



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **53666** (13) **U**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61P 3/00**  
**A61F 9/00**  
**A61P 27/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОГРЕСУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

1

2

(21) u201005207

(22) 28.04.2010

(24) 11.10.2010

(46) 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р.

(72) НАУМЕНКО ВОЛОДИМИР ОЛЕКСАНДРОВИЧ, МЕТЕЛИЦИНА ІРИНА ПЛАТОНІВНА, БЕЛЯЄВ ВАЛЕРІЙ ДМИТРОВИЧ

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П. ФІЛАТОВА АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

(57) Спосіб прогнозування прогресування діабетичної ретинопатії, що полягає у визначенні в периферичній крові імунологічних показників, який **відрізняється** тим, що визначають значення рівня інтерлейкінів: ІЛ-Іβ пг/мл; ІЛ-6 пг/мл та ІЛ-4 пг/мл; ІЛ-10 пг/мл і, якщо ІЛ-Іβ  $\geq 1,1$  пг/мл; ІЛ-6  $\geq 7,0$  пг/мл та ІЛ-4  $\geq 2,7$  пг/мл; ІЛ-10  $\geq 79,7$  пг/мл, прогнозують прогресування діабетичної ретинопатії.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до офтальмології і може бути використана для прогнозування переходу від непроліферативної до проліферативної стадії діабетичної ретинопатії.

Діабетична ретинопатія " одна з основних причин сліпоти серед населення розвинутих держав світу. Не дивлячись на нові досягнення в вирішенні питання контролю рівня глюкози крові, сучасні терапевтичні та хірургічні методи лікування діабетичної ретинопатії, це захворювання поступово прогресує та призводить до суттєвого зниження або повної втрати зорових функцій.

Під час обстежень DCCT [The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995] визначено, що у 12 % хворих, незважаючи на компенсацію вуглеводного обміну, відмічалось прогресування діабетичної ретинопатії. [The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1997], в зв'язку з чим вивчення механізмів стабілізації патологічного процесу при діабетичній ретинопатії є перспективним напрямком пошуку шляхів ефективних методів лікування даного захворювання.

В даний час проводиться велика кількість досліджень - від лабораторних та експериментальних, відносно невеликих, але важливих. «пілотних» досліджень, до багато центрових, рандомізованих, плацебо-контролюємих для того, щоб виявити патогенетичні механізми, що лежать в основі діабетичної ретинопатії. Розуміння цих механізмів

відкриє нові можливості терапії, зробить її більш ефективною і з меншою кількістю побічних ефектів, що дозволить зменшити появу нових випадків сліпоти внаслідок сахарного діабету.

Відомо, що прогресування діабетичної ретинопатії може призвести до втрати або значного порушення зорових функцій і залежить від багатьох факторів, в тому числі стабілізації цукрового діабету. В зв'язку з цим, дуже важливим є можливість прогнозування прогресування діабетичної ретинопатії до суттєвого зниження зорових функцій.

Згідно класифікації Е. Kohner и М. Porta виділяють непроліферативну стадію діабетичної ретинопатії, препроліферативну та проліферативну стадії. Кожна з цих стадій має різні клінічні форми.

Існує спосіб прогнозування розвитку та/або прогресування діабетичної ретинопатії до появи клінічних проявів відповідної стадії захворювання шляхом визначення в сльозній рідині хворого на цукровий діабет рівня антитіл до S-антигену сітківки в реакції пасивної аглютинації, який є найбільш близьким до запропонованого нами способу [SU 1573420, 23.09.1991].

Однак, описаний спосіб має ряд недоліків: відсутність у продажу стійкого еритроцитарного діагностикуму, у зв'язку з чим його потрібно готувати в лабораторних умовах; крім того необхідно додаткове електрофізіологічне дослідження сітківки з використанням дорогого обладнання, що ускладнює проведення скринінгового дослідження.

(19) **UA** (11) **53666** (13) **U**

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу прогнозування прогресування (переходу від легкої стадії до розвинутої) діабетичної ретинопатії шляхом визначення і аналізу значень рівнів імунологічних показників (інтерлейкінів) та клінічної картини захворювання, за рахунок чого досягається можливість виділити групу хворих з високим ризиком прогресування хвороби, що дозволить визначити оптимальну тактику лікування даних пацієнтів.

### Причинно-наслідкові зв'язки.

Причина	Наслідок
Визначення в периферичній крові хворих діабетичною ретинопатією рівня про- і протизапальних запальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-4, ІЛ-10)	Дозволяє при значеннях ІЛ-1 $\beta$ $\geq$ 1,1 пг/мл; ІЛ-6 $\geq$ 7,0 пг/мл та ІЛ-4 $\geq$ 2,7 пг/мл; ІЛ-10 $\geq$ 79,7 пг/мл в периферичній крові хворих діабетичною ретинопатією прогнозувати прогресування цього захворювання

Переваги розробленого способу прогнозування прогресування діабетичної ретинопатії складаються з того, що досягається можливість виділити групу хворих з високим ризиком прогресування хвороби для визначення оптимальної тактики лікування даних пацієнтів.

Технічний результат, який може бути отриманий при реалізації винаходу складається з того, що визначено порогові значення рівня інтерлейкінів: ІЛ-1 $\beta$   $\geq$  1,1 пг/мл; ІЛ-6  $\geq$  7,0 пг/мл та ІЛ-4  $\geq$  2,7 пг/мл; ІЛ-10  $\geq$  79,7 пг/мл, які можуть бути критерієм прогнозування прогресування діабетичної ретинопатії.

Практична реалізація цього способу можлива в умовах як стаціонару, так і в амбулаторних умовах.

Опис способу.

Спосіб прогнозування прогресування діабетичної ретинопатії здійснюється наступним чином:

1. Хворого обстежували наступним чином: пацієнтам проводили офтальмологічне обстеження (візометрія, тонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія з розширенням зіниці, біомікроофтальмоскопія, фотографування глазного дна на модифікованому ретинофоті фірми Carl Zeiss); обстеження проводили тричі з інтервалом в 6 місяців.

2. Імунологічне обстеження включало визначення в плазмі крові хворих рівнів інтерлейкінів - 1 $\beta$ , 4, 6, 10 імуноферментним методом з використанням тест-систем та відповідних інструкцій по застосуванню наборів реагентів для кількісного визначення людських інтерлейкінів в біологічних рідинах людини та культуральних середовищах.

3. Для цього у хворого вранці натще з кубертальної вени за допомогою стерильного одноразового шприцу беруть 5 мл крові у стерильну суху пробірку. Із крові отримують сироватку, яку використовують для визначення рівня цитокінів.

Порівнюють отримані дані рівнів інтерлейкінів з клінічною картиною діабетичної ретинопатії. Якщо рівень цитокінів, що досліджували, дорівнює чи перевищує наступні значення ІЛ-1β ≥ 1,1 пг/мл; ІЛ-6 ≥ 7,0 пг/мл та ІЛ-4 ≥ 2,7 пг/мл; ІЛ-10 ≥ 79,7 пг/мл відповідно прогнозують прогресування діабетичної

Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування прогресування діабетичної ретинопатії, який полягає у визначенні в периферичній крові імунологічних показників, стосовно корисній моделі визначають значення рівня інтерлейкінів: ІЛ-1 $\beta$  пг/мл; ІЛ-6 пг/мл та ІЛ-4 пг/мл; ІЛ-10 пг/мл і, якщо ІЛ-1 $\beta$   $\geq$  1,1 пг/мл; ІЛ-6  $\geq$  7,0 пг/мл та ІЛ-4  $\geq$  2,7 пг/мл; ІЛ-10  $\geq$  79,7 пг/мл, прогнозують прогресування діабетичної ретинопатії.

ретинопатії.

Клінічні дослідження проведені в ДУ "Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова" АМН України та в Закарпатській обласній клінічній лікарні ім. А. Новака.

Конкретний приклад 1. Хвора К. 1929 року народження, амбулаторна карта № 5096, поступила в ендокринологічне відділення ЗОКЛ ім. А. Новака м. Ужгорода 08.04.2009 року, де була оглянута офтальмологом та виставлено діагноз: препроліферативна стадія діабетичної ретинопатії, ексудативно-геморагічна форма, частковий гемофтальм, незріла катаракта на обох очах. Цукровий діабет 1 типу середньої ступені важкості в стадії субкомпенсації. Супутні захворювання ІХС, кардіосклероз атеросклеротичний, серцева недостатність 1 ст. Гострота зору на правому оці 0.02 не корегувалась, гострота зору лівого ока 0.05 не корегувалась. Оба ока у данної пацієнтки без ознак запалення, часткове помутніння кришталіків, плаваючі помутніння в скловидному тілі, на очному дні відмічалась наявність більш, ніж 20 крововиливів в кожному з чотирьох квадрантів, інтраретинальні мікросудинні аномалії в одному або більше квадрантах. Очний тиск в межах норми.

Хвора отримувала рекомендоване ендокринологом гіпоглікемічне, гіпотензивне та судинноукріплююче лікування.

Рівень інтерлейкінів у данної пацієнтки був: ІЛ-ІВ - 3,3 пг/мл; ІЛ-6 -11,4 пг/мл та ІЛ-4 - 4,7 пг/мл; ІЛ-10 - 101.8 пг/мл.

Хворій рекомендовано проведення лазеркоагуляції сітківки на обох очах, від якої хвора категорично відмовилась.

При повторному огляді через 6 місяців об'єктивно у хворої відмічалось: гострота зору правого ока 0.01 не корегувала, гострота зору лівого ока 0.02 не корегувала, оба ока без ознак запалення, часткове помутніння кришталіків, плаваючі помутніння в скловидному тілі частково зменшились, на очному дні відмічалась наявність більш, ніж 20 крововиливів в кожному з чотирьох квадрантів, наявність інtrarетинальних мікросудинних аномалій в одному або більше квадрантах, ділянки неоваскуляризації на ДЗН та по ходу судин. Очний тиск в межах норми.

Хворій виставлено діагноз: проліферативна стадія діабетичної ретинопатії, неоваскулярно-геморагічна форма, незріла катаракта, частковий гемофтальм на обох очах.

Рекомендована лазеркоагуляція сітківки на обох очах, від якої хвора категорично відмовилась.

Рівні інтерлейкінів у данної пацієнтки був: ІЛ-1β - 3,3 пг/мл; ІЛ-6 - 11,5 пг/мл та ІЛ-4 - 4,8 пг/мл; ІЛ-10 - 105,4 пг/мл.

При заключному огляді данної пацієнтки через 12 місяців у хворої відмічалось зниження гостроти зору на правому оці до правильної світло проекції, на лівому оці до 0.01, не корегувалось. Оба ока без ознак запалення, часткове помутніння кришталіків, плаваючі помутніння в скловидному тілі частково зменшились, на очному дні відмічалась наявність більш, ніж 20 крововиливів в кожному з чотирьох квадрантів, наявність інтратретинальних мікросудинних аномалій в одному або більше квадрантах, виражена неоваскуляризація на ДЗН та по ходу судин. Очний тиск в межах норми.

Діагноз: проліферативна стадія діабетичної ретинопатії, неоваскулярно-геморагічна форма, незріла катаракта, частковий гемофтальм на обох очах.

Рекомендована лазер коагуляція сітківки на обох очах, від якої хвора категорично відмовилась.

Рівень інтерлейкінів у данної пацієнтки був: ІЛ-1β - 3,0 пг/мл; ІЛ-6 - 11,7 пг/мл та ІЛ-4 - 5,0 пг/мл; ІЛ-10 - 108,1 пг/мл.

Конкретний приклад 2. Хворий Ш. 1953 року народження, амбулаторна карта № 4625, поступив в ендокринологічне відділення ЗОКЛ ім. А. Новака м. Ужгорода 31.03.2009, де був оглянутий офтальмологом та виставлено діагноз: Непроліферативна стадія діабетичної ретинопатії, геморагічна форма на обох очах. Цукровий діабет 11 типу середньої ступені важкості в стадії субкомпенсації. Супутні захворювання: ІХС, кардіосклероз атеросклеротичний, міокард іопатія. Гострота зору на правому оці 1.0, гострота зору лівого ока 1.0. Оба ока у даного пацієнта: без ознак запалення, оптичні середовища прозорі, на очному дні відмічалась наявність тільки мікроаневризми, без крововиливів в сітківку, атрофічних вогнищ та неоваскуляризації. Очний тиск в межах норми. Хворий отримував рекомендоване ендокринологом гіпоглікемічне,

гіпотензивне та судинноукріплююче лікування.

Рівень інтерлейкінів у даного пацієнта був: ІЛ-1β - 0,0 пг/мл; ІЛ-6 - 2,8 пг/мл та ІЛ-4 - 2,0 пг/мл; ІЛ-10 - 3,3 пг/мл.

При повторному огляді через 6 місяців об'єктивно у хворого не відмічалось погіршення зорових функцій, клінічної картини очного дна та загального стану.

Рівень інтерлейкінів у даного пацієнта був: ІЛ-1β - 0,0 пг/мл; ІЛ-6 - 2,5 пг/мл та ІЛ-4 - 2,9 пг/мл; ІЛ-10 - 4,0 пг/мл.

При заключному огляді через 12 місяців також об'єктивно у хворого не відмічалось погіршення зорових функцій, клінічної картини очного дна та загального стану.

Рівень інтерлейкінів у даного пацієнта був: ІЛ-1β - 0,0 пг/мл; ІЛ-6 - 3,6 пг/мл та ІЛ-4 - 2,5 пг/мл; ІЛ-10 - 11,2 пг/мл.

Було проведено дослідження 60 хворим з різними стадіями діабетичної ретинопатії. Усім хворим було проведено комплексне клініко-функціональне дослідження зорового аналізатора, імунологічне дослідження (інтерлейкіни) та клініко-лабораторне обстеження у ендокринолога.

У 9 хворих вихідний рівень інтерлейкінів (ІЛ-1β - 4,4 пг/мл; ІЛ-6 - 14,2 пг/мл та ІЛ-4 - 4,2 пг/мл; ІЛ-10 - 137,6 пг/мл) був вище, ніж середні показники ( $M \pm SD$ ) по групі (ІЛ-1β -  $1,3 \pm 2,0$  пг/мл; ІЛ-6 -  $7,2 \pm 6,7$  пг/мл та ІЛ-4 -  $2,8 \pm 1,0$  пг/мл; ІЛ-10 -  $52,3 \pm 59,2$  пг/мл).

У цих хворих протягом терміну спостереження виявлено прогресування стадії діабетичної ретинопатії за даними офтальмологічних досліджень.

Пропонуємий спосіб дає змогу виявити пацієнтів з високим ризиком прогресування діабетичної ретинопатії та прогнозувати прогресування діабетичної ретинопатії.

Факторами ризику прогресування діабетичної ретинопатії є підвищення в периферичній крові рівня про- та протизапальних цитокінів: ІЛ-1β  $\geq 1,1$  пг/мл (чувствительність теста 100 %, специфічність 92,3 %), ІЛ-6  $\geq 7,0$  пг/мл (чувствительність теста 88,9 %, специфічність 82,1 %), ІЛ-4  $\geq 2,7$  пг/мл (чувствительність теста 100 %, специфічність 92,3 %), ІЛ-10  $\geq 79,7$  пг/мл (чувствительність теста 100 %, специфічність 87,2 %).