



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111765** (13) **C2**
(51) МПК
A61B 5/145 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2014 08217	(72) Винахідник(и): Дементьєва Наталія Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.07.2014	(73) Власник(и): Дементьєва Наталія Анатоліївна, вул. Набережна Перемоги, 98, кв. 137, м. Дніпропетровськ, 49100 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.06.2016	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: И.Л. Вовчук. Прогностическое значение определения катепсина и его эндогенных ингибиторов при опухолевой патологии / Онкология. – 2010. – Т. 12, №2. – С. 165-168 Buckmiller et al.: Propranolol for Infantile Hemangiomas / The Laryngoscope. – April 2010. – Vol. 120. – P. 676-681 Bagazgoitia et al: Recurrences of Hemangiomas After Propranolol / Pediatric Dermatology. – 2011. – Vol. 28, №6. – P. 658- 662 Woo Hyung Choi et al: Cavernous Hemangioma Occurred Between the Trapezius and Splenius Capitis Muscle / The Korean Spinal Neurosurgery Society; Korean J Spine. – 2012. – Vol. 9, №2. – P. 118-121 Н.А. Дементьєва та ін. Застосування пропранололу в лікуванні гемангіом складних локалізацій у дітей / Клиническая онкология. – 2011. – Т. 3, №3. – С. 57-60 Н.А. Дементьєва, В. А. Дігтяр. Гемангіоми у дітей: пропозиції щодо медичної стратегії / Хірургія дитячого віку. – 2014. – №1-2. – С. 85-93 HEMANGEOL™ (propranolol hydrochloride oral solution) Initial U.S. Approval: 1967. - Revised: 3/2014. - P. 1-10 UA 100325 C2, 10.12.2012
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.01.2016, Бюл.№ 2	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2016, Бюл.№ 11	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РЕЦИДИВУ ГЕМАНГІОМИ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ β -БЛОКАТОРОМ**(57) Реферат:**

Винахід належить галузі медицини, стосується судинної хірургії дитячого віку. Винахід стосується способу прогнозування ризику рецидиву гемангіоми у дітей після проведення системної терапії β -блокатором, який характеризується тим, що до початку системної терапії визначають рівень активності катепсинів В, L, Н в сироватці крові дітей з гемангіомами. Якщо при віці дитини більше 5 місяців щонайменше значення рівня активності катепсину В>0,022 ум. од. або значення рівня активності катепсину L>0,017 ум. од., або значення рівня активності катепсину Н>0,020 ум. од., діагностують високий ризик рецидиву, а якщо вік дитини менше 5

UA 111765 C2

місяців та будь-які значення рівня активності двох з трьох катепсинів відповідають вказаним відношенням, також діагностують високий ризик рецидиву.

Винахід належить до області медицини, а саме до судинної хірургії дитячого віку, і може бути використаний для лікування гемангіом у дітей.

На теперішній час в лікуванні проблемних гемангіом молодшого віку передовою вважається системна терапія лікарським засобом з групи β -адреноблокаторів (МНН, пропранолол).

Проте існує недостатність та суперечливість даних стосовно механізмів розвитку та перетворень класичних гемангіом у дітей, можливостей диференціальної діагностики гемангіом та інших видів судинних аномалій, відсутність маркерів прогнозу відповіді на фармакологічні впливи, прогнозування вірогідності розвитку рецидиву. Тому сьогодні відсутні критерії, завдяки котрим можливим було б прогнозувати ймовірність рецидиву гемангіоми після відміни системної терапії пропранололом (МНН).

Не було виявлено способів-аналогів, за якими можна було б дійти висновку, чи можна припинити лікування або доцільним є подовження системної терапії β -блокатором при досягненні бажаного клінічного результату; які гемангіоми після відміни терапії β -блокатором потребують більш ретельного спостереження або застосування додаткових впливів задля видалення залишків та запобігання рецидиву, а за котрими необхідно лише спостерігати з розрахунком на подальшу спонтанну інволюцію.

В основу винаходу поставлена задача розробити спосіб прогнозування ризику рецидиву гемангіоми після проведення системної терапії β -блокатором за рахунок аналізу активності лізосомальних цистеїнових протеїназ відповідно віку дитини.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі прогнозування ризику рецидиву гемангіоми після проведення системної терапії β -блокатором, відповідно до винаходу, до початку системної терапії визначають рівень активності катепсинів В, L, Н в сироватці крові дітей з гемангіомами, і, якщо при віці дитини більше 5 місяців щонайменш значення рівня активності катепсину В $>0,022$ або значення рівня активності катепсину L $>0,017$, або значення рівня активності катепсину Н $>0,020$, діагностують високий ризик рецидиву, а якщо вік дитини менш 5 місяців та будь які значення рівня активності двох з трьох катепсинів відповідають вказаним відношенням, також діагностують високий ризик рецидиву.

В способі відображена прогностична модель ймовірності рецидиву гемангіоми на підставі вивчення взаємозв'язків показників цистеїнових протеїназ (катепсинів В, L, Н), цистатину С та VEGF з клінічними результатами лікування пропранололом у двох підгрупах: 1-а підгрупа - 64 спостереження за дітьми з добрим результатом лікування, 2-а підгрупа - 16 спостережень за дітьми з частковими рецидивами після відміни терапії.

За результатами аналізу показників відношення шансів OR встановлено суттєве зростання ризику рецидиву гемангіоми після припинення терапії пропранололом у дітей, в яких до початку лікування рівень сироваткового катепсину L перевищував 0,017 ум. од. (OR=14,2; 95 % CI (3,6-56,4); $p<0,001$), рівень катепсину В перевищував 0,022 ум. од. (OR=9,8; 95 % CI (2,8-34,9); $p<0,001$), а концентрація катепсину Н у сироватці крові була вищою за 0,020 ум. од. (OR=9,7; 95 % CI (2,7-35,2); $p<0,001$). Крім того, ймовірність рецидиву зростала, якщо вік дитини на початок терапії перевищував 5 місяців (OR=3,0; 95 % CI (0,97-9,3); $p=0,051$). Це дозволяє використовувати ці показники як діагностичні або прогностичні маркери.

Розрахунок інформаційної міри Кульбака показав, що найбільшу інформативність для прогнозування рецидиву гемангіоми мали початкові рівні цистеїнових протеїназ у сироватці крові, передусім катепсину L і Н ($I=1,45$ і $I=1,42$ відповідно) (таблиця 1).

Таблиця 1

Інформативність окремих біохімічних
маркерів і віку дитини для оцінки ризику рецидиву гемангіоми

Показники до початку терапії	Градації	Частота в підгрупах, %		ПК	Інформативність (I)	Ранг
		1	2			
Вік дитини, міс.	>5	25,0	50,0	3	0,38	4
Катепсин L, ум. од.	>0,017	23,4	81,3	5	1,45	1
Катепсин В, ум. од.	>0,022	23,4	75,0	5	1,29	3
Катепсин Н, ум. од.	>0,020	7,8	50,0	7	1,42	2

Вищезазначені прогностичні критерії піддавалися ваговій кваліфікації за допомогою оцінних балів, як це наведено в Таблиці 1, обчислених математично з використанням послідовного аналізу Вальда. Наприклад, початковий рівень катепсину L у сироватці крові дитини, що перевищує 0,017 ум. од., оцінювали у 5 балів. Далі обчислювали суму балів (ΣB) для кожного

спостереження і з використанням методу логістичної регресії визначали порогові (граничні) значення сумарного балу, які є визначальними у прогнозуванні ризику рецидиву гемангіоми і необхідності корекції термінів проведення терапії пропранололом.

Було отримано наступне рівняння логістичної регресії:

$$p = \exp(z) / (1 + \exp(z)), \quad z = B_0 + B_1 \times x,$$

де $B_0 = -3,355$ $B_1 = 0,256$; x - сума балів у конкретної дитини; p - теоретична ймовірність рецидиву.

Адекватність моделі логістичної регресії оцінювалась за критерієм Хі-квадрат $\chi^2 = 30,3$ ($p < 0,001$), значущість коефіцієнтів регресії (B_0 , B_1) - за критеріями Стюдента і Вальда ($p < 0,001$).

Визначено діапазони (95 % довірчі інтервали) прогнозованого ризику рецидиву у підгрупі дітей з добрим клінічним ефектом від лікування та у підгрупі дітей з частковим рецидивом захворювання. Виявилось, що прогноз був сприятливим, якщо ΣB за визначеними показниками не перевищувала 7 балів (теоретична ймовірність рецидиву $P \leq 16,1$ %). Ця сума була прийнята як порогова.

Спосіб прогнозування ризику рецидиву гемангіоми після проведення системної терапії β -блокатором наступним чином. До початку пропранолол-терапії дитині з гемангіомою в умовах маніпуляційного кабінету або операційної зали здійснюють черезшкірну пункцію периферійної (ліктьової або іншої) вени. Збирають 3-5 мл крові в скляну пробірку з кришкою, шляхом центрифугування відокремлюють сироватку, котру поміщають в мікропробірку типу Eppendorf, Німеччина, і визначають активність цистеїнових протеїназ - катепсинів В, L, Н. Якщо при віці дитини більше 5 місяців щонайменш значення рівня активності катепсину В $> 0,022$, або значення рівня активності катепсину L $> 0,017$, або значення рівня активності катепсину Н $> 0,020$, діагностують високий ризик рецидиву, а якщо вік дитини менш 5 місяців та значення рівня активності будь-яких двох з трьох катепсинів відповідають вказаним відношенням, також діагностують високий ризик рецидиву.

Вік дитини (у місяцях), значення рівнів активності катепсинів В, L, Н можуть оцінюватися в балах у відповідності до значень та обчислюватися сумою балів (ΣB), як зазначено в Таблиці 2.

В дітей, які мають ΣB , більшу за 7, ризик рецидиву є високим, якщо ΣB не перевищує 7 балів (порогова сума), ризик рецидиву є мінімальним ($P \leq 16,1$ %).

Практична перевірка ефективності прогнозування ризику рецидиву гемангіоми показала високу специфічність (85,9 %) і чутливість (87,5 %) запропонованого методу.

Таблиця 2

Відповідність рівня активності катепсину прогностичному коефіцієнту (балу)

Показники до початку терапії	Градації (числові значення)	ПК (бали)
Вік дитини, міс.	> 5	3
Катепсин L, ум. од.	$> 0,017$	5
Катепсин В, ум. од.	$> 0,022$	5
Катепсин Н, ум. од.	$> 0,020$	7

Результати ефективного застосування способу представлені наступними клінічними прикладами.

Приклад 1

Дівчинка Г.Н. Діагноз: гемангіома лівої білявушної ділянки. На початку терапії пропранололом дитина була у віці 11 міс. (ПК 3 бали), концентрація катепсину L у сироватці крові - 0,032 ум. од. (ПК 5 балів), рівень катепсину В - 0,089 ум. од. (ПК 5 балів), рівень катепсину Н - 0,069 ум. од. (ПК 7 балів). Сумарний бал ПК склав 20, що свідчить про високий ризик рецидиву утворення. Терапія тривала 7 місяців. Протягом 1 місяця після відміни препарату відбулося підсилення забарвлення за рахунок збільшення кровонаповнення решіткових елементів, після чого спостерігалася стабілізація процесу. Лікування не поновлювалося, тенденція до покращення з'явилася спонтанно через 6 місяців.

Приклад 2

Дівчинка М.В. Діагноз: гемангіома лівої щоки. До початку пропранолол-терапії була невдала спроба діатермокоагуляційного видалення гемангіоми. На початку терапії пропранололом дівчинка була у віці 6 міс. (ПК 3 бали), концентрація катепсину L у сироватці крові - 0,005 ум. од. (ПК 0 балів), рівень катепсину В - 0,007 ум. од. (ПК 0 балів), рівень катепсину Н - 0,001 ум. од. (ПК 0 балів). Сумарний бал ПК складає 3, що свідчить про низький ризик рецидиву утворення.

Тривалість терапії склала 7 місяців. Протягом 4 місяців будь-яких змін в локальному статусі не відбувалося. Лікування було доповнене лазерним впливом (за авторською методикою). Через 1,5 роки після відміни препарату у дитини зазначено безрецидивний стан, а саме - повна відсутність прояву судинного утворення зі збереженням помірно виражених рубцевих змін внаслідок попередньої діатермокоагуляції.

Таким чином, використання пропонованого способу прогнозування ризику рецидиву гемангіоми після проведення системної терапії β -блокатором в практичній дитячій хірургії буде сприяти своєчасному виявленню дітей з високим ризиком рецидиву новоутворення та контролю за ефективністю лікувальних заходів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб прогнозування ризику рецидиву гемангіоми після проведення системної терапії β -блокатором, який характеризується тим, що до початку системної терапії визначають рівень активності катепсинів В, L, Н в сироватці крові дітей з гемангіомами, і, якщо при віці дитини більше 5 місяців щонайменше значення рівня активності катепсину $B > 0,022$ ум. од. або значення рівня активності катепсину $L > 0,017$ ум. од., або значення рівня активності катепсину $H > 0,020$ ум. од., діагностують високий ризик рецидиву, а якщо вік дитини менше 5 місяців та будь-які значення рівня активності двох з трьох катепсинів відповідають вказаним відношенням, також діагностують високий ризик рецидиву.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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

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