики и химиотер.* 2011; 56 (5-6):11-18].

10 Принципиальным отличием вакцины «Превенар-13» от препарата «Пневмо-23» является ее конъюгированный характер. Технология конъюгирования полисахарида с дифтерийным белком CRM₁₉₇ обеспечивает принципиально иной механизм действия такой вакцины. Механизм действия 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины направлен на активацию В-лимфоцитов с последующим образованием плазматических клеток и синтезом специфических антител.

15 Конъюгированная пневмококковая вакцина «Превенар-13», помимо активации В-лимфоцитов и синтеза специфических антител, также способствует активации Т-лимфоцитов с возможным формированием иммунологической памяти [Weinberger B. *Biology of immune responses to vaccines in elderly persons* / B. Weinberger, D. Herndler-Brandstetter, A. Schwanninger et al. // *Clin. Infect. Dis.* - 2008. - 46:1078-1084].

20 Задача, решаемая изобретением, заключается в формировании иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ за счет использования конъюгированной пневмококковой вакцины «Превенар-13», что обеспечит длительную защиту, возможно, без необходимости ревакцинаций. Данная возможность особенно актуальна для пациентов с терминальными стадиями ХОБЛ, готовящихся к
25 трансплантации легких. Указанный технический результат достигается тем, что в способе формирования иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ предусматривается проведение однократной вакцинации данной категории больных, находящихся в периоде ремиссии, против пневмококковой инфекции препаратом «Превенар-13». Данное вмешательство обеспечит синтез антител и
30 формирование длительно существующих Т-клеток памяти к 13 серотипам пневмококка. В случае необходимости в последующем защиту можно расширить до 23 серотипов, используя вакцину «Пневмо-23».

35 Способ формирования иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ осуществляется следующим образом. Больным ХОБЛ, находящимся в состоянии ремиссии, проводится вакцинация против пневмококковой инфекции препаратом «Превенар-13» путем внутримышечного ее введения в дельтовидную мышцу плеча (Регистрационный номер ЛП-000798).

40 Для оценки эффективности предлагаемого способа формирования иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ использовался CD45-тест. Сущность данного теста заключается в том, что в качестве маркера степени и валентности специфической сенсибилизации используют отношение стимулированной и спонтанной интенсивности флюоресценции (ИФ) меченых ФИТЦ CD45+ - лейкоцитов. Спонтанную ИФ определяют после инкубации цельной гепаринизированной крови с раствором Хенкса, стимулированную ИФ определяют после инкубации крови с
45 исследуемыми вакцинами. Данный показатель исследовался исходно до вакцинации, а также через 12 месяцев после иммунизации [Васнева Ж.П. *Лекарственная непереносимость: Монография.* - Самара. - 2006. - 160 с.].

Анализ эффективности предлагаемого способа формирования иммунологической

памяти к антигенам *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ проведен по результатам ведения 30 больных ХОБЛ. 15 пациентов с ХОБЛ были вакцинированы против пневмококковой инфекции препаратом «Превенар-13», а 15 человек получили вакцину «Пневмо-23». У всех испытуемых с использованием CD45-теста определяли значение коэффициента 5 сенсibilизации исходно, а также через 12 месяцев после вакцинации. Значимым свидетельствующим о наличии клеток памяти является значение коэффициента сенсibilизации 0,2 и выше [Васнева Ж.П. Лекарственная непереносимость: Монография. - Самара. - 2006. - 160 с.].

Пациенты с ХОБЛ из группы вакцинированных «Пневмо-23» исходно (до вакцинации) 10 имели значения коэффициента сенсibilизации 0 и 0,08, при инкубации с препаратами «Пневмо-23» и «Превенар-13», соответственно. Это свидетельствует об исходном отсутствии иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae* у испытуемых. Через 12 месяцев в данной группе коэффициент сенсibilизации составил 0,16 при инкубации 15 крови с вакциной «Пневмо-23», и 0,076 при инкубации крови с вакциной «Превенар-13», что свидетельствует об отсутствии формирования клеток памяти у пациентов с ХОБЛ при вакцинации с использованием 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины «Пневмо-23».

Пациенты с ХОБЛ из группы вакцинированных «Превенар-13» исходно (до 20 вакцинации) имели значения коэффициента сенсibilизации 0 и 0,06, при инкубации с препаратами «Пневмо-23» и «Превенар-13», соответственно, что свидетельствует об исходном отсутствии иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae* у испытуемых. Через 12 месяцев в данной группе коэффициент сенсibilизации составил 0,15 при инкубации крови с вакциной «Пневмо-23», и 0,426 при инкубации крови с 25 вакциной «Превенар-13». Это свидетельствует о формировании иммунологической памяти у пациентов с ХОБЛ при вакцинации с использованием 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины «Превенар-13».

К 12 мес. после вакцинации выявленное повышение коэффициента сенсibilизации в группе пациентов с ХОБЛ, вакцинированных конъюгированной 13-валентной пневмококковой вакциной «Превенар-13», имеет достоверную значимость.

30 Таким образом, вакцинация пациентов с ХОБЛ против пневмококковой инфекции с использованием 13-валентной конъюгированной вакцины «Превенар-13» приводит к формированию клеток иммунологической памяти, способных к длительному, возможно, пожизненному существованию. Преимуществом метода является выраженная 35 длительная защита пациентов с ХОБЛ против пневмококковой инфекции, возможно, без необходимости последующих ревакцинаций. Данный эффект не наблюдается при введении вакцины «Пневмо-23». Значимых местных или общих реакций при использовании данного метода формирования иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ отмечено не было. Способ безопасен, доступен для современных медицинских учреждений.

40 На дату подачи заявки заявители не обнаружили способа формирования иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ с заявленной совокупностью признаков, в результате чего делаем вывод о соответствии заявляемого технического решения критерию изобретения «новизна».

По результатам анализа совокупность признаков заявляемого способа обеспечивает 45 ему новые свойства в виде повышения эффективности ведения больных с ХОБЛ, то есть, по мнению заявителей, обеспечивает соответствие заявляемого способа критерию «изобретательский уровень».

Критерий изобретения «промышленная применимость» подтверждается тем, что

заявляемый способ формирования иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ может быть успешно массово применен.

Формула изобретения

5 Способ формирования иммунологической памяти к антигенам *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, включающий однократную вакцинацию больных ХОБЛ, находящихся вне обострения заболевания, против пневмококковой инфекции препаратом «Превенар-13».

10

15

20

25

30

35

40

45