



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 56792

(13) A

(51) 7 G01N33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ПОСТРАДІАЦІЙНИХ УШКОДЖЕНЬ ШКІРИ

1

2

(21) 2002097488

(22) 17 09 2002

(24) 15 05 2003

(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р.

(72) Циганенко Анатолій Якович, Звягінцева
Тетяна Володимирівна, Губіна-Вакулик Галина
Іванівна(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень шкіри шляхом морфологічного дослідження біоптата опроміненої шкіри, який відрізняється тим, що визначають продукцію меланіну у меланоцитах епідермісу і при активації його продукції прогнозують незначні променеві реакції, а при припиненні меланінопродукції у меланоцитах епідермісу прогнозують постпроменеві ушкодження

Винахід стосується медицини, а саме радіаційної медицини, і може бути використаний у клініці променевої патології та онкодиспансерах для прогнозування пострадіаційних ушкоджень шкіри тарепаративних процесів у зоні хірургічної рани

У радіаційній патології особливе місце посідають променеві ураження, які є слідством дії іонізуючого випромінювання на організм людини після одноразового опромінювання в умовах аварійної ситуації, чи контакта з джерелом іонізуючого випромінювання, опромінювання організму під час променевої терапії в процесі комплексного лікування онкологічних хворих, а також професійного ураження. Шкіра, яка є першим бар'єром на шляху іонізуючого випромінювання, одержує ті чи інші дози на поверхні шари при будь-якому виді опромінювання, що призводить до розвитку різноманітних променевих ушкоджень шкіри в тому рахунку таких важких, як променевий фіброз, променева виразка, променевий рак у постпроменевому періоді.

Біологічна дія іонізуючого випромінювання проявляється поглинанням енергії випромінювання тканиною шкіри та послідовною взаємодією між речовиною тканини та випромінюванням. У результаті такої взаємодії у клітинах тканин та органів розвивається ціла низка біофізичних, біохімічних, функціональних та морфологічних змін, які призводять до пригнічення репараційних процесів, подовженню термінів загоєння операційної рани, розвитку пострадіаційних ушкоджень. Такі ускладнення променевого лікування нівелюють позитивні результати

променевої терапії у онкологічних хворих. Лікування хворих з постпроменевими ушкодженнями шкіри є дуже складним завданням внаслідок тривалого патентного періоду, торпідності перебігу та схильності до рецидивів. Успіх лікування у більшості залежить від термінів початку лікувальних та профілактичних заходів, адекватності терапії тяжкості захворюванню та індивідуальним особливостям організму. Тому актуальною є проблема підвищення точності прогнозування перебігу постпроменевих ушкоджень на доклінічних стадіях, що дозволить покращити репараційні процеси, знизити тяжкість чи уникнути ускладнень, підвищити ефективність лікування онкологічних хворих.

Відомий спосіб прогнозування пострадіаційних ушкоджень шкіри шляхом моніторингу кількісного вмісту мастоцитів у біоптаті ураженої шкіри. Згідно до відомого способу проводять комплексний морфометричний аналіз, що включає визначення біогенних амінів, складання цитограм та обчислення індексу насичення біогенним аміном (Линднер А.С. и соавт. – Морфометрический анализ популяции тучных клеток – Архив патологии – Т. XL. 11 № 6 – 1980 – с. 60). Використання способу дозволяє прогнозувати перебіг пострадіаційних ушкоджень, за рахунок оцінки насиченості біогенними амінами.

До недоліків відомого способу слід віднести трудомісткість, складність виконання, що обмежує використання його в умовах клініки. Крім того, відсутність кількісних показників знижує точність прогнозу. Відомий спосіб не дозволяє також прогнозувати перебіг пострадіаційних ушкоджень

(13) A

(11) 56792

(19) UA

на доклінічних стадіях розвитку хвороби, що також знижує його привабливість для клініцистів.

Найбільш близьким до способу, що заявляється за технічною суттю та ефектом, який досягається є спосіб прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень шкіри, шляхом морфологічного дослідження біоптата опроміненої шкіри (прототип Пат. № 31831 UA, МПК G01N33/48, – Спосіб прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень шкіри в експерименті – патентовласник Звянцєва Т В – заявка № 981155811, – заявлено 3 11 1998, – опубліковано 15 12 2000) Відомий спосіб передбачає дослідження мастоцитів у субепідермальному та глибокому шарах опроміненої шкіри, розрахування співвідношення мастоцитів цих шарів. Кількісне зіставлення мастоцитів дозволило підвищити точність прогнозу, а також прогнозувати тяжкість перебігу пострадіаційних ушкоджень шкіри на доклінічній стадії розвитку хвороби в умовах клініки. Однак, відомому способу притаманні недоліки, які обмежують його використання клініцистами. Це перш за все тривалий час проведення дослідження, його вартість, складність технології, необхідність використання важкодоступних реагентів. Крім того, спосіб не передбачав урахування індивідуальних резервних можливостей організму захисно-приспосувального характеру, що значно знижувало точність прогнозування перебігу репараційних процесів у зоні хірургічної рани та пострадіаційних ушкоджень.

В основу винаходу поставлене завдання створення способу прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень шкіри, в якому, завдяки вибору нового прогнозного показника, ураховуються індивідуальні резервні можливості організму захисно-приспосувального характеру, що дозволить прогнозувати перебіг репараційних процесів у зоні операційної рани, підвищити точність прогнозу перебігу пострадіаційних ушкоджень, скоротити час проведення дослідження та його вартість, надасть можливість своєчасно призначати патогенетичне обґрунтовану терапію, що забезпечить її ефективність та скорочення термінів лікування, дозволить знизити тяжкість перебігу пострадіаційних ушкоджень. Поставлене завдання вирішують таким чином у відомому способі прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень шкіри шляхом морфологічного дослідження біоптата опроміненої шкіри визначають продукцію меланіну у меланоцитах епідермису і при активації його продукції прогнозують незначні променеві реакції, а при припиненні меланінопродукції у меланоцитах епідермису прогнозують постпроменеві ушкодження.

Вибір у якості прогнозного фактора кількості продукції меланіну обумовлено тим, що, як показали наші дослідження, продукція меланіну є чутливим індивідуальним показником адаптаційних можливостей структур шкіри, а також ендокринної та імунної систем. Проведені дослідження показали при дії радіації на шкіру

виражена продукція меланіну в меланоцитах епідермису поєднується з відсутністю пошкодження судів мікроциркуляторного русла (МЦР) наявністю гіперпроліферації епітелію без його пошкодження, мінімумом макрофагальної периваскулярної інфільтрації, пошкодження дерми, тобто меланін виконує радіопротекторну дію, що обмежує негативний вплив іонізуючого випромінювання, а отже і розвиток постопераційних та пострадіаційних ушкоджень шкіри. Слабка продукція меланіну, чи відсутність його синтезу у меланоцитах призводить до малоактивної проліферації епідермоцитів та значному ушкодженню судів МЦР, що обумовлює погіршення постачання шкіри киснем та поживними речовинами, атрофізації епідермису та обумовлює пострадіаційні ушкодження та ускладнення при загоєнні операційної рани (див. табл. 1).

Використання усієї сукупності суттєвих ознак дозволить прогнозувати перебіг репараційних процесів у операційній рані, підвищити точність прогнозу перебігу пострадіаційних ушкоджень, скоротити час проведення дослідження та його вартість, надасть можливість своєчасно призначати патогенетично обґрунтовану терапію, що підвищить її ефективність та надасть змогу скоротити терміни лікування, дозволить знизити тяжкість перебігу пострадіаційних ушкоджень.

Спосіб, що заявляється, реалізували таким чином досліджували біоптати шкіри, які одержували під час операції по видаленню грудної залози у пацієнтів хворих на рак грудної залози. До комплексу лікувальних заходів включалася передопераційна променева терапія, як компонент комбінованого лікування хворих на рак грудної залози. Одержані шматочки шкіри фіксували у нейтральному 10% формаліні та заливали у парафін. Зрізи товщиною 5-6мкм фарбували гематоксиліном-еозином. Готові до аналізу зразки опроміненої шкіри досліджували на продукцію меланіну (візуально) і при його гіперпродукції, тобто інтенсивній продукції меланіну і його міграції у базальний шар епідермису, у цитоплазмі епідермоцитів та у волоссяні фолікули прогнозують розвиток незначних променевих реакцій та загоєння післяопераційної рани первинним натягненням, при виснаженні продукції меланіну в меланоцитах епідермису, що визначали теж візуально, прогнозують розвиток тяжких постпроменевих ушкоджень та ускладнення при загоєнні післяопераційної рани.

Нижче наведено приклади конкретної реалізації способу. Приклад 1. Хвора Фролова С.Д. 1958 р.н., Х № 25478, надійшла до онкохірургічного відділення Інституту медичної радіології м. Харків з діагнозом рак грудної залози II стадії. Комбіноване лікування включало передопераційне опромінення грудної залози, мастектомію та післяопераційне опромінення. Променева терапія, тривала 45 днів, а сумарна осередкова доза (СОД) складала 60гр. Після оперативного втручання проводили морфологічне дослідження біоптатів шкіри згідно до способу, що заявляється. Було виявлено гіперпродукцію

меланіна у меланоцитах та епідермоцитах базального шару, при цьому базальна мембрана епідермісу була тонка, судини МЦР мали гіперплазований ендотелій, тонку базальну мембрану. Периваскулярна макрофагально-лімфоцитарна інфільтрація незначна, стан колагену задовільний, у дермі була незначна кількість фіброцитів, усі ці зміни свідчили про високі адапційно-приспосувальні можливості організму хворої, що дало підстави прогнозувати допустимі променеві реакції шкіри у віддаленому періоді. Операційна рана зтягнулася первинним натягненням, післяопераційна променева терапія була проведена в повному обсязі без перерв на ліквідування променевих ушкоджень. Контрольне обстеження через 6 місяців після закінчення лікування підтвердило наш прогноз: пострадіаційні ураження були відсутні (незважаючи на СОД – 80Гр).

Приклад 2. Хвора Войкова А.М. 1945 р.н., ІХ № 25990, надійшла до онкохірургічного відділення Інституту медичної радіології м. Харків з діагнозом рак грудної залози II стадії. Згідно до плану лікування хворої була проведена пред- та післяопераційна променева терапія, яка тривала

52 дні, а сумарна осередкова доза (СОД) складала 45Гр. Проведено морфологічне дослідження біоптатів шкіри після операції згідно до способу, що заявляється. Було виявлено продукцію меланіну у незначній кількості, при цьому епідерміс знаходився у дистрофічно-атрофічному морфологічному стані, спостерігали набряк дерми, колаген теж місцями набряканий, судини МЦР – травмовані, периваскулярна інфільтрація маловиражена. Наведені зміни свідчили про низькі адапційні можливості організму хворої, що давало підстави прогнозувати тяжкі променеві ушкодження шкіри у віддаленому періоді. У хворої післяопераційна рана довго не загоювалася, потрібні були додаткові заходи для подолання післяопераційних ускладнень. Променева терапія тривала більш запланованого часу через перерви на усунення променевих ускладнень. Для доказу переваг способу прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень, що заявляється, у порівнянні з відомими способами було проаналізовано результати прогнозування за цими способами хворих на рак грудної залози. Дані порівняльного аналізу представлені у таблиці 2.

Таблиця 1

Характеристика стану шкіри щурів після впливу іонізуючого випромінювання

Продукція меланіну у меланоцитах епітелію кількість – N	Виразена N=15	Слабка N=12
Пошкодження судин мікроциркуляторного русла (МЦР)	відсутнє	значне пошкодження
Стан епітелію	гіперпроліферація без пошкодження	значне пошкодження
Пошкодження дерми	мінімальне	атрофізація епідерміса
Загоєння у зоні операційної рани	без ускладнень первинним натягом	ускладнення, необхідність додаткових заходів для поліпшення загоєння
Постпроменевий стан опромінення шкіри	допустимі променеві реакції	постпроменеві ушкодження

Таблиця 2

Порівняльна характеристика способів прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень

Показники	Спосіб прогнозування перебігу пострадіаційних уражень шкіри		
	аналог	прототип	що заявляється
Прогнозування на доклінічному етапі розвитку захворювання	неможливе	можливе	можливе
Точність прогнозу, %	70	78	92
Специфічність, %	68	75	86
Прогнозування перебігу репараційних процесів у зоні операційної рани	неможливе	неможливе	можливе
Вартість дослідження, %	100	110	70
Технологія прогнозування	складна	складна	нескладна
Призначення профілактичних заходів	неможливе	неможливе	можливе
Час виконання діагностичних заходів, дні	7	5	3

Як свідчать дані представлені у таблиці 2, використання розробленого способу прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень у онкологічних клініках дозволить

- прогнозувати розвиток пострадіаційних ушкоджень надоклінічній стадії,
- підвищити точність прогнозу до 92 %,
- підвищити специфічність методу

прогнозування до 86%,

- прогнозувати перебіг репараційних процесів у зоні операційної рани,
- знизити на 30% вартість дослідження та його складність,
- вчасно призначати патогенетично обґрунтовані профілактичні заходи