



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112538

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 05285**

(22) Дата подання заявки: **16.05.2016**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **26.12.2016**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **26.12.2016, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Бевзенко Тетяна Борисівна (UA),  
Синяченко Олег Володимирович (UA),  
Думанський Юрій Васильович (UA),  
Столярова Оксана Юріївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА  
"НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР  
ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ  
МЕДИЦИНИ" ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ  
СПРАВАМИ,  
вул. Верхня, 5, м. Київ, 01014 (UA)**

(74) Представник:

**Черепов Леонід Володимирович, реєстр.  
№19**

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНІ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ускладнень променевої терапії у хворих на рак легені включає визначення показників крові. Уранці за допомогою комп'ютерного тензіореометра виконують автоматичне дослідження сироватки після центрифугування венозної крові з визначенням показників поверхневих в'язкості ПВ і еластичності ПЕ сироватки крові, а з досягненням міжфазної рівноваги після проведення стресової деформації краплі оцінюють модуль в'язкоеластичності ВЕ. Потім в той самий день проводять сеанс опромінювання первинної пухлини, а за добу дослідження повторюють, знову визначаючи параметри поверхневої в'язкості, поверхневої еластичності та в'язкоеластичності, і у разі зменшення значення (ПВ+ПЕ)/ВЕ в 1,5 разу в порівнянні з попереднім прогнозують розвиток променевих ускладнень.

UA 112538 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до онкології, пульмонології, радіотерапії, зокрема, і може бути використана для прогнозування розвитку ускладнень променевої терапії у хворих на рак легені.

Відомо спосіб прогнозування ускладнень при протипухлинному лікуванні, згідно з яким в еритроцитах й плазмі крові хворих на рак шийки матки визначають рівень вітаміну А, обчислюють співвідношення першого показника до другого і при цифровому значенні менше одиниці прогнозують ускладнення з патологічним обумовленням корекції лікування, а при значенні показника, рівного або більше одиниці, прогнозують відсутність ускладнень [RU № 2107918 C1, G01N33/82, 1995].

Зазначений спосіб має такі недоліки:

- вимагає дослідження двох об'єктів - плазми крові та еритроцитів, дослідження показників хворого і стандартного розчину (контроль);

- не враховує окремо променеву терапію, оскільки хворі одночасно отримували токсичну хіміотерапію;

- потребує значного часу;

- вимагає використання низки дорогих хімічних реактивів;

- може бути використаним лише у жінок, оскільки його здійснюють при раку шийки матки;

- здатний прогнозувати лише розвиток лейкопенії, циститу й ректиту;

- є певною мірою недостатньо чутливим.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення способу, який би дозволив в інтегральному вигляді точно і швидко прогнозувати розвиток ускладнень променевої терапії у хворих на рак легені.

Поставлену задачу вирішують тим, що у способі прогнозування ускладнень променевої терапії у хворих на рак легені, який включає визначення показників крові, згідно з корисною моделлю, уранці за допомогою комп'ютерного тензіореометра виконують автоматичне дослідження сироватки після центрифугування венозної крові з визначенням показників поверхневих в'язкості ПВ і еластичності ПЕ сироватки крові, а з досягненням міжфазної рівноваги після проведення стресової деформації краплі оцінюють модуль в'язкоеластичності ВЕ, потім в той самий день проводять сеанс опромінювання первинної пухлини, а за добу дослідження повторюють, знову визначаючи параметри поверхневої в'язкості, поверхневої еластичності та в'язкоеластичності, і у разі зменшення значення  $(ПВ+ПЕ)/ВЕ$  в 1,5 разу в порівнянні з попереднім прогнозують розвиток променевих ускладнень.

Як комп'ютерний тензіореометр використовують "PAT2-Sinterface", Німеччина.

Виконують автоматичне дослідження 1 мл сироватки крові.

Центрифугування венозної крові здійснюють протягом 5 хв. при швидкості обертання 1500 об/хв.

Доза опромінювання первинної пухлини становить 60 Гр.

За рахунок фізико-хімічного адсорбційно-реологічного дослідження сироватки крові у 95 % випадків спосіб, що заявляється, дозволяє у хворих на рак легені прогнозувати розвиток токсичних променевих ускладнень. Похибка автоматичних вимірювань використаного комп'ютерного приладу становить лише 0,1 %.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Уранці за допомогою комп'ютерного тензіореометра "PAT2-Sinterface" (Німеччина) виконують автоматичне дослідження 1 мл сироватки після центрифугування венозної крові (5 хв. при 1500 об/хв.) з визначенням показників поверхневих в'язкості (ПВ) і еластичності (ПЕ), а з досягненням міжфазної рівноваги після проведення стресової деформації краплі оцінюють модуль в'язкоеластичності (ВЕ). Потім в той самий день проводять сеанс опромінювання первинної пухлини (доза 60 Гр). За добу дослідження повторюють, знову комп'ютер визначає параметри ПВ, ПЕ та ВЕ і у разі зменшення значення  $(ПВ+ПЕ)/ВЕ$  в 1,5 разу, в порівнянні з попереднім дослідженням, прогнозують розвиток променевих ускладнень.

"PAT2-Sinterface" ґрунтовано на методі осцилюючої краплі [Думанский Ю.В. Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине. - Донецк: Донецщина, 2011. - 480 с.].

Експерименти з дилатаційної реології в апараті охоплюють діапазон частот гармонійних осциляцій поверхні краплі від 0,005 Гц до 0,2 Гц. Процедури калібрування, тестування, вимірів і розрахунків в тензіореометрі "PAT2-Sinterface" повністю автоматизовані, а процес самого дослідження не перевищує 30 хв. Комп'ютерна програма за вибором дозволяє здійснювати вимір з плавною або сходиноквою зміною частоти бульбашок у будь-якому напрямі і темпі, а також у режимі так званого зупиненого потоку. Оптимальною для сироватки крові є комбінація вимірів у режимі частоти утворення бульбашок, що ступінчасто знижується, з подальшим

автоматичним перемиканням на роботу в зупиненому потоці. Інформація про отримані результати вимірів представляється на екрані комп'ютера і може бути записана у вигляді, зручному для подальшого зберігання, обробки, передачі в інформаційні мережі тощо.

ВЕ включає еластичну (пружну) частину, що визначена тільки процесами в моношарі, і в'язку, яка пов'язана з втратою енергії на будь-які релаксаційні процеси на межі розділу або поблизу міжфазної межі. ВЕ сироватки крові залежить від співвідношень аніонних і катіонних сурфактантів (поверхнево-активних речовин), зміни концентрацій яких по-різному впливають на ПВ і ПЕ. Збільшення кислотності сироватки крові посилює еластичні властивості поверхні внаслідок посилення електростатичних взаємодій, компенсованих для зменшення внутрішньомолекулярної асоціації. Якщо успішної терапії пухлин не відбувається, то змінні показники ПВ і ПЕ позитивної динаміки не зазнають. У здорових людей співвідношення  $(\text{ПВ}+\text{ПЕ})/\text{ВЕ}$  становить 2,5-3,0. При пухлинному процесі зазвичай констатується вірогідне збільшення параметру ПЕ.

При ретроспективному аналізі результатів обстеження 1071 пацієнта з різними варіантами перебігу раку легень (локалізація, гістологічний варіант, диференціація, стадійність, характер метастазування тощо), жодний з яких на попередніх етапах оперативне лікування не отримував. На тлі подальшої променевої терапії у 249 (23,3 %) хворих виникли ті чи інші ускладнення. До найбільш частих належали розвиток мієлодепресії у вигляді лейкопенії (у 6,7 % від числа обстежених), легеневої гіпертензії (у 3,3 %), гострого променевого пневмоніту (у 3,2 %), кровохаркання (у 2,2 %), гострої серцевої недостатності (у 2,0 %), променевого езофагіту (у 2,0 %), гострого коронарного синдрому (у 1,9 %), неприборканої блювоти (у 1,6 %), променевого фіброзу легень (у 1,5 %), гострого тубулоінтерстиціального нефриту (у 1,5 %), різних ступенів порушень мозкового кровообігу (у 1,4 %), гострого тромбозу (у 1,1 %), периферійної полінейропатії (у 0,8 %).

Сліпим методом ретроспективно виділено 82 хворих (64 чоловіків та 18 жінок), до яких застосовували запропонований метод до і після сеансу променевої терапії. Критеріями виключення були хворі з IV стадією пухлинного процесу та ті, у яких паралельно застосовували хіміопрепарати. Центральну форму пухлини виявлено у 66 пацієнтів, периферійну - у 16, дрібноклітинний рак діагностовано в 14 випадках, недрібноклітинний (аденокарцинома, плоско- й крупноклітинна карцинома) - в 68. У середньому доза опромінювання на легень становила  $85 \pm 1,2$  Гр, а сумарна (з дією на регіональні лімфовузли) -  $106 \pm 1,8$  Гр.

Будь-які ускладнення в процесі променевої терапії відзначено у 11 (13,4 %) спостережень. Другий коефіцієнт  $(\text{ПВ}+\text{ПЕ})/\text{ВЕ}$  в 1,5 разу менший за перший виявлений у 9 (81,8 % від кількості осіб з ускладненнями). В одному спостереженні спосіб виявився нездатним прогнозувати тромбоемболію легеневої артерії (коефіцієнт 1,68), а ще в одному - виразну тривалу діарею (коефіцієнт 1,63). У двох спостереженнях показник співвідношення  $>1,5$  був серед решти обстежених пацієнтів (тобто мало місце неправдиво позитивне значення коефіцієнта). Таким чином, чутливість запропонованого методу становила у 95,1 %.

Критеріями об'єктивності способу в контексті діагностики ускладнень променевої терапії стали лабораторні та інструментальні методи дослідження (апарати "Olympus-AU-640", Японія, "PR2100 Sanofi diagnostic pasteur", Франція, "МІДАК-ЕК1Т", Україна, "Bioset-8000", Німеччина, "Acuson-Aspen-Siemens", Німеччина, "Envisor-C-Philips", Нідерланди, "Multix-Compact-Siemens", Німеччина, "Somazom-Emotion-6-Siemens", Німеччина, "Gygoscans-Intera-Philips", Нідерланди, "Olympus-GIF-Q20", Японія, "Envisor-Philips", Нідерланди).

Корисна модель пояснюється прикладами.

#### Приклад 1

Хворий С., 52 роки. Діагноз: рак легень, центральна форма, помірнодиференційована аденокарцинома, T2N2M0. I обстеження: ПВ=16,9 мН/м, ПЕ=43,8 мН/м, ВЕ=20,3 мН/м, коефіцієнт показників  $[(\text{ПВ}+\text{ПЕ})/\text{ВЕ}]=2,99$ . II обстеження після опромінювання: ПВ=12,0 мН/м, ПЕ=31,0 мН/м, ВЕ=23,9 мН/м, коефіцієнт  $[(\text{ПВ}+\text{ПЕ})/\text{ВЕ}]=1,80$ , а співвідношення з попереднім становило 1,66 (тобто констатоване зменшення, більше ніж в 1,5 разу). Прогнозовано розвиток ускладнень променевої терапії. За 6 тижнів після 130 Гр променевої терапії (два сеанси на пухлину і один сеанс на лімфовузли) розвилась периферична полінейропатія з сенсорними розладами. Прогноз ускладнення підтверджено.

#### Приклад 2

Хвора Г., 45 років. Діагноз: рак легень, периферійна форма, недиференційована аденокарцинома, T2N1M0. I обстеження: ПВ=16,3 мН/м, ПЕ=45,6 мН/м, ВЕ=21,7 мН/м, коефіцієнт показників  $[(\text{ПВ}+\text{ПЕ})/\text{ВЕ}]=2,85$ . II обстеження після опромінювання: ПВ=12,1 мН/м, ПЕ=30,2 мН/м, ВЕ=26,3 мН/м, коефіцієнт  $[(\text{ПВ}+\text{ПЕ})/\text{ВЕ}]=1,61$  а співвідношення з попереднім становило 1,77 (тобто констатоване зменшення, більше ніж в 1,5 разу). Прогнозується розвиток

ускладнень променевої терапії. За 5 тижнів після 124 Гр променевої терапії (три сеанси) розвився двобічний тромбофлебіт вен гомілок. Прогноз ускладнення підтверджено.

#### Приклад 3

Хворий Ф., 59 років. Діагноз: рак легені, центральна форма, малодиференційована плоскоклітинна карцинома, T2N2M0. I обстеження: ПВ=18,3 мН/м, ПЕ=43,1 мН/м, ВЕ=21,2 мН/м, коефіцієнт показників  $[(ПВ+ПЕ)/ВЕ]=2,90$ . II обстеження після опромінювання: ПВ=13,5 мН/м, ПЕ=31,2 мН/м, ВЕ=27,2 мН/м, коефіцієнт  $[(ПВ+ПЕ)/ВЕ]=1,64$ , а співвідношення з попереднім становило 1,77 (тобто констатоване зменшення, більше ніж в 1,5 разу). Прогнозується розвиток ускладнень променевої терапії. За 4 тижні після 148 Гр променевої терапії (два сеанси на пухлину і два на лімфовузли) розвинулись ознаки мієлодепресії з наявністю лейкопенії (1100 в 1 мкл або 1,1 Г/л). Прогноз ускладнення підтверджено.

#### Приклад 4

Хвора П., 57 років. Діагноз: рак легені, центральна форма, недиференційована аденокарцинома, T2N1M0. I обстеження: ПВ=17,2 мН/м, ПЕ=49,5 мН/м, ВЕ=24,2 мН/м, коефіцієнт показників  $[(ПВ+ПЕ)/ВЕ]=2,76$ . II обстеження після опромінювання: ПВ=13,1 мН/м, ПЕ=29,5 мН/м, ВЕ=24,4 мН/м, коефіцієнт  $[(ПВ+ПЕ)/ВЕ]=1,75$ , а співвідношення з попереднім становило 1,58 (тобто констатоване зменшення, більше ніж в 1,5 разу). Прогнозується розвиток ускладнень променевої терапії. За 2 тижні після 144 Гр променевої терапії (два сеанси на пухлину і два на лімфовузли) стало реєструватися підвищення середнього артеріального тиску більше 115 мм рт. ст., а ще через тиждень розвинулись ознаки порушення мозкового кровообігу (метастазів у мозок за даними магнітно-резонансної терапії не виявлено). Прогноз ускладнення підтверджено.

#### Приклад 5

Хворий А., 61 рік. Діагноз: рак легені, периферійна форма, високодиференційована аденокарцинома, T2N1M0. I обстеження: ПВ=16,3 мН/м, ПЕ=48,9 мН/м, ВЕ=22,3 мН/м, коефіцієнт показників  $[(ПВ+ПЕ)/ВЕ]=2,92$ . II обстеження після опромінювання: ПВ=12,7 мН/м, ПЕ=29,2 мН/м, ВЕ=24,5 мН/м, коефіцієнт  $[(ПВ+ПЕ)/ВЕ]=1,71$ , а співвідношення з попереднім становило 1,71 (тобто констатоване зменшення, більше ніж в 1,5 разу). Прогнозується розвиток ускладнень променевої терапії. За 2,5 місяці після 152 Гр променевої терапії (два сеанси на пухлину і два на лімфовузли) стали відзначатися ознаки променевого пневмофіброзу (до початку лікування проявів хронічної патології легенів у хворого не спостерігалось). Діагноз променевого фіброзу легень доведений комп'ютерною томографією, підтверджено прогноз ускладнення.

### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб прогнозування ускладнень променевої терапії у хворих на рак легені, що включає визначення показників крові, який **відрізняється** тим, що уранці за допомогою комп'ютерного тензіореометра виконують автоматичне дослідження сироватки після центрифугування венозної крові з визначенням показників поверхневих в'язкості ПВ і еластичності ПЕ сироватки крові, а з досягненням міжфазної рівноваги після проведення стресової деформації краплі оцінюють модуль в'язкоеластичності ВЕ, потім в той самий день проводять сеанс опромінювання первинної пухлини, а за добу дослідження повторюють, знову визначаючи параметри поверхневої в'язкості, поверхневої еластичності та в'язкоеластичності, і у разі зменшення значення  $(ПВ+ПЕ)/ВЕ$  в 1,5 разу в порівнянні з попереднім прогнозують розвиток променевих ускладнень.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як комп'ютерний тензіореометр використовують "PAT2-Sinterface", Німеччина.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що виконують автоматичне дослідження 1 мл сироватки крові.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що центрифугування венозної крові здійснюють протягом 5 хв. при швидкості обертання 1500 об/хв.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що доза опромінювання первинної пухлини становить 60 Гр.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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