



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38350 (13) U
(51) МПК (2006)
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 ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕННЯ ГЕМАТОРЕТИНАЛЬНОГО БАР'ЄРА ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ

1

2

(21) u200812373

(22) 20.10.2008

(24) 12.01.2009

(46) 12.01.2009, Бюл.№ 1, 2009 р.

(72) НАУМЕНКО ВОЛОДИМИР ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, КОРОЛЬ АНДРІЙ РОСТИСЛАВОВИЧ, UA, ЗБОРОВСЬКА ОЛЕКСАНДРА ВОЛОДИМИРІВНА, UA, КУШНІР НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА, UA, ЯКОВЕНКО ТАРАС ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.В. ФІЛАТОВА, UA

(57) Спосіб діагностики порушення гематоретинального бар'єра при діабетичній ретинопатії, що полягає у проведенні передін'єкційного сканування ока на Fluorotron (TM) Master (Coherent), внутріш-

ньовенного введення розчину флюоресцеїну (14 мг/кг маси тіла), визначенні рівня вітреальної флюоресценції на 30 хвилині, який **відрізняється** тим, що додатково на 5 хвилині визначають рівень вітреальної флюоресценції і при значенні рівня вітреальної флюоресценції:

на 5 хвилині - $1,26 \pm 0,15$ нг/мл, а на 30 хвилині - $6,49 \pm 1,07$ нг/мл, діагностують легкий ступінь порушення гематоретинального бар'єра, на 5 хвилині - $1,44 \pm 0,14$ нг/мл, а на 30 хвилині - $8,88 \pm 1,07$ нг/мл, діагностують середній ступінь порушення гематоретинального бар'єра, на 5 хвилині - $1,88 \pm 0,25$ нг/мл, а на 30 хвилині - $10,37 \pm 1,48$ нг/мл, діагностують тяжкий ступінь порушення гематоретинального бар'єра.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до офтальмології і може бути використана при діагностиці порушення гематоретинального бар'єра (ГРБ) при діабетичній ретинопатії (ДР).

В основі ранніх проявів ДР лежить гіперпроникливість капілярів, пов'язана з порушенням функції ГРБ. Найбільш простим способом дослідження стану ГРБ є вітреальна флюорометрія - кількісний динамічний спосіб вимірювання кількості флюоресцеїну у скловидному тілі по реєстрації його флюоресценції. Рівень вітреальної флюоресценції (ВФ) зумовлює пасивна проникливість ендотелію ретинальних судин та активний транспорт - функція пігментного епітелію сітківки. Тобто, вітреальна флюорометрія дозволяє оцінити найбільш важливі патогенетичні механізми порушення функції ГРБ при ДР.

Існує спосіб діагностики порушення ГРБ з використанням Retinal Thickness Analyzer - визначається локалізація набряку сітківки, який утворюється внаслідок порушення ГРБ [Lobo S.L., Bernardes R.C., Figueira J.P., de Abreu J.R., Cunha-Vaz J.G. Three-year follow-up of blood-retinal barrier and retinal thickness alterations in patients with type 2 diabetes mellitus and mild nonproliferative retinopathy //Arch.Ophthalmol. - 2004. - Vol.122, № 2. - P.211-217]. Також якісно оцінити стан ГРБ можливо за допомогою флюоресцентної ангіографії, яка реєст-

рує протікання флюоресцеїну внаслідок пошкодження ГРБ. Ці способи діагностики реєструють результат порушення ГРБ тільки під час дослідження і не дозволяють оцінити його функціональний стан.

Найбільш близьким до заявляемого є спосіб діагностики стану ГРБ з використанням вітреальної флюорометрії, який полягає у дослідженні індекса проникливості ГРБ, коефіцієнта дифузивності та вітреальної флюоресценції через 30 та 60 хвилин після введення флюоресцеїну [Roy M.S., Bimgay P.M., Bonner R.F. Posterior vitreous fluorophotometry!! Comparison of diabetic patients and controls with the use of a new analysis procedure //Arch.Ophthalmol. - 1989. - Vol.107. - P.1328-1333]. Недоліком цього способу є тривалість дослідження - 60 хвилин, необхідність дослідження плазменної флюоресценції, а також встановлення факту підвищення проникливості ГРБ без визначення ступеню тяжкості порушення.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу діагностики порушення ГРБ при ДР шляхом використання додаткових нових часових параметрів для визначення рівня ВФ, за рахунок чого визначається ступінь тяжкості порушення ГРБ та скорочується час дослідження.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі діагностики порушення ГРБ при ДР прово-

(13) U

(11) 38350

(19) UA

диться предін'єкційне сканування ока на Fluorotron (TM) Master (Coherent), внутрішньовенно вводиться розчин флюоресцеїну (14мг/кг маси тіла), визначається рівень ВФ на 30-й хвилині і додатково на 5-й хвилині визначають рівень ВФ і якщо рівень ВФ становить:

на 5 хвилині = $26 \pm 0,15$ нг/мл, а на 30 хвилині = $6,49 \pm 1,07$ нг/мл - діагностують легкий ступінь порушення ГРБ;

на 5 хвилині = $1,44 \pm 0,14$ нг/мл, а на 30 хвилині = $8,88 \pm 1,07$ нг/мл - діагностують середній ступінь порушення ГРБ;

на 5 хвилині = $1,88 \pm 0,25$ нг/мл, а на 30 хвилині = $10,37 \pm 1,48$ нг/мл - діагностують тяжкий ступінь порушення ГРБ.

Причинно-наслідкові зв'язки

Флюорометричне визначення рівня ВФ на 5-й хвилині необхідне тому, що

1) до 1,5 хвилин флюоресцеїн циркулює у судинах організму, а на 5 хвилині вже накопичується у тканинах та середовищах;

2) протягом перших п'яти хвилин після введення флюоресцеїну при необхідності проводиться додаткове дослідження - флуоресцентна. ангіографія.

3) дозволяє оцінити рівень ВФ в динаміці.

Опис способу

I. Флюорометричне визначення рівня ВФ при ДР за такою методикою:

1. Для кожного ока виконується передін'єкційне сканування на Fluorotron (TM) Master (Coherent).

2. Внутрішньовенно вводиться розчин флюоресцеїну (14 мг/кг маси тіла)

3. Визначається рівень ВФ на 5-й. та 30-й хвилинах після введення флюоресцеїну.

II. Визначення ступеню порушення ГРБ залежно від рівня ВФ та клінічної стадії ДР.

Було проведено дослідження 10 практично здорових осіб без очної патології та 108 пацієнтів, які страждають цукровим діабетом в стадії компенсації (130 очей). Всі вони були розподілені за групами залежно від наявності захворювання та ступеню тяжкості ДР (табл. 1). У 12 пацієнтів цукровий діабет 1 типа, останні мають цукровий діабет 2 типа.

Стадія ДР визначалась за даними офтальмокопії згідно з новою класифікацією Global Diabetic Retinopathy Group, 2002: непроліферативна ДР (НПДР) - початкова, помірна, тяжка та проліферативна ДР (ПДР)

Таблиця 1

Характеристика груп дослідження

Групи дослідження	Кількість очей	Середній вік, роки (mean \pm SD)	Чоловіків		Жінок	
			Абс	%	Абс	%
Без очної патології	10	51,6 \pm 4,1	7	70,0	3	30,0
НПДР початкова	15	63,9 \pm 7,7	4	26,7	11	73,3
НПДР помірна	24	64,1 \pm 7,0	8	33,3	16	66,7
НПДР тяжка	61	63,1 \pm 8,9	23	37,7	38	62,3
ПДР	20	44,6 \pm 17,3	8	40,0	12	60,0
Всього	130	59,7 \pm 12,2	50	38,5	80	61,5

У всіх групах (табл. 2) відмічається висока гетерогенність за обома показниками.

Таблиця 2

Значення рівня вітреальної флюоресценції

Групи дослідження	Кількість очей	ВФ 1 на 5 хв., нг/мл (mean \pm SD)	ВФ 1 min нг/мл	ВФ 1 max нг/мл	ВФ 2 на 30 хв., нг/мл (mean \pm SD)	ВФ 2 min нг/мл	ВФ 2 max нг/мл
Без очної патології	10	0,87 \pm 0,29	0,50	1,40	2,53 \pm 0,93	1,50	4,40
НПДР початкова	15	1,26 \pm 0,23	0,90	1,70	5,29 \pm 1,54	3,10	9,40
НПДР помірна	24	1,30 \pm 0,21	0,80	1,67	7,01 \pm 0,99	4,20	9,60
НПДР тяжка	61	1,50 \pm 0,24	0,90	2,20	9,47 \pm 1,70	6,41	14,7
ПДР	20	1,93 \pm 0,32	1,43	2,40	9,56 \pm 0,85	8,01	12,2

Флюорометричні показники у групі без очної патології статистичне достовірно відрізняються від рівня ВФ пацієнтів з ДР за обома показниками. А середні значення ВФ при початковій та помірній НПДР не мають достовірних відмін ($p=0,62$). Також недостовірна різниця рівня ВФ між тяжкою НПДР та ПДР ($p=0,83$).

Таким чином, клінічна класифікація не повною мірою відображає характер та ступінь відмінностей порушення ГРБ у хворих з ДР. Для виділення класів, які відрізняються за ступенем порушення ГРБ були використані засоби кластерного аналізу.

За допомогою кластерного аналізу виділені класи стану ГРБ при ДР, які статистичне значимо відрізняються ($p<0,001$).

Середні значення рівня вітреальної флюоресценції залежно від виділених класів стану гематоретинального бар'єру

Класи стану ГРБ	Типи стану ГРБ	Кількість очей	Рівень вітреальної флюоресценції нг/мл (mean ± SD)	
			5 хвилина	30 хвилина
1	Нормальний Стан	13	0,86±0,21	2,74±0,90
2	Легка ступінь порушення	37	1,26±0,15	6,49±1,07
3	Середня ступінь порушення	43	1,44±0,14	8,88±1,07
4	Тяжка ступінь порушення	37	1,88±0,25	10,37±1,48
F			119,7	162,2
P			0,0001	0,0001

Представлені в таблиці 3-й дані свідчать про високий рівень відмінності обох показників між класами ($p < 0,001$ для всіх парних порівнянь). Таким чином виділені класи можна розглядати як окремі типи стану ГРБ, яким відповідають визна-

чені показники рівня ВФ на 5-й та 30-й хвилині дослідження. 1 клас (тип стану ГРБ) може бути названий нормальним станом, а 2-4 класи являють собою ранжировані ступені порушення ГРБ - легка, середня та тяжка.

Таблиця 4

Стан гематоретинального бар'єру залежно від стадії та ступеню тяжкості діабетичної ретинопатії

Групи дослідження	Кількість очей	Типи стану ГРБ							
		1 клас Нормальний стан		2 клас Легка ступінь порушення		3 клас Середня ступінь порушення		4 клас Тяжка ступінь порушення	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Без очної патології	10	9	90	1	10	0	0	0	0
НПДР початкова	15	3	20	10	67	2	13	0	0
НПДР помірна	24	1	4	17	71	6	25	0	0
НПДР тяжка	61	0	0	9	15	31	51	21	34
ПДР	20	0	0	0	0	4	20	16	80
Всього	130	13		37		43		37	

Аналіз розподілу типів стану ГРБ у клінічних групах, представлений у таблиці 4-й, свідчить про наявність високого рівня зв'язку виділених типів порушення ГРБ з клінічним станом ($\chi^2=153,9$; $p=0,0001$). У осіб без очної патології у 90% випадків стан ГРБ відноситься до 1 класу. А у хворих проліферативною ДР у 80% випадків спостерігається 4 тип стану ГРБ і в 20% - 3 тип.

У пацієнтів з початковою НПДР у більшості хворих (87%) відмічається 1 та 2 тип ГРБ. При початковій та помірній ступені тяжкості НПДР у жодного хворого не зустрічається 4 тип стану ГРБ.

У хворих з тяжкою НПДР виділені три типи порушення ГРБ. Легка ступінь порушення виявлена у 15% пацієнтів; такий стан бар'єру зустрічається у 71% хворих з помірною НПДР. У половини хворих (51%) - середня ступінь порушення. У 34% - тяжка ступінь порушення, яка у 80% випадків спостерігається при ПДР.

Результати дослідження доповнюють класифікацію ДР даними про ступінь порушення ГРБ і можуть бути корисними при визначенні ступеню тяжкості непроліферативної діабетичної ретинопатії та для визначення показань до проведення лазерної коагуляції сітківки.

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

Клінічний приклад. Пацієнт Г., № карти 38/87 лікувався у Лабораторії лазерної мікрочірургії. Діа-

гноз: Непроліферативна діабетична ретинопатія, тяжкий ступінь, діабетичний макулярний набряк, початкова катаракта, гіперметропія слабого ступеню лівого ока. Гострота зору з/к = 0,3. Поле зору в нормі. При офтальмоскопії визначаються мікроаневризми, паравазальні тверді ексудати та інтраретинальні мікрогеморагії, м'які ватообразні ексудати; тверді ексудати у макулярній ділянці >500мкм від центру. Флюорометричні дослідження проведені на Fluorotron (TM) Master (Coherent). Рівень ВФ через 5 хвилин після введення флюоресцеїну - 1,54нг/мл, через 30 хвилин - 8,56нг/мл, що відповідає середньому ступеню порушення ГРБ. Через три місяці рівень ВФ через 5 хвилин після введення флюоресцеїну - 1,62нг/мл, через 30 хвилин - 11,96нг/мл, що відповідає тяжкому ступеню порушення ГРБ. Офтальмоскопічна картина без погіршення. Ще через три місяці рівень ВФ через 5 хвилин після введення флюоресцеїну - 1,69нг/мл, через 30 хвилин - 12,65нг/мл (тяжка ступінь порушення ГРБ), зареєстровано погіршення офтальмоскопічної картини. Проведена лазерна коагуляція по типу «решітки» та панретинальна коагуляція. При наступному обстеженні через 3 місяці рівень ВФ відповідав тяжкій ступені порушення ГРБ, але покращився у порівнянні з попередніми обстеженнями (через 5 хвилин після введення флюоресцеїну - 1,54нг/мл, через 30 хвилин - 10,62нг/мл), офтальмоскопічна картина та зорові функції стабільні.

