

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 122767

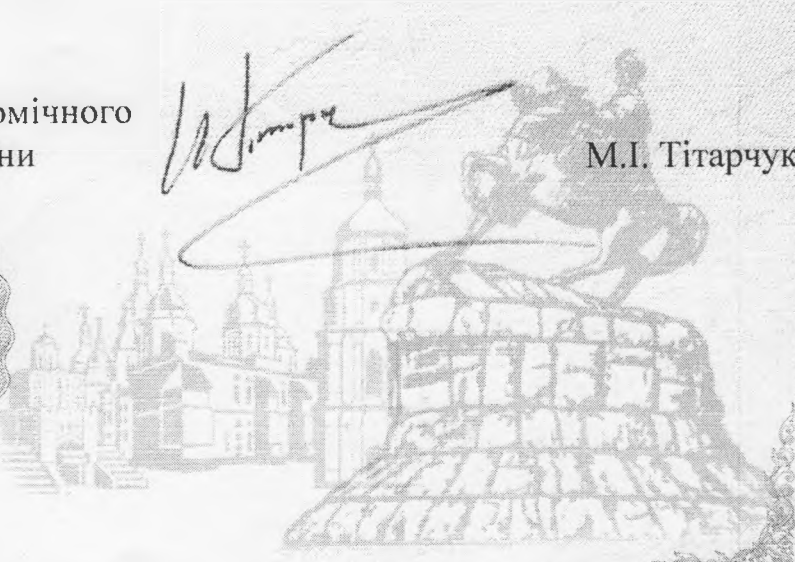
СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ В-
ЛІМФОЦИТІВ У ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 25.01.2018.

Заступник міністра економічного розвитку і торгівлі України

М.І. Тітарчук





МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA (11) 122767 (13) U
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 07777	(72) Винахідник(и): Сорочан Павло Павлович (UA), Прохач Наталія Едуардівна (UA), Радзішевська Євгенія Борисівна (UA), Громакова Ірина Андріївна (UA), Харченко Юлія Володимирівна (UA), Кузьменко Олена Вікторівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 24.07.2017	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.01.2018	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.01.2018, Бюл.№ 2	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ. С.П. ГРИГОР'ЄВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ В-ЛІМФОЦИТІВ У ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку дефіциту В-лімфоцитів у хворих на рак тіла матки включає визначення абсолютної кількості лімфоцитів (Л). До лікування додатково визначають абсолютну кількість нейтрофілів (Н) та співвідношення Н/Л, рівні кортизолу (К), добової екскреції мелатоніну (М), глюкози (Гл), С-реактивного білка (СРБ); високочастотну (HF) і низькочастотну (LF) складові спектра сигналу вегетативних впливів на серцевий ритм та їх співвідношення (LF/HF), за якими обчислюють ступінь дефіциту В-лімфоцитів (СД_В) за формулою:
$$СД_В = -0,010500 + 0,10002Л - 0,010265Н + 0,010670(Н/Л) - 0,000484К + 0,000107М + 0,003824Гл + 0,000301СРБ - 0,008413(LF/HF),$$

де -0,010500 - константа;
0,10000; 0,010265; 0,010670; 0,000484; 0,000107; 0,003824; 0,000301; 0,008413 - коефіцієнти, та прогнозують розвиток ступеня дефіциту В-лімфоцитів за значенням СД_В: якщо $0,01 \leq СД_В \leq 0,06$ - помірний ступінь дефіциту В-лімфоцитів; $СД_В < 0,01$ - виражений ступінь дефіциту В-лімфоцитів.

UA 122767 U

(19) UA

(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

(21) Номер заявки: u 2017 07777

(22) Дата подання заявки: 24.07.2017

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.01.2018

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 25.01.2018, Бюл. № 2

(72) Винахідники:
Сорочан Павло Павлович, UA,
Прохач Наталія Едуардівна, UA,
Радзішевська Євгенія Борисівна, UA,
Громакова Ірина Андріївна, UA,
Харченко Юлія Володимирівна, UA,
Кузьменко Олена Вікторівна, UA(73) Власник:
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
"ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ
РАДІОЛОГІЇ ІМ. С.П.
ГРИГОР'ЄВА НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ",
вул. Пушкінська, 82, м. Харків,
61024, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ В-ЛІМФОЦИТІВ У ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб прогнозування розвитку дефіциту В-лімфоцитів у хворих на рак тіла матки, що включає визначення абсолютної кількості лімфоцитів (Л), який відрізняється тим, що до лікування додатково визначають абсолютну кількість нейтрофілів (Н) та співвідношення Н/Л, рівні кортизолу (К), добової екскреції мелатоніну (М), глюкози (Гл), С-реактивного білка (СРБ); високочастотну (HF) і низькочастотну (LF) складові спектра сигналу вегетативних впливів на серцевий ритм та їх співвідношення (LF/HF), за якими обчислюють ступінь дефіциту В-лімфоцитів (СД_В) за формулою:

$$СД_В = -0,010500 + 0,10002Л - 0,010265Н + 0,010670(Н/Л) - 0,000484К + 0,000107М + 0,003824Гл + 0,000301СРБ - 0,008413(LF/HF),$$

де

-0,010500 - константа;

0,01000; 0,010265; 0,010670; 0,000484; 0,000107; 0,003824; 0,000301; 0,008413 - коефіцієнти,

та прогнозують розвиток ступеня дефіциту В-лімфоцитів за значенням СД_В: якщо $0,01 \leq СД_В \leq 0,06$ - помірний ступінь дефіциту В-лімфоцитів; $СД_В < 0,01$ - виражений ступінь дефіциту В-лімфоцитів.

(11) 122767

Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Оригіналом цього документа є електронний документ з відповідними реквізитами, у тому числі з накладеним електронним цифровим підписом уповноваженої особи Міністерства економічного розвитку і торгівлі України та сформованою позначкою часу.

Ідентифікатор електронного документа 1470190118.

Для отримання оригіналу документа необхідно:

1. Зайти до ІДС «Стан діловодства за заявками на винаходи та корисні моделі», яка розташована на сторінці <http://base.uipv.org/searchInvStat/>.
2. Виконати пошук за номером заявки.
3. У розділі «Документи Укрпатенту» поруч з реєстраційним номером документа натиснути кнопку «Завантажити оригінал» та ввести ідентифікатор електронного документа.

Ідентичний за документарною інформацією та реквізитами паперовий примірник цього документа містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Уповноважена особа Укрпатенту



І.Є. Матусевич

25.01.2018

Корисна модель належить до медицини, а саме онкології, і може бути використана для прогнозування розвитку дефіциту В-лімфоцитів після курсу комплексного лікування хворих на рак тіла матки.

5 Проведення протипухлинного лікування призводить до виснаження популяції лімфоцитів, особливо клітин гуморальної ланки імунітету, В-лімфоцитів, які мають більшу радіочутливість. Найчутливішими до дії опромінення є В-клітини пам'яті (довготривалий клон В-клітин), який забезпечує швидку імунну відповідь і продукцію великої кількості імуноглобулінів при повторному введенні мікробних антигенів [1]. Втрата надбаного імунітету за дії радіації спричиняє збільшення чутливості організму до інфекційних захворювань, розвиток яких
10 призводить до переривання протипухлинного лікування та суттєвого збільшення реабілітаційного періоду. До теперішнього часу не відомі способи прогнозування розвитку дефіциту клітин гуморальної ланки імунітету, В-лімфоцитів, особливо за дії радіації. Найбільш поширеними є способи прогнозування розвитку дефіциту CD4+Т-лімфоцитів.

15 Відомий спосіб прогнозування зниження CD4+Т-лімфоцитів при виснаженні Т-клітин поліклональними антитимоцитарними глобулінами при трансплантації нирки, де предиктором CD4+Т-клітинної лімфопенії була кількість Т-рецепторних ексцизійних кілець (ТРЕК). Хворі з величиною ТРЕК ≤ 250 на 150 000 CD3⁺-Т-клітин мали CD4+Т-клітинну лімфопенію через 1 та 2 роки після трансплантації. Хворі з більшими величинами ТРЕК перед трансплантацією мали нижчий ризик розвитку онкологічних та інфекційних захворювань. Спосіб потребує використання дорогого обладнання для виявлення ТРЕК за допомогою полімеразної реакції та не дозволяє прогнозувати розвиток дефіциту В-клітин [2].

20 Відомий також спосіб прогнозування зниження CD4+Т-клітин у ВІЛ-інфікованих, де передбачення кількості CD4+Т-лімфоцитів базувалося на оцінці загальної кількості лейкоцитів та абсолютної кількості лімфоцитів із залученням теорії множин. Цей спосіб також не прогнозує розвиток дефіциту В-лімфоцитів [3].

25 Найближчим аналогом є спосіб прогнозування розвитку вираженої лімфопенії у онкологічних хворих, яким проводили променеву терапію на ділянку таза. Предикторами вираженої лімфопенії, що розвинулась у хворих після променевого лікування, були абсолютна кількість лімфоцитів до лікування та доза опромінення кісткового мозку таза ≥ 40 Гр [4]. Проте даний спосіб не дозволяє прогнозувати розвиток дефіциту В-клітин та не враховує імунних, ендокринних, біохімічних чинників, які впливають на процеси, залучені до регуляції рівня клітин гуморальної ланки імунітету. Тобто, застосовуючи даний спосіб, неможливо вірогідно прогнозувати розвиток дефіциту В-лімфоцитів.

30 В основу корисної моделі поставлено задачу створити спосіб прогнозування розвитку дефіциту В-лімфоцитів у хворих на рак тіла матки, в якому оцінка гематологічних показників та факторів, залучених до регуляції лімфопоезу, основного енергетичного субстрату організму та обчислення ступеня дефіциту В-лімфоцитів за формулою множинної лінійної регресії дозволить своєчасно попередити розвиток В-клітинної лімфопенії різного ступеня, підвищити ефективність лікування, скоротити реабілітаційний період та поліпшити якість життя хворих на рак тіла матки.

40 Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування розвитку дефіциту В-лімфоцитів у хворих на рак тіла матки, що включає визначення абсолютної кількості лімфоцитів (Л), згідно з корисною моделлю, до лікування додатково визначають абсолютну кількість нейтрофілів (Н) та співвідношення Н/Л, рівні кортизолу (К), добової екскреції мелатоніну (М), глюкози (Гл), С-реактивного білка (СРБ), високочастотну (HF) і низькочастотну (LF) складові спектра сигналу вегетативних впливів на серцевий ритм та їх співвідношення (LF/HF), за якими обчислюють ступінь дефіциту В-лімфоцитів (СД_В) за формулою:

45
$$СД_В = -0,010500 + 0,010002Л - 0,010265Н + 0,010670(Н/Л) - 0,000484К + 0,000107М + 0,003824Гл + 0,000301СРБ - 0,008413(LF/HF),$$
 де - 0,010500 константа; 0,01000; 0,010265; 0,010670; 0,000484; 0,000107; 0,003824; 0,000301; 0,008413 - коефіцієнти,

50 та прогнозують розвиток ступеня дефіциту В-лімфоцитів за значенням СД_В: якщо $0,01 \leq СД_В \leq 0,06$ - помірний ступінь дефіциту В-лімфоцитів; $СД_В < 0,01$ - виражений ступінь дефіциту В-лімфоцитів.

55 Відомо, що сукупність клітин крові, які відтворюють вихідний стан гемопоезу та сукупність імунних, ендокринних та біохімічних чинників, пов'язані зі ступенем дефіциту В-лімфоцитів, які найбільш чутливі до дії радіотерапії [1]. Тобто визначення зазначених вище показників, згідно зі способом, що заявляється, дозволить коректно визначити ступінь дефіциту В-лімфоцитів. Це дасть можливість вірогідно прогнозувати розвиток дефіциту В-лімфоцитів різного ступеня, дозволить своєчасно провести супровідне імунокоригуюче лікування, попередити розвиток
60 інфекційних ускладнень та скоротити реабілітаційний період.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

У хворої на рак тіла матки до початку лікування визначали абсолютну кількість нейтрофілів (Н) та лімфоцитів (Л) на гематологічному аналізаторі SF-3000 "SYSMEX" (Японія) та розраховували їх співвідношення (Н/Л). Рівень кортизолу (К) визначали за допомогою набору реagentів для імуноферментного визначення кортизолу "Стероид-ИФА-кортизол-01" (Росія, "Алкор Био"), рівень добової екскреції мелатоніну (М) вимірювали флуориметричним методом, а рівень глюкози в сироватці крові визначали за допомогою біохімічних наборів фірми "Філісіт-діагностика". Рівень С-реактивного білка (СРБ) вимірювали з використанням реagentів "СРБ-ИФА" (Хема). Визначення потужностей високочастотної (HF) та низькочастотної (LF) складових спектра сигналу вегетативних впливів на серцевий ритм виконували за допомогою діагностичного комплексу "Спектр+" та розраховували їх співвідношення (LF/HF), яке відбиває баланс симпатичних та парасимпатичних регуляторних впливів.

Далі за допомогою формули множинної лінійної регресії обчислювали ступінь дефіциту В-лімфоцитів (СД_В):

15
$$СД_{В} = -0,010500 + 0,010002Л - 0,010265Н + 0,010670(Н/Л) - 0,000484К + 0,000107М + 0,003824Гл + 0,000301СРБ - 0,008413(LF/HF),$$
 де - 0,010500 константа; 0,01000; 0,010265; 0,010670; 0,000484; 0,000107; 0,003824; 0,000301; 0,008413 - коефіцієнти.

20 За значенням СД_В прогнозували ступінь дефіциту В-лімфоцитів: якщо $0,01 \leq СД_{В} < 0,06$ - помірний ступінь дефіциту В-лімфоцитів; $СД_{В} < 0,1$ - виражений ступінь дефіциту В-лімфоцитів.

Нижче наведено приклади використання способу, що заявляється.

Приклад 1

25 Хвора Н.В., 1954 р. н. Історія хвороби № 12365, перебувала на лікуванні у клініці ДУ "Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМІ України" з 21.04.2015 р. по 23.06.2015 р. з діагнозом: рак тіла матки T2N0MX. Супутні захворювання: гіпертонічна хвороба 2 ст., ішемічна хвороба серця.

30 Згідно зі способом, що заявляється, до початку комплексного лікування у хворої визначали абсолютну кількість лімфоцитів (Л=1,43 млрд), кількість нейтрофілів (Н=3,85 млрд) та розраховували їх співвідношення (Н/Л=2,69), визначали рівні кортизолу (К=0,587 мкмоль/л), екскреції мелатоніну (М=19,27), глюкози (Гл=5,64 ммоль/л), С-реактивного білка (СРБ=2,55 мг/л) та реєстрували потужності низькочастотної (LF=174 мс²) та високочастотної (HF=145 мс²) складових спектра сигналу вегетативних впливів і обчислювали їх співвідношення (LF/HF=1,2 ум. од). Далі отримані значення показників були введені до формули множинної лінійної регресії, згідно з якою було отримано значення ступеня дефіциту В-лімфоцитів СД_В=0,007, тобто <0,01, отже у хворої очікується виражений ступінь дефіциту В-лімфоцитів після закінчення лікування.

Хворій було проведено хірургічне лікування (екстирпація матки з придатками) та курс дистанційної променевої терапії СОД на порожнину таза - 46 Гр.

40 Після закінчення курсу лікування була визначена абсолютна кількість лімфоцитів за допомогою гематологічного аналізатора та була визначена відносна кількість CD19+ -лімфоцитів (В-лімфоцитів) з використанням проточної цитометрії та розрахована абсолютна кількість В-лімфоцитів після лікування, яка склала 0,0075 млрд/л.

45 Ступінь, спрогнозований до лікування, співпадав зі ступенем дефіциту В-лімфоцитів, який було визначено після лікування, тобто підтвердився прогноз, складений за способом, що заявляється. У хворої після лікування реєстрували також знижені рівні імуноглобулінів та знижену фагоцитарну активність нейтрофілів, що свідчить про суттєве зменшення опору організму до інфекційних захворювань. Хвора потребувала призначення супровідного лікування.

Приклад 2

50 Хвора В.І., 1954 р.н. Історія хвороби № 03074, перебувала на лікуванні у клініці ДУ "Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМІ України" з 12.05.2014 р. по 17.07.2014 р. з діагнозом: рак тіла матки T2NXM0. Супутні захворювання: гіпертонічна хвороба 2 ст., ішемічна хвороба серця.

55 Згідно зі способом, що заявляється, до початку комплексного лікування у хворої визначали абсолютну кількість лімфоцитів (Л=2,13 млрд) кількість нейтрофілів (Н=4,62 млрд) та розраховували їх співвідношення (Н/Л=2,17), визначали рівні кортизолу (К=0,187 мкмоль/л), екскреції мелатоніну (М=70,0 нмоль), глюкози (Гл=8,50 ммоль/л), С-реактивного білка (СРБ=25,3 мг/л), реєстрували потужності низькочастотної (LF=240 мс²) та високочастотної (HF=1126 мс²) складових спектра сигналу вегетативних впливів і розраховували їх співвідношення (LF/HF=0,21 ум. од). Далі отримані значення показників були введені до

формули множинної лінійної регресії, згідно з якою було отримано значення ступеня дефіциту В-лімфоцитів $CD_{в}=0,032$, тобто $0,01 \leq CD_{в} \leq 0,06$, отже у хворої очікується помірне зниження В-лімфоцитів після закінчення лікування.

5 Хворій було проведено хірургічне лікування (екстирпація матки з придатками) та курс дистанційної променевої терапії СОД на порожнину таза - 46 Гр.

Після закінчення курсу лікування була визначена абсолютна кількість лімфоцитів за допомогою гематологічного аналізатора та була визначена відносна кількість CD19+-лімфоцитів (В-лімфоцитів) з використанням проточної цитометрії та розрахована абсолютна кількість В-лімфоцитів після лікування, яка склала 0,035 млрд/л. Ступінь, спрогнозований до лікування, 10 співпадає зі ступенем дефіциту В-лімфоцитів, який було визначено після лікування, тобто підтвердився прогноз, складений за способом, що заявляється.

У хворої після лікування спостерігали помірний дефіцит В-лімфоцитів. Зниження рівнів імуноглобулінів та фагоцитарної активності нейтрофілів не виявлено. Пацієнтка не потребувала 15 призначення супровідного лікування.

Таким чином, спосіб прогнозування розвитку дефіциту В-лімфоцитів у хворих на рак тіла матки, що заявляється, дозволяє вірогідно прогнозувати розвиток дефіциту В-лімфоцитів різного ступеня та своєчасно призначати супровідну терапію. Це сприятиме підвищенню ефективності протипухлинного лікування, скороченню реабілітаційного періоду та поліпшенню 20 якості життя хворих на рак тіла матки.

20

Джерела інформації:

1. CD27(+) peripheral blood B-cells are a useful biosimetric marker in vitro/ Z. Reháková, J. Sinkora, M. Vlková et al.// *Physiol. Res.* - 2008. - Vol. 57, № 4. - P. 589-600.

25 2. Prolonged CD4 T Cell Lymphopenia Increases Morbidity and Mortality after Renal Transplantation/ D. Ducloux, C. Courivaud, J. Vamoulid et al.// *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2010. - Vol. 21, № 5. - P. 868-875.

3. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count [Електронний ресурс]/ J.O. Rodriguez, S.E. Prieto, C. Correa et al.// *BMC Medical Physics.* - 2013. - Vol. 13. - Режим доступу до журн.: <http://www.biomedcentral.com/1756-6649/13/3>. - Назва з 30 екрану.

4. Dose-volume effects for pelvic bone marrow in predicting hematological toxicity in prostate cancer radiotherapy with pelvic node irradiation/ C. Sini, C. Fiorino, L. Perna et al.// *Radiother. Oncol.* - 2016. - Vol. 118, № 1. - P. 79-84.

35

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку дефіциту В-лімфоцитів у хворих на рак тіла матки, що включає визначення абсолютної кількості лімфоцитів (Л), який відрізняється тим, що до лікування 40 додатково визначають абсолютну кількість нейтрофілів (Н) та співвідношення Н/Л, рівні кортизолу (К), добової екскреції мелатоніну (М), глюкози (Гл), С-реактивного білка (СРБ); високочастотну (HF) і низькочастотну (LF) складові спектра сигналу вегетативних впливів на серцевий ритм та їх співвідношення (LF/HF), за якими обчислюють ступінь дефіциту В-лімфоцитів ($CD_{в}$) за формулою:

45 $CD_{в} = -0,010500 + 0,10002Л - 0,010265Н + 0,010670(Н/Л) - 0,000484К + 0,000107М + 0,003824Гл + 0,000301СРБ - 0,008413(LF/HF),$

де

-0,010500 - константа;

0,10000; 0,010265; 0,010670; 0,000484; 0,000107; 0,003824; 0,000301; 0,008413 - коефіцієнти,

50 та прогнозують розвиток ступеня дефіциту В-лімфоцитів за значенням $CD_{в}$: якщо $0,01 \leq CD_{в} \leq 0,06$ - помірний ступінь дефіциту В-лімфоцитів; $CD_{в} < 0,01$ - виражений ступінь дефіциту В-лімфоцитів.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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