



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77483** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 10/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 11293	(72) Винахідник(и): Сепехрі Нур Сепіде (UA), Мяловицька Олена Анатоліївна (UA), Микитенко Дмитро Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 01.10.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.02.2013	(73) Власник(и): Сепехрі Нур Сепіде, вул. Вадима Гетьмана, 46-а, корп. 2, кв. 329, м. Київ, 03058 (UA), Мяловицька Олена Анатоліївна, вул. Воровського, 7-б, кв. 38, м. Київ, 04053 (UA), Микитенко Дмитро Олександрович, вул. Білоруська, 36, кв. 17, м. Київ, 04119 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.02.2013, Бюл.№ 3	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ПЕРЕХОДУ КЛІНІЧНО ІЗОЛЬОВАНОГО СИНДРОМУ У РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику переходу клінічно ізольованого синдрому в розсіяний склероз включає збір клініко-анамнестичних даних пацієнта, при якому встановлюють стать пацієнта, визначають термін появи клінічно ізольованого синдрому, симптоми захворювання та послідовність їх виникнення. Проводять клініко-лабораторне обстеження пацієнта, яке включає визначення наявності HLA-алелей ризику методом SSP-PCR та інструментальну МРТ-діагностику, визначають кількість вогнищ ураження, їх локалізацію та наявність перифокального набряку з наступною оцінкою за факторами теоретичного ризику переходу клінічно ізольованого синдрому в розсіяний склероз. Як фактори ризику використовують дані про стать, кількість МРТ-вогнищ демієлінізації, наявність перифокального набряку, HLA-алелі ризику та особливості локалізації вогнищ. Визначають оцінку ризику.

UA 77483 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до неврології, і може бути використана для точного прогнозу особливостей перебігу клінічно ізольованого синдрому, зокрема його переходу у розсіяний склероз.

Клінічно ізольований синдром є специфічним симптомокомплексом, що виникає як результат епізоду демієлінізації в одному (монофокальний) чи декількох (мультифокальний) відділах центральної нервової системи, що триває принаймні 24 години. У випадку, якщо наряду з проявами клінічного ізольованого синдрому під час проведення магнітно-резонансної томографії виявляються вогнищеві ураження, характерні для розсіяного склерозу, то в окремих випадках така картина може бути розцінена як дебют останнього.

Розсіяний склероз являє собою дегенеративне захворювання, в основі якого лежить дегенерація мієліну, що спричиняє порушення нервових провідних волокон. Хвороба виникає, як правило, в молодому та середньому віці (15-40 років), уражуючи одночасно кілька відділів нервової системи. Дане захворювання являє собою серйозну неврологічну проблему через його широке розповсюдження, хронічний перебіг, часту інвалідизацію хворих і тенденцію до ураження відносно молодих людей.

Приблизно 25-30 % хворих на розсіяний склероз мають доброякісний перебіг захворювання. У деяких з них відзначаються лише поодинокі загострення захворювання, яке згодом не проявляється клінічно. У інших хворих, особливо з повторюваними епізодами переважно чутливих порушень, загострення хвороби протягом багатьох років не залишають виражених дефектів. Але частіше неврологічні порушення, що виникли в період загострень, вирішуються не повністю, і неврологічний дефіцит наростає з кожною новою атакою захворювання. Близько 10 % хворих мають злоякісний перебіг розсіяного склерозу з розвитком стійкої інвалідизації вже протягом перших місяців або тижнів загострення.

Відомо, що у 85 % хворих на розсіяний склероз першим клінічним епізодом неврологічної дисфункції був саме клінічно ізольований синдром. При цьому, у пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом ризик розвитку розсіяного склерозу у перші п'ять років спостереження, як правило, не перевищує 50 %. Звідси впливає актуальність та нагальна потреба точного прогнозу можливості переходу клінічно ізольованого синдрому у розсіяний склероз з метою розроблення оптимальної лікувальної стратегії.

Сучасна наукова література містить низку публікацій, які присвячені питанням прогнозу можливості переходу клінічно ізольованого синдрому в розсіяний склероз. Однак, ці роботи побудовані на аналізі ретроспективних даних і характеризуються загальними недоліками, а саме:

а) дозволяють провести прогнозування лише за окремими критеріями (кількість й локалізація МРТ-вогнищ демієлінізації, стать, вік, EDSS-характеристика; клінічні симптоми), безвідносно до їх множинності та взаємодії й взаємозалежності;

б) не реалізують можливість проведення прогнозу за формалізованими моделями, а отже, не забезпечують комплексного підходу до прогнозування, мають певну долю суб'єктивізму в оцінці й трактуванні результатів прогнозу;

в) оцінка ризику відбувається відповідно до статистично значимого розподілу груп за певними параметрами, що забезпечує високу ймовірність отримання зовсім різних результатів, які залежать від вибору відповідного предиктора;

г) відсутня система обґрунтування основного предиктора, при тому, що доступна кількість факторів, доступних для врахування, як правило, перевищує одиницю;

д) відсутня експериментальна перевірка достовірності отриманих прогнозів.

Найбільш близьким до запропонованої моделі є спосіб, який включає збір анамнестичних даних пацієнта, клінічне та нейровізуалізаційного інструментального обстеження хворого та оцінку теоретичного ризику переходу клінічно ізольованого синдрому в розсіяний склероз. Як фактори ризику у даному способі враховували стать, вік першої атаки, ступінь ремісії після приступу хвороби, наявність аферентних/еферентних симптомів, фокальність ураження та тип клінічно ізольованого синдрому, за якими визначали середню тривалість переходу клінічно ізольованого синдрому у розсіяний склероз. Автори дійшли висновку щодо можливості вірогідного прогнозування трансформації захворювання за аферентними/еферентними симптомами, встановивши відносний ризик на рівні 2.256 [див. Eriksson M. Long-term follow-up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis / M. Eriksson, O. Andersen, B. Runmarker // Multiple Sclerosis.-2003. - Vol. 9. - P. 260-274].

Серед недоліків найближчого аналога варто навести використання як предиктору відносно суб'єктивні дані (симптоми), а також те, що встановлена величина ризику є співвідносною з наведеними вище загальновідомим даними про вірогідність переходу клінічно ізольованого синдрому в розсіяний склероз на рівні 50 %. Наведені недоліки унеможливають побудову

об'єктивного та достовірного прогнозу, а також не забезпечують оцінку індивідуальних ризиків пацієнта, що створює перепони до ефективної модифікації лікувальної стратегії.

В основу корисної моделі покладена задача створення такого способу прогнозування ризику переходу клінічно ізольованого синдрому в розсіяний склероз, в якому був би реалізований комплексний підхід до питання прогнозу, що забезпечує підвищення об'єктивності та достовірності прогнозу і надасть можливість модифікації лікувальної стратегії.

Для вирішення задачі запропоновано спосіб прогнозування ризику переходу клінічно ізольованого синдрому в розсіяний склероз, який включає збір клініко-анамнестичних даних пацієнта, при якому встановлюють стать пацієнта, визначають термін появи клінічно ізольованого синдрому, симптоми захворювання та послідовність їх виникнення, проводять клініко-лабораторне обстеження пацієнта, яке включає визначення наявності HLA-алелей ризику методом SSP-PCR та інструментальну МРТ-діагностику, визначають кількість вогнищ ураження, їх локалізацію та наявність перифокального набряку з наступною оцінкою за факторами теоретичного ризику переходу клінічно ізольованого синдрому в розсіяний склероз, за яким, згідно з корисною моделлю, як фактори ризику використовують дані про стать, кількість МРТ-вогнищ демієлінізації, наявність перифокального набряку, HLA-алелі ризику та особливості локалізації вогнищ, а оцінку ризику визначають за формулою:

$$S = k + I_s + I_{MRI} + I_e + I_{HLA} + I_{L-subc} + I_{L-lob} + I_{L-t} + I_{L-v} + I_{L-m},$$

де:

S - сумарний прогнозний індекс;

k - коефіцієнт зсуву, $k=21,92$;

I_s - прогнозний індекс статі, що у випадку жіночої статі рівний 11,55;

I_{MRI} - прогнозний індекс кількості МРТ-вогнищ демієлінізації, що у випадку кількості вогнищ 9 та більше рівний 10,18;

I_e - прогнозний індекс наявності перифокального набряку, що рівний 15,66 у разі наявності останнього;

I_{HLA} - прогнозний індекс наявності HLA-алелей ризику, що при їх наявності дорівнює 11,74;

I_{L-subc} - прогнозний індекс локалізації, що у разі субкортикальної локалізації дорівнює 6,26;

I_{L-lob} - прогнозний індекс локалізації, що у разі локалізації у лобній долі головного мозку дорівнює "мінус" 10,96;

I_{L-t} - прогнозний індекс локалізації, що у разі локалізації у тім'яній долі головного мозку дорівнює "мінус" 10,96;

I_{L-v} - прогнозний індекс локалізації, що у разі локалізації у скроневій долі головного мозку дорівнює 8,61;

I_{L-m} - прогнозний індекс локалізації, що у разі локалізації в мозолистому тілі дорівнює 14,09,

і при значенні $S \leq 10$ балів результат трактується як наднизький ризик, при якому вірогідність переходу у розсіяний склероз складає близько 0 %, від 10 до 40 балів включно вірогідність переходу у розсіяний склероз складає 37 %, від 40 до 50 балів включно вірогідність переходу у розсіяний склероз складає 50 %, від 50 до 64 балів включно вірогідність переходу у розсіяний склероз складає 72 %, від 64 балів і вище результат трактується як абсолютний ризик, при якому вірогідність переходу у розсіяний склероз складає близько 100 %.

У запропонованому способі здійснюється одночасне урахування у пацієнта усіх факторів ризику. Серед множинності факторів ризику відібрано ті, які, за результатами наших власних спостережень, найбільш характеризують окремі біологічні властивості клінічно ізольованого синдрому та впливають на його перехід у розсіяний склероз. Визначення окремих прогнозних індексів за факторами ризику проводять відповідно до таблиці.

За результатами розрахунків визначають групу ризику пацієнта, а саме: до 10 балів виключно - наднизький ризик (вірогідність переходу у розсіяний склероз близько 0 %), від 10 включно до 40 виключно - низький ризик (37 %), від 40 включно до 50 виключно - середній ризик (50 %), від 50 включно до 64 виключно - високий ризик (72 %), 64 і вище - абсолютний ризик (близько 100 %).

Запропонована формалізована модель розрахунку теоретичного ризику характеризує не власне ризик переходу клінічно ізольованого синдрому у розсіяний склероз у конкретного пацієнта, а дозволяє визначити відповідну групу ризику, до якої відноситься пацієнт і яка володіє притаманними їй власними груповими ризиками.

В загальному вигляді спосіб включає такі дії.

Проводять збір клініко-анамнестичних даних пацієнта, при якому встановлюють стать пацієнта, визначають термін появи клінічно ізолюваного синдрому, симптоми захворювання та послідовність їх виникнення, проводять клініко-лабораторне обстеження пацієнта, яке включає визначення наявності HLA-алелей ризику методом SSP-PCR та інструментальну МРТ-діагностику, визначають кількість вогнищ ураження, їх локалізацію та наявність перифокального набряку. За одержаними даними розраховують сумарний прогностичний індекс і ступінь ризику переходу клінічно ізолюваного синдрому в розсіяний склероз.

Конкретні приклади реалізації способу.

Приклад 1

Пацієнтка №20 звернулася з ознаками клінічно ізолюваного синдрому. У неї було визначено понад 9 МРТ-вогнищ демієлінізації, без наявності перифокального набряку, локалізацію вогнищ у мозолистому тілі, відсутність HLA-алелей ризику.

Підставивши відповідні табличні значення індексів у формулу був визначений сумарний прогностичний індекс:

$$S = 21,92 + 11,55 + 10,18 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 14,09 = 57,74 .$$

За його величиною можна зробити висновок, що пацієнтка №20 відноситься до групи високого ризику, а відтак, має теоретичний ризик переходу клінічно ізолюваного синдрому у розсіяний склероз 72 %. Дійсно, виходячи з даних історії хвороби пацієнтки та результатів подальших обстежень, відомо, що розвиток розсіяного склерозу встановлено через рік після виникнення симптомів клінічно ізолюваного синдрому.

Приклад 2

Пацієнтка №44 мала ознаки клінічно ізолюваного синдрому. У неї було визначено понад 9 МРТ-вогнищ демієлінізації, без наявності перифокального набряку, локалізація вогнищ субкортикально, в лобній та тім'яній долях головного мозку, наявність HLA-алелей ризику.

Підставивши відповідні табличні значення індексів у формулу матимемо наступне:

$$S = 21,92 + 11,55 + 10,18 + 0 + 11,74 + 6,26 - 10,96 - 10,96 + 0 + 0 = 39,73 .$$

Тобто, пацієнтка №44 відноситься до групи низького ризику, а відтак, має теоретичний ризик переходу клінічно ізолюваного синдрому у розсіяний склероз 37 %. Виходячи з даних історії хвороби пацієнтки, за час спостереження пацієнтки у Київському міському центрі лікування розсіяного склерозу переходу клінічно ізолюваного синдрому у розсіяний склероз не зафіксовано.

У порівнянні з найближчим аналогом, запропонований спосіб дозволяє об'єктивно та достовірно встановити теоретичний ризик переходу клінічно ізолюваного синдрому у розсіяний склероз, передбачити окремі характеристики перебігу патології, в ряді випадків оптимально скоригувати тактику лікування неврологічних хворих та проводити оцінку зміни ризику в динаміці спостереження.

Таблиця

Характеристика предикторів за індексами прогнозування переходу клінічного ізолюваного синдрому в розсіяний склероз

Предиктор	Критерії прогнозу			
	благоприятного прогнозу		ризiku	
	значення	прогностичний індекс	значення	прогностичний індекс
Стать	чоловіча	0	жіноча	+ 11,55
Кількість МРТ-вогнищ демієлінізації	<9	0	>9	+ 10,18
Наявність перифокального набряку	ні	0	так	+15,66
Наявність HLA-алелей ризику	ні	0	так	+ 11,74
Локалізація вогнищ				
субкортикально	ні	0	так	+ 6,26
лобова доля головного мозку	так	- 10,96	ні	0
тім'яна доля головного мозку	так	- 10,96	ні	0
скронева доля головного мозку	ні	0	так	+ 8,61
мозолисте тіло	ні	0	так	+ 14,09

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб прогнозування ризику переходу клінічно ізольованого синдрому в розсіяний склероз, що включає збір клініко-анамнестичних даних пацієнта, при якому встановлюють стать пацієнта, визначають термін появи клінічно ізольованого синдрому, симптоми захворювання та послідовність їх виникнення, проводять клініко-лабораторне обстеження пацієнта, яке включає визначення наявності HLA-алелей ризику методом SSP-PCR та інструментальну МРТ-діагностику, визначають кількість вогнищ ураження, їх локалізацію та наявність перифокального набряку з наступною оцінкою за факторами теоретичного ризику переходу клінічно ізольованого синдрому в розсіяний склероз, який **відрізняється** тим, що як фактори ризику використовують дані про стать, кількість МРТ-вогнищ демієлінізації, наявність перифокального набряку, HLA-алелі ризику та особливості локалізації вогнищ, а оцінку ризику визначають за формулою:
- $$S = k + I_s + I_{MRI} + I_e + I_{HLA} + I_{L-subc} + I_{L-lob} + I_{L-t} + I_{L-v} + I_{L-m},$$
- де:
- S - сумарний прогнозний індекс;
 - k - коефіцієнт зсуву, стала величина, що дорівнює 21,92;
 - I_s - прогнозний індекс статі;
 - I_{MRI} - прогнозний індекс кількості МРТ-вогнищ демієлінізації;
 - I_e - прогнозний індекс наявності перифокального набряку;
 - I_{HLA} - прогнозний індекс наявності HLA-алелей ризику;
 - I_{L-subc} - прогнозний індекс субкортикальної локалізації вогнища демієлінізації;
 - I_{L-lob} - прогнозний індекс локалізації вогнища демієлінізації в лобній долі головного мозку;
 - I_{L-t} - прогнозний індекс локалізації вогнища демієлінізації в тім'яній долі головного мозку;
 - I_{L-v} - прогнозний індекс локалізації вогнища демієлінізації в лобній долі головного мозку;
 - I_{L-m} - прогнозний індекс локалізації вогнища демієлінізації в мозолистому тілі,
- і при значенні $S \leq 10$ балів результат трактується як наднизький ризик, при якому вірогідність переходу у розсіяний склероз складає близько 0 %, від 10 до 40 балів включно вірогідність переходу у розсіяний склероз складає 37 %, від 40 до 50 балів включно вірогідність переходу у розсіяний склероз складає 50 %, від 50 до 64 балів включно вірогідність переходу у розсіяний склероз складає 72 %, від 64 балів і вище результат трактується як абсолютний ризик, при якому вірогідність переходу у розсіяний склероз складає близько 100 %.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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