



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53665 (13) U
(51) МПК (2009)
A61F 9/007
A61B 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛАЗЕРНОЇ КОАГУЛЯЦІЇ СІТКІВКИ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

1

(21) u201005206

(22) 28.04.2010

(24) 11.10.2010

(46) 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р.

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

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

(57) Спосіб прогнозування ефективності лазерної коагуляції сітківки, що полягає у визначенні в пе-

2

риферичній крові імунологічних показників, який **відрізняється** тим, що у хворих до лікування визначають значення рівня про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β пг/мл та ІЛ-4 пг/мл) і, якщо ІЛ-1 β <2,8 пг/мл та ІЛ-4<3,8 пг/мл, прогнозують стабілізацію патологічного процесу після проведення лазеркоагуляції сітківки (ефективність лазеркоагуляції сітківки), а при ІЛ-1 β ≥2,8 пг/мл та ІЛ-4≥3,8 пг/мл, прогнозують прогресування патологічного процесу після проведення лазеркоагуляції сітківки (відсутність ефективності лазеркоагуляції сітківки.)

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до офтальмології і може бути використана для прогнозування ефективності лазерної коагуляції сітківки при лікуванні діабетичної ретинопатії.

Відомо, що лазерна коагуляція сітківки є основним методом лікування препроліферативної та початкової проліферативної стадій діабетичної ретинопатії поряд з компенсацією глікемії та артеріальної гіпертензії. За даними літератури ефективність панретинальної лазерної коагуляції сітківки коливається за даними різних авторів від 70 до 80%. Тобто в 20-30% має місце прогресування захворювання [Ferris F., Fine S., Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy // Arch. Ophthalmol, - 1984. - V. 102. - P. 1640-1643].

Згідно класифікації Е. Kohner і М. Porta виділяють непроліферативну стадію діабетичної ретинопатії, препроліферативну та проліферативну стадії. Кожна з цих стадій має різні клінічні форми. Показами до проведення лазерного лікування діабетичної ретинопатії є препроліферативна та проліферативна стадії.

Існує спосіб, який дозволяє прогнозувати ризик розвитку ускладнень після лазеркоагуляції у хворих з проліферативною діабетичною ретинопатією до проведення лазеркоагуляції шляхом визначення в сироватці крові та сльозній рідині фактора некрозу пухлини а та при його відсутності одночасно в обох середовищах вважати проведення лазеркоагуляції доцільним [Пат. 2146054

Россия G01N33/53. Способ определения показаний к лазеркоагуляции сетчатки при диабетической ретинопатии / Г.Ю. Захарова, О.С. Слепова, В.А. Герасименко, Т.А. Новикова-Билак - №98122918/14; заявл 17.12.1998; опубл. 27.02.2000].

Однак, описаний спосіб має ряд недоліків: необхідність проведення досліджень не тільки в крові, а й в сльозній рідині, а також визначення тільки одного цитокіну (фактора некрозу пухлини α), в той час як тільки одночасна оцінка рівня декількох медіаторів (не менш, ніж 2-3 з про- і протизапальних цитокінів) може адекватно відображати стан всього цитокінового балансу. Це допоможе оцінити важкість захворювання та прогнозувати його перебіг.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу визначення показників до лазеркоагуляції сітківки при діабетичній ретинопатії шляхом визначення і аналізу рівня імунологічних показників в плазмі крові, за рахунок чого стає можливим прогнозування ефективності проведення панретинальної лазеркоагуляції сітківки, визначення групи ризику з неблагоприятним перебігом діабетичної ретинопатії і здійснення вибору оптимальної тактики лікування, що дозволить запобігти прогресуванню діабетичної ретинопатії і тим самим підвищити ефективність лікування цих хворих.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування ефективності лазерної коагуляції сітківки, що полягає у визначенні в перифе-

(13) U

(11) 53665

(19) UA

ричній крові імунологічних показників, стосовно корисній моделі у хворих до лікування визначають значення рівня про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β пг/мл та ІЛ-4 пг/мл) і, якщо ІЛ-1 β <2,8 пг/мл та ІЛ-4<3,8 пг/мл, прогнозують стабілізацію патологічного процесу після проведення лазеркоагуляції сітківки (ефективність лазеркоагуляції сітківки), а при ІЛ-1 β ≥2,8 пг/мл та ІЛ-4≥3,8 пг/мл, прогнозують прогресування патологічного процесу після

проведення лазеркоагуляції сітківки (відсутність ефективності лазер коагуляції сітківки.)

Пропонований спосіб полягає в тому, що виявлені підвищені рівні інтерлейкінів в периферичній крові пацієнтів з діабетичною ретинопатією є прогностичними критеріями прогресування патологічного процесу після проведення лазерної коагуляції сітківки, що дозволяє здійснити вибір тактики лікування пацієнтів з діабетичною ретинопатією.

Причинно-наслідкові зв'язки.

Причина	Наслідок у хворих
Визначення до лікування в периферичній крові хворих діабетичною ретинопатією рівня про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β та ІЛ-4)	при значеннях ІЛ-1 β <2,8 пг/мл та ІЛ-4<1,8 пг/мл в периферичній крові хворих дозволяє прогнозувати ефективність лазерної коагуляції сітківки при значеннях ІЛ-1 β ≥2,8 пг/мл та ІЛ-4≥3,8 пг/мл в периферичній крові хворих прогнозують прогресування патологічного процесу після проведення панретинальної лазеркоагуляції сітківки, відносять до групи ризику, і здійснюють вибір оптимальної тактики лікування для запобігання прогресування діабетичної ретинопатії

Технічний результат, який може бути отриманий при реалізації винаходу, складається з того, що визначено порогові значення рівня ІЛ-1 β >2,8 пг/мл та ІЛ-4>3,8 пг/мл в периферичній крові хворих з діабетичною ретинопатією до лікування, при яких можливо прогнозувати вірогідність прогресування діабетичної ретинопатії після проведення лазерної коагуляції сітківки і виділяти таких хворих в групу ризику.

Практична реалізація цього способу можлива в умовах стаціонару і амбулаторно.

Опис способу

Спосіб прогнозування ефективності лазерної коагуляції сітківки здійснюється наступним чином:

1. Хворим проводили офтальмологічне обстеження (візометрія, тонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія з розширенням зіниці, біомікроофтальмоскопія, фотографування очного дна на модифікованому ретинофоті фірми Carl Zeiss) до, на 3-й день та через 1 місяць після лазерної коагуляції сітківки.

2. В плазмі крові даних хворих визначали рівень інтерлейкінів - 1 β , 4 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 в терміни проведення офтальмологічного обстеження (до, на 3-й день та через 1 місяць після лазерної коагуляції сітківки).

3. Панретинальна лазеркоагуляція була проведена за методикою, запропонованою Н.В. Пасечніковою, яка полягає в проведенні коагуляції сітківки в 3-4 етапа (600-800 коагулятів за кожний раз з проміжками 2-4 тижні). Оперативне лікування проводилось на лазерному коагуляторі Eyelite 532 фірми Alcon. Розмір лазерної плями на сітківці 300-500нм., експозиція 0.1с., скважність 300, потужність лазерного випромінювання від 0,09 до 0,3Вт., відстань між коагулятами 1-2 діаметра коагулята. Лазерна коагуляція сітківки проводилась

по наступній схемі: на першому етапі коагуляція проводилась від нижньої аркади до периферії з поступовим збільшенням діаметра коагулята. Надалі проводилась коагуляція в інших 3 квадрантах.

4. Дані, отримані при визначенні рівня інтерлейкінів порівнювали з клінічною картиною стану органу зору у хворих ДР до та після проведення лазерного лікування.

Клінічні дослідження проведені на базі ДУ "Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України" та Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака.

Під наглядом знаходилось 24 хворих з різними стадіями ДР. Усім хворим проведено комплексне клініко-функціональне обстеження зорового аналізатора, імунологічні та клініко-лабораторні дослідження, обстеження у ендокринолога.

Всім хворим була проведена панретинальна лазерна коагуляція сітківки. Через 6 місяців після лазеркоагуляції відмічено прогресування ДР у 8 пацієнтів.

Аналіз напрямку та виразності змін концентрації досліджених цитокінів з урахуванням виявленого факта прогресування ДР у 8 пацієнтів даної групи показав значно більш високий рівень цитокінів у цих осіб до лікування та більш виразну їх експресію через 3 дні після проведення панретинальної лазеркоагуляції сітківки. Так, вихідні значення в цій підгрупі становили 4,01±0,67, 13,70±3,72, 102,45±15,06 і 3,30±0,63 пг/мл, для ІЛ 4, 6, 10 і 1 β , що в 1,5, 1,6, 1,4 і 1,5 рази більше відповідних значень у пацієнтів без прогресування ДР після лікування на протязі півроку (відмінності достовірні за критерієм Стьюдента, $p=0,002$, 0,0006, 0,009 і 0,002 відповідно).

У інших 18 хворих прогресування ДР не відмічено.

Вихідний рівень досліджуваних цитокінів у цих пацієнтів нижче відповідних значень у підгрупі з прогресуванням ДР.

Оскільки імунологічні показники, що досліджували є кількісними перемінними, то для кожного з них визначали оптимальне або граничне значення чутливості та специфічності, при якому мало місце прогресування захворювання. Так, серед хворих з несприятливим перебігом захворювання в периферичній крові вихідний рівень ІЛ-4 був вище 3,8 пг/мл, для ІЛ-6 був вище 13,0 пг/мл, ІЛ-10 був вище 91,0 пг/мл, а ІЛ-1 β більше 2,8 пг/мл у 87,5 % осіб. Значення 3,8 пг/мл, 13,0 пг/мл, 91,0 пг/мл і 2,8 пг/мл для відповідних цитокінів в цьому випадку є оптимальними або граничними значеннями чутливості і специфічності, які пов'язані з прогресуванням ДР.

По даним одноваріантної логістичної регресії всі цитокіни мають значення OR більше одиниці і можуть розглядатися як фактори, пов'язані імовірністю прогресування ДР після панретинальної лазерної коагуляції сітківки. Так, підвищення в периферичній крові рівня цитокінів: ІЛ-4 більше 3,8 пг/мл, ІЛ-6 більше 13,0 пг/мл, ІЛ-10 більше 91,0 пг/мл, ІЛ-1 β більше 2,8 пг/мл підвищує імовірність прогресування ДР після панретинальної лазерної коагуляції сітківки відповідно в 9-13 разів.

Для одержання математичної залежності, що враховує вплив всіх факторів ризику на імовірність прогресування ДР після панретинальної лазерної коагуляції сітківки, було побудоване рівняння множинної логістичної регресії, ще дозволяє розрахувати імовірність одержання певного клінічного результату. Для побудови багатоваріантної моделі ознаки, що мають найбільший взаємозв'язок із клінічним результатом (за даними однофакторного впливу) були уведені в рівняння регресії послідовно один за іншим починаючи з найбільш значимого. Після введення кожної наступної ознаки переглядається як оцінка моделі у цілому, так і роль кожного фактора. При цьому введення в рівняння одних показників змінює значення відносного ризику й вірогідності інших показників у порівнянні з однофакторним аналізом. Так із 4-х імунологічних ознак, при їхньому введенні в модель, рівень ІЛ-6 і ІЛ-10 втратили достовірне значення.

В результаті у рівняння регресії ввійшли тільки два показники ІЛ-4 та ІЛ-1 β . Рівняння регресії показує що підвищення у периферичній крові рівня ІЛ-4 більше 3,8 пг/мл і ІЛ-1 β більше 2,8 пг/мл підвищує імовірність прогресування ДР після панретинальної лазерної коагуляції сітківки в 23,8 рази в обох випадках.

Отримана нами регресійна модель має досить високу статистичну оцінку ($\chi^2=15,55$; $p=0,00042$). Точність прогнозування імовірності прогресування ДР після панретинальної лазерної коагуляції сітківки становить 75%. Чутливість тесту становить 93,75% і специфічність 75,0%.

Таким чином, імовірність коректного прогнозу ефективності панретинальної лазерної коагуляції сітківки при лікуванні ДР, при визначенні в периферичній крові ІЛ-1 β <2,8 пг/мл та ІЛ-4<3,8 пг/мл становить 84,4%.

Пропонуємо спосіб дає змогу прогнозувати ефективність лазерної коагуляції сітківки при лікуванні ДР.

Конкретний приклад 1. Хворий С., 1973р.н.. Не амбулаторної карти 77923, поступив в ендокринологічне відділення ЗОКЛ ім. А. Новака м. Ужгорода 30.06.2009, де був оглянутий офтальмологом та виставлено діагноз: препроліферативна стадія ДР, ексудативно-геморагічна форма, ускладнена периферична катаракта на обох очах. Клінічне обстеження з визначенням імунологічних показників проводилось у хворого до проведення лазеркоагуляції сітківки, на 3-й день та через 30 діб після лікування.

Гострота зору на правому оці 0,8, гострота зору лівого ока 0,6 без корекції. Обидва ока у даного пацієнта: без ознак запалення, часткове периферичне помутніння кришталіків, на очному дні відмічалась наявність більш, ніж 20 інтраретинальних крововиливів в кожному з 4 квадрантів сітківки, венозних чіток в 2-х та більше квадрантах, наявність інтраретинальних мікроаневризм в одному або більше квадрантах. Очний тиск в межах норми. Хворий отримував рекомендоване ендокринологом гіпоглікемічне, гіпотензивне та судинноукріплююче лікування.

Рівень інтерлейкінів у даного пацієнта: ІЛ-1 β - 3,1 пг/мл; ІЛ-6 - 15,2 пг/мл та ІЛ-4 - 4,2 пг/мл; ІЛ-10 - 119,6 пг/мл.

Враховуючи наявність у хворого препроліферативної стадії ДР рекомендовано і проведено панретинальну лазерну коагуляцію сітківки. Була використана методика лазерної коагуляції сітківки запропонована Н.В. Пасечніковою. Оперативне лікування проводилось на лазерному коагуляторі Eyelite 532 фірми Alcon. Розмір лазерної плями на сітківці 300-500нм, експозиція 0,1с, скважність 300, потужність лазерного випромінювання від 0,09 до 0,3Вт, відстань між коагулятами 1-2 діаметра коагулята. Лазерна коагуляція сітківки проводилась згідно з наступною схемою: коагуляти наносились від нижньої аркади до периферії з поступовим збільшенням діаметра лазерного променя.

При повторному огляді через 3 дні об'єктивний стан хворого: оба ока без ознак запалення, часткове периферичне помутніння кришталіків, на очному дні інтраретинальні мікросудинні аномалії, крововиливи по ходу судин, проліферативних змін немає, від диску зорового нерва по ходу нижньовисочної аркади до периферії сірувато-білі хоріоретинальні опіки різного діаметра з чіткими межами. Гострота зору та внутрішньоочний тиск без змін.

Рівень інтерлейкінів у даного пацієнта: ІЛ-1 β - 9,2 пг/мл; ІЛ-6 - 32,4 пг/мл та ІЛ-4 - 11,6 пг/мл; ІЛ-10 - 223,2 пг/мл.

При огляді через 30 діб об'єктивний стан хворого: обидва ока без ознак запалення, часткове периферичне помутніння кришталіків, на очному дні інтраретинальні мікросудинні аномалії, по ходу судин крововиливи та поодинокі ділянки неоваскуляризації, від диску зорового нерва по ходу нижньовисочної аркади до периферії сірувато-білі хоріоретинальні опіки з відкладанням пігменту. Гострота зору на правому оці 0,6, не корегує, на лівому оці - 0,4, не корегує. Внутрішньоочний тиск без змін. Хворому виставлено діагноз: проліферативна стадія ДР, неоваскулярно-геморагічна фор-

ма, стан після лазер коагуляції сітківки на обох очах.

Рівень інтерлейкінів у даного пацієнта: ІЛ-1 β - 5,5 пг/мл; ІЛ-6 - 18,9 пг/мл та ІЛ-4 - 4,0 пг/мл; ІЛ-10 - 119,1 пг/мл.

Таким чином, у пацієнта через місяць після лазеркоагуляції сітківки відмічено прогресування ДР з препроліферативної стадії, ексудативно-геморагічної форми - до проліферативної стадії, неоваскулярно-геморагічної форми.

Конкретний приклад 2, Хвора Д., 1941р.н., № історії хвороби 8628, поступила в офтальмологічне відділення ЗОКЛ ім. А. Новака м. Ужгорода 15.06.2009, де було виставлено діагноз: препроліферативна стадія ДР, ексудативно-геморагічна форма, макулопатія, короткозорість слабого ступеня на обох очах. Клінічне обстеження з визначенням імунологічних показників проводилось у хворої до проведення коагуляції, на 3-й день та через 30 діб після проведення лазерної коагуляції сітківки.

Гострота зору на правому оці 0.09 з корекцією -2.0 Д 0.1, гострота зору лівого ока 0.07 не корегувалось. Обидва ока у даної пацієнтки: без ознак запалення, оптичні середовища прозорі, на очному дні відмічалась наявність більш, ніж 20 інтратетинальних крововиливів в кожному з 4 квадрантів сітківки, венозні чітки в 2-х та більше квадрантах, інтратетинальні мікроаневризми в одному або більше квадрантах, в макулярній ділянці атрофічні білі вогнища без набряку сітківки. Очний тиск в межах норми. Хвора отримувала рекомендоване ендокринологом гіпоглікемічне, гіпотензивне та судинохуріплююче лікування.

Рівень інтерлейкінів у даної пацієнтки: ІЛ-1 β - 2,2 пг/мл; ІЛ-6 - 8,5 пг/мл та ІЛ-4 - 2,3 пг/мл; ІЛ-10 - 67,8 пг/мл.

Враховуючи наявність у хворої препроліферативної стадії ДР рекомендовано і проведено панретинальну лазерну коагуляцію сітківки. Була ви-

користана методика лазерної коагуляції сітківки, запропонована Н.В. Пасечніковою. Оперативне лікування проводилось на лазерному коагуляторі Eyelite 532 фірми Alcon. Розмір лазерної плями на сітківці 300-500нм, експозиція 0.1с, скважність 300, потужність лазерного випромінювання від 0.09 до 0.3 Вт, відстань між коагулятами 1-2 діаметра коагулята. Лазерна коагуляція сітківки проводилась згідно з наступною схемою: коагуляти наносились від нижньої аркади до периферії з поступовим збільшенням діаметра лазерного променя.

При повторному огляді через 3 дні об'єктивний стан хворої: оба ока без ознак запалення, оптичні середовища прозорі, на очному дні інтратетинальні мікросудинні аномалії, крововиливи по ходу судин проліферативних змін немає, від диску зорового нерва по ходу нижньовисочної аркади до периферії сірувато-білі хоріоретинальні опіки, різного діаметра з чіткими межами, в макулярній ділянці атрофічні білі вогнища без набряку сітківки. Гострота зору та внутрішньоочний тиск без змін.

Рівень інтерлейкінів у даного пацієнта: ІЛ-1 β - 4,8 пг/мл; ІЛ-6 - 19,6 пг/мл та ІЛ-4 - 11,2 пг/мл; ІЛ-10 - 114,2 пг/мл.

При огляді через 30 діб об'єктивний стан хворого: оба ока без ознак запалення, оптичні середовища прозорі, на очному дні інтратетинальні мікросудинні аномалії, крововиливи по ходу судин, від диску зорового нерва по ходу нижньовисочної аркади до периферії сірувато-білі хоріоретинальні опіки з відкладанням пігменту, в макулярній ділянці атрофічні білі вогнища без набряку сітківки. Гострота зору та внутрішньоочний тиск без змін.

Рівень інтерлейкінів у даного пацієнта: ІЛ-1 β - 2,4 пг/мл; ІЛ-6 - 12,2 пг/мл та ІЛ-4 - 3,9 пг/мл; ІЛ-10 - 53,3 пг/мл.

Через 6 місяців після проведення панретинальної лазеркоагуляції у пацієнта не відмічено прогресування ДР. Гострота зору без змін.