



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111520** (13) **U**
(51) МПК
G01N 3/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2016 05490</p> <p>(22) Дата подання заявки: 20.05.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.11.2016</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2016, Бюл.№ 21</p>	<p>(72) Винахідник(и): Бевзенко Тетяна Борисівна (UA), Синяченко Олег Володимирович (UA), Думанський Юрій Васильович (UA), Столярова Оксана Юріївна (UA), Єгудіна Єлизавета Давидівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА "НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ" ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ, вул. Верхня, 5, м. Київ, 01014 (UA)</p> <p>(74) Представник: Черепов Леонід Володимирович, реєстр. №19</p>
--	--

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ТОКСИЧНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ НЕФРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНІ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування токсичної променевої нефропатії у хворих на рак легені включає дослідження статичного поверхневого натягу сечі за допомогою комп'ютерного тензіореометра. Крім цього, дослідження статичного поверхневого натягу сечі здійснюють після її центрифугування, при досягненні міжфазної рівноваги здійснюють стресове розширення краплі сечі і вивчають час відновлення початкового показника поверхневого натягу, потім в той самий день проводять сеанс опромінювання первинної пухлини, а за добу таке дослідження сечі повторюють, знову визначаючи час релаксації, і у разі зменшення його вдвічі у порівнянні з попереднім прогнозують розвиток токсичної нефропатії на тлі радіаційного лікування.

UA 111520 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до онкології, нефрології та радіотерапії, зокрема, і може бути використана для прогнозування розвитку токсичної нефропатії у хворих на рак легені, які отримують променево терапію.

5 У медицині відомо лабораторні способи діагностики токсичної нефропатії, які базуються на дослідженні в крові й сечі азотистих небілкових сполук, молекул середньої маси різних класів, параметрів перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту, неорганічних електролітів, осмолярності біологічних рідин тощо.

Відомо спосіб діагностики токсичної нефропатії, згідно з яким у плазмі крові та сечі хворих на гострі екзогенні отруєння визначають рівень малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів й каталази. Потім розраховують коефіцієнт співвідношення показників в плазмі з параметрами в сечі та при значеннях малонового діальдегіду 3,0-5,5, дієнових кон'югатів 0,7-2,0, каталази 0,5-1,2 діагностують токсичну нефропатію. Параметри розбіжності перерахованих речовин відповідно становлять $\pm 29\%$, $\pm 48\%$ і $\pm 41\%$, визначення їх у сечі викликає великі похибки вимірювань і складності одночасного дослідження трьох показників у двох біологічних рідинах [RU № 2029953, G01N33/52, 1995].

15 Найближчим до способу, що заявляється, є спосіб діагностики токсичної нефропатії, згідно з яким на комп'ютерному тензіореометрі досліджують динамічний поверхневий натяг сечі, а за 20 хвилин від початку експерименту здійснюють стресове розширення краплі зі зростом поверхневого натягу і визначають час її релаксації до відновлення початкового поверхневого натягу, який у разі наявності токсичної нефропатії становить <100 секунд [UA № 104069, G01N33/48, 2016].

Цей спосіб в інтегральному вигляді дає можливість точно діагностувати гостру токсичну нефропатію, але у хворих на рак легені не дозволяє прогнозувати її розвиток, що виникає внаслідок проведення променевої терапії.

25 В основу корисної моделі поставлено задачу розширити функціональні можливості способу для високої точності прогнозування токсичної променевої нефропатії у хворих на рак легені.

Поставлену задачу вирішують тим, що у способі прогнозування токсичної променевої нефропатії у хворих на рак легені, який включає дослідження статичного поверхневого натягу сечі за допомогою комп'ютерного тензіореометра, згідно з корисною моделлю, дослідження статичного поверхневого натягу сечі здійснюють після її центрифугування, при досягненні міжфазної рівноваги здійснюють стресове розширення краплі сечі і вивчають час відновлення початкового показника поверхневого натягу, потім в той самий день проводять сеанс опромінювання первинної пухлини, а за добу таке дослідження сечі повторюють, знову визначаючи час релаксації, і у разі зменшення його вдвічі у порівнянні з попереднім прогнозом розвитку токсичної нефропатії на тлі радіаційного лікування.

35 Як комп'ютерний тензіореометр використовують "ADSA-Торонто", Німеччина-Канада з похибкою вимірювання 0,1 %.

Центрифугування сечі здійснюють 3 хв. при 1500 об./хв.

Доза опромінювання первинної пухлини становить 60 Гр.

40 Перевагою запропонованого способу є висока точність прогнозування токсичної променевої нефропатії (100 %), вдвічі менша швидкість виконання аналізу, автоматизація дослідження, мала похибка вимірювань використаного комп'ютерного приладу (0,1 %).

Спосіб здійснюють наступним чином.

45 Вранці за допомогою комп'ютерного тензіореометру ADSA-Торонто, (Німеччина-Канада) виконують між фазу тензіометрію надосадкового шару 1 мл сечі після її центрифугування (3 хв. при 1500 об./хв...). Зразу при досягненні міжфазної рівноваги здійснюють стресове розширення краплі сечі і визначають час відновлення початкового показника поверхневого натягу. Потім в той самий день проводять сеанс опромінювання первинної пухлини (доза 60 Гр). За добу таке дослідження сечі повторюють, знову визначаючи час релаксації, який відображає кінетику адсорбції з сечі та процеси перебудови станів адсорбованих молекул в умовах рівноважного моношару. У разі зменшення часу релаксації вдвічі у порівнянні з попереднім прогнозом на тлі подальшого радіаційного лікування можливий розвиток токсичної нефропатії.

55 Критеріями об'єктивності запропонованого способу діагностики токсичної променевої нефропатії стало обстеження 94 хворих (75 чоловіків та 19 жінок) на рак легені. Критеріями виключення були хворі з IV стадією пухлинного процесу (звичайно за відсутністю ниркових метастазів), із супутньою хронічною хворобою нирок (сечокам'яна хвороба, первинний пієлонефрит, гломерулонефрит, діабетична нефропатія), та ті, у яких паралельно застосовували хіміопрепарати. Центральну форму пухлини виявлено у 44 пацієнтів, периферійну - у 17, дрібноклітинний рак діагностовано в 15 випадках, недрібноклітинний

(аденокарцинома, плоско- й крупноклітинна карцинома) - в 79. У середньому доза опромінювання на легені становила $87 \pm 1,4$ Гр, а сумарна (з дією на регіональні лімфовузли) - $106 \pm 1,9$ Гр. Паралельно досліджували клінічні аналізи сечі, кількісний клітинний осад сечі за Нечипоренком, вміст в сечі фібронектину й β 2-мікроглобуліну, рівні в крові креатиніну, сечовини, молекул середньої маси, підраховували добову протеїнурію та швидкість клубочкової фільтрації за Кокрофтом-Гольтом. До початку проведення променевої терапії патологічних перерахованих показників не виявлено.

У 5 хворих виявлено зменшення часу релаксації сечі вдвічі у порівнянні з попереднім, що ретроспективно дозволило прогнозувати на тлі подальшого радіаційного лікування розвиток токсичної нефропатії. Дійсно, променеву токсичну нефропатію було підтверджено за 1-2,5 місяці у всіх випадках від початку радіотерапії раку легені комплексом додаткових лабораторних методів дослідження. У решти пацієнтів час релаксації сечі до й після опромінювання змінювався несуттєво і ознак токсичної нефропатії не виявлено.

Корисна модель пояснюється прикладами.

Приклад 1

Хворий Ю., 49 років. Діагноз: рак легені, центральна форма, малодиференційований варіант аденокарциноми, N2N1M0. При обстеженні клінічний аналіз сечі без патології, в добовій сечі протеїнурію не виявлено, рівень лейкоцитів і еритроцитів за Нечипоренком відповідно становив 1100 та 550 в 1 мл, показники креатиніну, сечовини і клубочкової фільтрації відповідно становили 88 мкмоль/л, 6,9 ммоль/л, 121 мл/хв. Час релаксації сечі при першому дослідженні становив 316 секунд, а при другому - 106 секунд (тобто зменшився в 2,98 разу). Прогнозовано розвиток токсичної нефропатії. Проведено два курси променевої терапії на первинну пухлину (106 Гр). За 6 тижнів з'явилися спрага й поліурія (3,3 л/доб). У клінічному аналізі сечі виявлено протеїнурію (0,09 г/л), зафіксовано підвищення рівнів креатиніну до 129 мкмоль/л і сечовини до 9,4 ммоль/л. Діагностовано променеву токсичну нефропатію.

Приклад 2

Хворий Е., 61 рік. Діагноз: рак легені, центральна форма, недиференційований варіант дрібноклітинної пухлини, N2N2M0. При обстеженні клінічний аналіз сечі без патології, в добовій сечі протеїнурію не виявлено, рівень лейкоцитів і еритроцитів за Нечипоренком відповідно становив 1500 і 500 в 1 мл, показники креатиніну, сечовини і клубочкової фільтрації відповідно становили 89 мкмоль/л, 7,1 ммоль/л, 117 мл/хв. Час релаксації сечі при першому дослідженні становив 370 секунд, а при другому - 112 секунд (тобто зменшився в 3,3 разу). Прогнозовано розвиток токсичної нефропатії. Проведено два курси променевої терапії на первинну пухлину (112 Гр) і лімфатичні медіастинальні вузли (26 Гр). За 4 тижні з'явилися спрага й нудота. В клінічному аналізі сечі виявлено протеїнурію (0,33 г/л), зафіксовано підвищення рівнів креатиніну до 133 мкмоль/л і сечовини до 9,5 ммоль/л. Діагностовано променеву токсичну нефропатію.

Приклад 3

Хворий М., 56 років. Діагноз: рак легені, центральна форма, високо диференційований варіант плоскоклітинної пухлини, N3N1M0. При обстеженні клінічний аналіз сечі без патології, в добовій сечі протеїнурію не виявлено, рівень лейкоцитів і еритроцитів за Нечипоренком відповідно становив 1000 і 250 в 1 мл, показники креатиніну, сечовини і клубочкової фільтрації відповідно становили 79 мкмоль/л, 6,1 ммоль/л, 120 мл/хв. Час релаксації сечі при першому дослідженні становив 410 секунд, а при другому - 194 секунди (тобто зменшився в 2,11 разу). Прогнозовано розвиток токсичної нефропатії. Проведено два курси променевої терапії на первинну пухлину (100 Гр) і лімфатичні медіастинальні вузли (30 Гр). За 7 тижнів стійко підвищився артеріальний тиск (показники середнього тиску більше 115 мм рт. ст.). В клінічному аналізі сечі виявлено протеїнурію (0,42 г/л), зафіксовано підвищення рівнів креатиніну до 150 мкмоль/л і сечовини до 9,2 ммоль/л. Діагностовано променеву токсичну нефропатію.

Приклад 4

Хвора М., 50 років. Діагноз: рак легені, периферійна форма, помірно диференційований варіант аденокарциноми, N2N1M0. При обстеженні клінічний аналіз сечі без патології, в добовій сечі протеїнурію не виявлено, рівень лейкоцитів і еритроцитів за Нечипоренком відповідно становив 1250 і 250 в 1 мл, показники креатиніну, сечовини і швидкості клубочкової фільтрації відповідно становили 85 мкмоль/л, 7,0 ммоль/л, 122 мл/хв. Час релаксації сечі при першому дослідженні становив 368 секунд, а при другому - 95 секунд (тобто зменшився в 3,87 разу). Прогнозовано розвиток токсичної нефропатії. Проведено три курси променевої терапії на первинну пухлину (150 Гр). За 10 тижнів з'явився набряк гомілок та стоп, періодично став підвищуватися артеріальний тиск (понад 140/90 мм рт. ст.). В клінічному аналізі сечі виявлено протеїнурію (1,68 г/л), еритроцитурію (15-20 в полі зору), зафіксовано підвищення рівнів

креатиніну до 100 мкмоль/л і сечовини до 8,1 ммоль/л. Діагностовано променево токсичну нефропатію.

Приклад 5

- 5 Хворий Н., 63 років. Діагноз: рак легені, периферійна форма, недиференційований варіант аденокарциноми, N2N2M1. При обстеженні клінічний аналіз сечі без патології, в добовій сечі протеїнурію не виявлено, рівень лейкоцитів і еритроцитів за Нечипоренком відповідно склав 1450 та 750 в 1 мл, показники креатиніну, сечовини і клубочкової фільтрації відповідно склали 84 мкмоль/л, 7,6 ммоль/л, 115 мл/хв. Час релаксації сечі при першому дослідженні склав 273 секунд, а при другому - 88 секунд (тобто зменшився в 3,10 рази). Запрогнозовано розвиток токсичної нефропатії. Проведено один курс променевої терапії на первинну пухлину (60 Гр) та два курси на лімфатичні вузли (70 Гр). За 6 тижнів з'явилися стійке підвищення артеріального тиску (середній тиск понад 120 мм рт. ст.) наявність набряків ніг, двічі відзначено епізоди макрогематурії. В клінічному аналізі сечі виявлено протеїнурію (0,66 г/л), еритроцитурію (до ½ поля зору), зафіксовано підвищення рівнів креатиніну до 112 мкмоль/л і сечовини до 8,6 ммоль/л. Діагностовано променево токсичну нефропатію.
- 10
- 15

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 20 1. Спосіб прогнозування токсичної променевої нефропатії у хворих на рак легені, що включає дослідження статичного поверхневого натягу сечі за допомогою комп'ютерного тензіореометра, який **відрізняється** тим, що дослідження статичного поверхневого натягу сечі здійснюють після її центрифугування, при досягненні міжфазної рівноваги здійснюють стресове розширення краплі сечі і вивчають час відновлення початкового показника поверхневого натягу, потім в той самий день проводять сеанс опромінювання первинної пухлини, а за добу таке дослідження сечі повторюють, знову визначаючи час релаксації, і у разі зменшення його вдвічі, у порівнянні з попереднім, прогнозують розвиток токсичної нефропатії на тлі радіаційного лікування.
- 25 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як комп'ютерний тензіореометр використовують "ADSA-Торонто", Німеччина-Канада.
- 30 3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що центрифугування сечі здійснюють 3 хв. при 1500 об./хв.
4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що доза опромінювання первинної пухлини становить 60 Гр.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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