



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107743** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61B 18/02** (2006.01)  
**G01N 33/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2013 08210**  
(22) Дата подання заявки: **01.07.2013**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.02.2015**  
(41) Публікація відомостей про заяву: **25.11.2013, Бюл.№ 22**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.02.2015, Бюл.№ 3**  
(72) Винахідник(и):  
**Лісовий Володимир Миколайович (UA),  
Віннік Юрій Олексійович (UA),  
Циганков Олександр Васильович (UA),  
Красносельський Микола Віленович (UA),  
Дробот Алла Володимирівна (UA),  
Мохаммад Ахмад Дж. Мсаллам (UA),  
Отченаш Наталя Миколаївна (UA),  
Балаклицька Вікторія Юріївна (UA)**  
(73) Власник(и):  
**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)**  
(74) Представник:  
**Євтушенко Тамара Григорівна**

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
UA 33983 А, 15.02.2001  
UA 14852 А, 18.02.1997  
Сипитый В.И. Трансназально-транссфеноидальная криохирургия аденом гипофиза / В.И. Сипитый, А.В. Цыганков // Укр. нейрохірург. журн. — 2007. — №4. — С.8–11.  
Марущенко М.О. Імунологічні аспекти застосування кріо-методу в нейрохірургії (експериментальне дослідження) / Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика, 22(1)/ 2013, С. 158-163  
Лісяний М.І. Особливості репаративних процесів в головному мозку та змін імунного статусу щурів після локальної кріодеструкції його структур / Лісяний М.І., Марущенко М.О. // Укр. нейрохірург. журн. — 2004.—№3.— С. 103–109.  
Черевилло В.Ю. Транссфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении аденом гипофиза / Международный эндокринологический журнал 5(17) 2008, 11 стр. [Интернет-публикация] URL: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/7517](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/7517) (Знайдено 19.12.2014)

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АДЕНОКАРЦИНОМИ

### (57) Реферат:

Винахід належить до медицини, а саме до онкології, і може бути використаний для лікування хворих на аденокарциному шляхом кріодеструкції передньої частки аденогіпофізу.

UA 107743 C2



Винахід належить до медицини, а саме до онкології, і може бути використаний для лікування хворих на аденокарциному.

Аденокарцинома являє собою злоякісне новоутворення, що складається із залізистих клітин епітелію, слизової оболонки тканини. Особливість аденокарциноми полягає в тім, що вона може виникнути в будь-якому внутрішньому органі людини. Аденокарцинома має велику кількість різновидів, у зв'язку із чим її лікування ускладнене, часто буває мало ефективним, що обумовлює постійний пошук нових методів лікування цього грізного захворювання.

Хірургічне лікування, яке використовують на ранніх стадіях процесу, залишається основним методом лікування хворих на аденокарциному. Останнім часом в арсеналі лікувальних заходів з'явилися оригінальні способи лікування даної патології.

Так, наприклад, відомий спосіб лікування аденокарциноми за допомогою трансназального трансфеноїдального нейроаденоліза гіпофіза. Спосіб виконується за допомогою пункційних голкок оригінальної авторської конструкції. У більшості випадків використовується нейролептанальгезія. Місцева анестезія використовується тільки у випадках із високим операційним ризиком. Носова порожнина обполіскується антисептичним розчином. Голка вводиться через праву ніздрю в напрямку до турецького сідла. Виконується рентгеноскопія в бічній і прямій проекції для корекції напрямку голки. Після цього клиновидна пазуха пунктується та обполіскується антисептичним розчином через голку. Потім голка вводиться далі і зупиняється біля зовнішньої поверхні дна турецького сідла. Інша голка вводиться через голку замість тонкого зонда і за допомогою постукування молоточком, під рентгенологічним контролем, вводиться в порожнину турецького сідла. Після цього в порожнину турецького сідла вводиться чистий етиловий спирт у кількості від 0,8 до 2,0 мл, чим досягається деструкція всього гіпофіза. Після чого голки видаляються (F. Takada. Result of cancer pain relief and tumor regression by pituitary neuroadenolysis and surgical hypophysectomy // Ishia S., Lipton S., Maffezzoli G.F. (Eds.), Pain Treatment, Verona, Cortina International, 1983. - P. 103-114).

Суттєвим недоліком цього методу є ушкодження гіпофіза в цілому, у тому числі і задньої долі, внаслідок чого в післяопераційному періоді в більшості випадків розвивається нецукровий діабет. Крім того, відбувається затікання етилового спирту в третій шлуночок, що призводить до ушкодження прилеглих структур головного мозку, а також необхідність багатократного виконання вищевказаної маніпуляції для досягнення ефекту купірування больового синдрому і відсутність впливу на популяції андрогеннечутливих клітин, резистентних до гормональної терапії, унаслідок чого неминуче настає рецидив захворювання.

Відомий також спосіб лікування аденокарциноми, що включає деструкцію передньої частки гіпофіза. Виконують комп'ютерно-томографічне дослідження гіпофіза. На знімках комп'ютерних томограм наносять координати у вигляді квадратної сітки 3×3 мм і розраховують розмір і зони селективної кріодеструкції гіпофіза. Хворого вкладають у стереотаксичний апарат, голову фіксують у 3-х точках (лобові бугри - потилична кістка). За допомогою спеціального направляючого фіксуючого пристрою вводять трепан-напрямляч у порожнину носа. Внутрішній діаметр трепана 1,6 мм. Виконують рентген-контроль напрямку трепана у 2-х проекціях та корекцію напрямку трепана і проводять трепанацію передньої стінки головної пазухи, аналогічно трепанації кістки корончатою фрезою. Трепан просувається за допомогою напрямляча до дна турецького сідла. На цьому етапі виконують черговий рентген-контроль для визначення напрямку і місця місцезнаходження трепана в 2-х проекціях. Потім за допомогою спеціальних фрез накладають фрезевий отвір у дні турецького сідла. За допомогою гострого аспіратора діаметром 1,4 мм роблять пункцію твердої мозкової оболонки. У центр гаданої кріодеструкції вводять кріозонд діаметром 1,2 мм під рентген-контролем у 2-х проекціях. Виконують селективну кріодеструкцію передньої долі гіпофіза шляхом перфузії рідкого азоту через кріозонд. Витягають кріозонд, тампують дно турецького сідла м'язом хворого з біологічним клеєм (Пат. № 33983 А, Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб лікування раку передміхурової залози / Лісовий В.М., Сіпінтий В.І., Циганков О.В., Грозний СВ., Андреев І.І., Гарагатий І.А., Хареба Г.Г., Черниш П.Б.; ХДМУ. - З. № 99052574; заявл. 06.05.1999; опубл. 15.02.2001, Бюл.№1).

Даний спосіб лікування аденокарциноми є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Основним недоліком способу прототипу є відсутність індивідуалізованого підходу при лікуванні аденокарциноми, що значно знижує ефективність лікування.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу поставлено задачу індивідуалізації кріодеструкції передніх часток аденогіпофіза.

Задачу, яку поставлено в основу винаходу, вирішують тим, що у відомому способі лікування аденокарциноми шляхом виконання кріодеструкції передньої частки аденогіпофіза, згідно з

винаходом, кріодеструкцію виконують під контролем показників вмісту аутоантитіл до антигенів основних систем та органів людини: середнього індивідуального рівня реактивності, імунної системи, легень, нирок, стінки шлунка, стінки кишечника, печінки, м'яза серця, тромбоцитарних антигенів, ендотелію судин, щитоподібної залози, підшлункової залози, надниркових залоз, передміхурової залози + сперматозоїдів, нервової системи і, якщо після хірургічного лікування вони нормалізуються на 10 % та більше по відношенню до виміряних попередньо перед оперативним втручанням, лікування хворого продовжують за необхідним стандартом, у випадку, коли після хірургічного лікування вимірювані показники нормалізуються до 10 % по відношенню до виміряних попередньо перед оперативним втручанням, стандартне лікування доповнюють корекцією імунного статусу хворого.

Технічний ефект корисної моделі, а саме індивідуалізація лікування аденокарциноми, обумовлений синергізмом лікувальних заходів, які дозволяють підвищити ефективність лікування шляхом врахування імунологічного стану окремого хворого.

Теоретичним підґрунтям способу послугувала та обставина, що у хворих при розвитку злоякісних новоутворень часто виявляються порушення імунітету, які стосуються практично всіх ланок імунної системи. Найпоширеніші способи лікування пухлин - хіміотерапія, променева терапія - крім дії на пухлину, підсилюють імунний дисбаланс і знижують резистентність хворих до інфекцій, і навпроти, видалення пухлини веде до нормалізації імунного статусу хворих. Очевидно, що для вибору методу лікування пухлини необхідне знання ступеня імунологічних порушень, при цьому кількісна оцінка загального пулу Т-лімфоцитів, без врахування вмісту його складових, не дає повного уявлення про стан клітинного імунітету.

Якісні показники контролю ефективності лікування шляхом врахування стану окремого хворого та їх кількісні значення були встановлені в перебігу клінічних досліджень шляхом визначення вмісту аутоантитіл до антигенів основних органів та систем людини. Вивчались показники: середнього індивідуального рівня реактивності, імунної системи (нативна ДНК, Fc-фрагмент імуноглобулінів ШпП, бета2-глікопротеїн 1), легень (мембранні антигени легеневої тканини - LuM-02, цитоплазматичні антигени легеневої тканини - LuS-0,6), нирок (цитоплазматичні антигени нервової тканини - KiS-07, мембранні антигени ниркової тканини - KiM-05), стінки шлунка (мембранні антигени клітин слизової оболонки шлунка - GaM-02), стінки кишечника (мембранні антигени клітин слизової оболонки тонкого кишечника - ItM-07), печінки (цитоплазматичні антигени тканини печінки - HeS-08, антигени мітохондрій - HMMP), м'яза серця (бета адренорецептори, мембранні антигени клітин міокарда - CoM-02), тромбоцитарних антигенів (мембранні антигени тромбоцитів - TrM-03), ендотелію судин (аніонні білки ендотелію - ANCA), щитоподібної залози (тиреоглобулін, рецептор ТТГ), підшлункової залози (інсулін), надниркових залоз (мембранні антигени клітин кіркового шару надниркових залоз - Adr-DE/CM-O), передміхурової залози + сперматозоїдів (мембранні антигени сперматозоїдів - (Spr-06), нервової системи (білок S100, білок проміжних філаментів астроцитів - SFAP, основний білок мієліну). Було встановлено, що в результаті оперативного втручання (кріодеструкція передньої частки гіпофіза) показники вмісту аутоантитіл до антигенів основних органів та систем людини нормалізуються в середньому на 10-20 %.

Спосіб виконують наступним чином.

Кріодеструкцію виконують під контролем показників вмісту аутоантитіл до антигенів основних систем та органів людини: середнього індивідуального рівня реактивності, імунної системи, легень, нирок, стінки шлунка, стінки кишечника, печінки, м'яза серця, тромбоцитарних антигенів, ендотелію судин, щитоподібної залози, підшлункової залози, надниркових залоз, передміхурової залози, нервової системи і, якщо після хірургічного лікування вони нормалізуються на 10 % та більше по відношенню до виміряних попередньо перед оперативним втручанням, лікування хворого продовжують за необхідним стандартом, у випадку, коли після хірургічного лікування вимірювані показники нормалізуються до 10 % по відношенню до виміряних попередньо перед оперативним втручанням, стандартне лікування доповнюють корекцією імунного статусу хворого.

При цьому кріодеструкцію виконують наступним чином: після відповідної обробки носоротової області обличчя антисептиком, ніс обкладають стерильним матеріалом, носові ходи промивають розчином антибіотика й тампують турундами з перекисом водню. Голову хворого укладають у стереотаксичний апарат і фіксують. На стереоапараті укріплений стереотаксичний пристрій, максимально наближений до кореня носа, до лівого носового отвору. З носа видаляють турунди й по зовнішніх орієнтирах голови в порожнину носового ходу ліворуч вводять трепан-напрямляч, орієнтований на дно турецького сідла. Трепан вводять до упору. Виконують рентген-контроль розташування трепана-напрямляча в двох проекціях. За отриманими знімками виконують корекцію напрямку трепана в сагітальному, фронтальному й на

глибину. Виконують стереотаксичні розрахунки. Проводять корекцію напрямку трепана (після стереотаксичних розрахунків) у трьох взаємоперпендикулярних проекціях. Виконують рентген-контроль. Роблять трепанацію передньої стінки носової пазухи за допомогою внутрішньої й зовнішньої фрез трепана-напрямляча. Внутрішню фрезу витягають, порожнину носової пазухи промивають розчином перекису водню 3 % і фізрозчином. Трепан-напрямляч підводять до передньонижнього відділу дна турецького сідла. Виконують рентген-контроль розташування біоптора в порожнині турецького сідла, потім біоптор витягають, у порожнину аденогіпофіза вводять кріозонд, виконують рентген-контроль розташування кріозонду в 2 проекціях. Проводять сумарний розрахунок необхідних зон для максимальної кріодеструкції 2-х мм кріозондом. Через 3 хв. місце розташування кріозонда змінюють, кріозонд вводять у передньосередні відділи турецького сідла, виконують рентген-контроль положення кріозонда. Проводять кріодеструкцію аденогіпофіза в перебігу 1 хв. Через 3 хв. кріозонд і трепан-напрямляч витягають із порожнини турецького сідла, носові пазухи промивають фізрозчином. Носові ходи тампують турундами з перекисом водню, а через 5 хв. - турундами з тетрацикліновою маззю.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. Хвора Г. Діагноз: Папілярний Са щитоподібної залози T3N0M0, II ст. II клін, група. Метаболічна кардіопатія СН 1 ст.

Скарги на головний біль, загальну слабкість, зниження пам'яті, запаморочення. Вважає себе хворою рік, коли був поставлений діагноз рак щитоподібної залози T3N0M0, II ст. II клін. група, оперована - тиреоїдектомія, центральна шийна лімфодисекція. Погіршення стану в останній час, коли з'явилися вищенаведені скарги, госпіталізована в н/х відділення для дообстеження й лікування.

Анамнез життя: Уроджений порок серця. Лапароскопія, видалення кісти правого яєчника. Туберкульоз, вензахворювання, вірусний гепатит В і гепатит С заперечує. Алергійних реакцій немає.

Об'єктивно: Загальний стан задовільний. Свідомість ясна. Положення активне. Температура тіла: (36.5). Шкірні покриви звичайного кольору, чисті. Обидві половини грудної клітини симетричні. ЧДР = 18 у хвилину. Над легенями везикулярне дихання, шумів немає. Пульс променевої артерії ритмічний, задовільної напруги й наповнення, частота пульсу у хвилину - 75 ударів. ЧСС = 70. Тони серця ритмічні, приглушені. АТ 130/80 мм рт.ст. Язик вологий. При пальпації живіт м'який, безболісний. Симптом Щеткина-Блюмберга негативний. Печінка по краю реберної дуги. Випорожнення регулярні. Асцити немає. Сечовипускання вільне, безболісне. Симптом Пастернацького негативний по обидва боки.

Неврологічний статус: Свідомість ясна. ШКГ - 15 балів. Нюх збережений D=S. Геміанопсія: гомонімна й гетеронімна - бітемпоральна біназальна, квадрантна - відсутні, відчуття кольору збережене. Очні щілини симетричні (D=S). Очні яблука рухливі, рух в повному обсязі, хворобливі, відзначається горизонтальний ністагм. Диплопія відсутня. Зіниці S=D, реакція на світло жвава. Болі й парестезії в обличчі відсутні. Пальпація точок виходу гілок трійчастого нерва безболісна. Обличчя симетричне. Відсутні скарги на дзенькіт і шум у вухах. Гострота слуху не знижена D=S. Ковтання не утруднене. Голова розташована по середній лінії. Язик по середній лінії. Рухи у верхніх і нижніх кінцівках D=S=5 балів. Сухожильні рефлексі оживлені (D=S). Менінгеальні симптоми негативні. Патологічні рефлексі не викликаються. У позі Ромберга стійка. Пальценосова проба із промахуванням.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 139 г/л, еритроцити -  $4,2 \cdot 10^{12}$  /л, КР - 0,99, лейкоц. 8,1  $\cdot 10^9$  %, ШОЕ - 10 мм годину. Клінічний аналіз сечі - у межах норми. Біохімічний аналіз крові - загальний білок - 83,8 г/л, калій - 5,10, натрій - 148 ммоль/л, хлор - 105 ммоль/л. Спірографія - норма. Група кров II. Rh (-).

ЕКГ - синусовий ритм. ГЛЖ.

Аналіз гормонів гіпофіза: ТТГ - 100,0 мкМЕ/мл., Т-4 - 2,15 пкмоль/л., Т-3 - 1,69 пк МЕ/мл., СТГ - 20,66 мк МЕ/мл.

КТ органів грудної клітини й середостіння - ознаки лімфопроліферативного захворювання із вторинними змінами в плеврі лівої легені.

Виконана операція: стереотаксична селективна трансназально-трансфеноїдальна кріодеструкція аденогіпофіза з ендоскопією.

Післяопераційний період без ускладнень: Са щитоподібної залози T3N0M0, II ст. II клін, група, метастаз у легені; метаболічна кардіопатія СН 1 ст.; скривлення носової перегородки вліво; Папілярний Са щитоподібної залози T3N0M0, II ст. II клін, група; лейоміома матки; лімфатичні вузли в межах норми.

При виписці стан хворої задовільний, соматично компенсований, у неврологічному статусі без осередкової симптоматики. Спостерігається поліпшення зору. Зменшилася загальна слабкість.

5      Приклад 2. Хворий А. Клінічний діагноз: рак передміхурової залози з проростанням усть сечоводів. T4N1M1. Двосторонній уретерогідронефроз. Хронічна ниркова недостатність - 4 ст. Хворому була виконана кризьшкірна пункційна нефростомія правої нирки, проводилася інтенсивна терапія з кількаретовим виконанням сеансів гемодіалізу. Анемія коригувалась шляхом гемотрансфузій.

10      Після зменшення тяжкості стану хворому виконана селективна стереотаксична пункційна кріодеструкція передньої частки гіпофіза вищеописаним способом. Післяопераційний період гладкий. З першого дня після операції призначено естрацит у дозі 200 мг на добу внутрішньо. Контроль простатичного специфічного антигену (ПСА) крові через 1 тиждень - 3,8 нг/мл. Лікування естрацитом припинено. Через 2 тижні після операції: стан задовільний, сечовипускання вільне, біль в поперековій області, обумовлена наявністю метастазів у хребет, хворого не турбує. УЗД: нирки в типовому місці. Права нирка: 13,6×7,6 см. Паренхіма підвищеної ехогенності, чашково-мискова система (ЧМС) розширена, ниркова миска: 1,3 см. Ліва нирка: 13,8×7,6 см, паренхіма підвищеної ехогенності, ЧМС розширена, ниркова миска: 2,4 см. Передміхурова залоза: 4,2×3,7×3,2 см, ехогенність підвищена, капсула ущільнена, ехоструктура однорідна. Клінічний аналіз крові: ер.-3,1×10<sup>12</sup>/л Hb - 87 г/л. Л - 9,2×10<sup>9</sup>/л, пал. - 16 %, сегм - 59 %, Б - зрідка, Л - 11 %. М - 13 %, ШОЕ - 55 мм/г. Клінічний аналіз сечі: кіль-ть: 150 мл; колір - св. жовтий; прозорість - каламутна; питома вага - 1,009; рН - 6,0; білок - 0,091 г/л; глюкоза - немає; епітелій: перехідний місцями; лейкоцити: на все поле зору; еритроцити: 5-10 у полі зору; циліндри - немає; слиз - збільшена кіль-ть. Сечовина крові: 6,2 ммоль/л. Креатин: крові: 110,6 мкмоль/л., цукор крові: 4,9 ммоль/л. ПСА: 3,9 нг/мл, тестостерон крові: 10,5 нмоль/л.

25      Хворий виписаний у задовільному стані.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

30      Спосіб лікування аденокарциноми шляхом виконання кріодеструкції передньої частки аденогіпофізу, який **відрізняється** тим, що кріодеструкцію виконують під контролем показників вмісту аутоантитіл до антигенів основних систем та органів людини: середнього індивідуального рівня реактивності імунної системи, легень, нирок, стінки шлунка, стінки кишечника, печінки, м'яза серця, тромбоцитарних антигенів, ендотелію судин, щитоподібної залози, підшлункової залози, надниркових залоз, передміхурової залози + сперматозоїдів, нервової системи і, якщо після хірургічного лікування вони нормалізуються на 10 % та більше відносно показників, вимірюваних перед оперативним втручанням, лікування хворого продовжують за необхідним стандартом, у випадку, коли після хірургічного лікування вимірювані показники нормалізуються до 10 % відносно попередньо вимірюваних, то стандартне лікування доповнюють корекцією імунного статусу хворого.

40

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

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

---

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