



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 89583

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 13858**

(22) Дата подання заявки: **29.11.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.04.2014**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.04.2014, Бюл.№ 8**

(72) Винахідник(и):

**Вінніков Володимир Анатолійович (UA),  
Мазник Наталія Олександрівна (UA),  
Свинаренко Андрій Вікторович (UA),  
Безугла Вікторія Сергіївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ  
МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ. С.П.  
ГРИГОР'ЄВА НАМН УКРАЇНИ",  
вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024 (UA)**

## (54) СПОСІБ ПРОГНОСТИЧНОЇ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ ПРОМЕНЕВИХ РЕАКЦІЙ ШКІРИ ЗА ЦИТОГЕНЕТИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ХВОРИХ НА РАК ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

(57) Реферат:

Спосіб прогностичної оцінки тяжкості променеви реакцій шкіри за цитогенетичними показниками у хворих на рак жіночих статевих органів включає послідовні цитогенетичні обстеження протягом курсу дистанційної променевої терапії, при якому проводять хромосомний аналіз короткочасної культури лімфоцитів периферичної крові, визначають цитогенетичні показники та показники катамнезу, за якими обчислюють ступінь епідерміту (СЕ) за формулою  $CE = -1,094 + C_1 \times X_1 + C_2 \times X_2 + C_3 \times X_3 + C_4 \times X_4 + C_5 \times X_5 + C_6 \times X_6 + C_7 \times X_7 + C_8 \times X_8 + C_9 \times X_9 + C_{10} \times X_{10} + C_{11} \times X_{11}$ ,

де  $C_1$ - $C_{11}$  - коефіцієнти лінійної регресії;

$X_1$ - $X_7$  - показники катамнезу;

$X_8$  - частота аберацій хроматидного типу до ПТ;

$X_9$  - інтенсивність індукції клітин з нестабільними індукованими абераціями хромосомного типу;

$X_{10}$ - $X_{11}$  - зміни інтенсивності індукції аберацій хроматидного типу і клітин з абераціями хромосомного типу,

та за отриманим значенням ступеня епідерміту I або II, або III оцінюють тяжкість очікуваної променевої реакції шкіри у хворі на рак жіночих статевих органів.

UA 89583 U



Спосіб належить до радіобіології та онкорадіології і може бути використаний при прогнозуванні виникнення радіаційного епідерміту під час і в ранні терміни після променевого лікування хворих на рак жіночих статевих органів (РЖСО).

Сьогодні променева терапія є одним з найбільш поширених засобів лікування онкопатології.

Терапевтична дія іонізуючого випромінювання полягає в пошкодженні пухлинних клітин, які потрапляють під процеси радіаційної загибелі за мітотичним чи інтерфазно-мітотичним механізмом. В реальних умовах терапевтичного опромінення абсолютна концентрація іонізуючого випромінювання виключно на клітинах пухлини є неможливою, і тому дії радіації зазнають також нормальні тканини та органи у проекції опромінення. Як наслідок виникають реакції та ускладнення, що можуть досягати рівня повномірного променевого ураження, і це перешкоджає проведенню опромінювання в повному обсязі, викликає необхідність непередбачених перерв курсу і в цілому обмежує ефективність протипухлинного лікування.

Зважаючи на викладене, розробка критеріїв оцінки радіаційного ураження нормальних тканин людини під час променевого лікування становить актуальне завдання в галузі радіобіології та радіобіологічних основ променевої терапії.

Променеві реакції шкіри за тяжкістю поділяють на три ступені [1]:

I ступінь - еритема;

II ступінь – сухий епідерміт;

III ступінь - вологий епідерміт.

Характер та особливості клінічних проявів променевих реакцій визначаються з огляду на індивідуальну радіочутливість хворого, його вік та стан здоров'я, розмір пухлини, разову і сумарну дозу та ін. При цьому виникнення ранніх променевих реакцій у 15-20 % хворих призводить до появи променевих ушкоджень. Відомо, що прояви останніх та ступінь тяжкості істотно варіюють при одній і тій самій дозі опромінення і залежать від генетичних факторів.

Відомий спосіб ретроспективної оцінки ступеня гострої променевої хвороби шляхом визначення цитогенетичних показників лімфоцитів крові і спектра радіаційно-індукованих аберацій хромосом [2].

Проте цей спосіб призначений для ретроспективної оцінки характеру цитогенетичних пошкоджень і він не дає можливості оцінювати променеві ураження шкіри та прогнозувати виникнення променевих пошкоджень при дистанційному опроміненні онкологічних хворих.

Найближчим до способу, що пропонується, за технічною суттю та ефектом, який досягається, є спосіб оцінки тяжкості променевих реакцій у онкологічних хворих шляхом цитогенетичного обстеження протягом курсу променевої терапії, визначення напрямків динаміки споріднених цитогенетичних показників, на основі яких оцінюють інтенсивність променевого ураження геному лімфоцитів крові [3]. Втім, за даним способом не можливо прогнозувати виникнення променевих пошкоджень шкіри (епідерміту) внаслідок значної варіабельності врахованих цитогенетичних показників у хворого при ідентичній локалізації пухлини та відсутності прямої кореляції між цитогенетичними пошкодженнями та гострими ефектами ПТ у шкірі.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення такого способу прогностичної оцінки тяжкості променевих реакцій шкіри у хворих на рак жіночих статевих органів, в якому визначення цитогенетичних показників та показників катамнезу протягом курсу дистанційної променевої терапії, і визначення ступеня епідерміту за формулою множинної лінійної регресії (МЛР) дозволить прогнозувати ймовірність виникнення променевого епідерміту та підвищити ефективність лікування.

Поставлена задача вирішують таким чином, у відомому способі оцінки цитогенетичних пошкоджень під час проведення променевої терапії, що включає послідовні цитогенетичні обстеження протягом курсу дистанційної променевої терапії, згідно з корисною моделлю, проводять хромосомний аналіз короткочасної культури лімфоцитів периферичної крові, визначають цитогенетичні показники та показники катамнезу, за якими обчислюють ступінь епідерміту (СЕ) за формулою

$$CE = -1,094 + C_1 \times X_1 + C_2 \times X_2 + C_3 \times X_3 + C_4 \times X_4 + C_5 \times X_5 + C_6 \times X_6 + C_7 \times X_7 + C_8 \times X_8 + C_9 \times X_9 + C_{10} \times X_{10} + C_{11} \times X_{11},$$

де  $C_1$ - $C_{11}$  - коефіцієнти лінійної регресії;

$X_1$ - $X_7$  - показники катамнезу;

$X_8$  - частота аберацій хроматидного типу до ПТ;

$X_9$  - інтенсивність індукції клітин з нестабільними індукованими абераціями хромосомного типу;

$X_{10}$ - $X_{11}$  - зміни інтенсивності індукції аберацій хроматидного типу і клітин з абераціями хромосомного типу,

та за отриманим значенням ступеня епідерміту I або II, або III оцінюють тяжкість очікуваної променевої реакції шкіри у хворої на рак жіночих статевих органів, зокрема тіла матки або яєчників.

Спосіб, що заявляється, здійснюється таким чином. Цитогенетичне дослідження виконують за класичним методом аналізу короткочасної культури лімфоцитів периферичної крові [4]. Протягом курсу променевої терапії проводять два або більше послідовних цитогенетичних обстеження: до ПТ, в першій та другій половині курсу ПТ.

Визначають цитогенетичні показники та показники катамнезу, які повинні відповідати певному інтервалу значень (таблиця). Ця умова є необхідною для обчислення ступеня променевого епідерміту за формулою МЛР

$$CE = -1,094 + C_1 \times X_1 + C_2 \times X_2 + C_3 \times X_3 + C_4 \times X_4 + C_5 \times X_5 + C_6 \times X_6 + C_7 \times X_7 + C_8 \times X_8 + C_9 \times X_9 + C_{10} \times X_{10} + C_{11} \times X_{11}.$$

Для визначення ступеня променевого епідерміту при дистанційній гамма-терапії РЖСО відповідні цитогенетичні показники та їх коефіцієнти наведено в таблиці.

$X_n$		Інтервал	$C_n$
$X_0$	константа	немає	-1,094
$X_1$	Кількість сеансів дистанційної гамма-терапії на поле малого тазу	15-37	0,026
$X_2$	Рак яєчників	Так=1/ні=0	-0,070
$X_3$	Пігментація, ступінь	0-2	0,2797
$X_4$	Анемія, ступінь	0-3	0,2504
$X_5$	Хірургічне втручання	так=1/ні=0	0,3093
$X_6$	Кріодеструкція	так=1/ні=0	0,3518
$X_7$	Хемотерапія, кількість циклів	0-8	0,0322
$X_8$	Y A Xt до ПТ	0-0,0648	5,9303
$X_9$	Y Кл A Xc <sub>unst</sub>	0,0030-0,0509	14,5841
$X_{10}$	$\Delta_Y$ Кл A Xc <sub>unst</sub>	-0,0245-0,0066	-24,0575
$X_{11}$	$\Delta_Y$ A Xt	-0,0591-0,0574	-14,3448

Примітки:

1.  $X_n$  - перемінна МЛР за даним параметром.
2.  $C_n$  - значення коефіцієнта для параметра  $X_n$ .
3. Y A Xt - частота аберацій хроматидного типу.
4. Кл A Xc<sub>unst</sub> - клітини із нестабільними індукованими абераціями хромосомного типу (дицентриками і кільцями із супутнім фрагментом і вільними ацентричними фрагментами).
5. Y Кл A Xc<sub>unst</sub> - інтенсивність індукції під час ПТ;
6.  $\Delta_Y$  - зміни інтенсивності індукції цитогенетичних пошкоджень між серединою і кінцем курсу променевої терапії.

Тобто ступінь променевого епідерміту при дистанційній гамма-терапії РЖСО обчислюють з урахуванням значень  $C_n$ , що видно з таблиці, за формулою

$$CE = -1,094 + 0,026 \times X_1 - 0,070 \times X_2 + 0,280 \times X_3 + 0,250 \times X_4 + 0,309 \times X_5 + 0,352 \times X_6 + 0,032 \times X_7 + 5,930 \times X_8 + 14,584 \times X_9 - 24,058 \times X_{10} - 14,345 \times X_{11},$$

Нижче наведено конкретні приклади використання способу, що заявляється.

Приклад 1. Хвора Ф-ва М.Г., № I ст. хв. 19174, вік 71 рік, рак тіла матки (аденокарцинома G2) T<sub>2</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub>; хірургічне втручання до опромінення - екстирпація тіла матки з придатками; кріодеструкція пухлини - не проводилася; хемотерапія - 1 цикл; променева терапія - дистанційне гамма-опромінення на апараті РОКУС АМ за стандартною програмою дрібного фракціонування дози; опромінення поля малого таза розміром 160×160 мм - 21 сеанс (сумарна осередкова доза 42,6 Гр).

Цитогенетичне обстеження проведено до лікування, після 10 і 20 сеансів променевої терапії. Цитогенетичні показники до променевої терапії, в середині та в кінці курсу опромінення, відповідно, становили:

частота Кл AXc<sub>unst</sub> - 0,0061, 0,2526 і 0,1321 на клітину;

частота A Xt - 0,0488, 0,0412 і 0,0189 на клітину.

Виходячи з наведених вище даних, катамнестичні і цитогенетичні параметри МЛР в кінці лікування становили:  $X_1=21$ ;  $X_2=0$ ;  $X_3=2$ ;  $X_4=0$ ;  $X_5=1$ ;  $X_6=0$ ;  $X_7=1$ ;  $X_8=Y A Xt$  до ПТ=0,0488;  $X_9=Y$  Кл AXc<sub>unst</sub>=0,0063;  $X_{10}=\Delta_Y$  Кл AXc<sub>unst</sub>=-0,0184;  $X_{11}=\Delta_Y A Xt$ =-0,0224.

Усі катamnестичні і цитогенетичні параметри у даної хворої вкладаються в допустимий інтервал значень, що уможлиблює обчислення очікуваного ступеня епідерміту за зазначеною МЛР згідно з формулою

$$CE = -1,094 + 0,026 \times X_1 - 0,070 \times X_2 + 0,280 \times X_3 + 0,250 \times X_4 + 0,309 \times X_5 + 0,352 \times X_6 + 0,032 \times X_7 + 5,930 \times X_8 + 14,584 \times X_9 - 24,058 \times X_{10} - 14,345 \times X_{11} = -1,094 + 0,546 - 0 + 0,559 + 0 + 0,309 + 0 + 0,032 + 0,289 + 0,092 + 0,443 + 0,321 = 1,499 \approx 2.$$

Таким чином, прогностична оцінка, що дозволила встановити розвиток II ступеня епідерміту - сухий епідерміт, співпала з реальною клінічною картиною променевого епідерміту, яка спостерігалась у пацієнтки по завершенні курсу ПТ, зокрема в кінці курсу ПТ у хворої на тлі пігментації розвинувся епідерміт II ступеня.

Приклад 2. Хвора Л-ко В.О., № I ст. хв. 25129, вік 50 років, рак яєчників  $T_{2b}N_xM_0$ ; хірургічне втручання до опромінення - субтотальна гістеректомія з видаленням придатків; кріодеструкція пухлини - не проводилася; хемотерапія - 1 цикл; променева терапія - дистанційне гамма-опромінення на апараті РОКУС АМ за стандартною програмою дрібного фракціонування дози; опромінення поля малого таза розміром 180×160 мм - 19 сеансів (сумарна осередкова доза 40,4 Гр).

Цитогенетичне обстеження проведено до лікування і після 19 сеансів променевої терапії. Цитогенетичні показники до та в кінці курсу ПТ, відповідно, становили: частота Кл А  $X_{c_{unst}}$  0,0229 і 0,2790 на клітину; частота А Хт - 0 і 0,0157 на клітину.

Виходячи з наведених вище даних, катamnестичні і цитогенетичні параметри МЛР в кінці лікування становили:  $X_1=19$ ;  $X_2=1$ ;  $X_3=0$ ;  $X_4=0$ ;  $X_5=1$ ;  $X_6=0$ ;  $X_7=1$ ;  $X_8=Y$  А Хт до ПТ=0;  $X_9=Y$  Кл  $AK_{c_{unst}}=0,0135$ ;  $X_{10}=\Delta Y$  Кл  $AX_{c_{unst}}=0$ ;  $X_{11}=\Delta Y$  А Хт=0.

Усі катamnестичні і цитогенетичні параметри у даної хворої вкладаються в допустимий інтервал значень, що уможлиблює обчислення очікуваного ступеня епідерміту за вищевказаною МЛР згідно з формулою

$$CE = -1,094 + 0,026 \times X_1 - 0,070 \times X_2 + 0,280 \times X_3 + 0,250 \times X_4 + 0,309 \times X_5 + 0,352 \times X_6 + 0,032 \times X_7 + 5,930 \times X_8 + 14,584 \times X_9 - 24,058 \times X_{10} - 14,345 \times X_{11} = -1,094 + 0,494 - 0,070 + 0 + 0 + 0,309 + 0 + 0,032 + 0 + 0,197 + 0 + 0 = -0,131 \approx 0.$$

Отже у хворої не виникне променевий епідерміт, що відповідає реальним клінічним даним.

Таким чином, спосіб прогностичної оцінки тяжкості променевих реакцій шкіри за цитогенетичними показниками у хворих на рак органів жіночої статеві сфери, що заявляється, дає можливість прогнозувати ймовірність виникнення променевого епідерміту, ступінь якого відповідає реальній клінічній картині стану шкіри після ПТ. Одержані дані допоможуть променевому терапевту скорегувати тактику проведення ПТ відповідно до стану хворої, що дозволить підвищити ефективність лікування та поліпшити якість життя.

Перелік посилань:

1. Бази́ка Д.А. Радіаційна медицина: підручник / Д.А. Бази́ка, Г.В. Кулі́ніч, М.І. Пили́пенко. - К.: ВСВ "Медицина", 2013. - С. 129.

2. Дьомі́на Е.А. Ретроспективна оцінка ступеня гострої променевої хвороби на основі цитогенетичних показників лімфоцитів крові простраждалих осіб / Е.А. Дьомі́на, Д.А. Ключі́е, Ю.І. Кіндзельський // Укр. радіол. журн. - 1999. - Т. VII, вип. 1. - С. 30-31.

3. Патент № 49406, МПК G01N33/49, Спосіб оцінки радіологічних ефектів у онкологічних хворих під час променевої терапії / Мазник Н.О., Вінніков В.А., Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМІ, заявл. 03.12.2001 р., опубл. 16.09.2002 р., Бюл. № 9, 2002 р.

4. Cytogenetic analysis for radiation dose assessment. A manual. IAEA Techn. Report Series № 405. - Vienna: IAEA, 2001. - 127 p.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогностичної оцінки тяжкості променевих реакцій шкіри за цитогенетичними показниками у хворих на рак жіночих статевих органів, що включає послідовні цитогенетичні обстеження протягом курсу дистанційної променевої терапії, який **відрізняється** тим, що проводять хромосомний аналіз короточасної культури лімфоцитів периферичної крові, визначають цитогенетичні показники та показники катamnезу, за якими обчислюють ступінь епідерміту (CE) за формулою

$$CE = -1,094 + C_1 \times X_1 + C_2 \times X_2 + C_3 \times X_3 + C_4 \times X_4 + C_5 \times X_5 + C_6 \times X_6 + C_7 \times X_7 + C_8 \times X_8 + C_9 \times X_9 + C_{10} \times X_{10} + C_{11} \times X_{11},$$

де  $C_1-C_{11}$  - коефіцієнти лінійної регресії;

$X_1-X_7$  - показники катamnезу;

$X_8$  - частота аберацій хроматидного типу до ПТ;

$X_9$  - інтенсивність індукції клітин з нестабільними індукованими абераціями хромосомного типу;

$X_{10}$ - $X_{11}$  - зміни інтенсивності індукції аберацій хроматидного типу і клітин з абераціями хромосомного типу,

- 5 та за отриманим значенням ступеня епідерміту I або II, або III оцінюють тяжкість очікуваної променевої реакції шкіри у хворої на рак жіночих статевих органів.

---

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

---

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