

Summary

Krasnoyaruzhskiy A.G. Principles of differential diagnostics of new formations of mediastinum for patients with the compression syndrome of mediastinum.

Results over of analysis of data of inspection are in-process brought 258 patients with new formations of mediastinum (NFM), attended with the compression syndrome of mediastinum (KSM), being on treatment in the clinic of Institute from 1992 to 2007. Middle age of patients made $41,2 \pm 17,1$ years (range 15-79 years) with practically 2-multiple predominance of women (164 women and 94 men). A lymphadenoma was the most widespread histological type of tumours of mediastinum - 37%, new formations of thymus made - 29%, and cysts of mediastinum - 16%. For 55 patients (21%), a disease flowed, for them cysts or mezenhymal NFM of insignificant sizes were diagnosed. We appraised the indexes of different functional methods of diagnostics. The presence of stable association of signs and symptoms allowed to define basic principles of differential diagnostics of NFM for patients with CSM.

Key words: new formations of mediastinum, differential diagnostics, compression syndrome of mediastinum.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.М. Вовк

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64-07

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

В.А. Науменко

*ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии
им. В.П.Филатова АМН Украины" (Одесса)*

Введение

В Украине, как и в других странах мира, показатели заболеваемости сахарным диабетом (СД) ежегодно увеличиваются. На начало 2005 года в Украине было зарегистрировано 969269 больных СД. Но реальное количество больных в два-три раза выше за счет невыявленных случаев и скрытых форм СД. По прогнозам ВОЗ в 2030 году в Украине будет 1642000 больных СД [2, 9]. Более 75 % пациентов, которые болеют СД свыше 20 лет имеют какую-либо форму диабетической ретинопатии (ДР). ДР является причиной слепоты в 4,8 % среди 37 млн слепых во всем мире. Согласно выводов экспертов ВОЗ ДР - лидирующая причина новой атаки слепоты во многих промышленных странах и является все более частой причиной потери зрения в остальных странах мира. При длительности СД более 30 лет - в более чем 12 % случаев развивается слепота. Так как, развитие ДР коррелирует с длительностью СД, с увеличением продолжительности жизни вероятность развития ДР и слепоты также увеличиваются [10].

Одним из основных методов диагностики ДРП является офтальмоскопия в условиях мидриаза. Ее информативность повышается при проведении биомикроофтальмоскопии с использованием фундус-линз. При выявлении СД обследование глазного дна должно проводиться высококвалифицированными специалистами [1, 3, 6, 8]. В соответствии с протоколом ETDRS "золотым стандартом" диагностики ДРП является оценка цветных фотографий глазного дна в семи стандартных полях. Но фотографи-

ческая градация ДРП имеет больше уровней, чем может быть необходимо для клинического наблюдения, а специальная детализация требует сравнения со стандартными фотографиями, что усложняет использование ее в клинической практике [4-6].

Поскольку эффективность лечения диабетической ретинопатии в первую очередь зависит от своевременности ее выявления мы провели исследования морфометрических показателей перипапиллярных нервных волокон, состояния гематоретинального барьера и уровней некоторых про- и противовоспалительных цитокинов с целью выявления ранних предикторов развития ДРП.

Цель работы - повысить эффективность ранней диагностики непролиферативной диабетической ретинопатии путем создания системы интегральной оценки комплекса диагностических признаков, выявленных у больного сахарным диабетом.

Материалы и методы исследования

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 изучения возможности использования ВФ в ранней диагностике начальной стадии непролиферативной ДРП исследованы 10 добровольцев (7 мужчин и 3 женщины), без признаков глазных заболеваний, - 1 группа (контрольная), и 15 больных СД (4 мужчин и 11 женщин) с начальной непролиферативной ДРП - 2 группа (основная). Возраст больных СД в среднем составил 64 ± 7 года, возраст в контрольной группе - 52 ± 4 года.

Проведено исследование крови 27 больных сахарным диабетом и 10 здоровых реципиентов и выявлено содержание провоспалительных интерлейкинов 1 β и 6, а также противовоспалительных интерлейкинов 4 и 10. Среди больных сахарным

диабетом у 18 больных диагностирован I тип СД, а у 9 больных - II тип СД, женщины составили 54%, а мужчины - 46%. Все больные сахарным диабетом были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 13 больных СД, у которых отсутствовали признаки диабетической ретинопатии. Во вторую группу вошли 14 больных СД с начальной непролиферативной ДРП. Контрольную группу составили 10 здоровых реципиентов.

Для создания интегральной оценки комплекса признаков связанных с ранней диагностикой НДРП у больных СД были использованы методы теории информации, позволяющие снизить неопределенность в принятии решения о наличии или отсутствии заболевания. Метод заключается в расчете диагностических коэффициентов, учитывающих вероятность наличия симптома при двух альтернативных состояниях.

$$D_k = \frac{10 \lg(P(A))}{P(B)}$$

где \lg - десятичный логарифм, $P(A)$ - вероятность признака при состоянии А, $P(B)$ - вероятность признака при состоянии В.

ДК положительные в случае преобладания вероятности состояния А и отрицательные в случае преобладания вероятности состояния В.

Процедура диагностики сводится к последовательному суммированию ДК, причем начиная с самого информативного признака. Информативность признаков определялась путем расчета информационной меры Кулльбака [11].

$$I = \frac{10 \lg P(A)}{P(B)(P(A) - P(B))}$$

Информативными считаются признаки при $I > 0,5$.

Полученные результаты и их обсуждения

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 сахарного диабета, рефракции. Проведенный анализ показал, что для оценки различий морфометрических показателей пе-

рипапиллярных нервных волокон, связанных непосредственно с развитием диабетической ретинопатии необходимо учитывать влияние возраста и стажа сахарного диабета.

Анализируя вероятность наличия и отсутствия непролиферативной диабетической ретинопатии 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 $1,43$ мм² и меньше ($OR=1,8$; $p=0,03$). Наличие у больного определенного сочетания этих признаков характеризуется различной вероятностью наличия непролиферативной диабетической ретинопатии. При сочетании всех трех признаков вероятность непролиферативной диабетической ретинопатии повышается до 84%, что может свидетельствовать о наличии непролиферативной ДРП у больного СД даже при отсутствии офтальмоскопических признаков.

При исследовании средних значений уровня витреальной флюоресценции у больных с непролиферативной ДРП и здоровых лиц мы получили высокий уровень различия, как по показателю витреальной флюоресценции на 5 так и на 30 минуте. Столь высокий уровень различий делает возможным использование уровня витреальной флюоресценции для ранней диагностики нарушения гематоретинального барьера при ДРП. У всех больных СД с начальными признаками непролиферативной ДРП значение уровня витреальной флюоресценции на 5 мин было выше, чем $0,8$ нг/мл, и почти у всех больных СД с начальными признаками непролиферативной ДРП значение уровня витреальной флюоресценции на 30 мин больше, чем $3,4$ нг/мл.

Анализ характеристических кривых построенных по значению чувствительности и специфичности при каждом значении ВФ на 5 и 30 минутах показал, что их площадь составляет $ROC=0,86$ ($p=0,0001$) и $ROC=0,96$ ($p=0,0001$) соответственно. Высокое значение площади под характеристическими кривыми свидетельствует о том, что показатели витреальной флюоресценции обладают высокой диагностической способностью.

Если значение витреальной флюоресценции на 5 минуте выше $0,8$, то вероятность наличия начальных проявлений непролиферативной ДРП составляет 100% (чувствительность теста), при значении меньше или равное $0,8$ вероятность отсутствия непролиферативной ДРП составляет 60% (специфичность теста). Показатель витреальной флюоресценции на 30 минуте обладает в точке разделения больше $3,4$ чувствительностью $86,7\%$ и, также высокой, специфичностью $90,0\%$.

Используя оба показателя витреальной флюоресценции, был разработан математический алгоритм дифференциальной диагностики двух состояний гематоретинального барьера: имеются или отсутствуют начальные изменения проницаемости гематоретинального барьера. Для этого был использован математический метод дискриминантного анализа. В результате проведенного анализа были получены коэффициенты для расчета дискриминирующих функций Фишера, используя которые для каждого пациента можно рассчитываются отсутствие и наличие нарушения гематоретинального барьера. Данная методика дает возможность установить наличие непролиферативной ДРП на ранних стадиях патологического процесса, до появления офтальмоскопической картины, характерной для непролиферативной ДРП на глазном дне.

При изучении возможности использования уровня цитокинов для ранней диагностики диабетической ретинопатии мы исследовали про- (ИЛ-1 β и ИЛ-6) и противовоспалительные (ИЛ-6 и ИЛ-10) интерлейкины. Мы нашли, что уровень цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-6 у больных сахарным диабетом как при наличии начальной степени непролиферативной ДРП, так и при ее отсутствии достоверно выше, чем у здоровых реципиентов. Однако не выявили статистически значимых различий уровня провоспалительного ИЛ-1 β , а также противовоспалительного ИЛ-10 у больных сахарным диабетом как при наличии непролиферативной ДРП, так и при ее отсутствии относительно здоровых лиц.

Так же мы не выявили статистически достоверных отличий в уровнях про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10) между группой больных сахарным диабе-

том без признаков непролиферативной ДРП и в группе больных СД с начальной непролиферативной ДРП не выявлено. Наиболее выраженные различия между этими группами отмечены для ИЛ-6. У половины больных с начальной непролиферативной ДРП значение ИЛ-6 выше 3,7 пг/мл, а в группе больных без ДРП в 76,9% случаев значения этого цитокина ниже указанного порога. Это дает возможность утверждать, что исследованные цитокины обладают низкой чувствительностью для диагностики начальных признаков непролиферативной ДРП и самостоятельного значения в ранней диагностике не имеют.

Для создания интегральной оценки комплекса признаков связанных с ранней диагностикой непролиферативной ДРП у больных СД были использованы методы теории информации, позволяющие снизить неопределенность в принятии решения о наличии или отсутствии заболевания.

Как было показано ранее, диагностическими критериями являются:

- Возраст старше 46 лет;
- Длительность заболевания СД более 7 лет;
- Морфометрический показатель зрительного нерва по данным НРТ, площадь невального ободка 1,43 мм² и меньше;
- Уровень ВФ на 5 минуте более 0,8 нг/мл;
- Уровень ВФ на 30 минуте более 3,4 нг/мл;
- Уровень интерлейкина ИЛ-6 более 3,7 пг/мл.

Метод заключается в расчете диагностических коэффициентов, учитывающих вероятность наличия симптома при двух альтернативных состояниях. Процедура диагностики сводится к последовательному суммированию диагностических коэффициентов, причем начиная с самого информативного признака. Информативность признаков определялась путем расчета информативной меры Кулльбака. Если информативная мера Кулльбака больше 0,5 признак расценивается как информативный и соответствующее значение диагностических коэффициентов суммируется.

В пользу наличия начальной непролиферативной ДРП свидетельствуют: возраст старше 46 лет, стаж СД более 7 лет, площадь невального ободка 1,43 мм² и меньше, ВФ на 5 мин

более 0,8 нг/мл, ВФ на 30 минуте более 3,4 нг/мл, а также повышение ИЛ-6 более 3,7 пг/мл.

В пользу отсутствия НДРП свидетельствуют: возраст менее 46 лет, стаж СД менее 7 лет, площадь невального ободка более 1,43 мм², ВФ на 5 мин менее 0,8 нг/мл, а на 30 минуте менее 3,4 нг/мл, а также ИЛ-6 менее 3,7 пг/мл.

Для каждого из приведенных диагностических критериев были рассчитаны положительные и отрицательные значения диагностических коэффициентов, как для наличия, так и для отсутствия начальной непролиферативной диабетической ретинопатии. Значения диагностических коэффициентов и их информативности по Кулльбаку представлены в таб.1.

Таблица 1
Значения диагностических коэффициентов (ДК) и их информативности по Кулльбаку (J)

Признаки	Значение признака	ДК	J
Возраст	>46 лет	1,6	0,4
	<=46 лет	-2,9	0,7
Стаж СД	>7 лет	3,3	1,2
	<=7 лет	-3,5	1,3
Площадь невального ободка	<=1,43	1,9	0,3
	>1,43	-0,9	0,1
ВФ на 5 минуте	>0,8	4,0	2,4
	<=0,8	-12,7	7,2
ВФ на 30 минуте	>3,4	9,4	7,2
	<=3,4	-8,3	6,4
Иммунологический показатель ИЛ-6	>3,7	3,4	0,9
	<=3,7	-1,9	0,5

Если информативная мера Кулльбака больше 0,5 признак расценивается как информативный и соответствующее значение диагностических коэффициентов суммируется. Выбор порогов задается необходимым уровнем ошибок α и β . Рассчитанный нами порог принятия решения для $\alpha=\beta=5\%$ (см. матер и методы) равен ± 13 . Если сумма диагностических коэффициентов превысила порог, принимается диагностическое решение. Т.е. если у конкретного больного сахар-

ным диабетом сумма диагностических коэффициентов каждого диагностического признака равна "+13" и более, то принимается решение о наличии у него начальной непролиферативной диабетической ретинопатии даже при отсутствии офтальмоскопической картины ДРП, а если "-13" - то это означает, что ретинопатия отсутствует.

Как видно из таблицы 1, наиболее информативными для ранней диагностики непролиферативной ДРП являются данные метода витреальной флюорометрии: самая высокая информативность по Кульбаку ($J=7,2$); а также стаж сахарного диабета ($J=3,3$), и в меньшей степени уровень ИЛ-6 ($J=0,9$).

Выводы

1. Показана диагностическая значимость морфометрии перипапиллярных нервных волокон, витреальной флюорометрии и уровня про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10) в ранней диагностике начальной непролиферативной диабетической ретинопатии.

2. Создана интегральная система оценки комплекса признаков для ранней диагностики непролиферативной ДРП с учетом возраста, стажа СД, площади неврального ободка, уровня витреальной флюоресценции, и уровня интерлейкина ИЛ-6. Рассчитаны положительные и отрицательные значения диагностических коэффициентов, как для наличия, так и для отсутствия начальной непролиферативной диабетической ретинопатии для каждого из приведенных диагностических критериев. Рассчитанный нами порог принятия решения для $\alpha=\beta=5\%$ равен ± 13 .

3. Наиболее информативными для ранней диагностики непролиферативной ДРП являются данные метода витреальной флюорометрии ($J=7,2$), а также стаж сахарного диабета ($J=3,3$).

Литература

1. Современный подход к лечению пролиферативной диабетической ретинопатии / С. В. Сдобникова, Н. К. Мазурина, Г. Е. Столяренко [и др.] // *Русский медицинский журнал*. - 2002. - Т.3, № 3. - С. 15-18.

2. Тронько М. Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні / М. Д., Тронько, А. Д. Чернобров // *Здоров'я України*. - 2005. - № 18 (127). - С.15.

3. Bresnick G. H. A screening approach to the surveillance of patients with diabetes for the presence of vision-threatening retinopathy / G. H. Bresnick, D. B. Mukamel, J. C. Dickinson // *Ophthalmology*. - 2000. - Vol.107. - № 12. - P.19-24.

4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 5. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography // *Ophthalmology*. - 1989. - Vol.96. - № 6. - P.746-751.

5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 10. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs - an extension of the modified Airlie House classification // *Ophthalmology*. - 1991. - Vol.98. - № 5. - P.786-806.

6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 12. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy // *Ophthalmology*. - 1991. - Vol.98. - № 5. - P.823-833.

7. Fong D. S. Understanding the value of diabetic retinopathy screening / D. S. Fong, J. Gottlieb, F. L. Ferris III [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* - 2001. - Vol.119. - P.758-760.

8. Moss S. E. Factors associated with having eye examinations in person with diabetes / S. E. Moss, R. Klein, B. E. Klein // *Arch. of Family Med.* - 1995. - Vol.4. - P.529-534.

9. World Health Organization. Country and regional data. Prevalence of diabetes in the WHO European Region // *WHO. int / diabetes / facts / world_figures / en*.

10. 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.

Резюме

Науменко В.А. Системный подход к ранней диагностике диабетической ретинопатии.

Исследовались данные морфометрии перипапиллярных нервных, изучены данные витреальной флюорометрии, проведено исследование в крови интерлейкинов 1 β , 4, 6 и 10 у пациентов с сахарным диабетом. Создана интегральная система оценки комплекса признаков для ранней диагностики непролиферативной ДРП с учетом возраста, стажа СД, площади неврального ободка, уровня витреальной флюоресценции, и уровня интерлейкина ИЛ-6.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, витреальная флюоресценция.

Резюме

Науменко В.А. Системний підхід до ранньої діагностики діабетичної ретинопатії.

Для виконання роботи використані дані морфометрії перипапиллярних нервових волокон, вивчені дані витреальної флюорометрії у 10 волонтерів без ознак очних захворювань, і у 15 хворих на ЦД з початковою непроліферативною ДРП; проведено дослідження крові 27 хворих на ЦД та 10 здорових і виявлено вміст інтерлейкінів 1 β , 4, 6 і 10. Створена інтегральна система оцінки комплексу ознак для ранньої діагностики непроліферативною ДРП з урахуванням віку, стажу ЦД, площі неврального обідка ДЗН, рівня витреальної флюоресценції, і рівня інтерлейкіну ІЛ-6.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, витреальна флюорометрія.

Summary

Naumenko V.A. The systems approach to early diagnosis of diabetic retinopathy.

For performance data were used morphometry peripapillary nerve fiber layer, studied data of vitreous fluorometry in 10 volunteers without signs of eye disease and in 15 diabetic patients with early NDRP; studied blood of 27 patients with DM and 10 healthy recipients and found the content of interleukin 1 β , 4, 6 and 10. An integrated evaluation system of the complex characteristics for early diagnosis of nonproliferative DRP according to age, seniority DM neural rim area, the level of vitreous fluorescence, and levels of interleukin IL-6. Calculated the positive and negative values of diagnostic factors, as for availability, and for lack of primary nonproliferative diabetic retinopathy.

Key words: diabetic retinopathy, vitreous fluorometry.

Рецензент: д.мед.н., проф. А.М.Петруня

КАТАРАКТА КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К.П. Павлюченко, В.О. Пенчук, С.Ю. Могилевский
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького

По современным данным ВОЗ в мире насчитывается 161 млн. человек с выраженными зрительными нарушениями, в том числе 37 млн. слепых и 124 млн. слабовидящих [4]. Существует мнение, что свыше 70 % случаев слепоты могут быть предотвращены или излечены [19]. Глаукома - одна из тяжелых форм глазных заболеваний, занимающая второе место среди причин неизлечимой слепоты и слабовидения в мире (Г.Д. Жабоедов, 2008; Н.А. Quigley, 2006). Согласно данным I. Goldberg количество больных глаукомой на земном шаре составляет 105 млн., из них слепых на оба глаза - 9,1 млн. Первичная открытоугольная глаукома занимает второе место в мире по причинам слепоты и является необратимой в 14-20 % случаев [10], особенно в возрастной группе старше 40 лет [17].

Распространенность глаукомы среди взрослого населения Украины выросла до 15,9 %. Среди основных причин первичной инвалидности больных по зрению в Украине глаукома занимает третье место, доля ее достигает 15,9 % [30]. Анализ динамических показателей по отдельным нозологическим формам за последнее десятилетие свидетельствуют о росте инвалидности вследствие глаукомы до 19,2 % среди трудоспособного населения. Анализ выявленной и диспансеризированной глаукомы по стадиям заболевания показал, что доля начальной стадии остается низкой, в среднем - 45,3 % [5].

Многочисленные исследования, посвященные проблеме первичной глаукомы, касаются в основном открытоугольной формы заболевания, которая встречается в 70 - 90,6 % случаев патоло-