

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64.001.18

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Н. В. Пасечникова, проф., **В. А. Науменко**, канд. мед. наук,

Е. И. Драгомирецкая, ст. науч. сотр., **Н. Н. Крыжова**, аспирант

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

Проведена оцінка факторів ризику розвитку ДРП та на їх підґрунті створена імовірнісна модель прогнозу розвитку ДРП у хворих цукровим діабетом I типу. В дослідження включено 101 хворий (35 чоловіків та 66 жінок) з цукровим діабетом I типу. Обстеження проводилось за допомогою Heidelberg Retina Tomograph (HRT). Оцінювались такі показники, як: площа неврального обідка (rim area); об'єм неврального обідка (rim volume); середня товщина шару нервових волокон в періпалілярній сітківці (Mean RNFL Thickness); площина поперекового перетину нервових волокон по краю диска (RNFL Cross Sectional Area). Для кількісної оцінки факторів ризику розвитку ДРП був використаний метод логістичної регресії. Таким чином, проведення HRT дослідження у хворих ЦД I типу дозволило визначити направленість ранніх морфометричних змін стану сітківки, які в комплексі з анамнестичними ознаками дозволили розробити тест для раннього виявлення ознак діабетичної ретинопатії.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, сахарный диабет I типа, диск зрительного нерва, Heidelberg Retina Tomograph.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, цукровий діабет I типу, диск зорового нерва, Heidelberg Retina Tomograph.

Введение. Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространенных заболеваний эндокринной системы. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, от 3 до 4% населения земного шара болеют СД, из них 10-15% — СД I типа. В зависимости от типа и длительности течения СД, у 30-90% больных развивается диабетическая ретинопатия, которая является одной из основных причин инвалидности по зрению среди лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах. Больные СД I типа более склонны к развитию пролиферативной ДРП (у 50% больных через 10-15 лет) [1/4].

Диабетическая ретинопатия (ДРП) — позднее неспецифическое сосудистое осложнение СД, в равной степени характерное как для инсулинзависимого, так и для инсулиннезависимого диабета. Наиболее существенными факторами, непосредственно влияющими на развитие ДРП, являются длительность СД и 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 больных в среднем составляет 6-9 лет. Сокращение этого периода происходит при отсутствии компенсации гликемических нарушений, артериальной гипертензии, сопутствующей нефропатии [6].

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 [5].

Ряд авторов считают, что нет поздних глазных осложнений диабета — есть ранняя реакция всех структур глаза на диабетические нарушения обмена с момента их появления. Этот вывод документально подтверждается фотографиями глазного дна, ангиограммами и электроретинограммами, выполненными в различные сроки заболевания СД (от одного года до 15 лет и более) [7].

Своевременная ранняя доклиническая диагностика начальных признаков ДРП имеет большое значение для принятия соответствующих профи-

лактических мер, предотвращающих значительную потерю зрения у больных СД.

Цель исследования — оценка факторов риска развития ДРП и создание на ее основе вероятностной модели прогноза развития ДРП у больных сахарным диабетом I типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В исследование включены 101 больной (35 мужчин и 66 женщины), страдающих сахарным диабетом I типа. Обязательным условием включения пациента в группу исследования являлось заключение эндокринолога с подтверждением диагноза и уточнением типа СД. В группу не включались пациенты с некомпенсированным сахарным диабетом, с наличием глаукомы и офтальмоскопическими признаками отека диска зрительного нерва (ДЗН). Обследование проводилось при помощи Heidelberg Retina Tomograph (HRT). Использовалась программа Heidelberg Engineering ONH.

Морфометрические параметры ДЗН были определены на 184 глазах, из которых признаки ДРП не выявлялись в 101 случае (первая группа), а в 83 случаях диагностирована непролиферативная стадия ДРП (вторая группа). В анализ не включались пациенты с пролиферативной стадией ДРП.

Для достижения поставленной цели оценивались такие показатели, как: площадь невральное ободка (rim area); объем невральное 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).

Для количественной оценки факторов риска развития ДРП был использован метод логистической регрессии, который в настоящее время широко применяется в медицине [9]. Метод позволяет рассчитать вероятность наступления определенного состояния при совместном влиянии множества факторов. При использовании логистической регрессии в качестве оценки относительного риска, связанного с действием данного фактора, используется значение экспоненты коэффициентов уравнения логистической регрессии. В общем виде уравнение логистической регрессии записывается так:

$$odds (y_j \neq 0) = \exp (x_j b + b_0)$$

где *odds* — шанс, связанный с вероятностью формулой:

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

x_j — значения независимых переменных (факторов),
 b_j — коэффициенты, которые необходимо определить [2, 3],

$P_{случая}$ — вероятность развития прогнозируемого состояния (ДРП) у конкретного больного.

Для характеристики диагностической способности оценок риска, полученных с использованием регрессионной модели, проводился анализ ROC кривых (Receiver Operation Characteristic) [2, 3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Для выявления потенциальных факторов риска развития ретинопатии у больных СД I типа были проанализированы различия между двумя исследуемыми группами.

Возраст больных в исследуемой группе находился в пределах от 17 до 73 лет с преобладанием

больных в возрасте от 20 до 50 лет (67%). Длительность заболевания диабетом — от 6 месяцев до 47 лет, в среднем $(12,3 \pm 9,6)$ лет.

Анализ различий между средними значениями возраста пациентов в зависимости от наличия или отсутствия признаков ДРП показал, что у больных с ДРП возраст был статистически достоверно выше и составлял $(46,4 \pm 13,4 SD)$ лет, чем у больных без признаков ретинопатии, возраст которых составлял $(34,4 \pm 12,7 SD)$ лет ($p < 0,0001$). Длительность заболевания диабетом у больных с ДРП составляла $16,3 \pm 10,5 SD$ и была достоверно выше, чем у больных без ДРП — $8,5 \pm 7,4 SD$ ($p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют, что возраст и стаж диабета могут рассматриваться как факторы риска развития сосудистых осложнений у больных СД I типа.

Анализ различий в морфометрических параметрах перипапиллярных нервных волокон по данным HRT исследования показал, что у больных с признаками ДРП площадь и объем невральное ободка, а также средняя толщина слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке и площадь поперечного сечения нервных волокон по краю диска ниже, чем у больных без ДРП. В таблице 1 показаны средние значения и уровень различий HRT показателей в исследуемых группах.

Таблица 1

Средние значения HRT показателей у больных СД I типа при отсутствии и наличии ДРП

Показатели HRT	Без ретинопатии (n = 101)	ДРП (n = 83)	p
Площадь невральное ободка	1,67 ± 0,32	1,56↓ ± 0,37	0,03
Объем невральное ободка	0,52 ± 0,24	0,46↓ ± 0,23	0,07
Средняя толщина слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке	0,24 ± 0,08	0,20↓ ± 0,10	0,003
Площадь поперечного сечения нервных волокон по краю диска	1,25 ± 0,44	1,03↓ ± 0,52	0,002

↓ — статистически достоверное снижение показателя у больных с ДРП относительно больных без ДРП;
 p — уровень значимости различий.

Как следует из представленных в таблице 1 данных, развитие ДРП у больных с СД I типа сопровождается как уменьшением площади и объема невральное ободка, так и снижением толщины слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке и площади поперечного сечения нервных волокон по краю диска. Отсюда следует, что снижение этих параметров у больных СД I типа может быть показателем развития диабетической ретинопатии.

Для создания математической модели прогноза вероятности развития ДРП описанные показате-

ли (возраст, стаж диабета и четыре параметра HRT) вводились в модель последовательно одни за другим, с пересмотром качества прогноза после каждого шага (метод forward). В итоговую модель вошли три показателя, которые полностью обеспечивают высокую статистическую оценку модели по критерию $\chi^2 = 58,7$ на уровне значимости $p = 0,000001$. В таблице 2 представлены значения и статистическая оценка коэффициентов трех показателей, оказывающих наибольшее влияние на развитие ДРП. Каждый показатель, который вошел в итоговую модель, вносит статистически достоверный вклад в прогнозируемое состояние, поскольку все значения коэффициентов статистически значимы ($p < 0,0005$).

Таблица 2

Значение коэффициентов логистической регрессии и их статистическая оценка (p)

	Константа	Длительность заболевания диабетом (годы)	Возраст (годы)	Площадь неврального ободка (мм ²)
	β_0	β_1	β_2	β_3
Коэффициенты (β)	-0.03611	0.085913	0.050102	-1.98023
Стандартная ошибка (s.e.)		0.024253	0.014500	0.56218
Уровень значимости (p)		0.0004	0.00055	0.0004
Отношение шансов OR (exp β)		1.09	1.05	0.14
-95% ДИ*		1.04	1.02	0.04
+95% ДИ		1.14	1.08	0.42

* — доверительный интервал exp (β)
OR — Odds Ratio (отношение шансов) [8]

Из представленных в таблице 2 данных следует, что увеличение длительности заболевания диабетом на один год статистически достоверно увеличивает риск развития ДРП в 1,09 раза. Возраст больного СД I типа также имеет статистически значимое влияние на развитие ДРП. Так, при увеличении возраста больного на один год, риск заболевания ДРП повышается в 1,05 раза (т. е. на 5%). Площадь невального ободка имеет знак минус в значении коэффициента регрессии (β_3) и OR = 0,14, т. е. этот показатель имеет обратную направленность влияния на развитие ДРП по сравнению с первыми двумя показателями в уравнении регрессии (при более высоких значениях площади невального ободка риск развития ДРП меньше).

Используя полученные коэффициенты, представленные в первой строке таблицы 2, можно рассчитать вероятность развития ДРП у каждого больного:

$$\text{Ln(odds)} = -0.03611765 + 0.08591317 \cdot X_1 + 0.05010244 \cdot X_2 - 1.98023 \cdot X_3,$$

где: Ln — натуральный логарифм;
 X_1 — длительность заболевания диабетом (годы);
 X_2 — возраст больного (годы);
 X_3 — площадь невального ободка (мм²)
· — знак умножения.

На основании модели была рассчитана вероятность развития ДРП у всех больных. По вычисленным значениям вероятности построена характеристическая ROC-кривая, площадь под которой составила 0,82 ($p = 0,0001$), что является достаточно высокой характеристикой для диагностического теста (рис. 1). Оптимальная точка разделения составила 0,41, т. е. если вычисленная величина превышает это значение, диагностический тест считается положительным в отношении наличия ДРП. При этом значении чувствительность и специфичность диагностического теста составляют соответственно 78,3% и 77,6%.

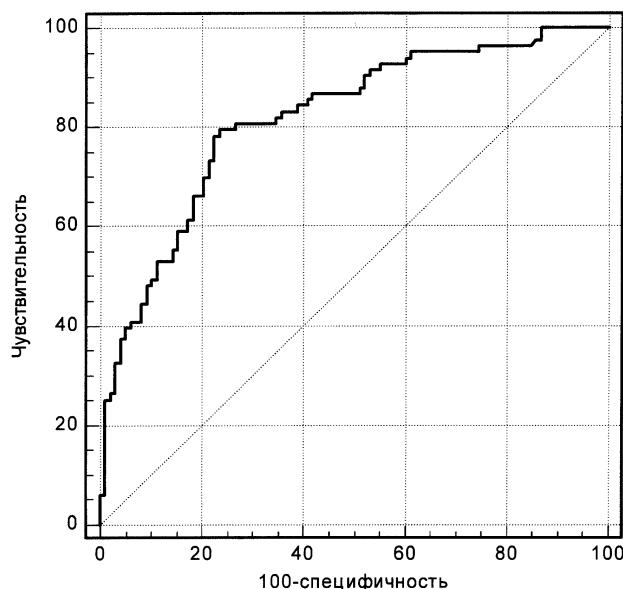


Рис. 1. Характеристическая кривая соотношения чувствительности и специфичности диагностического теста (ROC = 0,82).

Примеры использования модели прогноза для пациентов А и Б представлены в таблице 3. Первые три строки — исходные данные трех факторов, а в четвертой строке — расчетная вероятность ДРП р.

Для случая А:

$$\text{Ln(odds)} = -0.03611765 + 0.08591317 \cdot 35 + 0.05010244 \cdot 52 - 1.98023 \cdot 1,28 = 3,04$$

$$\text{Exp(odds)} = 20.0$$

$$p = \text{odds}/(\text{odds}+1) = 0.95$$

Таким образом, расчетная вероятность ДРП у больного А (возраст 52 года, длительность забо-

левания СД 35 лет, площадь неврального ободка по данным HRT составляет 1,28) очень высокая и составляет 0,95. Клинически у этого больного поставлен диагноз ДРП. У больного Б. (возраст 18 лет, длительность заболевания СД 5 лет, площадь неврального ободка по данным HRT составляет 1,61), вероятность низкая и равна 0,13. Клинически у этого больного не выявлено признаков ДДР.

Таблица 3

Результаты оценки наличия НДРП у больных А и Б по данным логистической регрессии

Исходные данные и результат регрессионного анализа	Пациенты	
	А	Б
Стаж	35	5
Возраст	52	18
Площадь невральное ободка	1,28	1,61
Ln(odds)	3,04	-1,89
Exp(odds)	20,9	0,15
Вероятность НДРП (p)	0,95	0,13
Наблюдаемое клиническое состояние	Наличие НДРП	Отсутствие НДРП

Проведение HRT исследования у больных СД I типа дало возможность определить направленность ранних морфометрических изменений состояния сетчатки, которые в комплексе с анамнестическими признаками позволили разработать тест для раннего выявления признаков диабетической ретинопатии. Возможность ранней диагностики доклинических проявлений ретинопатии может способствовать проведению более ранних профилактических осложнений СД (пролиферативная ДРП, макулярный отек, частичная атрофия зрительного нерва и др.).

Заключение. Таким образом, разработана математическая модель, основанная на данных анамнеза, характере течения диабета и морфометрических показателях перипапиллярных нервных волокон,

позволяющая оценить вероятность развития ДРП у больных СД I типа.

В результате проведения ROC анализа было установлено, что чувствительность разработанной нами модели равна 78,3%, а специфичность — 77,6%. Если рассчитанное с использованием модели значение «р» превышает 0,41, то у больного может быть диагностирована предклиническая стадия ДРП с вероятностью 78,3%.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Балашевич Л. И.** Глазные проявления диабета. — Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2004. — С. 19-20.
2. **Янковой А. Г.** Многомерный анализ в системе STATISTICA. — Одесса, 2001. — С. 107.
3. **Реброва О. Ю.** Статистический анализ медицинских данных. Медиа Сфера, Москва, 2002. — С. 305.
4. **Вильгельм Хаппе.** Офтальмология. Справочник практического врача. — М.: МЕДпресс-информа, 2005. — С. 169.
5. Diabetic Control and Complications Research Group: Diabetic control and complication trial // Diabetes Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 427-435.
6. **Сидорова М. В.** Діабетична ретинопатія. Патогенез, клініка, лікування. — К.: СМП «Аверс», 2006. — С. 48-49.
7. **Anne Kurtenbach, Hana Langrova and Eberhart Zrenner.** Multifocal Oscillatory Potentials in Type I Diabetes without Retinopathy // Ophthalmology and Visual Science. — 2000. — Vol. 41. — P. 3234-3241.
8. **Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.** Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — Москва: Медиа Сфера, 1998. — С. 264-266.
9. **Дрожжина Г. І.** Спадкові дистрофії строми рогівки (патогенез, клініка, діагностика, лікування): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.18. — Одеса, 2005. — 40 с.

Поступила 6.08.2009.

Рецензент д-р мед. наук А. А. Путиенко

ESTIMATION OF PROBABILITY OF DEVELOPMENT OF DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE I

Pasechnikova N. V., Naumenko V. A., Dragomiretskaya E. I., Kryzhova N. N.

Odessa, Ukraine

There was made an estimation of risk factors of DRP development and creation on their basis the probability model of the prognosis of DRP development in the patients with diabetes mellitus type I. The study comprised 101 patients (35 men and 66 women) suffering from diabetes mellitus type I. Examination was conducted by Heidelberg Retina Tomograph (HRT). The following indices were evaluated: the area of the neural rim (rim area); the volume of the neural rim (rim volume); the average thickness of the layer of the nerve fibers in the peripapillary retina (Mean RNFL thickness); the cross-sectional area of the nerve fibers on the disk edge (RNFL Cross Sectional Area). To assess quantitatively the risk factors of DRP development there was used the method of logistic regression. Conducting of HRT of the study in patients with DM type I allowed to determine the direction of the early morphometric changes of the retina state, with in the complex with the anamnestic signs allowed to develop the test for early detection of signs of diabetic retinopathy.

