



МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 117303

(13) U

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 13260**

(22) Дата подання заявки: **26.12.2016**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **26.06.2017**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **26.06.2017, Бюл.№ 12**

(72) Винахідник(и):

**Бебешко Володимир Григорович (UA),  
Бруслова Катерина Михайлівна (UA),  
Пушкарьова Тетяна Іванівна (UA),  
Цветкова Наталія Михайлівна (UA),  
Кузнєцова Олена Євгеніївна (UA),  
Гончар Лариса Олексіївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ  
НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ  
МЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ  
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",  
вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050 (UA)**

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУ ВИЖИВАНOSTІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛІМФОБЛАСТНІ ЛЕЙКЕМІЇ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозу виживаності дітей, хворих на гострі лімфобластні лейкемії, включає оцінку стану еритроїдної ланки гемопоезу за змінами хромосомних перебудов гена рецептора еритропоєтину. За відсотком еритроїдних клітин-попередників в мієлограмі у хворих на гострі лімфобластні лейкемії, визначених на 33 день стандартизованої хіміотерапії, оцінюють виживаність хворих: якщо відсоток еритроїдних клітин (еритробластів, базофільних еритрокаріоцитів, поліхроматофільних еритрокаріоцитів, оксифільних еритрокаріоцитів) в мієлограмі більший, ніж 30 %, то вірогідність виживаності хворих зменшується, якщо відсоток еритроїдних клітин менший за 30 %, то виживаність пацієнтів вірогідно збільшується (U test.-39).

UA 117303 U



Корисна модель належить до медицини і може бути застосована для прогнозу виживаності дітей, хворих на гострі лімфобластні лейкемії, за відсотком еритроїдних елементів в мієлограмі, визначених на 33 день стандартизованої хіміотерапії.

Відомий спосіб оцінки виживаності хворих на гострі лімфобластні лейкемії (ГЛЛ) за наявності порушень в еритроїдній ланці гемопоєзу та хромосомних перебудов гена рецептора еритропоєтину EPOR. Пацієнти з ГЛЛ з цими порушеннями належать до групи високого ризику та несприятливого прогнозу перебігу захворювання. Зміни в гені рецептора еритропоєтину EPOR призводить до гіперчутливості лейкемічних клітин до стимуляції еритропоєтином та збільшують активацію JAK-STAT системи. Ця система передачі сигналів від ростових факторів або цитокінів у фізіологічних умовах функціонування клітин-попередників забезпечує послідовний каскад реакцій фосфорилування, результатом якого є активація транскрипції РНК та процесів проліферації. У хворих на ГЛЛ з цими перебудовами в гені рецептора еритропоєтину цей механізм призводить до неконтрольованого розвитку пухлинного процесу, результатом якого є активація проліферації злоскісних клітин. Виявлення змін в гені рецептора еритропоєтину EPOR та JAK-STAT системі в елементах кісткового мозку дають можливість оцінити прогноз перебігу ГЛЛ у хворих та оцінити їх виживаність [1].

Недоліком цього способу є його складність, тривалість, необхідність визначати перебудови в гені рецептора еритропоєтину EPOR та вивчати активацію JAK-STAT системи, що потребує застосування кошовної апаратури та реагентів, залучення спеціально підготовленого персоналу.

Найбільш близьким до суті є спосіб прогнозу виживаності хворих за критеріями стратифікації, встановленими за протоколом "ALL IC-BFM-2002". Сприятливий перебіг хвороби характеризується тривалою виживаністю хворих, несприятливий - не тривалою ремісією та короткою виживаністю пацієнтів. До критеріїв сприятливого прогнозу захворювання належать вік хворого до 6 років на момент встановлення діагнозу ГЛЛ, кількість лейкоцитів в периферичній крові не більша за 20,0 Г/л та повна клініко-гематологічна ремісія на 33 день хіміотерапії (ХТ) [2].

Недоліком цього способу є відсутність інформації щодо парціального внеску еритроїдних клітин-попередників у складі кісткового мозку (за показниками мієлограми) у хворих на ГЛЛ на 33 день ХТ та відсутність даних про прогноз перебігу захворювання за станом еритроїдної ланки гемопоєзу.

Технічною задачею корисної моделі є підрахунок відсотку еритроїдних клітин-попередників в мієлограмі у хворих на ГЛЛ за наявності клініко-гематологічної ремісії на 33 день стандартизованої ХТ, а саме еритробластів, базофільних еритрокаріоцитів, поліхроматофільних еритрокаріоцитів, та оксифільних еритрокаріоцитів. Дати забору та методологія забору кісткового мозку регламентовані протоколом "ALL IC-BFM-2002". Кістковий мозок наноситься на предметні скельця, фарбується за Романовським-Гімзою та вивчається у світловому мікроскопі (збільшення  $n \times 900$ ). Підрахунок кількості еритроїдних клітин-попередників (еритробластів, базофільних еритрокаріоцитів, поліхроматофільних еритрокаріоцитів, та оксифільних еритрокаріоцитів) в мієлограмі представляється у відсотках. В нормі відсоток всіх еритроїдних клітин-попередників в мієлограмі дітей становить до 30 % [3]. Критеріями оцінки прогнозу є виживаність пацієнта або летальний випадок.

Поставлена задача способу прогнозу виживаності дітей, хворих на ГЛЛ, вирішується шляхом підрахунку відсотка еритроїдних елементів (еритробластів, базофільних еритрокаріоцитів, поліхроматофільних еритрокаріоцитів та оксифільних еритрокаріоцитів) в мієлограмі на 33 день стандартизованої ХТ і повної клініко-гематологічної ремісії. Якщо відсоток еритроїдних клітин в мієлограмі більший, ніж 30 %, то виживаність хворих вірогідно зменшується, якщо відсоток еритроїдних клітин менший за 30 %, то виживаність пацієнтів вірогідно збільшується. Встановлений зв'язок між відсотком еритроїдних клітин в мієлограмі та виживаністю дитини, хворої на ГЛЛ. (U test.- 39 знаходиться в зоні значимості і є достовірним (критерій Mann-Whitney).

Приклади здійснення способу.

Приклад 1.

Хвора С.А., 12.10.1998 року народження. Захворіла на ГЛЛ в 07.2000 р. Вік дитини на момент встановлення діагнозу становив 1 рік 9 міс. (історія хвороби № 636, 2000 рік). Кількість лейкоцитів в периферичній крові при встановленні діагнозу становила 11,9 г/л. Відповідно до критеріїв стратифікації вік дитини був до 6 років, початкова кількість лейкоцитів до 20,0 Г/л та на 33 день лікування за стандартизованим протоколом констатована клініко-гематологічна ремісія, що дало підставу віднести хвору до сприятливого прогнозу захворювання. Однак, відсоток еритроїдних елементів в мієлограмі (еритробластів, базофільних еритрокаріоцитів,

поліхроматофільних еритрокаріоцитів та оксифільних еритрокаріоцитів) у хворої, визначених на 33 день стандартизованої хіміотерапії, становив 74,2 %. Дитина померла в зв'язку з резистентністю до хіміотерапії (медіана виживаності становила 53 міс.).

Приклад 2.

- 5 Хворий Л.В. 30.06.1996 року народження. Захворів на ГЛЛ в 02.2000 р. Вік дитини на момент встановлення діагнозу становив 3 роки 8 міс. (історія хвороби № 151, 2000 рік). Кількість лейкоцитів в периферичній крові в момент встановлення діагнозу становила 18,7 Г/л. На 33 день хіміотерапії була констатована клініко-гематологічна ремісія. Відсоток еритроїдних елементів в мієлограмі (еритробластів, базофільних еритрокаріоцитів, поліхроматофільних еритрокаріоцитів та оксифільних еритрокаріоцитів), визначених на 33 день стандартизованої хіміотерапії, становив 5,6 %. Виживаність хворого становить 15 років 10 міс. (на теперішній час живий).

Відсоток еритроїдних елементів в мієлограмі на 33 день ХТ може бути додатковим критерієм відбору пацієнтів до групи ризику та вибору тактики терапії.

- 15 Запропонований спосіб прогнозу виживаності дітей, хворих на гострі лімфобластні лейкемії за відсотком еритроїдних клітин-попередників в мієлограмі, визначених на 33 день хіміотерапії, може бути застосований у гематологічних відділеннях обласних лікарень України та онкогематологічних диспансерах, де лікуються пацієнти із зазначеною патологією.

20 Джерела інформації:

1. Truncating Erythropoietin Receptor Rearrangements in Acute Lymphoblastic Leukemia / I. Iacobucci, Y. Li, K. Roberts [et al.] // Cancer Cell. - 2016. - Vol. - 29, № 2. - P. 186-200.
2. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002 / J. Sary, M. Zimmermann, M. Campbell [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2014. - Vol. 32, №. 3. - P. 174-184.
- 25 3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев // Москва: Ньюдиамед, - 2002 - 280 с.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 30 Спосіб прогнозу виживаності дітей, хворих на гострі лімфобластні лейкемії, що включає оцінку стану еритроїдної ланки гемопоєзу за змінами хромосомних перебудов гену рецептора еритропоєтину, який **відрізняється** тим, що за відсотком еритроїдних клітин-попередників в мієлограмі у хворих на гострі лімфобластні лейкемії, визначених на 33 день стандартизованої хіміотерапії, оцінюють виживаність хворих: якщо відсоток еритроїдних клітин (еритробластів, базофільних еритрокаріоцитів, поліхроматофільних еритрокаріоцитів, оксифільних еритрокаріоцитів) в мієлограмі більший, ніж 30 %, то вірогідність виживаності хворих зменшується, якщо відсоток еритроїдних клітин менший за 30 %, то виживаність пацієнтів вірогідно збільшується (U test.- 39).

40

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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