

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ПРЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ СТАДИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПО ДАННЫМ ВИТРЕАЛЬНОЙ ФЛЮОРОМЕТРИИ

Н. Н. Кушнир

Коммунальное учреждение

«Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница»

Проведено ретроспективний аналіз змін офтальмоскопічної картини та стану гематоретинального бар'єра (ГРБ) за даними вітреальної флюорометрії (ВФМ) у 42 пацієнтів з тяжкою непроліферативною діабетичною ретинопатією (ДРП) протягом 6 місяців. Визначені порогові значення вітреальної флюоресценції (ВФ), які відповідають тяжкому ступеню порушення ГРБ та мають високу чутливість і специфічність при оцінці вірогідності прогресування діабетичної ретинопатії. За допомогою дискримінантного аналізу розроблена модель прогнозу прогресування діабетичної ретинопатії, яка враховує два значення ВФ на 5 та на 30 хвилинах після введення флюоресцеїна. Ефективність моделі складає 88 % вірного прогнозу. Тяжкий ступень порушення ГРБ може бути визнаним ранньою ознакою препроліферативної ДРП, яка за допомогою ВФМ виявляється за півроку до появи клінічних ознак препроліферативної стадії.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, препролиферативная стадия, гематоретинальный барьер, витреальная флюорометрия.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, препроліферативна стадія, гематоретинальний бар'єр, вітреальна флюорометрія.

Введение. Клинические исследования, проведенные за последние 30 лет, показали, что своевременное лечение диабетической ретинопатии (ДРП) снижает риск слепоты и значительного снижения зрения более чем на 90 % [1].

Широкомасштабные рандомизированные исследования Diabetic Retinopathy Study (DRS) и Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) доказали, что панретиальная лазерная коагуляция (ЛК) является единственным эффективным методом лечения ДРП [2–5].

В настоящее время показанием к проведению панретиальной ЛК является наличие препролиферативной или начальной пролиферативной стадии ДРП. Эффективность лазерного лечения в препролиферативной стадии ДРП составляет 80–90 %, а в пролиферативной стадии снижается до 50 % [1,6,7,8].

Так как эффективность лазерного лечения зависит от своевременности его проведения, обоснование ранних показаний к проведению панретиальной ЛК является актуальным.

В ранее проведенных исследованиях нами были выделены и описаны три степени тяжести нарушения функции ГРБ по данным витреальной флюорометрии (ВФМ) — легкая, средняя и тяжелая. Тяжелая степень нарушения ГРБ не выявляется при начальных проявлениях ДРП. Но при непролиферативной стадии ДРП тяжелой степени в 34 % случаев, а у больных с пролиферативной ДРП в 80 % случаев определяется тяжелая степень нарушения ГРБ [9,10].

Так как нарушение гематоретинального барьера (ГРБ) является одним из основных патогенетических проявлений ДРП, актуальным является выявление критического состояния ГРБ, при котором появляется риск развития препролиферативной ДРП.

Цель. Повысить эффективность лечения ДРП на основании выявления признаков прогрессирования ДРП по состоянию ГРБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Под наблюдением в течение 6 месяцев находились 42 пациента (42 глаза), страдающие СД II типа в стадии компенсации.

Проведен ретроспективный анализ изменения клинической картины по данным офтальмоскопии и состояния ГРБ по данным ВФМ.

У всех пациентов при первичном обследовании выявлена непролиферативная стадия ДРП тяжелой степени в соответствии с классификацией, принятой на XII съезде офтальмологов Украины.

Флюорометрические исследования проведены с использованием Fluorotron (TM) Master (Coherent). Уровень витреальной флюоресценции (ВФ) определялся в 3 мм от сетчатки через 5 и 30 минут после в/в введения флюоресцеина (14 мг/кг массы тела).

Статистический анализ включал сравнение средних значений по критерию Стьюдента. Средние значения представлены со значением среднеквадратического отклонения. Использовался также анализ характеристических кривых (ROC) с расчетом чувствительности и специфичности для оптимальных точек разделения, а также рассчитывался основной показатель, характеризующий как чувствитель-

ность, так и специфичность — отношение правдоподобия (+LR). Расчеты проведены с использованием программы MedCalc 9.0 (Demo). Математическая модель прогноза с учетом двух показателей ВФ разработана путем дискриминантного анализа (метод расчета дискриминирующих функций Фишера) с использованием программы Statistica 9 [11, 12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. При первичном обследовании 42 больных у 7 пациентов выявлена легкая степень нарушения ГРБ, у 23 — средняя, у 12 — тяжелая.

При повторном обследовании через 6 месяцев среди 12 пациентов с тяжелой степенью нарушения ГРБ при первом исследовании, в 9 случаях (75 %) выявлена препролиферативная стадия ДРП.

Для проведения анализа пациенты распределены в две группы, сопоставимые по возрасту, полу и длительности СД:

Первая группа — 9 пациентов (9 глаз), у которых в течение 6 месяцев развилась препролиферативная стадия ДРП. Мужчин 3 (33 %), женщин 6 (67 %). Средний возраст больных составил (64±7) лет (от 57 до 77 лет). Длительность СД (8,7±4) года (от 3 до 14 лет).

Вторая группа — 33 пациента (33 глаза) без признаков препролиферативной стадии ДРП через 6 месяцев. Мужчин 15 (46 %), женщин 24 (54 %). Средний возраст больных составил (65±8) лет (от 52 до 85 лет). Длительность СД (8,1±4) года (от 2 до 15 лет).

В таблице 1 представлены различия средних значений уровня ВФ между группами. Как следует из представленных данных, отмечается высокий уровень различия средних значений между группами наблюдения, по показателю ВФ как на 5-й минуте, так и на 30-й минуте. Так, уровень ВФ на 5-й минуте (1,80±0,11) нг/мл, а на 30-й минуте 10,30±0,66 соответствуют тяжелой степени нарушения ГРБ, которая определена у всех больных этой группы (табл.1).

Таблица 1

Средние значения витреальной флюоресценции в группах наблюдения

Группа наблюдения	Кол-во случаев	Уровень витреальной флюоресценции нг/мл (M ± SD)	
		5 минута	30 минута
1	9	1,80±0,11	10,30±0,66
2	33	1,45±0,17	8,79±1,21
p		0,0001	0,0001

Выявленные различия в исходном состоянии ГРБ позволили использовать показатели ВФ для создания прогностического теста оценки вероятности развития препролиферативной ДРП, пользуясь для этого методом анализа характеристических кривых (ROC).

В первой группе наблюдения через 6 месяцев после первого исследования в 89 % случаев исхо-

дный уровень ВФ на 5-й минуте был выше значения 1,59 нг/мл (чувствительность теста). Среди больных второй группы в 85 % случаев значения ВФ на 5-й минуте были ≤ 1,59 нг/мл (специфичность теста) (рис.1, табл.2).

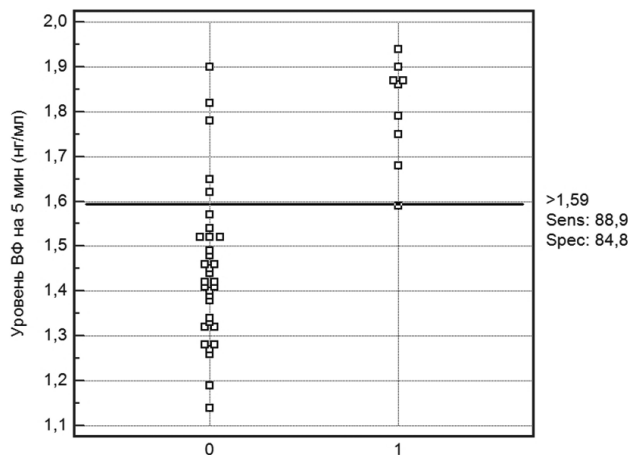


Рис. 1. Уровень ВФ на 5-й мин у каждого больного без прогрессирования ДРП (0) и с прогрессированием ДРП (1).

Аналогичная картина наблюдалась и для значений ВФ на 30-й минуте. В первой группе в 67 % случаев исходный уровень ВФ на 30-й минуте был выше значения 10,56 нг/мл. Среди больных второй группы в 94 % случаев значения ВФ на 30-й минуте были ≤ 10,56 нг/мл (рис.2, табл.2).

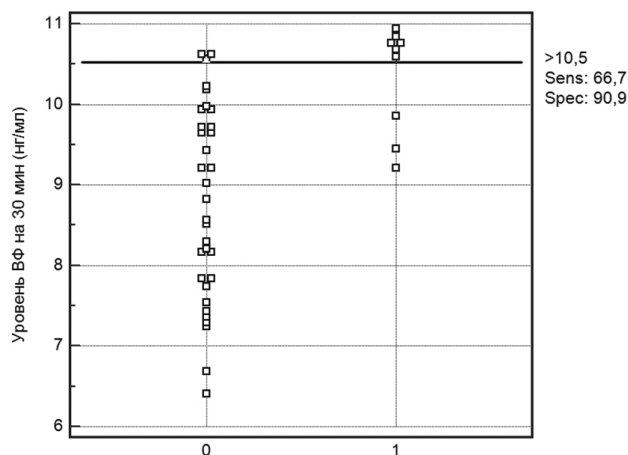


Рис. 2. Уровень ВФ на 30-й мин у каждого больного без прогрессирования ДРП (0) и с прогрессированием ДРП (1).

Таблица 2

Оптимальные значения положительного теста для прогноза вероятности развития препролиферативной диабетической ретинопатии

Время исследования	Оптимальные значения ВФ (нг/мл)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	+LR
5 мин	>1,59	88,89	84,85	5,87
30 мин	>10,56	66,67	93,94	11,00

LR (likelihood ratio) — отношение правдоподобия.

Высокое значение площади под характеристическими кривыми, построенными по значению чувствительности и специфичности при каждом значении ВФ на 5-й и 30-й минутах — ROC=0,94 (p=0,0001) и ROC=0,88 (p=0,0001) соответственно, свидетельствует о том, что показатели ВФМ обладают достаточной прогностической способностью и могут быть использованы при прогнозировании развития препролиферативной ДРП. Их сравнительная оценка в возможности прогноза представлена на рис.3.

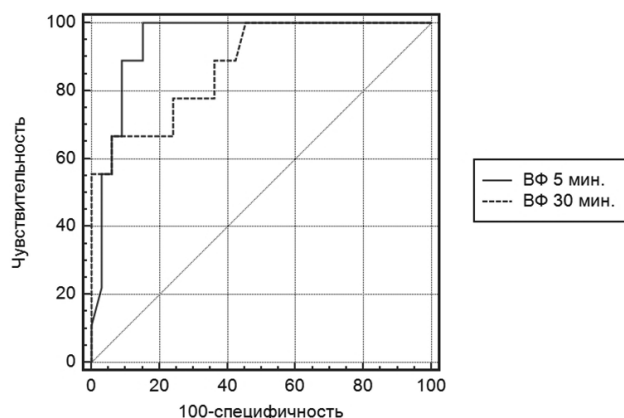


Рис. 3. Характеристические кривые для прогнозирования развития препролиферативной ДР по данным ВФ на 5-й и 30-й минутах.

Для применения обоих показателей ВФ при дифференциальной диагностике двух состояний — вероятность развития препролиферативных изменений отсутствует или имеется, был использован дискриминантный анализ. В результате были получены коэффициенты для расчета дискриминирующих функций Фишера F_1 и F_2 . После расчета этих двух значений, диагностическое решение принимается в пользу того состояния, для которого значение F выше (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициенты для расчета дискриминирующих функций Фишера

	Коэффициенты для стабильного состояния (F_1)	Коэффициенты для прогрессирувания (F_2)
Для ВФ на 5-й минуте	44,7072	57,1082
Для ВФ на 30-й минуте	4,7833	5,4091
Константа	-53,6180	-81,0763

Умножая представленные в табл.3. коэффициенты на соответствующие значения уровня ВФ, рассчитывают значение дискриминирующих функций Фишера:

$$F_1 \text{ (нет риска прогрессирувания)} = -53,6180 + 44,7072 * \text{ВФ}_5 + 4,7833 * \text{ВФ}_{30}$$

$$F_2 \text{ (есть риск прогрессирувания)} = -81,9763 + 57,1082 * \text{ВФ}_{5\text{мин}} + 5,4091 * \text{ВФ}_{30}$$

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

Пример 1.

$$F_1 \text{ (нет риска прогрессирувания)} = -53,6180 + 44,7072 * 1,48 + 4,7833 * 10,18 = 61,2$$

$$F_2 \text{ (есть риск прогрессирувания)} = -81,9763 + 57,1082 * 1,48 + 5,4091 * 10,18 = 57,6$$

Поскольку $F_1 > F_2$, то у этого пациента нет риска прогрессирувания в течение 6 месяцев.

Пример 2.

$$F_1 \text{ (нет риска прогрессирувания)} = -53,6180 + 44,7072 * 1,87 + 4,7833 * 10,59 = 80,6$$

$$F_2 \text{ (есть риск прогрессирувания)} = -81,9763 + 57,1082 * 1,87 + 5,4091 * 10,59 = 82,1$$

Поскольку в данном примере $F_2 > F_1$, то у этого пациента прогнозируется развитие препролиферативных изменений в течение 6 месяцев.

Из 33 пациентов второй группы (без признаков препролиферативной ДРП) у 30 больных через 6 месяцев наблюдения, с помощью математической модели также прогнозировалось стабильное состояние. Таким образом, точность прогноза в этой группе пациентов составила 90,9 %. У больных первой группы (с прогрессируванием ДРП до препролиферативной стадии) точность прогноза составила 77,8 %. Общая эффективность разработанной модели составила 88,1 % верного прогноза (табл.4).

Таблица 4

Эффективность модели прогнозирования развития препролиферативной диабетической ретинопатии

Группы наблюдения	Процент корректного прогноза	Прогнозируется стабильное состояние	Прогнозируется развитие препролиферативной ДРП	Всего
1	77,8	2	7	9
2	90,9	30	3	33
Всего	88,1	32	10	42

Таким образом, разработанный на основании исследования уровня ВФ тяжелой степени метод прогнозирования развития препролиферативной стадии ДРП у больных с непролиферативной стадией ДРП, позволил выделить группу пациентов с риском прогрессирувания ретинопатии в течение 6 месяцев. Так как у всех этих пациентов состояние ГРБ в начале наблюдения соответствовало тяжелой степени нарушения по разработанной нами классификации, это состояние ретинального барьера можно считать ранним признаком препролиферативной стадии ДРП, выявление которого возможно с помощью ВФМ за 6 месяцев до появления клинических признаков препролиферативной стадии.

ВЫВОДЫ

1. Выявление тяжелой степени нарушения ГРБ у больных с непролиферативной стадией ДРП тяжелой степени свидетельствует о высоком риске

развития препролиферативной стадии ДРП в течение 6 месяцев.

2. С помощью ROC-анализа на основании определения пороговых значений витреальной флюоресценции при тяжелой степени нарушения ГРБ, разработан прогностический тест, обладающий высокими значениями как чувствительности, так и специфичности при оценке вероятности прогрессирования непролиферативной стадии ДРП.

При значении витреальной флюоресценции на 5-й минуте выше 1,59 нг/мл тест обладает чувствительностью 89 % и специфичностью 85 % (ROC=0,94; p=0,0001). При значении витреальной флюоресценции на 30-й минуте выше 10,56 нг/мл тест обладает чувствительностью 67 % и специфичностью 94 % (ROC=0,88; p=0,0001).

3. Эффективность модели прогнозирования развития препролиферативной стадии ДРП у больных непролиферативной стадией ДРП тяжелой степени, разработанная с помощью дискриминантного анализа и учитывающая два значения уровня ВФ на 5-ой и 30-ой минутах, составляет 88 % верного прогноза.

4. Выявление тяжелой степени нарушения ГРБ может быть показанием к более тщательной коррекции метаболического контроля и проведению панретинальной лазерной коагуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Diabetic eye disease/Prevention of blindness from diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation // Geneva, Switzerland: World Health Organization. — 2006. — In: WHO.int/blindness/publications/en.
2. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical applications of diabetic retinopathy study (DRS) findings, DRS report number 8 // Ophthalmology. — 1981. — Vol. 88. — P. 583–600.
3. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic retinopathy study report number 14 // Int. Ophthalmol. Clin. — 1987. — Vol. 27. — P. 239–253.
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 3. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy // Int. Ophthalmol. Clin. — 1987. — Vol. 27. — P. 254–264.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98, № 5. — P. 766–785.
6. Aiello L. M. Diagnosis, management, and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema / L. M. Aiello // Principles and practice of ophthalmology / Eds D. M. Albert, F. A. Jakobiec. — Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1994. — Vol. 2. — P. 747–760.
7. Dolf B. H. Retinopathy risk factor after laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy / V. H. Dolf, G. Blankenship // Ophthalmology. — 1984. — Vol. 91. — P. 1453–1457.
8. Пасечникова Н. В. Лазерное лечение при патологии глазного дна : [монография] / Н. В. Пасечникова. — Киев : Наукова думка, 2007. — 207 с.
9. Пасечникова Н. В., Науменко В. А., Кушнир Н. Н. Определение степени нарушения гематоретинального барьера при диабетической ретинопатии по данным витреальной флюорометрии / Н. В. Пасечникова, В. А. Науменко, Н. Н. Кушнир // Офтальмол. журн. — 2009. — № 3. — С. 41–45.
10. Пат. UA 38350, Україна, А61В3/00. Спосіб діагностики порушення гематоретинального бар'єра при діабетичній ретинопатії / Науменко В. О., Король А. Р., Зборовська О. В., Кушнір Н. М., Яковенко Т. О. — Бюл. № 1. — 2009.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. — М. : Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
12. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины : [монография] / Р. Флетчер, С., Флетчер, Э. Вагнер. — Москва : Медиа Сфера, 1998. — 347 с.

Поступила 27.01.2011

Рецензент канд. мед. наук. Г. В. Левицкая

PROGNOSIS OF DEVELOPMENT OF THE PREPROLIFERATIVE STAGE OF DIABETIC RETINOPATHY ACCORDING TO THE DATA OF VITREAL FLYUOROMETRY

Kushnir N. N.

Dnepropetrovsk, Ukraine

There was made a retrospective analysis of changes in the ophthalmoscopic picture and state of hematorretinal barrier (HRB) according to the data of vitreal flyuorometry (VFM) in 42 patients with severe nonproliferative diabetic retinopathy (DRP) in the period of 6 months. There were determined the threshold values of the vitreal fluorescence (VF), which correspond to the severe degree of disturbance of HRB and possess high sensitivity and specificity during the estimation of the probability of diabetic retinopathy progression. By using a discriminant analysis the prognostication model of the progression of diabetic retinopathy is developed, which takes into consideration two values of the VF level on the 5th and 30th minute after the introduction of fluorescein. The effectiveness of the model is 88 % of the correct prognosis. The severe degree of disturbance of HRB can be considered the early sign of preproliferative DRP, which is revealed with the aid of VFM half a year before the development of clinical signs of the preproliferative stage.