

ЗНАЧЕНИЕ ВИТРЕАЛЬНОЙ ФЛЮОРОМЕТРИИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

В. А. Науменко, ст. науч. сотр., к. м. н

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»

На підставі вивчення рівня вітреальної флюорометрії (ВФ) у 10 здорових волонтерів і 15 хворих цукровим діабетом з початковою непроліферативною діабетичною ретинопатією (НДРП) розроблен діагностичний тест і математична модель, які дозволяють по рівню ВФ більш 0,8 нг/мл на 5-й хвилині і більш 3,4 нг/мл на 30-й хвилині дослідження діагностувати у хворих цукровим діабетом наявність початкової НДРП при відсутності офтальмоскопічних ознак захворювання.

Ключевые слова: непролиферативная диабетическая ретинопатия, дифференциальная диагностика, витреальная флюорометрия

Ключові слова: непроліферативна діабетична ретинопатія, диференційна діагностика, вітреальна флюорометрія

Введение. Нарушение целостности и функции эндотелия ретинальных сосудов и пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) — основных структур гематоретинального барьера (ГРБ), лежит в основе ранних проявлений диабетической ретинопатии (ДРП) и является важным звеном ее патогенеза [1-3].

Витреальная флюорометрия (ВФМ) — единственный количественный метод оценки состояния ГРБ путем измерения количества флюоресцеина в стекловидном теле посредством регистрации его флюоресценции. Флюорометрическая характеристика состояния ГРБ позволяет выявить ранние признаки нарушения барьерных функций при ДРП [4].

Таким образом, данные флюорометрического исследования состояния ГРБ могут помочь в раннем выявлении диабетической ретинопатии при сахарном диабете.

Цель работы. Повысить эффективность ранней диагностики диабетической ретинопатии путем изучения состояния гематоретинального барьера с помощью витреальной флюорометрии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Для изучения возможности использования ВФМ в ранней диагностике начальной стадии непролиферативной ДРП исследованы 10 добровольцев (7 мужчин и 3 женщины) без признаков глазных заболеваний — 1-я группа (контрольная), и 15 больных СД (4 мужчины и 11 женщин) с начальной непролиферативной ДРП — 2-я группа (основная). Возраст больных СД в среднем составил $(64,0 \pm 7,0)$ года, в контрольной группе — $(52,0 \pm 4,0)$ года.

Флюорометрические исследования проведены с использованием Fluorotron (TM) Master (Coherent). Компьютерный алгоритм флюоротрона для исследования ГРБ исключает вневитреальную флюоресценцию — внутриклеточную, внутрисосудистую, внесосудистую в сетчатке и сосудистой оболочке — и регистрирует только просачивающийся в стекловидное тело флюоресцеин, отражая этот процесс на аксиальном графике измерения витреальной флюоресценции.

Проведено изучение уровня витреальной флюоресценции при ДР в 3 мм перед сетчаткой через 5 и 30 минут по-

сле в/в введения флюоресцеина. При определении временных параметров исследования мы приняли во внимание тот факт, что в течение первого часа после введения контраста флюорометрические показатели характеризуют пассивную проницаемость ГРБ, которая нарушается при ДР в первую очередь. Витреальная флюоресценция (ВФ), измеряемая при помощи флюоротрона, соответствует определенной концентрации флюоресцеина в стекловидном теле и выражается в нг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Поскольку группы сравнения различаются по возрасту, то на первом этапе исследования была проанализирована корреляция показателей ВФ с возрастом. В контрольной группе коэффициент корреляции между возрастом и уровнем ВФ на 5 минуте составил $r = 0,20$ ($p=0,56$), а на 30 минуте $r = 0,05$ ($p=0,88$). В основной группе больных СД с начальными клиническими признаками непролиферативной диабетической ретинопатии (НДРП) также не обнаружено статистически значимой корреляционной связи между возрастом и уровнем ВФ как на 5 минуте $r=0,14$ ($p=0,62$), так и на 30 минуте $r=0,25$ ($p=0,37$).

Отсутствие значимой корреляционной зависимости между уровнем ВФ и возрастом в обеих группах больных позволило провести как в группе 1 так и в группе 2, сравнение уровня ВФ у здоровых лиц и при начальных проявлениях НДРП без учета влияния возраста. В таблице 1 представлены средние значения и уровень значимости различий между показателями ВФ, характеризующими состояние ГРБ в исследуемых группах.

Сравнение средних значений уровня ВФ у больных с НДРП и здоровых лиц демонстрирует высокий уровень различия по показателю ВФ на 5-ой (на $0,39$ нг/мл, $p = 0,001$) и на 30 минуте (на $2,76$ нг/мл, $p = 0,00004$) исследования. Столь высокий уровень различий делает возможным использо-

вание показателя ВФ для ранней диагностики нарушения ГРБ при ДРП.

Таблица 1

Показатели уровня витреальной флюоресценции в норме (1 группа) и при начальной НДРП (2 группа).

Показатели состояния ГРБ	1 группа	2 группа	p
Уровень ВФ на 5 минуте	0,87±0,29	1,26±0,23	0,00108
Уровень ВФ на 30 минуте	2,53±0,93	5,29±1,54	0,00004

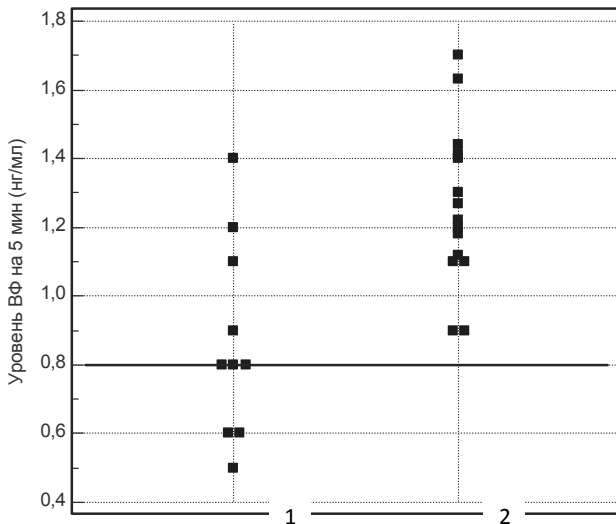


Рис. 1. Значения уровня ВФ на 5 минуте в группе здоровых лиц (1) и в группе больных СД при начальной НДРП (2).

На рисунке 1 видно, что у большинства здоровых волонтеров (6 человек) уровень ВФ на 5-й минуте исследования не превышал 0,8 нг/мл. У всех больных СД с начальными признаками НДРП значения уровня ВФ на 5-й минуте исследования были выше 0,8 нг/мл.

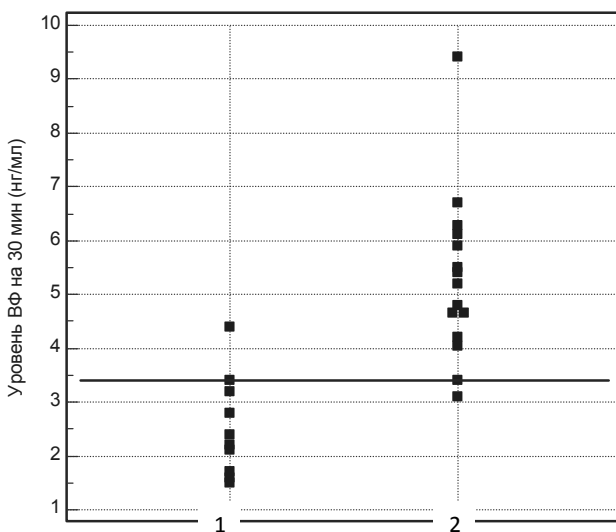


Рис 2. Значения уровня ВФ на 30 минуте в группе здоровых лиц (1) и в группе больных СД при начальной НДРП (2).

На рисунке 2 видно, что на 30 минуте исследования значения уровня ВФ у большинства здоровых лиц (9 человек) не превышают 3,4 нг/мл, а у большинства больных СД с начальными признаками НДРП (14 пациентов) значение уровня ВФ на 30-й минуте превышает 3,4 нг/мл.

На основании полученных данных были построены характеристические кривые (рис.3) значений уровня ВФ на 5 и 30 минуте исследования в группе больных НДРП, позволяющие использовать их в качестве диагностического теста состояния ГРБ. Значение площади под характеристической кривой составляет на 5 минуте — ROC = 0,86 (p = 0,0001), на 30 минуте — ROC = 0,96 (p = 0,0001) и отражает высокую чувствительность и специфичность диагностического теста.

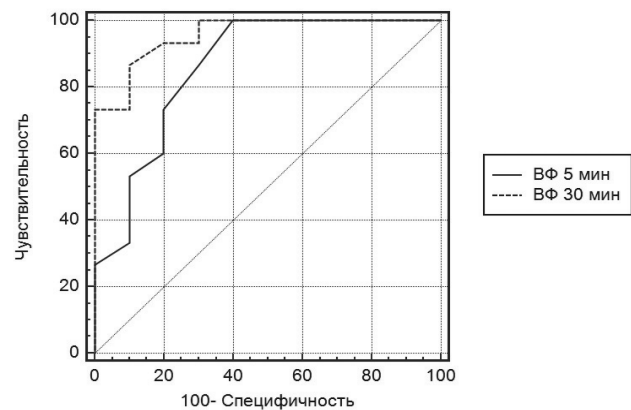


Рис. 3. Характеристические кривые для диагностики НДРП по данным ВФ на 5-й и на 30-й минутах.

При значении уровня ВФ на 5-й минуте выше 0,8 нг/мл вероятность наличия начальных проявлений НДРП составляет 100 % (чувствительность теста), при значении меньше или равном 0,8 нг/мл вероятность отсутствия НДРП составляет 60% (специфичность теста). При значении показателя ВФ на 30-й минуте выше 3,4 нг/мл вероятность наличия начальных проявлений НДРП составляет 86,7 % (чувствительность теста), со специфичностью 90,0 %.

Поскольку в диагностике состояния гематоретинального барьера имеет значение степень нарастания проницаемости, т.е. характер изменения ВФ на 5-й и 30-й минутах, необходимо оценивать эти показатели комплексно, с учетом изменения каждого из них.

На основе обоих показателей ВФ была разработана математическая модель дифференциальной диагностики двух состояний ГРБ: имеются (F2) или отсутствуют (F1) начальные изменения проницаемости ГРБ. Для этого был использован математический метод дискриминантного анализа. В результате проведенного анализа были получены коэффициенты для расчета дискриминирующих функций Фишера, с помощью которых для каждого пациента рассчитываются F1 (отсутствие) и F2 (наличие) начальной непролиферативной ДРП.

$$F1 = -6,78265 + 14,05448 * \text{ВФ5} - 0,19553 * \text{ВФ30}$$

(НДРП отсутствует)

$$F2 = -13,5001 + 15,7357 * \text{ВФ5} + 1,1682 * \text{ВФ30}$$

(начальные признаки НДРП)

ВФ5 и ВФ30 — значения витреальной флюоресценции на 5-й и 30-й минутах соответственно.

Диагностическое решение принимается в пользу того состояния, для которого значение F выше. Т.е., если имеется больной СД, у которого нет офтальмоскопических признаков диабетической ретинопатии, а при исследовании витреальной флюорометрии выявляются изменения гематоретинального барьера, соответствующие начальной стадии непролиферативной ДРП, то, проведя вышеуказанные расчеты, можно установить наличие начальной непролиферативной ДРП. Таким образом, данная методика позволяет установить наличие непролиферативной ДРП на ранних стадиях патологического процесса, до появления микроаневризм, кровоизлияний, «мягких» и «твердых» экссудатов на глазном дне.

Пример 1. У пациента на 5-й минуте значение ВФ = 0,8 нг/мл, на 30-й минуте — 2,4 нг/мл, тогда:

$$F1 = -6,78265 + 14,05448 * 0,8 - 0,19553 * 2,4 = 4,0$$

$$F2 = -13,5001 + 15,7357 * 0,8 + 1,1682 * 2,4 = 1,9$$

Поскольку $F1 > F2$, то принимается решение об отсутствии у этого пациента начальных признаков НДРП.

Пример 2. У пациента на 5 минуте значение ВФ составило 1,4 нг/мл и на 30 минуте 5,4 нг/мл.

$$F1 = -6,78265 + 14,05448 * 1,4 - 0,19553 * 5,4 = 11,8$$

$$F2 = -13,5001 + 15,7357 * 1,4 + 1,1682 * 5,4 = 14,8$$

В данном примере $F2 > F1$, поэтому принимается решение о наличии у пациента начальных признаков НДРП.

Таким образом, проведенное исследование состояния гематоретинального барьера по уровню витреальной флюорометрии у больных сахарным диабетом с начальной непролиферативной диабетической ретинопатией в сравнении со здоровыми волонтерами позволило разработать диагностический тест выявления начальной стадии НДРП при

отсутствии офтальмоскопических признаков заболелания ДР.

ВЫВОДЫ

Установлено, что уровень витреальной флюоресценции у больных с начальной непролиферативной ДРП на 5-й и 30-й минутах исследования статистически достоверно выше на 0,39 нг/мл ($p = 0,001$) и на 2,76 нг/мл ($p = 0,00004$) соответственно, чем у здоровых волонтеров.

Разработан диагностический тест выявления начальной непролиферативной стадии диабетической ретинопатии по уровню витреальной флюоресценции на 5-й минуте исследования более 0,8 нг/мл (чувствительность теста — 100 %, специфичность — 60 %), а на 30-й минуте более 3,4 нг/мл (чувствительность теста — 86,7 %, специфичность — 90 %).

Разработана математическая модель и критерий ранней дифференциальной диагностики наличия или отсутствия начальной непролиферативной ДРП по уровню витреальной флюоресценции, отражающей состояние гематоретинального барьера у больных сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Вит В. В.** Строение зрительной системы человека: Уч.пос. — Одесса: Астропринт, 2003. — 664 с.
2. **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.
3. **Sander B., Larsen M., Engler C., Storm C., Moldow B., Larsen N., Lund-Andersen H.** Diabetic macular oedema: a comparison of vitreous fluorometry, angiography, and retinopathy // Br. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol.86, № 3. — P.316-320.
4. **Vinore S. A.** Assessment of blood-retinal barrier integrity // Histol. Histopathol. — 1995. Vol.10. — P.141-154.

Поступила 15.02.2010.

Рецензент канд. мед. наук А. Р. Король.

SIGNIFICANCE OF VITREOUS FLYUOREMETRI FOR EARLY DIAGNOSTIC OF NONPROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

V. O. Naumenko

Purpose. Improve early diagnostic of diabetic retinopathy (DRP) by studying the state of blood-retinal barrier with vitreous fluorometry.

Materials and methods. To explore the possibility of vitreous fluorometry in the early diagnostic of initial stage of nonproliferative DRP studied volunteers with no signs of eye diseases and diabetes mellitus patients with early nonproliferative DRP.

Results. Level vitreous fluorescence at the 5th and 30th minute significantly higher in patients with early nonproliferative DRP than in healthy volunteers. Raising of vitreous fluorescence at 5th minute more than 0.8 ng/ml, and 30th minute of a 3.4 ng/ml indicates the presence in patients with diabetes early nonproliferative stage of diabetic retinopathy.

Conclusion. There was developed the mathematical model for the differential diagnosis of the presence or absence of nonproliferative DRP according to state of blood-retinal barrier.