



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89564** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61F 9/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 13652	(72) Винахідник(и): Чаланова Раїса Іванівна (UA), Дегтяренко Тетяна Володимирівна (UA), Богданова Олександра Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 25.11.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2014, Бюл.№ 8	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ", Французький б-р, 49/51, м. Одеса, 65061 (UA), Дегтяренко Тетяна Володимирівна, вул. Тополева, 12/43, м. Одеса, 65000 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ХАРАКТЕРУ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ОПІКІВ ОЧЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування характеру клінічного перебігу опіків очей включає те, що натщесерце беруть периферійну кров з пальця для здійснення розеткоутворення, залишають лейкоцитарно-лімфоцитарну суміш, розкапують лейкоцитарно-лімфоцитарну суміш клітин у лунки імунологічний планшет, у першу лунку додають фізіологічний розчин, у другу адреналін, у третю оксибутират натрію, у четверту - 0,95 еритроцитів барана, на підставі відносної кількості активних розеткоутворених клітин (E-POE) на 100 клітин лімфоїдного ряду визначають рівень рецепції активних Т-лімфоцитів до адреналіну і рівень рецепції активних Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію, визначають індекс їх співвідношення і за його значенням прогнозують характер клінічного перебігу опіків очей, який:
ускладнений при індексі співвідношення нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії на рівні і менше 0,9;
неускладнений при індексі співвідношення нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії більше 0,9.

UA 89564 U

Корисна модель належить до медицини, патофізіології і, зокрема, до офтальмокомбустиології, і може бути використана для прогнозування ускладнень опікового процесу.

Опікова хвороба очей відрізняється значними ускладненнями перебігу, інвалідизуючими наслідками і потребує довготривалого медикаментозного і хірургічного лікування. Актуальним є прогнозування розвитку ускладнень опікової хвороби очей, адже вона належить до найбільш важких пошкоджень органа зору.

Клінічний перебіг опікового процесу і ймовірність розвитку його ускладнень залежить від індивідуальних особливостей стрес-реактивності організму [Чаланова Р.И., Дегтяренко Т.В. Практическая значимость клинико-иммунологической оценки стресс-реактивности организма для офтальмокомбустиологии / Р.И. Чаланова, Т.В. Дегтяренко // Офтальмолог. журн. - 2010. - № 6. - С. 31-37]. Результатами власних клініко-імунологічних досліджень доведено, що визначення індивідуальної імунореактивності пацієнта до нейромедіатора адреналіну, яка відображає активізацію симпато-адреналової системи, дозволяє оцінити ступінь опікового стресу [Патент України № 62262 А; А61F 9/00; 2003.12. Спосіб визначення ступеня опікового стресу / Дегтяренко Т.В., Чаланова Р.И., Богданова О.В., №2003021347, бюл. №12, 2003 р].

Нами встановлено, що високий рівень індивідуальної імунореактивності до нейромедіатора адреналіну (більш 12 %) у пацієнтів з тяжкими опіками очей співвідноситься з високим ступенем аутоенсибілізації організму до антигенів спеціалізованих тканин ока (рогівки, судинної оболонки, кришталіка), що і обумовлює розвиток ускладнень клінічного перебігу опікового процесу (виразка рогівки, увеїт, відторгнення рогівкового трансплантату, ускладнена катаракта) [Чаланова Р.И. Патент Україна №58692 А; МПК (2011.01) А61F 9/00/ Р.И. Чаланова, Т.В. Дегтяренко Спосіб прогнозування розвитку ускладнень опікової хвороби очей; заявник та патентовласник ІОХ і ТТ ім. Філатова. - № u201010290; заявл. 21.08.2010; опубл. 26.04.2011, Бюл. №8.- 6 с].

Дослідження динаміки рецепції активних Т-лімфоцитів до адреналіну при опіковому процесі, дозволяє оцінити термін і рівень активізації симпато-адреналової системи (САС) і на підставі цього визначати два типи і сім варіантів індивідуальної адренергічної імунореактивності організму (ІА ІРО) при опіковій травмі очей.

Відомо, що при реалізації стрес-реактивності при опіковій хворобі очей в подальшому інваріантним є включення стрес-лімітуючих механізмів, які виступають противагою активізації САС, що спостерігається. Регулюючі механізми стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем визначають особливості клінічного перебігу будь-якого патологічного процесу, бо активно впливають на адаптаційні можливості імунного гомеостазу [Пшенникова М.Г. Стресс: Регуляторные системы и устойчивость к стрессорным повреждениям /М.Г. Пшенникова // Дизрегуляторная патология /ред Г.Н. Крыжановского М.: Мед.,2002. - гл. 13 с. 307-32].

Функціональний стан стрес-лімітуючої системи на підставі визначення індивідуальної імунореактивності організму до нейромедіаторів гальмуючої дії при опіковому процесі не досліджувався.

Відома методика Т.В. Дегтяренко по проведенню скринінгових імунологічних тестів з адреналіном і оксибутиратом натрію (Т.В. Дегтяренко, Р.Ф. Макулькин. - Одеса: Маяк, 1997. - 190 с.). Нами були проведені дослідження функціонального стану стрес-лімітуючої системи на підставі визначення індивідуальної імунореактивності організму до нейромедіаторів гальмуючої дії при опіковому процесі.

Отримані дані виявили, що оцінка співвідношення функціональної активності стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем має прогностичне значення для своєчасного визначення характеру клінічного перебігу та прогнозування наслідків опікового процесу.

Авторами у доступних джерелах науково-технічної інформації не знайдено опису способу подібного до запропонованого.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки способу прогнозування характеру клінічного перебігу опіків очей шляхом визначення індексу співвідношення індивідуальної імунореактивності хворого до нейромедіаторів збуджуючої (рівень Т-рецепції активних Т-лімфоцитів до адреналіну) і гальмуючої (рівень Т-рецепції активних Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію) дії, за рахунок чого стає можливим прогнозування ускладнення клінічного перебігу опіків очей, що дозволить спланувати адекватну тактику лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що за способом прогнозування характеру клінічного перебігу опіків очей згідно з корисною моделлю у хворого натщесерце беруть 0,1-0,2 мл периферійної крові з пальця для здійснення розеткоутворення, залишають лейкоцитарно-лімфоцитарну суміш, розкачують лейкоцитарно-лімфоцитарну суміш клітин по 0,05 мл у лунки імунологічних планшет, у першу лунку додають фізіологічний розчин, у другу адреналін у

розведенні 1:1000, у третю 0,05 мл оксибутирату натрію в розведенні 1:100, у четверту - 0,95 еритроцитів барана, на підставі відносної кількості "активних" розеткоутворених клітин (E-POE) на 100 клітин лімфоїдного ряду визначають рівень рецепції активних Т-лімфоцитів до адреналіну і рівень рецепції активних Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію, визначають індекс

- 5 їх співвідношення і, за його значенням прогнозують характер клінічного перебігу опіків очей, він:
- ускладнений при індексі співвідношення нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії на рівні і менше 0,9;
 - неускладнений при індексі співвідношення нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії більш 0,9.

10 Причинно-наслідкові зв'язки:

Визначення співвідношення імунореактивності організму до нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії дозволяє оцінити індивідуальні особливості стрес-реактивності конкретного хворого, що дає можливість прогнозувати клінічний перебіг опікового процесу і ймовірність розвитку його ускладнень.

15 Запропонований спосіб було впроваджено в лікувальну практику відділу опіків очей ДУ "Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.І.І. Філатова АМН України".

Клініко-імунологічні дослідження проведені у 32 хворих з опіками очей IV ступеня тяжкості. Всі хворі були обстежені з застосуванням стандартних імунологічних методик, а також з використанням навантажувального тесту "активних" Е-РУЛ з адреналіном і оксибутиратом натрію на 14-21 добу з моменту опіку [Т.В. Дегтяренко, Р.Ф. Макулькип. - Одеса: Маяк, 1997. - 20 190 с]. Оксибутират натрію (синтетичний аналог ГАМК) є представником ГАМК-ергічної ланки стрес-лімітуючої системи. За рівнем рецепції "активних" Т-лімфоцитів до адреналіну і до оксибутирату натрію визначали індивідуальну імунореактивність пацієнтів до вищезазначених нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії. Досліджували характер клінічного перебігу опікової хвороби очей з урахуванням розвитку її ускладнень: розплавлення кон'юнктиви, глибокі дефекти строми рогівки, відторгнення рогівкового трансплантату, ексудативно-гіперпластичний увеїт і вторинна рефрактерна глаукома.

Для оцінки розбіжностей у хворих на тяжкі опіки очей рівня індивідуальної імунореактивності до нейромедіатора збуджуючої і гальмуючої дії (адреналіну і оксибутирату натрію) і частоти ускладнень опікової хвороби очей використовували χ^2 - критерій спряженості Пірсона. Індекс співвідношення індивідуальної імунореактивності хворого до вищезазначених нейромедіаторів встановлювали за допомогою скорінгової шкали, згідно з якою було знайдено оптимальну точку розподілу, розрахована площа характеристичної ROC кривої і проведено її статистична оцінка [Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. - М.: Медиа Сфера, 2003. - 35 312 с.]. Статистичний аналіз здійснено з використанням ліцензійної програми Med Calc 9,0.

Результати.

Оцінка рівня адренорецепції активних Т-лімфоцитів у групі у 32 хворих на 14-21 день з моменту опікового пошкодження очей дозволила визначити, що у всіх пацієнтів було виявлено дезадаптивний тип 1А IPO стрес-реактивності організму на опікову травму ока [Чаланова Р.И. Дезадаптивный тип индивидуальной адренергической иммунореактивности организма на ожоговую травму глаза / Р.И. Чаланова // Офтальмол. журн. 2010. - №4 - С. 37-42]. Зокрема у 5 хворих, які постраждали від тяжкої опікової травми очей було встановлено ареактивний варіант 1А IPO, рівень адренорецепції активних Т-лімфоцитів на момент обстеження цих хворих складав від 2 до 6 %. Сповільнений варіант 1А IPO визначено у 4-х хворих і при цьому рівень адренорецепції активних Т-лімфоцитів склав у цих хворих від 7 до 14 %. Гіперергічний варіант 1А IPO виявлено у 23 пацієнтів, рівень адренорецепції активних Т-лімфоцитів у цих хворих на момент обстеження визначався в діапазоні від 14 до 28 %.

В таблиці 1 представлено дані щодо розподілу хворих на тяжку опікову хворобу очей за рівнем рецепції "активних" Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію. Рівень рецепції активних Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію у хворих на тяжкі опіки очей так само, як і рівень адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів, коливається в діапазоні значень від 2 до 28 %. Низький рівень рецепції до оксибутирату натрію від 2 % до 6 % відмічався у 3-х хворих (9,36 %) з тяжкими опіками очей. Підвищений рівень індивідуальної чутливості до оксибутирату натрію (від 10 до 14 %) встановлено у 9-ти хворих (28,13 %). У 20-ти хворих (62,50 %) рівень рецепції активних Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію був найбільш високим - від 14 до 28 %.

Таблиця 1

Розподіл хворих на тяжку опікову хворобу очей за рівнем рецепції активних Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію

Рівень рецепції активних Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію	Кількість хворих	
	(абс)	(%)
Низький рівень (до 6 %)	3	9,4
Підвищений рівень (до 14 %)	9	28,1
Високий (до 28 %)	20	62,5

Отримані дані свідчать про те, що для переважної частини хворих з опіками очей тяжкого ступеня (2/3 обстежених пацієнтів) з дезадаптивним типом ІА ІРО притаманний високий рівень рецепції "активних" Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію, що свідчить про високу індивідуальну імунореактивність хворих до нейромедіатора гальмуючої дії, а відтак достатньо значну активність стрес-лімітуючих механізмів.

При аналізі рівнів рецепції "активних" Т-лімфоцитів до адреналіну і оксибутирату натрію у хворих з опіками очей тяжкого ступеня на 14-21 добу з моменту опіку була встановлена варіабельність співвідношення визначуваних показників. Оцінка співвідношення рівнів адренорецепції та рецепції активних Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію у хворих з опіками очей на момент обстеження дозволила встановити неоднозначні варіанти такого співвідношень, що проілюстровано в таблиці 2. Визначено, що рівень адренорецепції активних Т-лімфоцитів може перевищувати рівень рецепції активних Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію (збуджуючий варіант). Середнє значення адренорецепції активних Т-лімфоцитів при збуджуючому варіанті склало $(4,20 \pm 5,43)$ %, а рівень рецепції до оксибутирату - $(10,20 \pm 5,52)$ % (різниця не є достовірною), він визначався у 9 хворих (28,1 %). При збалансованому варіанті співвідношення, який спостерігався у 5 хворих (15,6 %), виявлено аналогічність значень за рівнем рецепції для обох нейромедіаторів, яке склало $(17,60 \pm 7,27)$ %. При гальмуючому варіанті співвідношення цих показників у 18 хворих було встановлено превалювання значення рецепції активних Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію у порівнянні з показником рівня адренорецепції активних Т-лімфоцитів, що відповідно склало $(11,40 \pm 5,39)$ % і $(17,60 \pm 4,26)$ %. Третій - гальмуючий варіант, як можна бачити з таблиці 2, спостерігається більш ніж у половини хворих на тяжкі опіки очей (56,3 %).

В групі обстежених хворих з опіками очей найбільш багаточисельним є 3-й варіант співвідношення обох показників. Підвищений показник рецепції активних Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію був вище адренорецепції у 18-ти хворих, що склало 56,3 %.

Клінічні дослідження характеру перебігу опікового процесу показали, що для кожного із визначених варіантів співвідношення показників рецепції активних Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію і адреналіну визначається наявність ускладнень гострого опікового процесу. Так, найбільший відсоток ускладнень виявлено при такому варіанті співвідношення, в якому переважав рівень рецепції до оксибутирату натрію.

При гальмуючому варіанті із 18-ти потерпілих тільки у 4-х пацієнтів (30,3 %) відмічався неускладнений клінічний перебіг опікової хвороби, але у 14-ти пацієнтів (73,7 %) були виявлені ускладнення в гострому періоді опікової хвороби очей.

Таблиця 2

Характер клінічного перебігу опікової хвороби очей за кількістю ускладнень в залежності від варіанту співвідношення рівнів рецепції активних Т-лімфоцитів до нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії

Варіанти співвідношення рівнів рецепції активних Т-лімфоцитів до нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії	Наявність у хворих ускладнень опікової хвороби очей	
	Неускладнений перебіг опікової хвороби (хворих, /%)	Ускладнений перебіг опікової хвороби (хворих, /%)
I збуджуючий 9 хворих (28,1 %)	6 хворих (66,6 %)	3 хворих (33,3 %)
II збалансований 5 хворих (15,6 %)	3 хворих (60 %)	2 хворих (40 %)
III гальмуючий 18 хворих (56,3 %)	4 хворих (30,3 %)	14 хворих (73,7 %)
P_{1-2}	<0,05	
P_{2-3}	<0,01	
P_{1-3}	<0,01	

При збалансованому варіанті співвідношення з 5-ти хворих, у 3-х пацієнтів (60,0 %) був неускладнений перебіг опікової хвороби очей, а ускладнення опікового процесу в даній групі хворих виявлені у 2-х пацієнтів, що склало 40 %. Найменше число ускладнень виявлено при переважанні рівня адренорецепції над рівнем рецепції до оксибутирату натрію активних Т-лімфоцитів (збуджуючий варіант співвідношення). Так, серед 9-ти потерпілих від тяжких опіків очей тільки у 3-х пацієнтів (33,3 %) було виявлено ускладнення опікової хвороби очей, а у переважної більшості хворих, у 6-ти пацієнтів (66,6 %) виявлено неускладнений перебіг опікової хвороби очей.

Достовірність розбіжностей щодо отриманих значень, відображаючих ускладнений і неускладнений клінічний перебіг опікової хвороби очей у 3-х виділених групах хворих підтверджується результатами статистичної обробки із застосування коефіцієнта зв'язаності (спряженості) χ ($P_{1-2} < 0,05$; $P_{2-3} < 0,01$; $P_{1-3} < 0,01$). Результати дослідження свідчать про те, що шанси розвитку ускладнень опікової хвороби в групі хворих з виявленим переважанням рівня рецепції до оксибутирату натрію, у порівнянні з рівнем адренорецепції в 6,3 разу вище, ніж в групі хворих з переважанням рівня адренорецепції активних Т-лімфоцитів у порівнянні з рівнем рецепції до оксибутирату натрію (OR=6,30 95 %; ДІ 1,30-29,90).

Враховуючи розбіжності за рівнем показників рецепції активних Т-лімфоцитів до адреналіну і до оксибутирату натрію запроваджений детальний аналіз конкретних даних не дозволяє прогнозувати особливості клінічного перебігу опікової хвороби очей і можливість розвитку його ускладнень у кожного пацієнта. Для вирішення вищезазначеного актуального питання нами запропоновано застосування індексу збудженості, який рахується співвідношенням показників рівня рецепції активних Т-лімфоцитів до адреналіну і до оксибутирату натрію. За даними таблиці 3. співвідношення показників коливалось в межах від 0,1 до 4 одиниць.

Оцінюючи отримані дані, які представлені на табл.3 і фіг. 1 оптимальна точка розподілу склала 0,9, при якій чутливість тесту дорівнює 73,7 %, а специфічність тесту - 69,2 %. Площа під ROC кривої склала 0,75. Показник +LR відображає співвідношення значень чутливості і специфічності і дорівнює 2,39.

Таблиця 3

Значення чутливості і специфічності в залежності від показника співвідношення рівнів рецепції активних Т-лімфоцитів до нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії

Показник співвідношення	Чутливість (%)	95 % ДИ	Специфічність (%)	95 % ДИ	+LR
0,1	0,0	0,0-17,8	100	75,1-100,	
<0,4	21,05	6,2-45,	100,00	75,1-100,0	
<0,6	36,84	16,4-61,6	84,62	54,5-97,6	2,39
<0,8	57,89	33,5-79,7	76,92	46,2-94,7	2,51
<0,9	73,68	48,8-90,8	69,23	38,6-90,7	2,39
<1,0	84,21	60,4-96,4	46,15	19,3-74,8	1,56
<1,2	89,47	66,8-98,4	30,77	9,3-61,4	1,29
<1,4	94,74	73,9-99,1	30,77	9,3-61,4	1,37
<1,5	100,0	82,2-100	23,08	5,3-53,6	1,30
<4,0	100,0	82,2-100	0,0	0,0-24,9	1,00

Примітка: + LR positive likelihood ratio

5 Для кількісної оцінки можливості розвитку ускладнень в залежності від показника запропонованого індексу нами застосовано скорінгову шкалу, на підставі якої будується характеристична крива (ROC) (Фіг. 1 Характеристична крива інформативності індексу збудженості щодо прогнозування розвитку ускладнень опікової хвороби очей). На осі "y" відображена чутливість (sensitivsty), а на осі "x" 1 - специфічність (1-specificisty).

10 Таким чином, проведений статистичний аналіз дозволяє сприйняти запропонований індекс збудженості, який враховується як співвідношення показників рецепції активних Т-лімфоцитів до адреналіну і до оксибутирату натрію, як критерій, щодо прогнозування характеру клінічного перебігу тяжкої опікової хвороби очей. Нам доведено, що ускладнений характер клінічного перебігу опікової хвороби очей відзначається при значенні індексу співвідношення показників рецепції активних Т-лімфоцитів до адреналіну і до оксибутирату натрію менш або рівно 0,9. Неускладнений характер клінічного перебігу опікової хвороби очей було виявлено при значенні індексу співвідношення більше 0,9.

Висновки:

20 1. Клініко-імунологічні дослідження хворих з тяжкими опіками очей дозволили встановити, що коливання показників рецепції активних Т-лімфоцитів до оксибутирату натрію відбувався в діапазоні від 2 до 28 %.

25 2. Вперше здійснено аналіз співвідношення індивідуальної чутливості організму пацієнтів з тяжкою опіковою хворобою очей до нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії та виявлено три можливі варіанти співвідношення рівнів рецепції до адреналіну і оксибутирату натрію активних Т-лімфоцитів у хворих з опіками очей тяжкого ступеня.

30 3. Запроваджений статистичний аналіз дозволив запропонувати критеріальну оцінку - індекс співвідношення показників рецепції активних Т-лімфоцитів до адреналіну і до оксибутирату натрію, а саме індивідуальну імунореактивність організму до нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії, які віддзеркалюють стан адаптивних механізмів імунного гомеостазу та регуляторний вплив стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем організму.

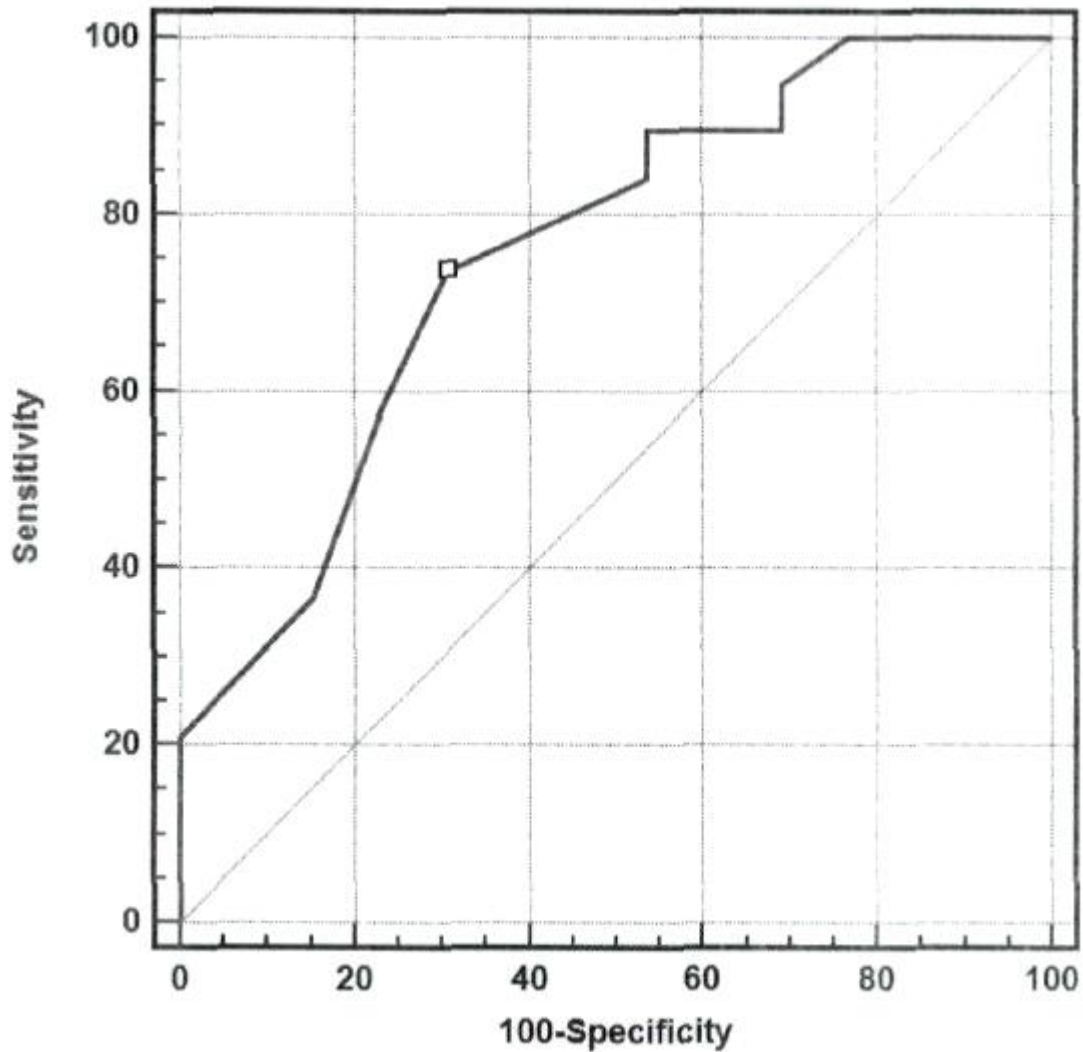
35 4. Ускладнений перебіг опікової хвороби очей було виявлено при індексі співвідношення нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії менше або рівно (\leq) 0,9. При значенні вищезазначеного індексу більше ($>$) 0,9 спостерігається неускладнений перебіг опікової хвороби очей.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40 Спосіб прогнозування характеру клінічного перебігу опіків очей, за яким у хворого натщесерце беруть 0,1-0,2 мл периферійної крові з пальця, для здійснення розеткоутворення, залишають лейкоцитарно-лімфоцитарну суміш, розкапують лейкоцитарно-лімфоцитарну суміш клітин по 0,05 мл у лунки імунологічних планшет, у першу лунку додають фізіологічний розчин, у другу адреналін у розведенні 1:1000, у третю 0,05 мл оксибутирату натрію в розведенні 1:100, у четверту - 0,95 еритроцитів барана, на підставі відносної кількості активних розеткоутворених

клітин (E-РОЕ) на 100 клітин лімфоїдного ряду визначають рівень рецепції активних Т-лімфоцитів до адреналіну і рівень рецепції активних Т-лімфоцитів до оксипутирату натрію, визначають індекс їх співвідношення і за його значенням прогнозують характер клінічного перебігу опіків очей, який:

- 5 - ускладнений при індексі співвідношення нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії на рівні і менше 0,9;
 - неускладнений при індексі співвідношення нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії більше 0,9.



Фіг. 1

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