



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
G01N 33/49 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2018141086, 22.11.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
22.11.2018

Дата регистрации:  
07.08.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.11.2018

(45) Опубликовано: 07.08.2019 Бюл. № 22

Адрес для переписки:

105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская,  
14/19, ФГБУ "НМИЦ ГБ им. Гельмгольца"  
Минздрава России, Отдел информационных  
технологий

(72) Автор(ы):

Нероев Владимир Владимирович (RU),  
Зайцева Ольга Владимировна (RU),  
Балацкая Наталья Владимировна (RU),  
Курчаева Зайнап Вахмурадовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение "Национальный медицинский  
исследовательский центр глазных болезней  
имени Гельмгольца" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ "НМИЦ ГБ им. Гельмгольца"  
Минздрава России) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: ADAMIEC-MROCZEK J. et al. Roles  
of endothelin-1 and selected proinflammatory  
cytokines in the pathogenesis of proliferative  
diabetic retinopathy: analysis of vitreous samples  
//Cytokine. - 2010. - Т. 49. - No. 3. - С. 269-274.  
RU2626681 C1, 31.07.2017. JP2009168819 A,  
30.07.2009. ЦЫБИКОВ Н. Н. и др. Содержание  
эндотелина, нейронспецифической (см.  
прод.)

(54) Способ прогнозирования интраоперационных геморрагических осложнений при тяжелой форме пролиферативной диабетической ретинопатии

(57) Реферат:

Изобретение относится к офтальмологии, а именно к способу прогнозирования интраоперационных геморрагических осложнений при тяжелой форме пролиферативной диабетической ретинопатии. Для этого в сыворотке крови определяют содержание эндотелина и при его концентрации 3 и более фмоль/мл прогнозируют интраоперационные

геморрагические осложнения. Изобретение обеспечивает возможность разработки дифференцированной дооперационной тактики подготовки пациента к хирургическому вмешательству, направленной на снижение риска интраоперационных геморрагических осложнений у пациентов группы риска. 3 пр.

(56) (продолжение):

энолазы и аутоантител в сыворотке крови и слезной жидкости у больных сахарным диабетом 2-го типа // Вестник офтальмологии. - 2010. - Т. 126. - No. 4. - С. 14-16.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*G01N 33/49 (2019.05)*

(21)(22) Application: **2018141086, 22.11.2018**

(24) Effective date for property rights:  
**22.11.2018**

Registration date:  
**07.08.2019**

Priority:

(22) Date of filing: **22.11.2018**

(45) Date of publication: **07.08.2019** Bull. № 22

Mail address:

**105062, Moskva, ul. Sadovaya-Chernogryazskaya,  
14/19, FGBU "NMITS GB im. Gelmgoltsa"  
Minzdrava Rossii, Otdel informatsionnykh  
tekhnologij**

(72) Inventor(s):

**Neroev Vladimir Vladimirovich (RU),  
Zajtseva Olga Vladimirovna (RU),  
Balatskaya Natalya Vladimirovna (RU),  
Kurchaeva Zajnap Vakhmuradovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe  
uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij  
issledovatel'skij tsentr glaznykh boleznej imeni  
Gelmgoltsa" Ministerstva zdravookhraneniya  
Rossijskoj Federatsii (FGBU "NMITS GB im.  
Gelmgoltsa" Minzdrava Rossii) (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF INTRAOPERATIVE HAEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN THE SEVERE FORM OF PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to ophthalmology, namely to a method for prediction of intraoperative haemorrhagic complications in severe form of proliferative diabetic retinopathy. For this purpose, blood serum is examined for endothelin content and if its concentration is 3 and more fmole/ml intraoperative

haemorrhagic complications are predicted.

EFFECT: invention enables developing a differentiated preoperative approach to preparing a patient for surgical intervention aimed at reducing the risk of intraoperative haemorrhagic complications in the patients at risk.

1 cl, 3 ex

Предлагаемое изобретение относится к офтальмологии и предназначено для прогнозирования интраоперационных геморрагических осложнений при хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР).

Сахарный диабет (СД) занимает третье место в мире по распространенности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По оценкам Международной Федерации Диабета (IDF) в 2015 году в мире СД страдали более 415 миллионов человек, а согласно прогнозам к 2040 году число больных достигнет 642 миллиона [Сахарный диабет: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек. Клинические рекомендации (протоколы лечения) КР115 // ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов». Москва. - 2017. - 29 с.).

Диабетическая ретинопатия (ДР) является микрососудистым осложнением СД и одной из самых частых причин слепоты и слабовидения среди трудоспособного населения развитых стран. Как показало исследование WESDR среди пациентов с СД, распространенность слепоты, возникшей до 30 лет (раннее начало), составляет 3,6%, а среди заболевших в возрасте после 30 лет (позднее начало) - 1,6%. В этих группах пациентов случаи слабовидения составили 1,4% и 3%, соответственно (Klein, R. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more / R. Klein, B.E. Klein, S.E. Moss // Arch. Ophthalmol. - 1984. - Vol. 102. - P. 527-532).

Одной из наиболее частых причин значительного снижения зрения и инвалидизации пациентов с диабетическим поражением глаз является прогрессирование патологического процесса до осложненной формы ПДР, характеризующейся выраженной фиброваскулярной пролиферацией, тракционной деформацией и отслойкой сетчатки, гемофтальмом, рубецозом радужки и развитием неоваскулярной глаукомы.

Известно, что в патогенезе микроангиопатии при СД принимает участие большое число факторов. Среди них особая роль отводится эндотелину (ЭТ), мощнейшему из известных вазоконстрикторов (Salvatore, S. Vingolo, E.M. Endothelin-1 Role in Human Eye: A Review / S. Salvatore, E.M. Vingolo // J Ophthalmol. - 2010. - 2010: 354645).

ЭТ - мощнейший из известных вазоконстрикторов, секретируется эндотелиальными клетками. Действуя ауто- и паракринно, эндотелии активирует пролиферацию фибробластов и миоцитов, стимулирует формирование внеклеточного матрикса и фибронектина.

В настоящее время накоплено значительное число доказательств участия ЭТ в патогенезе различных сосудистых заболеваний, в том числе в формировании сосудистых осложнений СД.

Выявлено, что экспрессия ЭТ в мононуклеарных клетках периферической крови коррелирует с тяжестью ретинопатии у пациентов с СД 2 типа [7]. Был обнаружен повышенный уровень ЭТ в сыворотке крови пациентов с непролиферативной ДР в сравнении с показателями у здоровых людей (Цыбиков, Н.Н. Содержание эндотелина, нейронспецифической энолазы и аутоантител в сыворотке крови и слезной жидкости у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н.Н. Цыбиков, О.Л. Шовдра, Е.В. Пруткина // Вестник офтальмологии. - 2010. - Т. 126, №4. - С. 14-16).

Ряд исследований выявил повышенные концентрации ЭТ в СТ пациентов с ПДР, что, возможно, свидетельствует об активном участии этого пептида в витреоретинальных изменениях при СД (Adamiec-Mroczek, J. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: Analysis of vitreous samples / J. Adamiec-Mroczek, J. Oficjalska-Młyńczak, M. Misiuk-Hojło // Cytokine. - 2010. - Vol. 49, №3. - P. 269-274).

В то же время обнаружено снижение уровня ЭТ в СТ пациентов с ПДР на фоне инсулиннезависимого СД в сравнении с показателем при иной витреоретинальной патологии, что по мнению авторов может отражать серьезную травму эндотелия сосудов сетчатки, вызванную диабетической микроангиопатией (Immunoreactive endothelin levels in the vitreous fluid are decreased in diabetic patients with proliferative retinopathy / M. Ogata [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol. - 1998. - Vol. 31, №1. - P. 378-9).

Основным способом лечения пациентов с осложненной ПДР является хирургическое вмешательство - микроинвазивная витрэктомия. Наиболее частым интраоперационным осложнением витрэктомии является геморрагическая активность новообразованных сосудов в процессе отсепаровки фиброваскулярных мембран, что существенно затрудняет проведение манипуляций, снижает анатомический и функциональный результат хирургии.

Ряд исследований выявил корреляцию между уровнем ЭТ в сыворотке крови (СК) и стекловидном теле (СТ) больных с ПДР и исходами хирургических вмешательств.

Однако актуальным представляется прогнозирование интраоперационных геморрагических осложнений на дооперационном этапе, что должно позволить разработать дифференцированную тактику подготовки пациента к хирургическому вмешательству, снизить частоту осложнений, повысить анатомический и функциональный результат операций.

Ближайшим аналогом предлагаемого изобретения является способ того же назначения, включающий измерение уровня ЭТ в стекловидном теле (СТ) с целью прогноза результата витрэктомии у больных с осложненной ПДР. Исследовали уровень ЭТ в СТ у пациентов с ПДР для того, чтобы прогнозировать результат операции. Уровень ЭТ определяли методом ИФА. Высокий уровень ЭТ в СТ во время витрэктомии у больных с ПДР был идентифицирован как существенный фактор риска внутриглазного кровоизлияния в раннем послеоперационном периоде (Adamic-Mroczek, J. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: Analysis of vitreous samples / J. Adamic-Mroczek, J. Oficjalska-Młyńczak, M. Misiuk-Hojło // Cytokine. - 2010. - Vol. 49, №3. - P. 269-274).

Недостатком данного способа является сложность получения проб биологической жидкости - СТ - и невозможность использования способа на дооперационном этапе с целью выбора дифференцированной тактики предоперационной подготовки пациента.

Задачей предлагаемого изобретения является разработка доступного и простого способа прогнозирования результатов хирургического лечения (микроинвазивной витрэктомии) при осложненной ПДР.

Техническим результатом предлагаемого способа является возможность разработки дифференцированной дооперационной тактики подготовки пациента к хирургическому вмешательству, направленной на снижение риска интраоперационных геморрагических осложнений у пациентов группы риска. Технический результат достигается за счет определения в сыворотке крови уровня ЭТ.

Разработка способа, позволяющего прогнозировать развитие интраоперационных геморрагических осложнений за счет выявления в сыворотке крови (СК) ЭТ и своевременное проведение профилактических и лечебных мероприятий позволяет снизить риск интраоперационных геморрагических осложнений, улучшить функциональный и анатомический результат операции.

Нами было проведено исследование по определению уровня ЭТ в сыворотке крови (СК) у здоровых и пациентов с осложненной ПДР. В СК практически здоровых людей ЭТ определяется на уровне в среднем  $0,56 \pm 0,15$  фмоль/мл. В то же время, у пациентов

с осложненной ПДР сывороточный уровень ЭТ определялся в среднем на уровне  $2,5 \pm 1,05$  фмоль/мл, достоверно превышающим таковое в группе здоровых людей ( $p < 0,01$ ).

У пациентов с исходно повышенным уровнем ЭТ в СК более 3,0 фмоль/мл в ходе микроинвазивной витрэктомии в процессе отсепаровки фиброваскулярных мембран отмечалась продолжительная геморрагическая активность, затрудняющая проведение операции (интраоперационные геморрагические осложнения). В подгруппе пациентов с интраоперационными геморрагическими осложнениями уровень ЭТ в СК в среднем составил  $3,49 \pm 0,51$  фмоль/мл, что достоверно превышает показатель в подгруппе пациентов с неосложненным течением операции -  $0,48 \pm 0,24$  фмоль/мл ( $p < 0,05$ ). При уровне ЭТ в СК 3,0 фмоль/мл и выше интраоперационные геморрагические осложнения были отмечены во всех случаях.

Способ осуществляют следующим образом. Уровень ЭТ определяют в СК пациентов с осложненной ПДР. Взятие проб СК проводят до каких-либо манипуляций. Концентрация ЭТ может быть определена доступным методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA ИФА; любым (полу- или автоматическим)). Полученные результаты выражают в фмоль/мл. При уровне ЭТ 3,0 фмоль/мл и более прогнозируют интраоперационные геморрагические осложнения.

#### Пример 1.

Пациент 54 лет. Диагноз: ОИ тяжелая пролиферативная диабетическая ретинопатия, тракционная отслойка сетчатки, частичный гемофтальм, начальная осложненная катаракта. До операции проводили определение концентрации ЭТ по стандартной методике - твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием микропланшетного спектрофотометра - ридера Мультискан (Финляндия) наборами («Biomedica group», Германия). Концентрация ЭТ в СК - 4,13 фмоль/мл. Показатель ЭТ соответствовал значению, характерному для высокого риска интраоперационных геморрагических осложнений. Пациенту проведено хирургическое вмешательство на OS: микроинвазивная витрэктомия, швартэктомия. В процессе отсепаровки фиброваскулярных мембран в заднем полюсе отмечалась продолжительная геморрагическая активность пересеченных новообразованных сосудов, затрудняющая полное отделение пролиферативной ткани и расправление сетчатки в макуле, что свидетельствует об информативности определения ЭТ в сыворотке крови для прогнозирования интраоперационных геморрагических осложнений.

#### Пример 2.

Пациент 25 лет. Диагноз: ОИ тяжелая пролиферативная диабетическая ретинопатия, тракционная отслойка сетчатки. До операции проводили определение концентрации ЭТ в СК в рамках стандартной методике - твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием микропланшетного спектрофотометра - ридера Мультискан (Финляндия) наборами («Biomedica group», Германия). Концентрация ЭТ в СК - 3,88 фмоль/мл. Показатель ЭТ соответствовал значению, характерному для высокого риска интраоперационных геморрагических осложнений. Пациенту проведено хирургическое вмешательство на OS: микроинвазивная витрэктомия, швартэктомия. В процессе отсепаровки фиброваскулярных мембран в заднем полюсе отмечалась продолжительная геморрагическая активность пересеченных новообразованных сосудов, затрудняющая полное отделение пролиферативной ткани и расправление сетчатки в макуле, что свидетельствует об информативности определения ЭТ в сыворотке крови для прогнозирования интраоперационных геморрагических осложнений.

#### Пример 3.

Пациент 61 лет. Диагноз: ОИ тяжелая пролиферативная диабетическая ретинопатия, тракционная отслойка сетчатки, диабетический макулярный отек, частичный гемофтальм. До операции проводили определение концентрации ЭТ в СК в рамках стандартной методики - твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием микропланшетного спектрофотометра - ридера Мультискан (Финляндия) наборами («Biomedica group», Германия). Концентрация ЭТ в СК - 4,17 фмоль/мл. Показатель ЭТ соответствовал значению, характерному для высокого риска интраоперационных геморрагических осложнений. С целью снижения риска прогнозируемых геморрагических осложнений за 7 дней до микроинвазивной витрэктомии проведено интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза в OS. В ходе последующей витрэктомии в процессе отсепаровки фиброваскулярных мембран геморрагической активности пересеченных новообразованных сосудов не отмечалось. Операция завершилась эндотампонадой перфторорганическим соединением с заменой на силиконовое масло. Данный пример демонстрирует эффективность модифицированной тактики предоперационной подготовки пациента, проведенной на основании результатов исследования ЭТ в сыворотке крови, в отношении снижения риска интраоперационных геморрагических осложнений. Таким образом, предложенный способ позволяет провести адекватные превентивные мероприятия во избежание геморрагических интраоперационных осложнений у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией.

#### (57) Формула изобретения

Способ прогнозирования интраоперационных геморрагических осложнений при тяжелой форме пролиферативной диабетической ретинопатии, включающий определение содержания эндотелина, отличающийся тем, что эндотелин определяют в сыворотке крови и при его концентрации 3 и более фмоль/мл прогнозируют интраоперационные геморрагические осложнения.

30

35

40

45