



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005122620/15, 19.07.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.07.2005

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2007

(45) Опубликовано: 27.09.2007 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: СЛЕПОВА О.С. и др. **Нарушения иммунорегуляции при регматогенных отслойках сетчатки различной тяжести. Сб.н.с. по материалам научно-практической конференции «Современные возможности в диагностике и лечении витреоретинальной патологии».** - М., 27.05.2004, с.311-314. RU 2089146 C1, 10.09.1997. RU 2172957 C1, 27.08.2001. RU 2050827 C1, 27.12.1995. RU (см. прод.)

Адрес для переписки:

105062, Москва, ул. Садовая Черногорязская,
14/19, МНИИГБ им. Гельмгольца, отдел
информации

(72) Автор(ы):

Слепова Ольга Семеновна (RU),
Захарова Галина Юрьевна (RU),
Разик Саид (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Московский научно-исследовательский институт
глазных болезней им. Гельмгольца (RU)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВА ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно - к офтальмологии. У больных, прооперированных по поводу регматоидной отслойки сетчатки (РОС), в пробах субретинальной жидкости, полученной во время хирургического вмешательства, исследуют фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), и при содержании

ФНО- α , равном или выше 250 пкг/мл прогнозируют угрозу рецидива отслойки сетчатки. Способ позволяет осуществлять раннее прогнозирование возникновения рецидивов отслойки сетчатки у успешно прооперированных больных с РОС, что может служить показанием к проведению целенаправленной иммунокоррекции и способствовать оптимизации лечения. 1 табл.

(56) (продолжение):

2242003 C1, 10.12.2004. STEPANOVA O.S. et al. **The role of immunopathological reactions in the development of eye diseases in persons infected by hepatitis B virus and the efficiency of immunocorrecting therapy.** PMID: 12800483 (реферат), [он-лайн] [14.08.2006.] найдено из БД PubMed.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2005122620/15, 19.07.2005**

(24) Effective date for property rights: **19.07.2005**

(43) Application published: **27.01.2007**

(45) Date of publication: **27.09.2007 Bull. 27**

Mail address:
**105062, Moskva, ul. Sadovaja
Chernogrjzskaja, 14/19, MNIIGB im.
Gel'mgol'tsa, otdel informatsii**

(72) Inventor(s):

**Slepova Ol'ga Semenovna (RU),
Zakharova Galina Jur'evna (RU),
Razik Said (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Moskovskij nauchno-issledovatel'skij institut
glaznykh boleznej im. Gel'mgol'tsa (RU)**

(54) **METHOD OF PREDICTING RECURRENCE OF DETACHMENT OF RETINA AFTER OPERATION FOR REGMATOGENIC RETINAL DETACHMENT**

(57) Abstract:

FIELD: ophthalmology.

SUBSTANCE: in samples of subretinal fluid obtained during surgical intervention in patients with regmatogenic retinal detachment, tumor necrosis factor alpha is examined and, when content of this factor is equal or higher than 250 pg/mL, risk of recurrence of detachment of

retina is predicted.

EFFECT: enabled early prediction of recurrence of detachment of retina in successfully operated patients, which is indication to perform purposeful immunocorrection and so to optimize treatment.

1 tbl, 3 ex

RU 2 307 355 C2

RU 2 307 355 C2

Предлагаемое изобретение относится к медицине, а именно к офтальмологии, и предназначено для прогноза возникновения рецидивов отслойки сетчатки у больных с регматогенной отслойкой сетчатки (РОС).

5 Как известно, отслойка сетчатки занимает одно из ведущих мест в структуре глазной патологии и без хирургического лечения практически всегда приводит к слабовидению и слепоте. При этом большинство больных с данной патологией составляют люди работоспособного возраста, в связи с чем их реабилитация является не только медицинской и социально значимой задачей, направленной на улучшение качества жизни пациентов, но и экономически обоснованной.

10 При использовании современных методов витреоретинальной хирургии возможно достичь прилегания сетчатки практически в 100% случаев. Способ лечения РОС и объем хирургического вмешательства определяются с учетом ряда факторов, таких как характер отслойки сетчатки - ее вид, площадь, стадии витреоретинальной пролиферации (ПВР), характер и локализация разрыва, а также состояния преломляющих сред глаза и наличия предшествующих хирургических вмешательств.

15 Вместе с тем известно, что РОС, как правило, сопровождается развитием ПВР, при этом хирургические вмешательства способствуют прогрессированию пролиферативного процесса, тем самым увеличивая угрозу рецидивов отслойки сетчатки. Последние, в свою очередь, повышают риск неприлегания сетчатки после повторных вмешательств. В связи с этим прогноз рецидивов отслойки сетчатки после успешно проведенной операции является весьма важной задачей.

Однако до настоящего времени задача прогнозирования рецидивов отслойки сетчатки как таковая не ставилась.

25 Актуальность такого прогноза определяется как утяжелением заболевания, так и частотой повторных отслоек сетчатки, процент которых, по данным разных авторов, колеблется весьма значительно, составляя в среднем 14-16%.

Техническим результатом предлагаемого способа является прогнозирование рецидива отслойки сетчатки за несколько недель или месяцев до его возникновения, что важно для оптимизации лечения в целом.

30 Технический результат осуществляется за счет исследования патогенетически значимого для развития РОС и ПВР иммунологического параметра - содержания в субретинальной жидкости фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), полифункционального цитокина, проявляющего целый ряд биологических эффектов (Слепова О.С., Захарова Г.Ю., Разик Саид // Нарушения иммунорегуляции при регматогенных отслойках сетчатки различной тяжести // Сб. науч. статей по материалам научно-практической конференции "Современные возможности в диагностике и лечении витреоретинальной патологии". - Москва. - 27 мая 2004 г. - с.311-314).

40 При разработке предлагаемого способа мы базировались на данных, полученных в ходе предварительных исследований группы больных с РОС, у которых в результате первого хирургического вмешательства удалось добиться полного прилегания сетчатки (всего 35 человек, 35 глаз). При ретроспективном анализе из этой группы были выделены 6 чел. с рецидивами отслойки сетчатки, выявленными в сроки от 2 до 6 месяцев после успешно проведенной операции. У остальных при сроке наблюдения до 1 года рецидивы отслойки сетчатки не наблюдались (29 чел.).

45 Обнаружено, что рецидивы отслойки сетчатки ассоциировались с повышенной продукцией в субретинальной жидкости одного из провоспалительных цитокинов - ФНО- α , что было подтверждено статистически. Полученные данные представлены в таблице. Результаты исследования показали, что усиленная продукция ФНО- α в субретинальной жидкости (250 пкг/мл и более) является информативным показателем, предшествующим повторной отслойке сетчатки задолго до ее возникновения.

50 Способ осуществляется следующим образом. Объектом иммунологического исследования служит субретинальная жидкость, полученная во время хирургического вмешательства по поводу РОС. Обычно необходимое количество пробы субретинальной

жидкости составляет 100 мкл.

Для определения содержания ФНО- α используется метод иммуноферментного анализа (ИФА) или какой-либо другой метод, позволяющий определять концентрацию ФНО- α в биологических жидкостях. Возможно применение любых тест-систем, например коммерческая тест-система для ИФА производства "Протеиновый контур", С-Петербург; чувствительность этой тест-системы составляет от 40 до 1300 пкг/мл. Постановка реакции осуществляется традиционным способом, согласно инструкции фирмы-производителя.

В случаях обследования успешно прооперированных больных с РОС (сетчатка прилегла) угрозу рецидива отслойки сетчатки прогнозируют при содержании ФНО- α в субретинальной жидкости, равном 250 пкг/мл или выше.

Подтверждением эффективности предлагаемого способа прогнозирования рецидивов отслойки сетчатки явились результаты клинического мониторинга 21 больного, у которых рецидивов отслойки сетчатки не было, и 5 пациентов, у которых после операции сетчатка прилегла, но через 2-6 месяцев возникли рецидивы отслойки сетчатки.

Так, у всех 5 чел. с рецидивами отслойки сетчатки уровень ФНО- α в субретинальной жидкости был равен или выше 250 пкг/мл, а у больных с благоприятным течением послеоперационного периода он ни в одном случае не достигал этих цифр. Следует подчеркнуть, что прогностическая информативность этого показателя проявлялась задолго до возникновения рецидива, так как пробы СРЖ были получены во время хирургического вмешательства, проведенного за 2-6 месяцев до рецидива отслойки сетчатки.

Следующие клинические примеры иллюстрируют возможность прогнозирования развития рецидивов отслойки сетчатки предлагаемым способом.

Пример 1. Больной Б., 23 лет.

Поступил в отделение патологии сетчатки МНИИ ГБ им. Гельмгольца с диагнозом: OS - субтотальная высокая отслойка сетчатки с разрывом, ПВР "С1".

Из анамнеза: в начале января 2004 г. заметил ухудшение зрения и выпадение поля зрения на OS. При обследовании выявлена отслойка сетчатки на OS. Направлен в МНИИ ГБ им. Гельмгольца для хирургического лечения.

Состояние глаз при поступлении:

VIS OD=0,4 sph -2,5 д=1,0 ВГД=19 мм рт.ст.
VIS OS=0,05 н/к ВГД = 13 мм рт.ст.

OU - спокойные. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины. Радужка структурна, хрусталик прозрачный, стекловидное тело - нежная нитчатая деструкция. Глазное дно: OD - диск зрительного нерва розовый, границы четкие. В макулярной области и на периферии без патологических изменений. OS - диск зрительного нерва розовый, границы четкие, субтотальная высокая отслойка сетчатки с клапанным разрывом соответственно 13 час, размером 1 РД.

Произведена операция OS - пломбирование силиконовой губкой с выпуском СРЖ и ее сбором. Операция прошла гладко, сетчатка прилегла.

В послеоперационном периоде проведено медикаментозное лечение OS - инсталляции: гентамицин, дексаметазон, мидриацил, внутрь - диакарб, панангин, индометацин, в/в гемодез + дексазон + лазикс, п/б дексазон, в/м дицинон.

Через 5 дней произведена лазеркоагуляция сетчатки OS вокруг разрыва.

Результаты обследования при выписки, спустя 12 дней после успешно проведенной операции:

VIS OD=0,4 sph -2,5 д=1,0 ВГД=19 мм рт.ст.
VIS OS=0,3 sph -3,5 д cyl - 1,0 ах 90=0,5 ВГД=17 мм рт.ст.

OS - спокойный, конъюнктивальные швы чистые, края адаптированы. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, радужка структурна, хрусталик прозрачный, стекловидное тело - нежная нитчатая деструкция. Глазное дно - диск зрительного нерва розовый, границы четкие. На периферии выражен локальный вал

вдавления, разрыв на валу окружен отечными лазеркоагулятами, сетчатка лежит на всем протяжении.

Во время хирургического вмешательства по поводу РОС был проведен забор субретинальной жидкости в объеме 150 мкл. При исследовании в ИФА: содержание ФНО- α составило 330 пкг/мл, в связи с чем прогнозировали риск рецидива отслойки сетчатки.

Спустя два месяца больной обратился к нам с жалобами на ухудшение зрения на OS. При офтальмологическом обследовании был диагностирован рецидив отслойки сетчатки на OS. VIS OS снизился с 0,5 до 0,08.

Пример 2. Больной К., 57 лет.

Поступил в отделение патологии сетчатки МНИИ ГБ им. Гельмгольца с диагнозом: OD - обширная невысокая отслойка сетчатки с разрывом, ПВР "В".

Из анамнеза: 25 января 2004 г. заметил выпадение поля зрения и искривление предметов перед OD. При обследовании выявлена отслойка сетчатки на OD. Направлен в МНИИ ГБ им. Гельмгольца для хирургического лечения.

Состояние глаз при поступлении:

VIS OD=0,2 sph -4,0 д=0,6 ВГД=15 мм рт.ст.

VIS OS=0,3 sph -4,0 д=1,0 ВГД=21 мм рт.ст.

OU - спокойные. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины. Радужка структурна, хрусталик начальное помутнение в кортикальных слоях, стекловидное тело - выраженная нитчатая деструкция. Глазное дно: OD - диск зрительного нерва розовый, границы четкие, обширная невысокая отслойка сетчатки с клапанным разрывом соответственно 11 час, размером 1/2 РД. OS - диск зрительного нерва розовый, границы четкие. В макулярной области и на периферии без патологических изменений.

Произведена операция OD - пломбирование силиконовой губкой с выпуском СРЖ и ее сбором. Операция прошла гладко, сетчатка прилегла.

В послеоперационном периоде проведено медикаментозное лечение OD - инстилляции: гентамицин, дексаметазон, мидриацил, внутрь - диакарб, панангин, индометацин, в/в гемодез + дексазон + лазикс, п/б дексазон, в/м дицинон.

Через 4 дня произведена лазеркоагуляция сетчатки OD вокруг разрыва.

Результаты обследования при выписки, спустя 9 дней после успешно проведенной операции:

VIS OD=0,25 sph -6,0 д=0,8 ВГД=19 мм рт.ст.

VIS OS=0,3 sph -4,0 д=1,0 ВГД=20 мм рт.ст.

OD - спокойный, конъюнктивальные швы чистые, края адаптированы. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, радужка структурна, хрусталик начальное помутнение в кортикальных слоях, стекловидное тело - выраженная нитчатая деструкция. Глазное дно - диск зрительного нерва розовый, границы четкие. На периферии выражен локальный вал вдавления, разрыв на валу окружен отечными лазеркоагулятами, сетчатка лежит на всем протяжении.

Во время хирургического вмешательства по поводу РОС был проведен забор субретинальной жидкости в объеме 150 мкл. При исследовании в ИФА: содержание ФНО- α составило 250 пкг/мл, в связи с чем прогнозировали риск рецидива отслойки сетчатки.

Спустя 6 месяцев больной обратился к нам с жалобами на резкое ухудшение зрения на OD. При обследовании был диагностирован рецидив отслойки сетчатки на OD. VIS OD снизился с 0,8 до 0,3.

Пример 3. Больная Л., 53 лет.

Поступила в отделение патологии сетчатки МНИИ ГБ им. Гельмгольца с диагнозом: OS - субтотальная высокая отслойка сетчатки с разрывом, ПВР "С1".

Из анамнеза: 3 февраля 2004 г. заметила ухудшение зрения на OS. При обследовании выявлена отслойка сетчатки на OS. Направлена в МНИИ ГБ им. Гельмгольца для хирургического лечения.

Состояние глаз при поступлении:

VIS OD=0,5 sph -1,5 д=0,9 ВГД=18 мм рт.ст.
 VIS OS=0,01 н/к ВГД=14 мм рт.ст.

OU - спокойные. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины. Радужка структурна, хрусталик начальное помутнение в кортикальных слоях и под задней капсулой, стекловидное тело - нежная нитчатая деструкция. Глазное дно: OD - диск зрительного нерва розовый, границы четкие. В макулярной области и на периферии без патологических изменений. OS - диск зрительного нерва розовый, границы четкие, субтотальная высокая отслойка сетчатки с клапанным разрывом соответственно 12:30 час, размером 2 РД.

Произведена операция OS - пломбирование силиконовой губкой с выпуском СРЖ и ее сбором. Операция прошла гладко, сетчатка прилегла.

В послеоперационном периоде проведено медикаментозное лечение OS - инстилляции: гентамицин, дексаметазон, мидриацил, внутрь - диакарб, панангин, индометацин, в/в гемодез + дексазон + лазикс, п/б дексазон, в/м дицинон.

Через 5 дней произведена лазеркоагуляция сетчатки OS вокруг разрыва.

Результаты обследования при выписке, спустя 9 дней после успешно проведенной операции:

VIS OD=0,5 sph -1,5 д=0,9 ВГД=18 мм рт.ст.
 VIS OS=0,2 sph -1,5 д cyl - 1,75 д ax75=0,5 ВГД=19 мм рт.ст.

OS - спокойный, конъюнктивальные швы чистые, края адаптированы. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, радужка структурна, хрусталик - начальное помутнение в кортикальных слоях, стекловидное тело - нежная нитчатая деструкция. Глазное дно - диск зрительного нерва розовый, границы четкие. На периферии выражен локальный вал вдавления, разрыв на валу окружен отечными лазеркоагулятами, сетчатка лежит на всем протяжении.

Во время хирургического вмешательства по поводу РОС был проведен забор субретинальной жидкости в объеме 150 мкл. При исследовании в ИФА: содержание составило ФНО-α 80 пкг/мл, в связи с чем прогнозировали успешный исход операции.

Больная наблюдалась диспансерно в течение 1 года. Рецидивов отслойки сетчатки не было, острота зрения сохранялась.

Таким образом, исследование содержания ФНО-α в субретинальной жидкости у больных с регматогенной отслойкой сетчатки является доступным тестом, позволяющим прогнозировать развитие рецидивов отслойки сетчатки. Полученные данные могут служить показанием к проведению целенаправленной иммунокоррекции, тем самым улучшая результаты хирургического лечения, что до настоящего времени не проводилось.

Содержание ФНО-α (пкг/мл) в субретинальной жидкости, полученной во время операции у больных с рецидивами и без рецидивов отслойки сетчатки

Рецидивы отслойки сетчатки		Без рецидивов	
Частота выявления	Средний уровень (M ± 3m) Колебание уровня (min-max)	Частота выявления	Средний уровень (M ± 3m) Колебание уровня (min-max)
5/5 100%	276,0±40,4 min-max: 250-330	9/21 42,8%	49,7±26,3 min-max: 34-80 p=0,000

Примечание:

- Чувствительность тест-системы для определения ФНО-α ("Протеиновый контур", Санкт-Петербург) - от 40 до 1300 пкг/мл.
- Средний уровень высчитан из числа положительных проб.

Формула изобретения

Способ прогноза рецидива отслойки сетчатки после операции по поводу регматогенной отслойки сетчатки (РОС), включающий определение содержания фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в субретинальной жидкости, полученной во время хирургического вмешательства, и прогнозирование рецидива отслойки сетчатки при содержании ФНО-α, равном или выше 250 пкг/мл.