



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **28915** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61N 5/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДДАЛЕНИХ МЕТАСТАЗІВ ПРИ РАКУ ШЛУНКА

1

2

(21) u200709633

(22) 27.08.2007

(24) 25.12.2007

(72) ХАРЧЕНКО ВОЛОДИМИР ЗАХАРОВИЧ, UA,
ПЕТРОСЯН АРМЕН МІХАЄЛОВИЧ, UA

(73) КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ.С.І.ГЕОРГІЄВСЬКОГО, UA

(56)

(57) Спосіб прогнозування віддалених метастазів
при раку шлунка, що включає проведення
рентгенографії, ультразвукового дослідження,

томографії, гістології, ендоскопії і біохімічного
дослідження, який **відрізняється** тим, що
визначають у сироватці крові загальну
трипсиноподібну активність, антитриптичну
активність і активність альфа-2-макроглобуліну,
далі за їх значеннями визначають індекс тяжкості і
при його значенні вище 75-77 одиниць
прогнозують наявність четвертої стадії розвитку
захворювання, зокрема віддаленого
метастазування, при його значенні нижче 77
одиниць - його відсутність.

Корисна модель стосується біології і
медицини, зокрема, онкології і може бути
використана для прогнозування віддаленого
метастазування у пацієнтів з раком шлунка.

За найближчий аналог вибраний спосіб
прогнозування віддалених метастазів при раку
шлунка [Патент №2241991, РФ, МПК G01N33/48,
A61B10/00, Способ прогнозирования возможности
выполнения радикальной или условно-
радикальной операции при раке желудка /
Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт (RU); Порошенко
Анатолий Борисович (RU); Орловская Лидия
Александровна (RU); Дмитренко Алексей
Петрович (RU). - Заявка №2003109388/15. - Заявл.
2003.04.03. -Опубл. 2004.12.10] шляхом
проведення об'єктивного огляду хворого,
рентгенологічного, ультразвукового,
томографічного та ендоскопічного досліджень та
додаткового визначення в крові хворого
ефективної концентрації альбуміну, при її
значеннях 30г/л і нижче прогнозують неможливість
виконання радикальної або умовно радикальної
операції, а при значеннях вище 30г/л - можливість
виконання радикальної або умовно радикальної
операції.

Ознаками найближчого аналога, що
співпадають з істотними ознаками пропонованого
способу, є: проведення рентгенографії,
ультразвукового дослідження, томографії,
гістології, ендоскопії і біохімічного дослідження.

Причинами, які можуть перешкоджати
досягненню очікуваного технологічного результату
(підвищення чутливості і специфічності аналізу), є:
недостатньо висока специфічність ефективної
концентрації альбуміну, значення якої може
змінюватися залежно від протікання в організмі
супутніх патологічних процесів.

В основу корисної моделі поставлена задача
удосконалення способу-прототипу шляхом
визначення в сироватці крові інших біохімічних
параметрів - компонентів протеаз-інгібіторної
системи, за допомогою яких обчислюють індекс
тяжкості, рівень якого знаходиться в прямій
залежності від стадії розвитку захворювання, і,
зокрема, такого важливого клінічного параметра,
як віддалене метастазування.

Поставлена задача вирішується тим, що в
способі прогнозування віддалених метастазів при
раку шлунка, що включає проведення
рентгенографії, ультразвукового дослідження,
томографії, гістології, ендоскопії і біохімічного
дослідження, згідно корисної моделі, визначають в
сироватці крові загальну трипсиноподібну
активність, антитриптичну активність і активність
альфа-2-макроглобуліну, далі за їх значеннями
визначають індекс тяжкості і при його значенні
вище 75-77 одиниць прогнозують наявність
четвертої стадії розвитку захворювання, зокрема,
віддаленого метастазування, при його значенні
нижче 77 одиниць - їх відсутність.

Між сукупністю основних ознак способу, який
пропонується, і технічним результатом, який може

(19) **UA** (11) **28915** (13) **U**

бути досягнутий, виявляється наступний причинно-наслідковий зв'язок: визначення в сироватці крові загальної трипсиноподібної активності, антитриптичної активності та активності альфа-2-макроглобуліну дозволяє судити про малігнізацію тканини, яка призводить до значних змін з боку активності протеаз сироватки крові та її антипротеазної системи, при цьому процес віддаленого метастазування призводить до ще глибших зсувів, зокрема з боку інгібіторів протейназ сироватки крові.

Спосіб, що заявляється, об'єднує відразу декілька біохімічних показників, а значить, є чутливішим і менш схильним до впливу можливих супутніх захворювань.

Спосіб полягає в наступному.

Загальну трипсиноподібну активність - ТПА в сироватці крові, що є сумарною активністю трипсиноподібних серинових протейназ, які містяться в біологічній рідині, визначали за швидкістю розщеплювання N-альфа-бензоіл-Е-аргінин-етилового ефіру - БАЕЕ.

Антитриптичну активність сироватки крові визначають за методом, оснований на пригніченні інгібіторами, що містяться в досліджуваних біологічних рідинах, перш за все, ААТ, активності трипсину, залишкові значення якої вимірювали по розщеплюванню БАЕЕ. Активність альфа-2-макроглобуліну - АМГ визначають за рівнем розщепленого БАЕЕ трипсином, що зв'язався з АМГ, і подальшою інактивацією не зв'язаного з АМГ трипсину соєвим інгібітором трипсину.

Далі визначається індекс тяжкості - ІТ за формулою:

$$IT = 100 - \left(\frac{AAT \times AMG}{10} + TPA \right)$$

При значенні ІТ вище 75-77 одиниць ОД прогнозують наявність четвертої стадії розвитку захворювання, зокрема, віддаленого метастазування, при значенні ІТ нижче 77 ОД - їх відсутність.

Відомості, які підтверджують можливість використання способу.

За допомогою запропонованого способу був досліджений ІТ у 60 хворих на рак шлунка, серед яких 29 пацієнтів - без віддалених метастазів - 1-а група, а 31 - з термінальною стадією захворювання і з віддаленими метастазами - 2-а група.

У таблиці 1 показано склад 1-ої групи. В неї входили наступні категорії хворих:

- а) 1-а стадія (T1N0M0, T2N0M0) - 3 пацієнти.
- б) 2-а стадія (T2N1M0, T3N0M0) - 11 пацієнтів.
- в) 3-я стадія (T3NxM0, T3N1M0, T3N2M0) - 13 пацієнтів.

г) 4-а стадія (T4N0M0, T4N2M0) - 2 пацієнти.

13 хворих мали ІТ нижче 77 ОД.

У таблиці 2 показаний склад 2-ої групи: в неї входили тільки хворі з 4-ою стадією розвитку захворювання:

- а) 15 хворих з T3N1M1 і T3N2M1.
 - б) 16 хворих з T4N1M1, T4N2M1 і T4N3M1.
- Нижче 77 ОД мали всього троє хворих.

У 1-й групі ІТ був рівний 76,9±1,8, в другій - 82,5±0,9, при цьому різниця між групами по цьому показнику виявилася статистично вірогідна (t=2,8, p=0,003).

Запропонований спосіб може бути використаний в онкології як прогностичний параметр важкого перебігу захворювання. Значення ІТ вище 77 може служити маркером віддаленого метастазування, навпаки, нижчі значення ІТ є показником сприятливішого перебігу і відсутності віддалених метастазів. Це, в свою чергу, підвищить точність визначення можливості проведення радикальної або умовно-радикальної операції при раку шлунка.

Рак шлунка			Активність альфа-1-антитрипсину ІЕ/мл	Активність альфа-2-макроглобуліну ІЕ/мл
Хворі (TNM)	Стадії	Вік, роки		
1. Боч (T ₁ N ₀ M ₀)	Ia	65	79,2	2,9
2. ШКИ (T ₂ N ₀ M ₀)	Ib	76	42,3	3,1
3. Лан (T ₂ N ₀ M ₀)	Ib	42	61,4	5,6
4. Зуб (T ₂ N ₁ M ₀)	II	67	31,4	2,8
5. Фур (T ₃ N ₀ M ₀)	II	71	64,5	2,0
6. Дуд (T ₃ N ₀ M ₀)	II	56	75,1	4,9
7. Топ (T ₃ N ₀ M ₀)	II	70	72,3	2,6
8. Роз (T ₃ N ₀ M ₀)	II	70	76,4	2,3
9. Жид (T ₃ N ₀ M ₀)	II	71	43,7	3,9
10. Тит (T ₃ N ₀ M ₀)	II	74	25,9	3,8
11. Пер (T ₃ N ₀ M ₀)	II	68	44,0	2,4
12. Ясь (T ₃ H ₀ M ₀)	II	64	65,9	5,5
13. Пог (T ₃ N ₀ M ₀)	II	66	39,6	4,6
14. Гук(T ₂ H)M ₀)	II	67	69,3	5,3
15. Бой (T ₃ N ₁ M ₀)	IIIa	50	83,9	2,8
16. Скр (T ₃ N ₁ M ₀)	IIIa	55	54,9	3,1
17. Уру (T ₃ N ₁ M ₀)	IIIa	70	87,4	3,7
18. Про (T ₃ N ₁ M ₀)	IIIa	47	79,2	2,9
19. Гав (T ₃ N ₁ M ₀)	IIIa	52	56,0	2,1
20. Мур (T ₃ N ₂ M ₀)	IIIb	44	54,9	3,5
21. Афа (T ₃ N _x M ₀)	IIIa	65	49,5	2,9
22. Абд (T ₃ N _x M ₀)	IIIa	65	45	5,8
23. Аза (T ₃ N ₂ M ₀)	IIIb	69	39,2	2,9
24. Кар (T ₃ N ₂ M ₀)	IIIb	55	85,9	3,1
25. Мрч (T ₃ N ₂ M ₀)	IIIb	59	81,9	3,5
26. Шев (T ₃ N _x M ₀)	IIIb	58	53,9	6,5
27. Сел (T ₃ N _x M ₀)	IIIb	31	58,3	5,9
28. Моч (T ₄ N ₂ M ₀)	IV	59	90,1	3,0
29. Абл (T ₄ N ₀ M ₀)	IV	62	88,7	4,1
M±m			62,1±3,4	3,7±0,2

Рак шлунка			Активність альфа-1-антитрипсину, ІЕ/мл	Активність альфа-2-макроглобуліну, ІЕ/мл
Хворі (TNM)	Стадії	Вік, роки		
1. Дем (T ₃ M ₁ M ₁)	IV	70	51,8	3,1
2. Кир (T ₄ N ₂ M ₁)	IV	69	70,9	4,9
3. Кан (T ₃ N ₂ M ₁)	IV	67	55,9	2,5
4. Яво (T ₃ N ₁ M ₁)	IV	66	57,3	2,6

5. АрТ (Т ₄ N ₁ M ₁)	IV	65	43,7	2,3	0,36	89,6
6. Ган (Т ₃ N ₁ M ₁)	IV	65	45,1	3,1	0,25	85,8
7. Коб (Т ₄ N ₂ M ₁)	IV	65	70,9	2,2	0,18	84,2
8. Мил (Т ₄ N ₁ M ₁)	IV	65	73,7	2,7	0,27	79,8
9. Луш (Т ₃ N ₁ M ₁)	IV	62	57,3	4,9	0,2	71,7
10. Вет (Т ₃ N ₂ M ₁)	IV	63	69,6	1,8	0,15	87,3
11. Гон (Т ₄ N ₃ M ₁)	IV	60	45,1	3,5	0,3	83,9
12. Аби (Т ₃ N ₂ M ₁)	IV	58	73,7	3,1	0,36	76,8
13. Сов (Т ₄ N ₃ M ₁)	IV	57	55,9	3,5	0,33	80,1
14. Фил (Т ₄ N ₂ M ₁)	IV	56	55,9	3,7	0,33	78,9
15. Заб (Т ₃ N ₁ M ₁)	IV	55	50,5	2,4	0,27	87,6
16. Гур (Т ₃ N ₂ M ₁)	IV	54	85,9	2,6	0,33	77,3
17. Бус (Т ₃ N ₂ M ₁)	IV	48	65,5	2,6	0,49	82,5
18. Эск (Т ₄ N ₁ M ₁)	IV	49	65,5	3,1	0,21	79,5
19. Мен (Т ₄ N ₁ M ₁)	IV	48	45,7	3,3	0,45	84,5
20. Анд (Т ₄ N ₂ M ₁)	IV	29	47,8	2,5	0,51	87,5
21. Ока (Т ₄ N ₁ M ₁)	IV	68	77,1	2,3	0,32	81,9
22. Аса (Т ₄ N ₁ M ₁)	IV	66	62,8	3,5	0,27	77,7
23. Хив (Т ₃ N ₂ M ₁)	IV	65	88,7	1,1	0,33	89,9
24. Тим (Т ₃ N ₁ M ₁)	IV	75	72,3	2,3	0,24	83,1
25. Кут (Т ₄ N ₂ M ₁)	IV	72	67	2,3	0,24	84,4
26. Кос (Т ₃ N ₂ M ₁)	IV	72	69,6	2,1	0,33	85,1
27. Шип (Т ₄ N ₁ M ₁)	IV	72	47,7	3,5	0,32	82,9
28. Куз (Т ₄ N ₂ M ₁)	IV	66	86,7	2,8	0,29	75,4
29. Гнч (Т ₄ N ₂ M ₁)	IV	47	88,7	1,6	0,25	85,6
30. Кра (Т ₄ N ₁ M ₁)	IV	83	23,8	4,6	0,56	88,5
31. Чер (Т ₃ N ₂ M ₁)	IV	54	50,5	2,6	0,29	86,6
M±m			62,0±2,8	2,9±0,1	0,3±0,02	82,5±0,9