



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **86357**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/558** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 08506**

(22) Дата подання заявки: **08.07.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.12.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.12.2013, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Тихончук Наталія Анатоліївна (UA),  
Скрипник Рімма Леонідівна (UA),  
Шуміліна Катерина Станіславівна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ,  
вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)**

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИНДРОМ СУХОГО ОКА НА ТЛІ ПОСТВАРІЕКТОМІЧНОГО СИНДРОМУ

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування ефективності лікування хворих на синдром сухого ока на тлі постваріектомічного синдрому включає визначення параметрів системного та місцевого імунітету. В сльозній рідині визначають концентрацію секреторного імуноглобуліну А та при нормальному або підвищеному рівні прогнозують сприятливий перебіг захворювання, а при зниженому - несприятливий перебіг.

**UA 86357 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме - офтальмології, і може бути використана в діагностиці і визначенні тактики лікування хворих на синдром сухого ока на тлі постварієктомічного синдрому.

Синдром «сухого ока» (ССО) характеризується порушенням якості та/або кількості слізної плівки, що може призводити до підвищеної чутливості поверхні ока до інфекції і запалення. ССО відрізняється хронічним перебігом, мікросимптоматикою на початкових стадіях і відноситься до багатофакторних станів [1]. За даними проведеного в Україні з грудня 2008 по травень 2009 р. скринінгового епідеміологічного дослідження DE-Screen, поширеність ССО у жінок старших 40 років становить 57,3 % [2]. До одного з факторів ризику розвитку цього синдрому відносять гормональний дисбаланс, а саме - постварієктомічний синдром. Синдром хірургічної менопаузи відрізняється від вікової менопаузи одночасним вимиканням функції матки і яєчників. Симптоми недоліку естрогенів можуть з'явитися вже в перші тижні після оваріоектомії в 72,3-89,6 % жінок [3]. Тканини слъозних та мейбомієвих залоз стають чутливими для розвитку імунітопосередкованого запалення, що призводить до дисфункції цих залоз і подальшого руйнування слізної плівки [4].

Імунологічні дослідження крові та слізної рідини дозволяють визначити тип імунної відповіді й призначити патогенетично орієнтовану імунотерапію хворим із ССО. Сльоза є активною біологічною системою, склад якої характеризує обмінні процеси в організмі в цілому. Порушення метаболічних процесів в органі зору й відповідні зміни слъози можуть наступати задовго до початку клінічних проявів захворювань, що відкриває широкі можливості для ранньої діагностики і профілактики. На відміну від більшості інших біологічних рідин організму слъозу можна швидко й просто одержати для дослідження.

За прототип вибрано спосіб дослідження системного та місцевого імунітету у хворих імунітопосередкованою формою ССО [Иммуноопосредованная форма синдрома «сухого глаза»: особенности клиники, патогенез, комплексное лечение: автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук, 2007], за яким хворим з клінічно різними типами ССО проводили дослідження імунного статусу з визначенням популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів в периферичній крові шляхом ідентифікації CD-молекул методом непрямой імунітофлюоресценції з моноклональними антитілами, визначенням кількості лімфоцитів з морфологічними ознаками апоптозу; вмісту цитокінів TNF- $\alpha$ , sTNF-R1, IL4 в сироватці крові (СК), TNF- $\alpha$  в слъозній рідині (СР); загальної активності комплементу та його компонентів C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>; вмісту імуніглобулінів (Ig) A, M, G та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в СР.

Перевагою прототипу є можливість визначення імунітологічних параметрів хворих на ССО, що може бути використано для комплексної оцінки стану імунної системи у цих хворих.

Недоліком прототипу є дослідження імунного статусу у хворих на ССО без визначення секреторного імуніглобуліну класу А (Ig As) в слъозній рідині у хворих на ССО на тлі постварієктомічного синдрому, що обмежує цілісну оцінку стану місцевого імунітету у цих хворих.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб прогнозування ефективності лікування хворих на синдром «сухого ока» на тлі постварієктомічного синдрому шляхом визначення Ig As в слъозній рідині методом радіальної імуніодифузії за Манчіні, що дозволить розширити можливості імунітологічної діагностики у хворих та допоможе в розробці більш ефективних схем лікування.

Поставлена задача вирішується наступним чином:

Хворим на ССО на тлі постварієктомічного синдрому після комплексного обстеження, що включає збір анамнезу, використання тестового опитувача «Індекс захворювання поверхні ока» (Ocular Surface Disease Index, OSDI) [6] для оцінки симптомів і важкості захворювання ССО, офтальмологічний статус, проведення функціональних проб, визначення слъозопродукції (проба за О. Schirmer та за L.T. Jones) та стабільності прекорнеальної слізної плівки (проба за M.S. Norn), проведення діагностичного тесту характеристики кон'юнктивальних складок, що паралельні задньому краю повіки Lipcof (Lid-parallel conjunctival folds), згідно з класифікацією Г. Хе [7], заключення гінеколога, визначення важкості клінічного перебігу постварієктомічного синдрому за допомогою модифікованого менопаузального індексу (ММІ), проведено імунітологічне дослідження слъозної рідини.

Для забору слъозної рідини використовують мікропіпетку з дозатором. Сльозну рідину збирають в стерильні пробірки типу Еппендорф за допомогою пластикової насадки, яка має округлий край, з нижнього кон'юнктивального мішка. Попередню епібульбарну анестезію кон'юнктиви та очного яблука не проводять. Будь-які хімічні речовини, що стимулюють слъозовиділення, не використовують. Пацієнт повинен дивитися догори упродовж усієї процедури. Сльозну рідину збирають упродовж 7-15 хв. із нижнього кон'юнктивального мішка

обох очей (приблизно 1 мл). Біологічний матеріал необхідно доставити в імунологічну лабораторію не пізніше, як через 2 год після отримання.

Концентрацію Ig As в слюзній рідині визначають методом радіальної імунодифузії в агарі за Манчіні. Метод оснований на реакції утворення нерозчинного комплексу імуноглобуліну зі специфічними антитілами до нього в тонкому шарі агару. Преципітат має форму кільця, діаметр якого прямо пропорційний логарифму концентрації антитіла (Ig As), що визначають.

Зниження відносно норми рівня Ig As в слюзній рідині є лабораторним критерієм несприятливого перебігу захворювання, що може свідчити про дефект місцевого імунітету. Це проявляється схильністю до алергічних захворювань, рецидивуючих локальних вірусних інфекцій із затяжним перебігом і автоімунними ускладненнями. Підвищення або норма рівня Ig As в слюзній рідині є критерієм сприятливого перебігу захворювання.

За заявленим способом імунологічне дослідження було проведено у 33 хворих з підтвердженим діагнозом ССО після проведеної екстирпації матки і придатків.

Прикладами реалізації заявленого способу є витяги з історій хвороб наступних пацієнтів.

I. Хвора Т., 1960 р. н., історія хвороби № 5024.

Звернулась у офтальмологічне відділення Київської міської клінічної лікарні (КМКЛ) № 9 зі скаргами на почуття стороннього предмета під склепіннями, почервоніння повік, світлобоязнь, відчуття різі в очах, печіння, іноді сверблячки, погану переносимість вітру, а також інстиляцій індиферентних очних крапель.

У відділенні гінекології КМКЛ № 9 діагностована лейоміома матки з геморагічним синдромом і 12.04.2011 року виконана операція екстирпації матки з придатками.

При проведенні біомікроскопії вільних країв повік, кон'юнктиви та рогівки у хворої визначалося потовщення країв повік, пінисті виділення, зменшення у країв повік слізного меніска, "наповзання" на вільний край склепінь бульбарної кон'юнктиви. З боку слизової оболонки відзначені локальний набряк, "млява" гіперемія кон'юнктиви, виділення у вигляді тонких слизуватих ниток, зміни епітелію рогівки дегенеративного характеру. Зміни кон'юнктиви і рогівки локалізувалися в експонованій зоні, яка обмежувалася краями нормально відкритих повік.

При проведенні діагностичного тесту характеристики кон'юнктивальних складок, що паралельні задньому краю повіки Lipcof (Lid-parallel conjunctival folds), згідно з класифікацією Г. Хе було відмічено перший ступінь (поодинокі складка, висотою менша за нормальний слюзний меніск), що відповідає легкому ССО.

Хвора була проанкетована за допомогою опитувача OSDI, кількість набраних балів була 50,0, що визначає легку ступінь ССО.

При проведенні функціональних проб визначено, що кількість загальної слюзопродукції (проба за O. Schirmer) складає 5 мм і основної (проба за L.T. Jones) - 5 мм, час розриву слізної плівки (проба за M.S. Norn) - 6 сек.

При визначенні важкості клінічного перебігу постварієктомічного синдрому за допомогою MMI у хворою виявлена легка ступінь - 20 балів.

Встановлено заключний діагноз: синдром «сухого ока», легкий ступінь, постварієктомічний синдром.

22.02.2012 р. хворій провели імунологічне дослідження слюзної рідини з визначенням концентрації Ig As методом радіальної імунодифузії в агарі за Манчіні.

Концентрація Ig As склала 0,02 мг/мл проти 0,16 мг/мл у практично здорових людей (ПЗЛ).

Такі зміни дають можливість спрогнозувати несприятливий перебіг захворювання. За період спостереження (3 місяці) виявлено погіршення стану очей, що потребувало специфічного лікування.

II. Хвора К., 1958 р. н., історія хвороби № 4990.

Звернулась у офтальмологічне відділення Київської міської клінічної лікарні № 9 зі скаргами на почервоніння повік, світлобоязнь, відчуття різі в очах, іноді - печіння, сверблячки, почуття стороннього предмета під склепіннями, погану переносимість вітру, а також інстиляцій індиферентних очних крапель.

У відділенні гінекології КМКЛ № 9 діагностована симптоматична фіброміома матки і 13.04.2011 року виконана операція екстирпації матки з придатками.

При проведенні біомікроскопії вільних країв повік, кон'юнктиви та рогівки у хворої визначалася незначна гіперемія повік, потовщення їхніх країв, пінисті виділення, зменшення у країв повік слізного меніска, "наповзання" на вільний край склепінь бульбарної кон'юнктиви. З боку слизової оболонки відзначені локальний набряк, "млява" гіперемія кон'юнктиви, виділення у вигляді тонких слизуватих ниток, зміни епітелію рогівки дегенеративного характеру. Зміни

кон'юнктиви і рогівки локалізувалися в експонованій зоні, яка обмежувалася краями нормально відкритих повік.

При проведенні діагностичного тесту характеристики кон'юнктивальних складок, що паралельні задньому краю повіки Lipcof (Lid-parallel conjunctival folds), згідно класифікації Г. Хе було відмічено першу ступінь (поодинокі складки, висотою менша за нормальний слъозний меніск), що відповідає легкому ССО.

Хвора була проанкетована за допомогою опитувача OSDI, кількість набраних балів була 56,3, що визначає легку ступінь ССО.

При проведенні функціональних проб визначено, що кількість загальної слъозопродукції (проба за О. Schirmer) складає 20 мм і основної (проба за L.T. Jones) - 17 мм, час розриву слізної плівки (проба за M.S. Norn) - в середньому 7 сек.

При визначенні важкості клінічного перебігу постварієктомічного синдрому за допомогою MMI у хворою виявлена легка ступінь - 18 балів.

Встановлено заключний діагноз: синдром «сухого ока», легкий ступінь, постоварієктомічний синдром.

23.01.2012 р. хворій провели імунологічне дослідження слізної рідини з визначенням концентрації Ig As методом радіальної імунодифузії в агарі за Манчіні.

Концентрація Ig As склала 0,36 мг/мл проти 0,16 мг/мл у ПЗЛ.

Такі зміни дають можливість спрогнозувати сприятливий перебіг захворювання. За період спостереження (3 місяці) погіршення офтальмологічного статусу у хворої не виявлено.

Джерела інформації:

1. Егоров Е.А. Офтальмологические проявления общих заболеваний: руководство для врачей /Е.А. Егоров, Т.В. Ставицкая, Е.С. Тутаева. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. - С. 501-504.

2. Результаты скринингового эпидемиологического исследования (DE-Screen) распространенности синдрома сухого глаза среди женщин старше 40 лет в Украине / Н.В. Пасечникова, Г.И. Дрожжина, В.А. Наumenko, [и др.] // Офтальмол. журн. - 2009. - № 6. - С. 68-76.

3. Климактерический синдром в практической гинекологии / А.Д. Попандопуло, О.В. Мановицкая, К.В. Латышов, [и др.] // Вестн. неотложной и восстановительной медицины. - 2006. - Т. 7, № 4, - С. 712-715.

4. Садовникова Н.Н. Особенности клиники, диагностики и лечения синдрома «сухого глаза» у женщин в постменопаузе Н.Н. Садовникова, Г.Ф. Кутушева. // Офтальмологические ведомости. - 2010. - Т. 3, № 3. - С. 45-50.

5. Иммуноопосредованная форма синдрома «сухого глаза»: особенности клиники, патогенез, комплексное лечение: автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / Кудряшова Ю. И. - Челябинск, 2007. - 40 стр. (прототип).

6. Schiffman R.M. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index Schiffman R.M, Christianson M.D., Jacobsen G., [etc.] // Arch. Ophthalmol. - 2000. - V. 118. - P. 615-621.

7. Синдромы слезной дисфункции (анатомо-физиологические основы, диагностика, клиника и лечение): Руководство; под ред. проф. Е.Е. Сомова. - СПб.: Человек, 2011. - С. 102-108.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ефективності лікування хворих на синдром сухого ока на тлі постварієктомічного синдрому, що включає визначення параметрів системного та місцевого імунітету, який **відрізняється** тим, що в слъозній рідині визначають концентрацію секреторного імуноглобуліну А та при нормальному або підвищеному рівні прогнозують сприятливий перебіг захворювання, а при зниженому - несприятливий перебіг.

---

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