



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **55983** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
A61B 3/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ**  
**НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗАНЬ ДО ПАНРЕТИНАЛЬНОЇ ЛАЗЕРНОЇ КОАГУЛЯЦІЇ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ**

1

2

(21) u201011677

(22) 30.09.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.

(72) НАУМЕНКО ВОЛОДИМИР ОЛЕКСАНДРОВИЧ, КУШНІР НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА

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

(57) Спосіб визначення показань до панретинальної лазерної коагуляції при діабетичній ретинопатії, що полягає у проведенні офтальмоскопічного дослідження, який **відрізняється** тим, що при наявності тяжкої непроліферативної діабетичної ретинопатії додатково проводять вітреальну флюорометрію і при виявленні тяжкого ступеня порушення гематоретинального бар'єра визначають показання до проведення панретинальної лазерної коагуляції.

Корисна модель належить до медицини, зокрема до офтальмології, і може бути використана при визначенні показань до панретинальної лазерної коагуляції (ПРЛК) з урахуванням стану гематоретинального бар'єра (ГРБ) при діабетичній ретинопатії (ДР).

Існує спосіб визначення показань до ПРЛК при ДР, який базується на клінічних якісних ознаках ДР - за даними офтальмоскопії. Широкомасштабні рандомізовані дослідження Diabetic Retinopathy Study (DRS) та Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) визначили, що препроліферативна та початкова проліферативна стадії ДР являються показниками до проведення ПРЛК при ДР. Традиційно стадія ДР визначається за даними офтальмоскопії [Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic retinopathy study report number 14 // Int. Ophthalmol. Clin. - 1987. - Vol.27. - P.239-253. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy // Ophthalmology. - 1991. - Vol.98, №5. - P.766-785].

Ознаки, вказані як абсолютні показання до проведення ПРЛК при проліферативній ДР, були названі факторами ризику розвитку сліпоті. Необ-

хідність проведення ПРЛК у пацієнтів з препроліферативною ДР (ППДР) пов'язана з тим, що згідно висновків ETDRS фактори ризику розвитку сліпоті виникають у 50% хворих з цією стадією ДР на протязі року. Тобто на ефективність ПРЛК впливає своєчасність її виконання, а саме - своєчасне виявлення ППДР. Тому актуальним є пошук ранніх об'єктивних діагностичних критеріїв ППДР.

В основі ранніх проявів ДР лежить гіперпроникливість капілярів, пов'язана з порушенням функції ГРБ. Найбільш простим способом дослідження стану ГРБ є вітреальна флюорометрія (ВФМ) - кількісний динамічний спосіб вимірювання кількості флюоресцеїну у скловидному тілі по реєстрації його флюоресценції [Sander B., Larsen M., Moldow B., Lund-Andersen H. Diabetic macular oedema: passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier // Invest.Ophthalmol.Vis.Sci. - 2001. - Vol. 42, №2. - P.433-438. Vinoces S.A. Assessment of blood-retinal barrier integrity // Histol. Histopathol. - 1995. Vol.10. - P.141-154; Пат. UA 38350, Україна, А61В3/00].

Найбільш близьким до заявляемого є спосіб діагностики препроліферативної ДР, який базується на офтальмоскопічних та ангіографічних ознаках [Sato Y., Kamata A., Matsui M. Subclassification

(19) **UA** (11) **55983** (13) **U**

of preproliferative diabetic retinopathy // Jpn.J.Ophthalmol. - 1993. - Vol.37, №4. -P.490-498. Sato Y., Lee Z. Subclassification and long-terminal prognosis of preproliferative diabetic retinopathy // Jpn.J.Ophthalmol. - 2002, - Vol.46, №3. - P.323-329]. Недоліком цього способу є неможливість оцінити кількісну характеристику і визначити ступень порушення ГРБ.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу діагностики препроліферативної ДР, шляхом додаткового проведення вітреальної флюорометрії, за рахунок чого стає можливим визначення ступеню порушення функції ГРБ, що дозволить виявити ранні ознаки ППДР і своєчасно здійснити виконання ПРЛК.

Поставлена задача вирішується тим, що у спосіб визначення показань до панретинальної лазерної коагуляції при діабетичній ретинопатії, що полягає у проведенні офтальмоскопічного дослідження і при наявності тяжкої непроліферативної ДР, відносно до корисної моделі додатково проводять вітреальну флюорометрію, і, якщо за даними вітреальної флюорометрії виявляють тяжкий ступень порушення ГРБ, визначають показання до проведення панретинальної лазерної коагуляції.

Причинно-наслідкові зв'язки

1. Проведення ВФМ - дає можливість визначити ступень порушення функції ГРБ при ДР.

2. Урахування стану ГРБ при тяжкій непроліферативній ДР дозволить виявити ранні ознаки ППДР і своєчасно виконати ПРЛК.

3. Своєчасне проведення ПРЛК дозволить підвищити ефективність лікування хворих з ДР.

Опис способу

I. У хворого на цукровий діабет за даними офтальмоскопії з використанням щільного біомікроскопа і фундус-лінзи за стандартною методикою визначають клінічну стадію ДР.

II. При визначенні тяжкої НПДР, пацієнту додатково за відомою методикою на Fluorotron (TM) Master (Coherent) проводять ВФМ і визначають ступень тяжкості порушення ГРБ.

III. При наявності тяжкого ступеню порушення ГРБ визначають показання до проведення ПРЛК.

Клінічні дослідження проведені у Державній установі «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України».

Був проведений ретроспективний аналіз змін стану офтальмоскопічної картини та стану ГРБ за даними ВФМ 42 пацієнтів (42 ока), які страждали цукровим діабетом (ЦД) 2 типу у стадії компенсації.

У всіх хворих при первинному обстеженні виявлена тяжка непроліферативна ДР (НПДР) згідно з класифікацією ДР, затвердженою рішенням XII з'їзду офтальмологів України.

У раніше проведених дослідженнях були виділені та описані три типи порушення функції ГРБ - легкий, середній та тяжкий ступені. Тяжкий ступень порушення ГРБ відсутній при початкових проявах ДР. Але при тяжкій непроліферативній ДР у 34% випадків, а у хворих з проліферативною ДР у 80% випадків визначається тяжкий ступень порушення ГРБ.

При первинному обстеженні у 7 пацієнтів виявлено легкий ступень порушення ГРБ, у 23 - середній, у 12 - тяжкий.

У 12 пацієнтів з тяжким ступенем порушення ГРБ при першому обстеженні у 9 випадках (75%) через 6 місяців виявлена ППДР.

Пацієнти розподілені у дві групи, які відповідали за віком та полом:

Перша група - 9 пацієнтів (9 очей), у яких на протязі 6 місяців з'явилися препроліферативні зміни сітківки.

Друга група - 33 пацієнта (33 ока) без ознак ППДР через 6 місяців.

У всіх пацієнтів першої групи стан ГРБ відповідав тяжкому ступеню порушення. У таблиці 1 продемонстрований високий рівень відмінності середніх значень рівня вітреальної флюоресценції (ВФ), як по показнику на 5 хвилині, так і на 30 хвилині між групами спостереження.

Таблиця 1

Середні значення вітреальної флюоресценції у групах спостереження

Група спостереження	Кількість випадків	Рівень вітреальної флюоресценції (ВФ) нг/мл (mean±SD)	
		5 хвилини	30 хвилини
1	9	1,80±0,11	10,30±0,66
2	33	1,45±0,17	8,79±1,21
P		0,0001	0,0001

Виявлена відмінність вихідного стану ГРБ дозволила використати показники ВФ для створення прогностичного тесту оцінки вірогідності розвитку ППДР з використанням характеристичних кривих (ROC).

В першій групі через 6 місяців після першого дослідження у 89% випадків вихідний рівень ВФ на 5 хвилині був вище значення 1,59нг/мл (чутливість тесту). Серед, хворих другої групи у 85% випадків

значення ВФ на 5 хвилині були  $\leq 1,59$ нг/мл (специфічність тесту).

Аналогічні дані отримані і для значень рівня ВФ на 30 хвилині. В першій групі у 67% випадків вихідний рівень ВФ на 5 хвилині був вище значення 10,56нг/мл. Серед хворих другої групи в 94% випадків значена ВФ на 30 хвилині були  $\leq 10,56$ нг/мл (табл. 2).

Таблиця 2

Оптимальні значення позитивного тесту для прогнозування вірогідності розвитку ППДР

Час дослідження	Оптимальні значення ВФ (нг/мл)	Чутливість (%)	Специфічність (%)	+LR
5 хв.	>1,59	88,89	84,85	5,87
30 хв.	>10,56	66,67	93,94	11,00

LR (likelihood ratio) - відношення правдоподобства.

Високе значення площі під характеристичними кривими, які збудовані за значеннями чутливості та специфічності при кожному значенні ВФ на 5 та 30 хвилини - ROC=0,94 (p=0,0001) та ROC=0,88 (p=0,0001) відповідно, свідчать про те, що показники рівня ВФ мають високу прогностичну можливість і можуть бути використані при прогнозуванні розвитку ППДР.

Для того, щоб використати обидва показника ВФ для диференційної діагностики двох станів -

вірогідність розвитку препроліферативних змін відсутня чи має місце, був використаний дискримінантний аналіз. В результаті були отримані коефіцієнти для вираховування дискримінуючих функцій Фішера F1 та F2. Після отримання цих двох значень, діагностичне рішення приймається на користь того стану, для якого значення F вище (табл.3).

Таблиця 3

Коефіцієнти для вираховування дискримінуючих функцій Фішера

	Коефіцієнти для стабільного стану (F1)	Коефіцієнти для прогресування (F2)
Для ВФ на 5 хвилині	44,7072	57,1082
Для ВФ на 30 хвилині	4,7833	5,4091
Константа	-53,6180	-81,0763

Перемножуючи надані у таблиці 3 коефіцієнти на відповідні значення рівня ВФ, вираховують значення дискримінуючих функцій Фішера:

F1 (немає ризику прогресування) =  $-53,6180 + 44,7072 \cdot \text{ВФ}_5 + 4,7833 \cdot \text{ВФ}_{30}$ ,

F2 (є ризик прогресування) =  $-81,0763 + 57,1082 \cdot \text{ВФ}_{5\text{мин}} + 5,4091 \cdot \text{ВФ}_{30}$ , де

ВФ5 та ВФ30 - значення вітреальної флюоресценції на 5 та 30 хвилини.

Серед 33 пацієнтів другої групи без ознак ППДР через 6 місяців спостереження у 30 хворих, за допомогою математичної моделі також прогнозувався стабільний стан. Отже, точність прогнозу у цій групі склала 90,9%. У хворих першої групи з прогресуванням ДР точність прогнозу склала 77,8%. Загальна ефективність розробленої моделі склала 88,1% вірного прогнозу (табл.4).

Таблиця 4

Ефективність моделі прогнозування розвитку ППДР

Групи спостереження	Відсоток коректного прогнозу	Прогнозується стабільне становище	Прогнозується розвиток ППДР	Всього
1	77,8	2	7	9
2	90,9	30	3	33
Всього	88,1	32	10	42

Таким чином, розроблений на підставі дослідження різня ВФ у хворих з тяжкою НГДР метод, прогнозування розвитку ППДР дозволив виділити пацієнтів з ризиком прогресування ДР до препроліферативної на протязі 6 місяців. Так як у всіх цих пацієнтів на початку спостереження був тяжкий ступінь порушення ГРБ, такий стан ретинального бар'єра може бути визнаний ранньою ознакою ППДР, яка може бути виявлена за допомогою ВФМ за півроку до появи клінічних ознак препроліферативної стадії.

Наявність тяжкого ступеню порушення ГРБ при тяжкій ППДР може бути раннім показанням до проведення ПРЛК.

Тобто, дослідження стану ГРБ у хворих з ДР дозволяє розширити показання до виконання ПРЛК.

Клінічний приклад 1

Пацієнт В., № карти 43/92 лікувався у Лабораторії лазерної мікрохірургії. Діагноз: Діабетична ретинопатія, непроліферативна стадія, тяжка ступінь правого ока. Гострота зору з/к=0,7. Поле зору

та внутрішньоочний тиск в нормі. Флюорометричні дослідження проведені на Fluorotron (TM) Master (Coherent). Рівень ВФ через 5 хвилин після введення флюоресцеїну - 1,48нг/мл, через 30 хвилин - 10,18нг/мл, що відповідає середньому ступеню порушення ГРБ.

Значення дискримінуючих функцій Фішера:

F1 (немає ризику прогресування)=-  
 $53,6180+44,7072*1,48+4,7833*10,18=61,2,$

F2 (є ризик прогресування)=-  
 $81,9763+57,1082*1,48+5,4091*10,18=57,6.$

Так як F1>F2, ризик прогресування ДР згідно моделі прогнозування відсутній. При обстеженні через півроку рівень ВФ підвищився: на 5 хвилині - 2,12нг/мл, на 30 хвилині - 11,42нг/мл і відповідав тяжкому ступеню порушення ГРБ. Зміни офтальмоскопічної картини не виявлені, але з урахуванням підвищення показників ВФМ хворому рекомендовано проведення задньої ПРЛК.

Клінічний приклад 2

Пацієнт Л., № карти 17/66 був обстежений у Лабораторії лазерної мікрохірургії. Діагноз: Діабетична ретинопатія, непроліферативна стадія, тяжка ступінь лівого ока. Гострота зору з/к=0,4. Поле зору та внутрішньоочний тиск в нормі. Флюорометричні дослідження проведені на Fluorotron (TM) Master (Coherent). Рівень ВФ через 5 хвилин після введення флюоресцеїну - 1,87нг/мл, через 30 хвилин - 10,59нг/мл, що відповідає тяжкому ступеню порушення ГРБ.

Значення дискримінуючих функцій Фішера:

F1 (немає ризику прогресування)=-  
 $53,6180+44,7072*1,87+4,7833*10,59=80,6,$

F2 (є ризик прогресування)=-  
 $81,9763+57,1082*1,87+5,4091*10,59=82,1$

Так як F2>F1, то у цього пацієнта прогнозується розвиток препроліферативних змін протягом 6 місяців. При обстеженні через півроку рівень ВФ підвищився: на 5 хвилині - 1,92нг/мл, на 30 хвилині - 10,96нг/мл. На очному дні виявлені ознаки ППДР.