

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 19576

(13) С1

(46) 2015.10.30

(51) МПК

A 61B 3/00 (2006.01)

A 61B 10/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТИПА МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА У ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

(21) Номер заявки: а 20121082

(22) 2012.07.19

(43) 2014.02.28

(71) Заявители: Имшенецкая Татьяна Александровна; Заборовский Игорь Генрихович; Семак Галина Романовна; Барцевич Ирена Генриховна (ВУ)

(72) Авторы: Имшенецкая Татьяна Александровна; Заборовский Игорь Генрихович; Семак Галина Романовна; Барцевич Ирена Генриховна (ВУ)

(73) Патентообладатели: Имшенецкая Татьяна Александровна; Заборовский Игорь Генрихович; Семак Галина Романовна; Барцевич Ирена Генриховна (ВУ)

(56) UA 29608 U, 2008.

UA 10026 U, 2005.

US 2007/0287932 A1.

ДУДИЧ О.Н. и др. ARS MEDICA. - 2009. - № 9. - С. 196-199.

МАЛИНОВСКАЯ И.И. и др. ARS MEDICA. - 2009. - № 9. - С. 200-204.

(57)

Способ дифференциальной диагностики типа макулярного отека у пациента с сахарным диабетом, включающий проведение оптической когерентной томографии, отличающийся тем, что определяют толщину фовеолярной, внутренней и наружной зон макулы, рассчитывают индекс тяжести макулярного отека I_T по формуле:

$$I_T = (Ф/193) \times 12 + (В/266) \times 3 + (Н/234) \times 1,$$

где Ф - толщина фовеолярной зоны макулы, мкм,

В - толщина внутренней зоны макулы, мкм,

Н - толщина наружной зоны макулы, мкм,

и при значении I_T , равном 18,0-19,5, диагностируют фокальный, при значении I_T , равном 19,6-21,1, - диффузный, а при значении I_T , равном 21,2 и более, - кистозный макулярный отек.

Изобретение относится к области медицины, в частности к офтальмологии, и может найти применение для диагностики макулярного отека и дифференциации его типов у больных сахарным диабетом (СД).

Диабетический макулярный отек (ДМО) является одной из основных причин снижения остроты зрения у пациентов с диабетом и может развиваться на любой стадии болезни. Если ДМО персистирует в течение нескольких месяцев, то он приводит к органическим изменениям в макулярной области сетчатки, которые обуславливают безвозвратное снижение центрального зрения.

Распространение макулярного отека зависит от тяжести диабетической ретинопатии и колеблется от 3 % у пациентов с начальной до 38 % среди глаз с умеренной непролиферативной диабетической ретинопатией и 71 % среди глаз с пролиферативной диабетической ретинопатией. По этой причине раннее выявление и своевременная диагностика этой па-

тологии являются приоритетными в стабилизации процесса и сохранении остроты зрения. Используемые в офтальмологической практике оценочные методы в виде биомикроскопии, стереоскопической фундус фотографии, флюоресцентной ангиографии (ФАГ) носят в основном субъективный характер.

В последнее десятилетие были разработаны и внедрены в офтальмологическую практику новые технологии структурной диагностики центральной зоны сетчатки, которые обеспечивают количественную и качественную оценку ее морфологических особенностей. Наибольший интерес представляет оптическая когерентная томография (ОКТ), которая является высокоинформативным методом диагностики заболеваний сетчатки в макулярной области, особенно диффузного и кистозного макулярного отека. Она позволяет уменьшить число контрольных ангиографии, а в ряде случаев избежать проведения ангиографического исследования.

ОКТ - неинвазивный, неконтактный оценочный метод, который дает воспроизводимые результаты, представляя количественный анализ, и идентифицирует патологию сетчатки, которая не может быть выявлена при клиническом субъективном обследовании.

Существует ряд способов диагностики ДМО с использованием ОКТ. Известен способ диагностики макулярного отека путем сканирования сетчатки методом сетки 5 образца MG5, который минимизирует зазоры относительно равномерно в пределах 5 мм от центра сетчатки по сравнению со стандартным ОКТ (Stratus) [1]. Способ основан на сравнении карт толщины сетчатки нормативной базы и областей аномальной толщины сетчатки в макуле, превышающей 2,3 стандартных отклонения для определения предполагаемых областей отека сетчатки, что позволит идентифицировать клинически значимый макулярный отек, обладая соответствующим программным обеспечением

Недостатком способа для массового использования является потребность в дополнительных финансовых и материальных ресурсах на приобретение соответствующего оборудования и программного обеспечения.

Известен способ диагностики изменений в центральной толщине сетчатки, при котором используют не абсолютные величины, а логарифмические преобразования данных ОКТ, принимая во внимание базовую толщину и аналогичные параметры нормальных глаз [2].

Недостатком способа является то, что во внимание принимаются параметры только центральной зоны без учета других областей макулы.

Наиболее близким к заявленному является способ ранней диагностики макулярного отека при диабетической ретинопатии (ДР), в котором после ОКТ дополнительно вычисляют фовеолярный коэффициент утолщения посредством соотношения фовеолярной толщины и максимальной толщины фовеа и при получении коэффициента более 0,8 судят о доклинической стадии развития макулярного отека [3].

Недостатком способа является то, что в настоящее время отсутствует характеристика субклинических форм отека посредством ОКТ, не определена тактика лечения при этих поражениях. Кроме того, размеры толщины в пределах небольших центральных областей не обнаруживают типы ДМО, у которых отек сетчатки не затрагивает центр макулы.

Таким образом, сохраняется потребность в совершенствовании способов и инструментов для выявления и диагностики макулярного отека.

Задача настоящего изобретения - разработать простой и объективный способ дифференциальной диагностики типа макулярного отека у пациентов с СД, обладающий высокой точностью.

Поставленная задача решается путем проведения оптической когерентной томографии, при этом отличительным моментом является то, что определяют толщину фовеолярной, внутренней и наружной зон макулы, рассчитывают индекс тяжести макулярного отека I_T по формуле:

$$I_T = (F/193) \times 12 + (B/266) \times 3 + (H/234) \times 1,$$

где Φ - толщина фовеолярной зоны, мкм,

B - толщина внутренней зоны макулы, мкм,

H - толщина наружной зоны макулы, мкм,

и при значении I_T , равном 18,0-19,5, диагностируют фокальный, при значении I_T , равном 19,6-21,1, - диффузный, а при значении I_T , равном 21,2 и более, - кистозный макулярный отек.

Способ осуществляют следующим образом. У пациента с сахарным диабетом проводят ОКТ, при которой измеряют толщину фовеолярной (Φ), внутренней (B) и наружной (H) зон макулы в мкм. Находят отношения найденных величин к соответствующим средним величинам здорового глаза с учетом степени влияния каждой из компонент на итоговую толщину макулы (ранговое место соответствующих зон). Учитывая, что средняя толщина фовеолярной, внутренней и наружной зон макулы здорового глаза составляет 193, 266 и 234 мкм соответственно, а ранговое место соответствующих зон равно 12, 3 и 1, определяют индекс тяжести макулярного отека I_T по формуле:

$$I_T = (\Phi/193) \times 12 + (B/266) \times 3 + (H/234) \times 1,$$

где Φ - толщина фовеолярной зоны (мкм),

B - толщина внутренней зоны макулы (мкм),

H - толщина наружной зоны макулы (мкм).

При значении I_T в пределах 18,0-19,5 диагностируют фокальный отек, в пределах 19,6-21,1 - диффузный отек, при значении 21,2 и выше - кистозный отек макулы.

Приводим доказательства возможности осуществления способа. Способ основывается на результатах изучения 184 глаз у 109 пациентов, страдающих СД. Поставленная задача решается путем проведения ОКТ по стандартной программе "Macular thickness map" для определения толщины фовеолярной, внутренней и наружной зон макулы.

Посредством множественной регрессии определен коэффициент множественной корреляции ($R = 0,98$; $p < 0,0000$), который свидетельствует о сильной связи между толщиной центральной, внутренней и наружной областей сетчатки с общей толщиной макулы и является высокой оценкой качества предсказания. Подтверждением тому служит и коэффициент детерминации ($R^2 = 0,95$), как индикатор степени подгонки модели к данным и объясняющий почти всю изменчивость переменных (95 % толщины областей сетчатки) [11, с. 159].

Средняя толщина сетчатки здоровых глаз равна:

фовеолярной зоны - 193 мкм, стандартное отклонение (СО) - 13,5 (95 % доверительный интервал (ДИ) 191-195 мкм);

внутренней зоны макулы - 266 мкм, СО - 10,7 (95 % ДИ 264-268 мкм);

наружной зоны макулы - 234 мкм, СО - 11,1 (95 % ДИ 232-236 мкм) на основе крупномасштабного исследования [10], результаты которого трактуются как усредненные и согласуются с данными большинства авторов [4-9].

Располагая нормальными параметрами зон сетчатки у здоровых лиц и измерив толщину фовеолярной Φ , внутренней B и наружной H зон макулы, рассчитали коэффициенты соразмерности толщины K_Φ , K_B и K_H для каждой зоны макулярной сетчатки путем соотношения соответствующих величин у пациентов, страдающих диабетом, и здоровых лиц: $K_\Phi = \Phi/193$, $K_B = B/266$ и $K_H = H/234$.

Однако роль различных секторов (отдельных областей) макулы в формировании ДМО и, соответственно, влияние на визуальную остроту различны. В связи с этим методом факторного анализа главных компонент выделены переменные общей дисперсии, обусловленной различными факторами (средняя толщина центральной, внутренней и наружной зон макулы).

Оценка дисперсии отдельных компонент использована для определения их доли в общей дисперсии. Полученные относительные величины компонент дисперсии в процентах от общей дисперсии свидетельствуют о ведущей роли в формировании конечного результата толщины фовеолярной зоны, которой объясняется 70,9 % общей дисперсии. Значи-

тельно ниже значимость других переменных: толщина внутренней (18,0 %) и наружной (6,1 %) зон. Представленными переменными объясняется 95 % изменчивости толщины ДМО, и лишь 5 % составляют неучтенные факторы [11, с. 295].

Учитывая степень влияния каждой составляющей на итоговый показатель, произведено их ранжирование: $P_{\phi} = 12,0$; $P_{в} = 3,0$; $P_{н} = 1,0$ (P_{ϕ} , $P_{в}$, $P_{н}$ - ранговое место фовеолярной, внутренней и наружной зон макулы соответственно).

Итоговый индекс тяжести I_T макулярного отека равен сумме произведений коэффициентов соразмерности толщины на их ранг. Математическая модель расчета может быть представлена в виде формулы:

$$I_T = (K_{\phi} \times P_{\phi}) + (K_{в} \times P_{в}) + (K_{н} \times P_{н}),$$

где I_T - индекс тяжести макулярного отека;

K_{ϕ} - коэффициент соразмерности толщины фовеолярной зоны;

$K_{в}$ - коэффициент соразмерности толщины внутренней зоны макулы;

$K_{н}$ - коэффициент соразмерности толщины наружной зоны макулы;

P_{ϕ} , $P_{в}$, $P_{н}$ - ранговое место соответствующих зон.

Подставляя значения средней толщины фовеолярной, внутренней и наружной зон макулы здорового глаза и ранговых мест соответствующих зон, получаем формулу:

$$I_T = (\Phi/193) \times 12 + (B/266) \times 3 + (H/234) \times 1,$$

где Φ - толщина фовеолярной зоны (мкм),

B - толщина внутренней зоны макулы (мкм),

H - толщина наружной зоны макулы (мкм).

В результате исследований, проведенных на двух группах (172 глаза с диагностированным в клинических условиях ДМО и 172 глаза без ДМО), было установлено, что при фокальном отеке макулы значение I_T находилось в пределах 18,0-19,5, при диффузном отеке - в пределах 19,6-21,1 и при кистозном отеке было равно 21,2 и выше. В качестве эталонного теста, с которым сравнивали испытуемый тест при оценке диагностики ДМО по предложенной методике, использовали результаты офтальмобиомикроскопии сетчатки как наиболее распространенного универсального диагностического метода, используемого в клинической практике.

Приводим конкретные примеры, подтверждающие возможность использования изобретения.

Пример 1.

Пациент П., 1968 года рождения, страдает 11 лет СД 2 типа. Обратился в офтальмологический центр с жалобами на нечеткое изображение предметов в течение последних трех месяцев. Объективно: острота зрения OS = 0,8. Проведено исследование сетчатки глаз с использованием ОКТ. Толщина сетчатки в фовеолярной зоне - 250 мкм, внутренней зоне - 306 мкм и наружной - 264 мкм.

$$I_T = (250/193^*) \times 12 + (306/266^*) \times 3 + (264/234^*) \times 1 = 15,5 + 3,5 + 1,1 = 20,1.$$

Диагноз - диффузный ДМО. Диагноз подтвердился офтальмобиомикроскопией сетчатки.

Пример 2.

Пациентка Б., 1954 года рождения, страдает 16 лет СД 2 типа. Обратилась в офтальмологический центр с жалобами на периодическую затуманенность зрения на протяжении двух месяцев. Объективно: острота зрения OD = 0,8. Проведено исследование сетчатки глаз с использованием ОКТ. Толщина сетчатки в фовеолярной зоне - 219 мкм, внутренней зоне - 295 мкм и наружной - 273 мкм.

$$I_T = (219/193^*) \times 12 + (295/266^*) \times 3 + (273/234^*) \times 1 = 13,6 + 3,3 + 1,2 = 18,1.$$

Диагноз - фокальный ДМО. Диагноз подтвердился офтальмобиомикроскопией сетчатки.

Пример 3.

Пациент В., 1948 года рождения, страдает 11 лет СД 2 типа. Обратился в офтальмологический центр с жалобами на затуманенность зрения вдаль, затруднения при чтении. Объективно: максимальная корригированная острота зрения OS = 0,6. Проведено исследование

BY 19576 C1 2015.10.30

дование сетчатки глаз с использованием ОКТ. Толщина сетчатки в фовеолярной зоне - 292 мкм, внутренней зоне - 310 мкм и наружной - 282 мкм.

$$I_T = (292/193^*) \times 12 + (310/266^*) \times 3 + (282/234^*) \times 1 = 18,2 + 3,5 + 1,2 = 22,9.$$

Диагноз - кистозный ДМО. Диагноз подтвердился офтальмобиомикроскопией сетчатки.

При сравнении с эталонным стандартом предлагаемый способ показал оптимальный баланс чувствительности (93 %) и специфичности (92 %). Результатом нового способа является положительное отношение правдоподобия, равное 11,6, указывающее на то, что положительный результат в 11,6 раза вероятнее для пациентов, страдающих ДМО, чем для не страдающих [12, с. 143].

Прогностичность положительного результата, равная 92 %, означает, что у 92 пациентов из 100 с положительными результатами, определенными разработанным способом, действительно имеется ДМО.

В целом диагностическая точность способа составляет 92,4 %.

Таким образом, разработанный способ обладает точностью, простотой проведения, объективен, неинвазивен, не требует дополнительных финансовых затрат и может быть использован в скрининговых программах и в качестве мониторинга по идентификации макулярного отека и его типа у пациентов с СД.

Источники информации:

1. Патент US 7997728, 2007.
2. Ferris Chan F.L. et al. A proposed method of logarithmic transformation of optical coherence tomography data for use in clinical research // *Ophthalmology*. - 2010 - Vol. 117. - No. 8. - P. 1512-1516.
3. Патент UA 29608, МПК(2011.01) А 61F 9/00, 2008.
4. Melissa Liew S.H. et al. The role of heredity in determining central retinal thickness // *Br. J. Ophthalmol.* - 2007. - Vol. 91. - P. 1143-1147.
5. Chan A. et al. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using stratus Optical Coherence Tomography // *Arch. Ophthalmol.* - 2006. - Vol. 124. - P. 193-198.
6. Fong D.S. et al. Comparison of the modified early treatment diabetic retinopathy study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema // *Arch. Ophthalmol.* - 2007. - Vol. 125. - No. 4. - P. 469-480.
7. Pires I. et al. Retinal thickness in eyes with mild nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus // *Arch. Ophthalmol.* - 2002. - Vol. 120. - P. 1301-1306.
8. Oshima Y. et al. Quantitative assessment of macular thickness in normal subjects and patients with diabetic retinopathy by scanning retinal thickness analyser // *Br. J. Ophthalmol.* - 1999. - Vol. 83. - P. 54-61.
9. Massin P. et al. Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software // *Eur J Ophthalmol.* - 2002. - Vol. 12. - No. 2. - P. 102-108.
10. Zaborovskiy I.G. Informative assessment of optical coherence tomography in the diagnosis of diabetic macular edema // *Naukowa myśl informacyjnej powieki* - 2012. Medycyna.: Przemysł Sp. Z o. o. "Nauka i studia". - 2012. - No. 24. - С.53-56.
11. Халафян А.А. *Statistica 6. Статистический анализ данных*. 2-е изд., переработ. и дополн. Учебник - М.: ООО "Бином-Пресс", 2010 - С. 159-162; с. 295- 305.
12. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: Пер. с англ. / Под ред. В.П. Леонова. - М.: практическая медицина, 2011. - С. 143-148.