



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103447** (13) **C2**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2012 14291</p> <p>(22) Дата подання заявки: 14.12.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.10.2013</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 27.05.2013, Бюл.№ 10</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2013, Бюл.№ 19</p>	<p>(72) Винахідник(и): Лисенко Сергій Андрійович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Свінціцький А.С. Ревматичні паранеопластичні синдроми / А.С. Свінціцький // Внутрішня медицина. - 2007. - Т. 1, № 1. - С. 28-34., 7 стор. Лисенко С. А., Кіркільєвський С.І. "Зміни вмісту прозапальних цитокінів у крові хворих на рак легені під впливом спеціального лікування".- Клиническая онкология №8 (4) 2012, 3 стор. [online] [Знайдено в internet 16.07.2013] http://www.clinicaloncology.com.ua/wp-content/uploads/2012/12/187.pdf?upload= Евтушенко С.К. "Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения)".- Международный неврологический журнал 8 (46) 2011, 12 стор. [online] [Знайдено в internet 17.07.2013] http://www.mif-ua.com/archive/article/25684</p>
--	--

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧНОГО РЕВМАТОЛОГІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА РАК АБО З ПІДОЗРОЮ НА РАК ЛЕГЕНІ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, зокрема до торакальної онкології та може бути використаний для ранньої лабораторної діагностики паранеопластичного ревматологічного синдрому у хворих на рак легені або з підозрою на рак легені. Заявлено спосіб, що передбачає біохімічне дослідження крові, причому визначають в комплексі вміст ревматоїдного фактора (РФ), антистрептолізину-О(АСЛ-О), С-реактивного білка (СРБ), серомукоїду, інтерлейкіну-6а (ІЛ-6), туморнекротичного фактора-альфа (TNF- α) та активність лужної фосфатази і при нормальному рівні РФ (< 20 од./мл) та АСЛ-О (< 200 од./мл) та підвищених рівнях СРБ (> 5 мг/л), серомукоїду (>0,250 од. опт. щільності), ІЛ-6 (> 5 нг/л), TNF- α (> 50 нг/л), підвищеній активності лужної фосфатази (>150U/л) у хворого діагностують субклінічну стадію паранеопластичного ревматологічного синдрому. Запропонований спосіб дає можливість суттєво підвищити точність ранньої діагностики паранеопластичного ревматологічного синдрому та покращити ранню діагностику раку легені.

UA 103447 C2

Винахід належить до медицини, зокрема до торакальної онкології, та може бути використаний для ранньої лабораторної діагностики паранеопластичного ревматологічного синдрому у хворих на рак легені або з підозрою на рак легені.

5 Знання паранеопластичних синдромів дуже важливе для лікарів різноманітних спеціальностей, оскільки пухлини різних локалізацій до появи місцевої симптоматики можуть проявлятися неспецифічними ознаками, які нерідко помилково трактуються як самостійні захворювання, що в свою чергу призводить до запізнілої діагностики первинної пухлини та несвоєчасного лікування. У хворих на рак легені досить часто паранеопластичний синдром маніфестує з ревматологічними проявами, які об'єднані в паранеопластичний ревматологічний синдром [Свінціцький А.С. Ревматичні паранеопластичні синдроми / А.С. Свінціцький // Внутрішня медицина.-2007. - Т. 1, № 1. - С. 28-34.

10 Відомим способом діагностики паранеопластичного ревматологічного синдрому у хворих на злоякісні пухлини, зокрема і на рак легені, є клінічний. Він базується на оцінці ревматологічного синдрому за допомогою об'єктивного обстеження та європейського опитувальника з визначенням індексу HAQ (Health Assessment Questionnaire). Згідно з даними опитувальника виявлені функціональні порушення оцінюються як мінімальні (індекс HAQ - від 0,5 до 1,00 балів), помірні (HAQ від 1,01 до 2,00 балів) та виражені (індекс HAQ - від 2,01 до 3,00 балів) [Measurement of patient outcome in arthritis / J. F. Fries, P. W. Spitz, R. G. Kraines [et al.] // Arthr. Reum. 1980. - V. 23. - P. 137-145.].

20 Недоліками клінічного способу є те, що для діагностики навіть мінімальних функціональних порушень необхідно, щоб у хворих були скарги на болі у вражених суглобах, порушення їх функції, підвищення температури тіла та клінічні прояви у вигляді почервоніння та ознак запалення суглобів. Це свідчить про те, що провести субклінічну, а саме ранню діагностику паранеопластичного ревматологічного синдрому у хворих на рак легені або у хворих з підозрою на рак легені практично неможливо.

25 Відомі біохімічні дослідження паранеопластичного ревматологічного синдрому полягають в ізольованому вивченні вмісту ревматоїдного фактора (РФ), С-реактивного білка (СРБ) та активності лужної фосфатази у хворих на рак легені. Вони показують, що РФ у даних хворих негативний (якісне визначення), рівень СРБ високий та активність лужної фосфатази підвищена [Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis/ J. Morel, V. Deschamps, E. Toussirot [etal.] //Ann. Rheum. Dis.-2008. - V.67. - P. 244-247.].

30 Недоліками відомих біохімічних досліджень є те, що кожен показник береться окремо, а не в комплексі, не застосовуються інші прозапальні маркери (антистрептолізин-О (АСЛ-О), серомукоїд) та прозапальні цитокіни (інтерлейкін-6 (IL-6), туморнекротичний фактор-альфа (TNF- α)). І що особливо важливо, - не проводиться діагностика ранньої (субклінічної) стадії паранеопластичного ревматологічного синдрому особливо у хворих з підозрою на рак легені з метою подальшого активного виявлення раку легені.

35 В основу винаходу поставлена задача здійснення субклінічної діагностики паранеопластичного ревматологічного синдрому із застосуванням комплексу спеціальних біохімічних та молекулярних маркерів.

40 Поставлена задача вирішується тим, що передбачає лабораторну діагностику паранеопластичного ревматологічного синдрому, де згідно з винаходом визначають в комплексі вміст РФ, АСЛ-О, СРБ, серомукоїду, IL-6, TNF- α та активність лужної фосфатази і при нормальному рівні РФ (<20 од/мл) та АСЛ-О (<200 од/мл) та підвищених рівнях СРБ (>5 мг/л), серомукоїду (>0,250 од. опт. щільності), IL-6 (>5 нг/л), TNF- α (>50 нг/л), підвищеній активності лужної фосфатази (>150U/л) у хворого діагностують субклінічну стадію паранеопластичного ревматологічного синдрому.

В процесі лабораторного дослідження даного синдрому виділяють такі етапи:

50 1) безпосереднє визначення у хворого біохімічних та молекулярних маркерів з даної діагностичної панелі;

2) порівняння отриманих значень хворого із нормальними величинами;

3) діагностування у хворого наявності паранеопластичного ревматологічного синдрому згідно з отриманими даними.

Спосіб здійснюється таким чином.

55 У хворого на рак легені або з підозрою на рак легені проводиться первинний забір крові. Він здійснюється в стандартних умовах - з 8 до 9 годин ранку, натщесерце, після нічного голодування, з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів в пробірці Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку та ЕДТА - плазму отримують центрифугуванням крові при 1500 g при 18-22 °C протягом 15 хв. Потім аліквоти сироватки та плазми відбирають в мікропробірки Eppendorf та до проведення досліджень зберігають при -20 °C.

Вміст РФ, СРБ, IL-6 та TNF- α у плазмі крові визначають імуноферментними методами з використанням стандартних наборів комерційних фірм у відповідності до інструкцій фірм-виробників. Вміст серомукоїду в крові оцінюють уніфікованим методом. Вміст АСЛ-О в сироватці крові визначають напівкількісним методом. Активність лужної фосфатази в сироватці крові визначають кінетичним методом. Всі дослідження проводять на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Наступний етап - це оцінка значення кожного маркера хворого в порівнянні з нормою. Так, нормальні рівні РФ (до 20 од/мл) та АСЛ-О (менше 200 од/мл) в крові хворого на рак легені слугують чіткими критеріями істинного паранеопластичного ревматологічного синдрому на відміну від інших ревматичних захворювань: поєднання раку легені з ревматоїдним артритом (при даній патології РФ підвищений) та з ревматизмом (АСЛ-О підвищений). Далі, якщо визначені рівні прозапальних маркерів СРБ (норма < 5 мг/л), серомукоїду (до 0,250 од. опт. щільності) та прозапальних цитокінів IL-6 (норма < 5 нг/л) і TNF- α (до 50 нг/л) є підвищеними, - це підтверджує діагноз паранеопластичного ревматологічного синдрому у хворого. І, насамкінець, значне підвищення активності лужної фосфатази (норма у чоловіків - до 150 У/л, у жінок - до 130 У/л) у хворого на рак легені свідчить про наявність ревматологічного синдрому та чітко корелює із ступенем його враженості та подальшим розвитком симптоматики в залежності від проведеного протипухлинного лікування.

Таким чином, провівши комплексну оцінку панелі біохімічних та молекулярних маркерів (РФ, АСЛ-О, СРБ, серомукоїд, IL-6, TNF- α , лужна фосфатаза) у хворого діагностують наявність паранеопластичного ревматологічного синдрому навіть без видимих клінічних проявів.

Запропонований спосіб ранньої діагностики паранеопластичного ревматологічного синдрому можна використовувати у хворих з верифікованим раком легені та у пацієнтів з підозрою на злоякісну епітеліальну пухлину легені.

В першому випадку, можна виявити субклінічну стадію функціональних порушень та діагностувавши даний паранеопластичний синдром в подальшому прогнозувати перебіг та віддалені результати проведеного спеціального лікування раку легені в цілому. Спосіб також дає можливість суттєво підвищити точність клінічної діагностики паранеопластичного ревматологічного синдрому у хворих на рак легені, провести оцінку ступеня вираженості його симптоматики за рахунок високого рівня інформативності біохімічних досліджень.

По-друге, при виявленні у хворого з підозрою на рак легені субклінічних лабораторних проявів паранеопластичного ревматологічного синдрому, з'являється мотивація для поглибленого його обстеження з метою ранньої діагностики раку легені. А клінічна цінність наявності паранеопластичного синдрому у даній категорії хворих надзвичайно висока, беручи до уваги саме аспекти ранньої діагностики та раннього початку спеціального лікування ракової пухлини легені.

Клінічний приклад. Хворий Зверхівський Станіслав Станіславович, 60 років, був прийнятий у торакальне відділення ВОКОД 18.01.2012 року із скаргами на незначний кашель із виділенням слизового харкотиння, незначну задишку при фізичному навантаженні. Рентгенологічно (17.01.2012 р.): Периферичне утворення (рак?) нижньої долі лівої легені. ФБС (17.01.2012 р.): катаральний ендобронхіт зліва. Індекс НАQ визначений у хворого складав 0,45, тобто не було виявлено навіть мінімальних функціональних порушень, а отже і клінічних ознак паранеопластичного ревматологічного синдрому. 19.01.2012 року хворому виконано біохімічні дослідження крові: РФ - 10,19 од/мл (норма), АСЛ-О - < 200 од/мл (норма), СРБ - 7,72 мг/л (\uparrow), серомукоїд - 0,275 од. опт. щільності (\uparrow), IL-6-11,7 нг/л (\uparrow), TNF- α -106 нг/л (\uparrow), лужна фосфатаза - 218 У/л (\uparrow). Отже, враховуючи дані результати, було діагностовано субклінічну стадію паранеопластичного ревматологічного синдрому, який націлював на високу ймовірність раку легені. Так, як згідно з операційними даними, у хворого була підозра на рак легені, йому запропоновано хірургічне втручання із діагностичною та лікувальною метою. 24.01.12 р. виконана операція: розширена нижня лобектомія зліва. Післяопераційне гістологічне заключення №2728-40 від 01.02.2012 р.: плоско клітинний рак G3. Хворому виставлено заключний клінічний діагноз: Периферичний рак нижньої долі лівої легені, G3T2N0M0, ІВ ст., ІІІ клін. група. Паранеопластичний ревматологічний синдром. На 14 добу після операції хворий в задовільному стані виписаний з відділення. Отже, даному пацієнтові на основі проведеного дослідження комплексу біохімічних маркерів вдалось на субклінічному етапі діагностувати паранеопластичний ревматологічний синдром та рак легені на ранній стадії.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб ранньої діагностики паранеопластичного ревматологічного синдрому у хворих на рак легені або з підозрою на рак легені шляхом біохімічного дослідження крові, який **відрізняється**

5 тим, що визначають в комплексі вміст ревматоїдного фактора (РФ), антистрептолізину-О (АСЛ-О), С-реактивного білка (СРБ), серомукоїду, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), туморнекротичного фактора-альфа (TNF- α) та активність лужної фосфатази і при нормальному рівні РФ (<20 од./мл) та АСЛ-О (<200 од./мл) та підвищених рівнях СРБ (>5 мг/л), серомукоїду (>0,250 од. опт. щільності), ІЛ-6 (>5 нг/л), TNF- α (>50 нг/л), підвищеній активності лужної фосфатази (>150U/л) у хворого

10 діагностують субклінічну стадію паранеопластичного ревматологічного синдрому.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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