



В. А. Науменко

ГУ «Інститут глазных  
болезней и тканевой  
терапии им. В. П. Филатова  
АМН Украины», г. Одесса

© В. А. Науменко

## ЗНАЧЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПЕРИПАПИЛЛЯРНЫХ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН ПО ДАННЫМ ГЕЙДЕЛЬБЕРГСКОГО РЕТИНАЛЬНОГО ТОМОГРАФА ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

**Резюме.** Было исследовано 364 глаза больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа, и 58 глаз здоровых лиц (контрольная группа). Исследование проводили при помощи гейдельбергского ретинального томографа (HRT). Среди больных СД в 179 глазах отсутствовали признаки диабетической ретинопатии (ДРП), а в 185 глазах диагностирована непролиферативная диабетическая ретинопатия (НДПР).

У больных СД с НДПР отмечено статистически достоверное уменьшение площади невральное ободка (1,53) по сравнению с больными СД без НДПР (1,607).

При совокупности у больного СД возраста 46 лет и более, стажа заболевания свыше 7 лет и площади невральное ободка 1,43 и менее можно предполагать с высокой вероятностью наличие у него непролиферативной ДРП, даже при отсутствии офтальмоскопических признаков.

**Ключевые слова:** *нервные волокна, диабетическая ретинопатия, сетчатка, гейдельбергский ретинальный томограф.*

### Введение

Диабетическая ретинопатия (ДРП) остается одной из основных причин слепоты в развитых странах. Патологические механизмы, приводящие к развитию или прогрессированию ДРП, до конца не выяснены. Основной причиной развития и прогрессирования ДРП считается гипергликемия [1].

Проходит определенное время, прежде чем на сетчатке у больных СД появятся офтальмоскопически видимые признаки ДРП, а их отсутствие не означает, что в сосудах сетчатки не возникает функциональных нарушений. Этот период является доклинической стадией диабетической ретинопатии, что, по классификации Airlie House (1984), определяется как преретинопатия. Длительность доклинической стадии у разных больных в среднем составляет 6—9 лет. Сокращение этого периода происходит при отсутствии компенсации гликемических нарушений, артериальной гипертензии, сопутствующей нефропатии [2].

Функциональные и морфологические изменения в сосудах и паравазальном пространстве сетчатки, возникающие у больных СД при отсутствии офтальмоскопических признаков ДРП, проявляются нарушением зрения в сине-желтом спектре (дейтероаномалия) и определяются при детальном обследовании цветовосприятия [3].

По данным Hortensia Sánchez-Tocino at al. (2002 г.), при изучении толщины перипапиллярных нервных волокон у больных с I и II типом СД при помощи оптического когерентного томографа (ОКТ) различия сравнительно с контрольной

группой были найдены только у больных с пролиферативной стадией ДРП [4]. В работе Hille W. Van Dijk at al. (2009) у больных СД I типа с минимальными признаками ДРП по данным ОКТ было найдено истончение внутренних слоев сетчатки, что подтверждает мнение о наличии нейродегенеративного компонента в развитии ретинопатии [5].

Своевременная ранняя доклиническая диагностика начальных признаков ДРП имеет большое значение для принятия соответствующих профилактических мер, предотвращающих значительную потерю зрения у больных СД.

*Цель работы* — определить диагностическую ценность морфометрических показателей перипапиллярных нервных волокон у больных сахарным диабетом для раннего выявления диабетической ретинопатии.

### Материалы и методы

Для выполнения работы использованы данные морфометрии перипапиллярных нервных волокон 364-х глаз больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа и 58-ми глаз здоровых лиц (контрольная группа), полученные при помощи гейдельбергского ретинального томографа (HRT). Среди больных СД в 179-ти глазах отсутствовали признаки диабетической ретинопатии (ДРП) — 1 группа, а в 185-ти глазах диагностирована непролиферативная диабетическая ретинопатия (НДПР) — 2 группа. Средний возраст больных диабетом составил  $49,2 \pm 15,6$ , а здоровых лиц —  $52,7 \pm 12,5$  ( $p=0,11$ ). Для достиже-



ния поставленной цели были выбраны наиболее значимые HRT параметры: площадь неврального ободка (rim area); объем невального ободка (rim volume); средняя толщина слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке (Mean RNFL Thickness); площадь поперечного сечения нервных волокон по краю диска (RNFL Cross Sectional Area).

**Результаты исследования и их обсуждения**

При анализе возраста пациентов и стажа СД в 1-й и 2-й группах мы выявили, что средний возраст при отсутствии ретинопатии (1 группа) составил  $47,5 \pm 17,0$ , а стаж СД  $7,2 \pm 6,3$  (M±SD). У больных с НДРП (2 группа) средний возраст и стаж заболевания был достоверно выше ( $p=0,0000$ ) и составил соответственно  $53,8 \pm 12,5$  и  $12,0 \pm 9,0$  (M±SD). Это соответствует имеющимся данным, что развитие ДРП находится в прямой зависимости от стажа СД.

При сравнении морфометрических параметров перипапиллярных нервных волокон у больных СД без ретинопатии (1 группа) с контрольной группой обращает на себя внимание более выраженный разброс всех морфометрических параметров. Дисперсия показателей статистически достоверно выше в 1 группе по сравнению с контрольной. Как было показано нами ранее, у больных СД отмечается как увеличение, так и снижение этих показателей [6], что приводит к повышению дисперсии. Однако, несмотря на большой разброс данных, из 4 показателей 2 статистически достоверно снижены у больных 1 группы по сравнению с контролем. Данные представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1 площадь и объем невального ободка в группе больных СД не различается со значениями в контрольной группе. Однако средняя толщина слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке и площадь поперечного сечения нервных волокон по краю диска статистически достоверно снижены у больных СД без НДРП.

При определении различия в дисперсии показателей 1-й и контрольной групп с помощью критерия Левена мы выявили (табл. 2), что дисперсия в 1 группе статистически достоверно выше, чем в контрольной, для каждого морфометрического параметра.

Для выявления изменений морфометрических показателей перипапиллярных нервных волокон, характерных для диабетической ретинопатии, мы провели предварительные исследования по определению зависимости морфометрических показателей от других факторов, а именно пола, возраста, стажа СД, рефракции. При исследовании зависимости морфометрических показателей от пола исследуемые были разделены на две группы. Мужчин было 121, женщин — 257. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Таблица 1

**Морфометрические параметры перипапиллярных нервных волокон больных СД без ретинопатии и контрольной группы (M±SD)**

HRT показатели	Диабет без НДРП (n=179)	Контроль (n=58)	p
Площадь невального ободка	1,592±0,326	1,598±0,160	0,899
Объем невального ободка	0,466±0,216	0,472±0,081	0,824
Средняя толщина слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке	0,214±0,089	0,247±0,036	0,005
Площадь поперечного сечения нервных волокон по краю диска	1,089±0,476	1,215±0,178	0,050

Таблица 2

**Различия в дисперсии 1-й и контрольной групп, определяемое по критерию Левена**

HRT показатели	Тест Левена	p
Площадь невального ободка	16,892	0,0001
Объем невального ободка	22,068	0,0000
Средняя толщина слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке	28,968	0,0000
Площадь поперечного сечения нервных волокон по краю диска	31,962	0,0000

Таблица 3

**Значение морфометрических показателей у мужчин и женщин**

HRT показатели	Женщины	Мужчины	p
Площадь невального ободка	1,568±0,334	1,569±0,356	0,983
Объем невального ободка	0,463±0,215	0,447±0,232	0,519
Средняя толщина слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке	0,202±0,093	0,208±0,086	0,570
Площадь поперечного сечения нервных волокон по краю диска	1,031±0,481	1,073±0,453	0,424

Как видно из табл. 3 статистически достоверно отсутствуют различия всех морфометрических показателей у мужчин и женщин.

При изучении влияния вида рефракции на морфометрические показатели методом однофакторного дисперсионного анализа, сравнивая 3 группы (эмметропия, миопия и гиперметропия), мы выявили, что вид рефракции влияет на три из четырех исследуемых показателей: площадь невального ободка ( $F=4,516$ ;  $p=0,011$ ); объем невального ободка ( $F=4,398$ ;  $p=0,013$ ); площадь

поперечного сечения нервных волокон по краю диска ( $F=3,826$ ;  $p=0,023$ ). Но т.к. вид рефракции представлен в двух 1-й (без ДРП) и 2-й (с НДРП) группах одинаковыми соотношениями ( $\chi^2=2,23$ ;  $p=0,33$ ), то данный фактор можно не рассматривать в проводимом нами исследовании.

Анализ корреляционной зависимости морфометрических показателей от возраста показал наличие слабой отрицательной корреляционной связи, т.е с увеличением возраста происходит истончение перипапиллярных нервных волокон, а площадь и объем неврального ободка у больных сахарным диабетом значимо коррелируют со стажем заболевания. Данные представлены в табл. 4.

Таким образом, предварительный анализ показал, что для оценки различий морфометрических показателей перипапиллярных нервных волокон, связанных непосредственно с развитием диабетической ретинопатии, необходимо учесть влияние возраста и стажа сахарного диабета.

На следующей стадии анализа, используя ковариационный анализ, были проанализированы различия скорректированных средних значений исследуемых морфометрических показателей в 1-й (без ДРП) и 2-й (с НДРП) группах. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 4  
Зависимость морфометрических показателей от возраста и стажа СД

НРТ показатели	Длительность заболевания СД, г (р)	Возраст, г (р)
Площадь невального ободка	0,20 ( $p=0,000$ )	-0,10 ( $p=0,045$ )
Объем невального ободка	0,18 ( $p=0,001$ )	-0,14 ( $p=0,006$ )
Средняя толщина слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке	-0,005 ( $p=0,92$ )	-0,26 ( $p=0,000$ )
Площадь поперечного сечения нервных волокон по краю диска	0,016 ( $p=0,75$ )	-0,27 ( $p=0,000$ )

Таблица 5  
Средние значения и оценка различия морфометрических показателей по данным ковариационного анализа (с учетом возраста и стажа СД) у больных 1-й и 2-й групп

НРТ показатели	Без НДРП	С НДРП	р
Площадь невального ободка	1,607±0,34	1,530±0,34	0,039
Объем невального ободка	0,470±0,23	0,445±0,22	0,29
Средняя толщина слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке	0,209±0,09	0,199±0,09	0,36
Площадь поперечного сечения нервных волокон по краю диска	1,064±0,48	1,021±0,48	0,40

Из представленных в таблице данных видно, что имеется тенденция к снижению всех морфометрических показателей перипапиллярных нервных волокон у больных с клинически диагностированной НДРП. Снижение средних значений толщины перипапиллярных нервных волокон у больных с НДРП вероятнее всего связано с дистрофическими изменениями, вызванными микроциркуляторными и нейротрофическими нарушениями. Однако статистически достоверно, с учетом влияющих факторов (возраст и стаж ДРП), отмечается уменьшение площади невального ободка у больных с НДРП по сравнению с больными без НДРП (рис.).

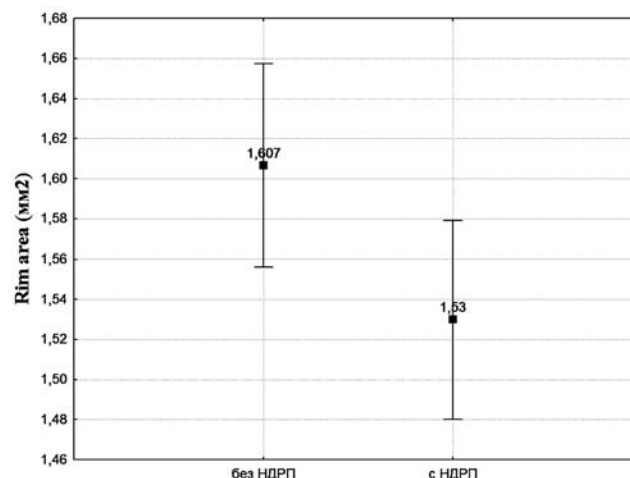


Рис. Площадь невального ободка у больных 1-й и 2-й групп

По результатам одновариантной логистической регрессии значение площади невального ободка в оценке вероятности развития НДРП оказалась статистически не значимо,  $OR=1,54$  (95% ДИ 0,83÷2,84)  $p=0,17$ . Поэтому, на следующем этапе анализа был использован метод множественной (мультивариантной) логистической регрессии, с пошаговым отбором (по методу Forward) наиболее значимых признаков. В результате моделирования была разработана математическая модель оценки вероятности НДРП по значению трех признаков: возраст больного СД, длительность заболевания СД и площадь невального ободка по данным НРТ.

С целью изучения комплексного влияния группы факторов на вероятность развития НДРП была использована логистическая регрессия, которая позволяет оценить совместное влияние многих факторов на зависимую переменную, принимающую два значения (НДРП отсутствует — 0, имеется — 1). При этом в качестве оценки относительного риска, связанного с действием фактора, используется экспоненциальный коэффициент уравнения логистической регрессии.



В общем виде уравнение логистической регрессии записывается так:

$$\text{odds}(y_j \neq 0) = \exp(x_j b + b_0),$$

где odds — шанс, связанный с вероятностью формулой:

$$P_{\text{случая}} = \frac{\text{odds}}{\text{odds} + 1},$$

$x_j$  — значения независимых переменных (факторов),

$b_j$  — коэффициенты которые необходимо определить [7].

В результате математического моделирования было получено уравнение, которое связывает три переменных фактора с вероятностью наличия НДРП. Наибольший вклад в развитие ДРП вносит длительность заболевания СД ( $\chi^2=25,1$ ;  $p=0,0000005$ ), увеличение стажа диабета на 1 год статистически достоверно повышает шанс развития НДРП на 9%, на втором месте по вкладу в уравнение регрессии — возраст больного, увеличение возраста на 1 год повышает шанс развития ДРП на 3% ( $\chi^2=17,4$ ;  $p=0,0000005$ ). Отрицательный знак при коэффициенте регрессии для показателя «площадь неврального ободка» свидетельствует о том, что его снижение повышает шансы на развитие ДРП ( $\chi^2=4,2$ ;  $p=0,04$ ). Коэффициенты уравнения регрессии и их статистическая оценка представлены в табл. 6. Общая статистическая оценка математической модели составила  $\chi^2=59,0$  ( $p=0,0000$ ), что позволяет использовать ее для оценки вероятности наличия НДРП у больных СД.

Используя значения коэффициентов  $b$ , можно получить оценку вероятности развития НДРП у каждого больного по значению трех факторов:

длительность заболевания СД ( $x_1$ ), возраст больного ( $x_2$ ), площадь неврального ободка ( $x_3$ ) и подставляя их значения в следующее уравнение:

$$\text{Log(Odds)} = -1,241238 + v_8 * 0,08717618 + v_9 * 0,03221866 - 0,7234792 * v_{20}$$

$$\text{Odds} = \exp(-1,241238 + v_8 * 0,08717618 + v_9 * 0,03221866 - 0,7234792 * v_{20})$$

$$P = \text{Odds} / (1 + \text{Odds})$$

Зная значение 3-х факторов, можно посчитать вероятность НДРП у каждого больного. Примеры представлены в табл. 7.

$$\text{Log(Odds)} = -1,241238 + 3 * 0,08717618 + 28 * 0,03221866 - 0,7234792 * 2,220 = -1,684$$

$$\text{Exp}(-1,684) = 0,186$$

$$P_{\text{Г.О.И}} = 0,186 / (1 + 0,186) = 0,16$$

Т.о. у больной Г.О.И, возраст которой 28 лет, стаж СД 3 года и площадь неврального ободка, по данным НРТ, 2,22 мм<sup>2</sup>, вероятность развития НДРП составляет 16%. У двух других больных, показатели которых представлены в табл. 6, вероятность развития НДРП составляет 60% и 91% соответственно.

Расчитанные вероятности в исследуемых группах составили от 0,13 до 0,97. Этот интервал вероятности можно разделить на несколько групп риска: от 0,13 до 0,3 (1-я группа); от 0,31 до 0,5 (2-я группа); от 0,51 до 0,7 (3-я группа); свыше 0,7 (4-я группа).

Анализируя вероятность наличия и отсутствия НДРП для каждого значения исследуемых показателей, были получены следующие оптимальные точки разделения: для непролиферативной ДРП характерно наличие стажа СД более 7 лет ( $OR=5,4$ ,  $p=0,0000$ ), возраст старше 46 лет ( $OR=3,2$ ;  $p=0,0000$ ) и площадь неврального ободка

Таблица 6

Коэффициенты уравнения логистической регрессии и их статистическая оценка

Переменные, вошедшие в модель		Коэффициенты		Статистика Вальда ( $\chi^2$ )	P
		b	Exp (b)		
X1	Длительность заболевания СД	0,087176	1,09	25,1	0,0000005
X2	Возраст больного	0,032219	1,03	17,4	0,00003
X3	Площадь неврального ободка	-0,72348	0,48	4,2	0,040
	Константа	-1,24124		3,2	0,07

Таблица 7

Примеры оценки вероятности (p) развития НДРП в зависимости от площади неврального ободка, возраста и стажа СД

Ф.И.О.	X1 Стаж	X2 Возраст	X3 Площадь неврального ободка	Log(Odds)	Odds	p
Г.О.И	3	28	2,220	-1,684	0,186	0,16
Р.И.В.	18	38	1,57	0,416	1,516	0,60
Т.Н.П.	34	53	1,610	2,265	9,636	0,91



ка 1,43 мм<sup>2</sup> и меньше (OR=1,8; p=0,03). Наличие у больного определенного сочетания этих признаков характеризуется различной вероятностью наличия НДРП. При сочетании всех трех признаков вероятность НДРП повышается до 84%, что может свидетельствовать о наличии непролиферативной ДРП у больного СД даже при отсутствии офтальмоскопических признаков.

Таким образом, для непролиферативной ДРП характерно наличие стажа СД более 7 лет, возраст старше 46 лет и площадь невральное ободка 1,43 мм<sup>2</sup> и меньше. По всей вероятности сочетание этих признаков может свидетельствовать о наличии непролиферативной ДРП у больного СД даже при отсутствии офтальмоскопических признаков.

Точка деления 1,43 мм<sup>2</sup> (площадь невральное ободка), полученная в нашем исследовании с помощью ROC анализа, находится в границе нормы, заложенной в приборе Heidelberg Retina Tomograph. Причем среднее популяционное значение площади невральное ободка, по последним данным, составляет 1,55 мм<sup>2</sup> [8]. По нашим данным, среднее значение этого показателя составило 1,57 мм<sup>2</sup>.

### Выводы

Таким образом, изучение морфометрических показателей перипапиллярных нервных волокон у больных СД без ДРП, с НДРП и у здоровых волонтеров показало:

1. Площадь и объем невральное ободка не различаются у больных СД без ДРП со значением в контрольной группе. Однако, по полученным нами данным, у больных СД отмечается статистически достоверное снижение толщины слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке и площади поперечного сечения нервных волокон по краю диска по сравнению с контрольной группой.

2. Наиболее значимыми факторами в изменении морфометрических показателей перипапиллярных нервных волокон при ДРП являются возраст и стаж СД.

3. У больных СД с НДРП отмечено статистически достоверное уменьшение площади невральное ободка (1,53 мм<sup>2</sup>) по сравнению с больными СД без НДРП (1,607 мм<sup>2</sup>).

4. На основании оценки факторов связанных с развитием НДРП разработана математическая модель оценки вероятности наличия НДРП. Эта модель основана на трех наиболее значимых факторах: возраст, стаж СД и площади невральное ободка по данным НРТ.

5. При совокупности у больного СД возраста 46 лет и более, стажа свыше 7 лет и площади невральное ободка 1,43 мм<sup>2</sup> и менее можно предполагать с вероятностью 84% наличие у него непролиферативной ДРП даже при отсутствии офтальмоскопических признаков.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications / M. Brownlee // Nature. — 2001. — Vol. 414. — P. 813—200.
2. Diabetic Control and Complications Research Group: Diabetic control and complication trial // Diabetes Care. — 1990. — Vol. 13. — P.427—435.
3. Сидорова М.В. Діабетична ретинопатія. Патогенез, клініка, лікування / М.В.Сидорова — К.: СМП «АВЕРС», 2006. — С.48—49.
4. Hortensia Sánchez-Tocino Retinal Thickness Study with Optical Coherence Tomography in Patients with Diabetes / Hortensia Sánchez-Tocino, Aurora Alvarez-Vidal, Miguel J. Maldonado, Javier Moreno-Montañés and Alfredo García-Layana // Invest Ophthalmol & Vis Science. — May 2002. — Vol. 43. — P. 1588—1594.
5. Hille W. Van Dijk Selective Loss of Inner Retinal Layer Thickness in Type 1 Diabetic Patients with Mini-

- mal Diabetic Retinopathy / Hille W. Van Dijk, Pauline H.V.Kok, Mona Garvin, Milan Sonka, J Hans DeVries et al. // Investigative Ophthalmology & Visual Science. — January 17 2009. — <http://www.iovs.org/>.
6. Пасечникова Н.В. Толщина перипапиллярных нервных волокон у больных сахарным диабетом, не страдающих диабетической ретинопатией / Н.В.Пасечникова, В.А.Науменко, Н.Н.Крыжова // Офтальмолог. журн. — №6. — 2008. — С. 39—43.
7. Янковой А.Г. Многомерный анализ в системе STATISTICA / А.Г.Янковой. — Одесса, 2001. — 107 с.
8. Abe H. Laser scanning tomography of optic discs of the normal Japanese population in a population-based setting / H. Abe, M. Shirakashi, T. Tsutsumi, M. Araie, A. Tomidokoro et al. // Ophthalmology. — 2009. — Vol. 116. — №2. — P. 223—30.



**ЗНАЧЕННЯ МОРФО-  
МЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ  
ПЕРИПАПІЛЯРНИХ НЕРВО-  
ВИХ ВОЛОКОН ЗА ДАНИМИ  
ГЕЙДЕЛБЕРЗЬКОГО РЕТИ-  
НАЛЬНОГО ТОМОГРАФА ДЛЯ  
РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ  
ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ**

*V. A. Naumenko*

**Резюме.** Було досліджено 364 ока хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 і 2 типу, і 58 очей здорових осіб (контрольна група). Дослідження проводили за допомогою Гейдельберзького ретинального томографа (HRT). Серед хворих на ЦД у 179 очах були відсутні ознаки діабетичної ретинопатії (ДРП), а в 185 очах діагностована непроліферативна діабетична ретинопатія (НДРП).

У хворих ЦД з НДРП відзначено статистично достовірне зменшення площі невральної обідка (1,53) у порівнянні з хворими ЦД без НДРП (1,607).

При сукупності у хворого ЦД віку 46 років і більше, стажу захворювання понад 7 років і площі невральної обідка 1,43 і менше можна припустити з високою ймовірністю наявність у нього непроліферативної ДРП, навіть за відсутності офтальмоскопічних ознак.

**Ключові слова:** *нервові волокна, діабетична ретинопатія, сітківка, Гейдельберзький ретинальний томограф.*

**THE VALUE OF MORPHO-  
METRIC PARAMETERS PERI-  
PAPILLARY NERVE FIBERS  
ACCORDING TO THE HEIDEL-  
BERG RETINAL TOMOGRAPH  
FOR EARLY DIAGNOSIS OF  
DIABETIC RETINOPATHY**

*V. A. Naumenko*

**Summary.** 364 eyes were studied in patients with diabetes mellitus (DM) types 1 and 2, and 58 eyes of healthy individuals (control group). The study was conducted using the Heidelberg retinal tomograph (HRT). Among diabetic patients in 179 eyes no signs of diabetic retinopathy (DRP) and in 185 eyes diagnosed with nonproliferative diabetic retinopathy (NDPR).

In diabetic patients with NDPR observed a statistically significant decrease in neural rim area (1,53) compared with diabetic patients without NDPR (1,607).

When combined in patients with diabetes aged 46 years or more, experience of the disease over 7 years, and neural rim area of 1,43 or less, we can assume with high probability of presence of a nonproliferative DRP, even in the absence of ophthalmoscopic signs.

**Key words:** *nerve fibers, diabetic retinopathy, retina, Heidelberg retina tomograph.*