

**МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА ОТДАЛЁННОГО КЛИНИКО-
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА
ЭМУЛЬСИФИКАЦИИ ОСЛОЖНЁННЫХ КАТАРАКТ
У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА**

К.В. Мартопляс, М.П. Кульбіда, В.В. Мирненко
*ГУ "Інститут глазних хвороб та тканичної терапії
ім. В.П.Філатова НАМН України" (Одеса)*

Вступлення

Диабетическая ретинопатия является одним из самых тяжелых осложнений сахарного диабета, часто приводящим к инвалидизации больных.

Учитывая тот факт, что показатель обращаемости пациентов с диабетической ретинопатией за офтальмологической помощью с 2001 г. вырос в 1,4 раза и составил в 2010 г. 11,7 тыс. обращений, а показатель пролеченных больных в стационарах Украины за этот же период вырос в 1,6 раза, проблема реабилитации этого контингента приобретает важную медико-социальную проблему современной офтальмологии [2].

Существенными факторами риска развития отёка макулярной области сетчатки и прогрессирования диабетической ретинопатии после экстракции катаракты с имплантацией интраокулярных линз, считаются плохой контроль со стороны пациентов за течением общего заболевания и высокий уровень глюкозы крови [9, 11].

Первые работы посвященные анализу прогрессирования диабетической ретинопатии после экстракции катаракты относятся к началу 90-х годов XX столетия. Так, по данным Pollack A. с соавт. (1992) наблюдал развитие макулярного отёка у 50% оперированных больных в первые 6 недель после операции, который сохранялся на протяжении 1 года наблюдения у 28% пациентов [10]. Benson W. E. (1993) с соавт., за этот же период наблюдения, произведя 109 экстракапсуляр-

ных экстракций катаракты с имплантацией интраокулярных линз наблюдал макулярный отёк и ишемию макулярной области сетчатки у 70% оперированных больных, неоваскуляризацию радужки у 76% [6]. Farrell V. в 2009 году выполнив 70 ультразвуковых факоэмульсификаций констатировал развитие макулярного отёка у 20% - 40% оперированных [8]. До настоящего времени не решён вопрос о целесообразности и выборе тактики хирургического лечения осложнённой катаракты у больных сахарным диабетом II типа, а также нет единого мнения о влиянии ультразвуковой факоэмульсификации на толщину сетчатки макулярной области у данной группы пациентов. Поэтому внедрение новых методов экстракции катаракты у пациентов сахарным диабетом по нашему мнению имеет важное значение для достижения стабильного морфофункционального результата.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 64 пациента (64 глаза) с диагнозом диабетическая ретинопатия, осложнённая катарактой. Непролиферативная стадия диабетической ретинопатии была диагностирована у 38 больных (59,4%), а пропролиферативная у 26 больных (40,6%). Все больные по заключению эндокринолога были оперированы на фоне компенсации или субкомпенсации заболевания. Средний возраст пациентов составил от 22 до 77 лет ($M = 57,5 \pm SD 13,4$), средний стаж диабета колебался от 2 до 27 лет ($M = 11,6 \pm SD 6,5$) лет. На 46 глазах была катаракта со II степенью плотности ядра по Bifarro [7], а на 18 глазах - с III степенью плотности ядра. В исследование не входили глаза, ранее подвергшиеся оперативному вмешательству, с исходным утолщением сетчатки в макулярной зоне и в случае осложненного течения операции. Большая часть пациентов для коррекции углеводного обмена применяли пероральные сахароснижающие препараты - 50 (76,9%), на инсулинотерапии находились - 11 (16,9%) человек, 4 пациента (6,2%) компенсировали уровень глюкозы крови с помощью диеты. Для оценки компенсации сахарного диабета исследовался уровень глюкозы в периферической крови по стандартизованному глюкозо - ферментному анализу, а для оценки риска развития возможных осложнений уровень гликозилированного гемоглобина HbA1c [3]. Всем пациентам до операции прово-

дили визометрию, периметрию, пневмотонометрию, автокераторефрактометрию, биомикроскопию, различные виды офтальмоскопии, ультразвуковое А/В сканирование, ОКТ сетчатой оболочки, флуоресцентную ангиографию по общепринятой методике.

В зависимости от метода хирургического лечения катаракты, больные были поделены на две группы.

В I группу вошли ($n=41$) больные, оперированные на факоэмульсификаторе "Infinity Vision System" фирмы "Alcon Inc.", а II группы ($n=23$) - по методике гидромониторной эмульсификации "AquaLase" на этом же приборе.

Все операции проходили без осложнений, во всех случаях были имплантированы гибкие интраокулярные линзы.

Для регистрации морфометрических показателей центральной области сетчатки применяли оптическую когерентную томографию с помощью томографа "Stratus OCT - 3000" фирмы "Carl Zeiss Meditec Inc.". Измерения выполняли до операции, 2-е сутки, через 1 и 12 мес. после операции. Анализ полученных данных проводили по протоколу: "Scan Type: Macular Thickness Map".

Возможность прогнозирования отдалённого исхода операции по объективным данным исходного состояния пациента при его поступлении в клинику весьма желательна. Современный статистический анализ данных располагает большим числом методов, пригодных для решения данной задачи. Одним из таких методов, сочетающим в себе эффективность и простоту, является дискриминантный анализ, ставший уже привычным аналитическим инструментом при анализе биомедицинских данных.

В качестве исходных данных нами были взяты данные из анамнеза и результаты объективного обследования: возраст пациента, "стаж диабета" II типа, минимальный и максимальный уровни глюкозы за последний год, уровень гликозилированного гемоглобина, острота зрения обоих глаз при поступлении, данные сканирования макулярной области сетчатки.

Полученные результаты и их обсуждение

Как показано нами ранее [1], множество отдалённых исходов операции по удалению катаракты целесообразно разбить на три группы по степени восстановления зрения оперированного глаза: А - отличное (полное восстановление); В - хо-

ропшее (значительное улучшение); С - удовлетворительное (некоторое улучшение) (табл. 1).

Таблица 1
Средняя острота зрения в классах по качеству реабилитации, $M \pm \sigma$

Глаз	Момент измерения	Класс		
		A ($n_a=24$) (отличное)	B ($n_b=18$) (хорошее)	C ($n_c=22$) (удовл.)
Контрлат.	При поступлении	0,47±0,17	0,81±0,16	0,41±0,18
	При поступлении	0,23±0,10	0,27±0,12	0,20±0,11
Катаракта	1 мес.	1,04±0,10	1,01±0,12	0,72±0,21
	12 мес.	1,02±0,13	0,74±0,20	0,35±0,17

Примечание: M - среднее значение; σ - стандартное отклонение.

Мы положили данную классификацию исходов в основу прогностической модели, полагая решением поставленной задачи достижение хорошего качества предсказания принадлежности вновь поступившего пациента к тому или иному классу. Для построения прогностической модели мы использовали пошаговую процедуру дискриминантного анализа [4], которая позволяет построить решающее правило в форме простого линейного уравнения вида: $y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$ - и отобрать для этого наиболее информативные переменные.

В результате были отобраны биометрические показатели толщины сетчатки макулярной области обоих глаз (и с катарактой, и контрлатерального), возраст пациента, максимальный уровень глюкозы, рассчитаны коэффициенты классифицирующих функций (табл. 2), исходя из предположения о равенстве априорных вероятностей. Принадлежность вновь поступившего пациента к некоторому классу определяется тем, значение какой из трёх функций, вычисленное по данным обследования этого пациента, наибольшее. Участие данных контрлатерального глаза в дискриминирующей модели неудивительно, так как связь между профилями (совокупность данных о толщине сетчатки макулярной области) обоих глаз до операции: достаточно сильна - коэффициент канонической корреляции $R_{p0} = 0,906$.

Как известно, важным прогностическим критерием развития диабетических осложнений является повышенный уровень

гликозилированного гемоглобина [3], однако, этот показатель не вошёл в модель по причине его сильной коррелированности с максимальным уровнем глюкозы (Корр. = 0,98) - участие обоих показателей в модели избыточно.

Таблица 2

Коэффициенты классифицирующих функций

Показатель	Классы по качеству реабилитации		
	A	B	C
Острота зрения контрлатерального глаза	38,953	53,175	35,751
Возраст, год	0,507	0,654	0,761
Максимальный уровень глюкозы, ммоль/мл	0,812	0,924	1,294
Верхне-наружный	-0,059	0,006	-0,048
Внутренний темпоральный	0,109	0,125	0,042
Внутренний назальный	0,105	-0,025	0,046
Фовса	-0,046	0,002	-0,044
Объём макулярной области, мм^3	-0,541	-0,319	6,442
Нижне-наружный	0,551	0,701	0,651
Верхне-наружный	0,283	0,347	0,341
Внутренний назальный	0,283	0,480	0,316
Внутренний латеральный	0,100	-0,077	0,036
Фовсола	0,043	-0,086	-0,071
Константа	-168,338	-191,041	-181,744

В итоге, достигнута высокая точность классификации (табл. 3) - по исходным данным удаётся предсказать уровень зрения через 12 месяцев после операции для 95,3% пациентов. Заметим, что все 3 случая ошибочной идентификации классифицированы моделью в сторону занижения качества отдалённого исхода, т.е., реальный результат был в этих случаях лучше предсказанного.

Высокое качество дискриминации хорошо иллюстрируется проекцией рассеяния в плоскость первых двух канонических дискриминантных функций (КДФ) (рис. 1).

Таблица 3
Точность классификации

Фактический	Классы			Доля правильно классифицированных, %
	Предсказанный моделью	A	B	
		A	B	C
A	23	0	2	92,0
B	0	18	0	100,0
C	0	1	20	95,2
Все	23	19	22	95,3

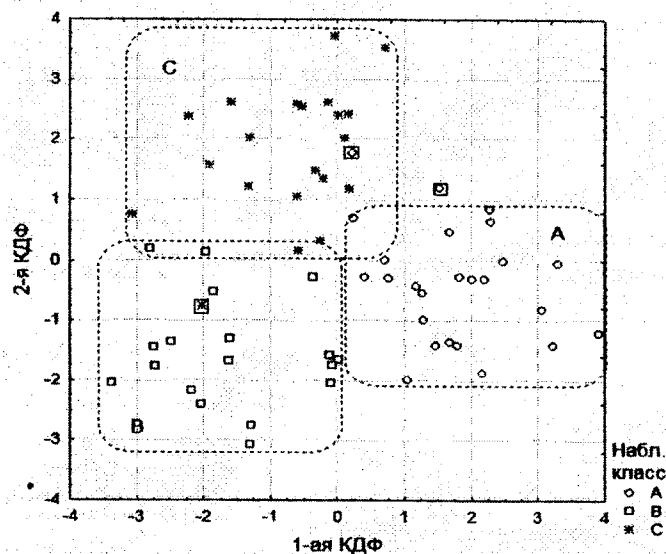


Рис. 1. Диаграмма рассеяния пациентов трех классов по качеству реабилитации зрения спустя 12 мес. после операции в пространстве первых двух дискриминантных функций (выделены 3 случая некорректной идентификации).

Оценка устойчивости прогностической дискриминантной модели и выбора информативных переменных была выполнена на основе идеи бутстреп-метода [5]. В качестве обучающих выборок поочерёдно использовали все 64 выборки, получаемые исключением одного наблюдения, на которых строили предсказательное правило для исключенного наблюдения. Не приводя

полностью всех результатов такого анализа, представляющих интерес для специалистов-биометриков, укажем, что в результате удалось ранжировать перечень показателей по устойчивости их включения в прогностическую модель. Было выявлено также, что для 5 пациентов прогностическая оценка отдалённого исхода по модели на полной выборке (64 пациента) может быть подвергнута сомнению, несмотря на то, что указанная модель правильно идентифицирует эти 5 случаев. Детальное рассмотрение каждого такого случая показало, что для каждого наблюдается резкое отклонение от центральной тенденции хотя бы по одному из показателей, со значительным уклонением эмпирического распределения от нормального (табл. 4).

Таблица 4
Описательная статистика биохимических показателей, n=64

Показатель	M±σ	Ошибка среднего	Мин Макс		Уровень значимости статистики Шапиро-Уилка
			Мин	Макс	
Минимальный уровень глюкозы	4,88±1,59	0,20	2,00	9,50	p=0,0025
Максимальный уровень глюкозы	12,50±4,60	0,57	6,40	28,00	p=0,00016
Уровень гликогилированного гемоглобина	0,094±0,029	0,004	0,06	0,18	p=0,00001

Поэтому, несмотря на высокую точность классификации в полной модели, к полученным результатам следует относиться с осторожностью, рассматривать их как предварительные и постепенно уточняемые по мере поступления новых наблюдений. Однако, модель для изученной небольшой когорты может быть полезной уже в своём начальном виде для надёжного выявления пациентов, требующих особого внимания перед операцией.

Мы рекомендуем следующий порядок действий при поступлении нового пациента: 1) вычислить значения классификационных функций, полученных на множестве уже имеющихся случаев (легко реализуется средствами электронной таблицы Excel); 2) если новый случай успешно идентифицируется, присоединить его к имеющимся данным и снова выполнив дискри-

минантный анализ, рассчитать коэффициенты уточнённой классификационной функции для дальнейшего её использования; 3) если идентификация нового случая сомнительна, что можно оценить по расчётным значениям апостериорных вероятностей, следует провести углублённое обследование данного пациента с привлечением дополнительных лабораторных методов исследования, выбор которых на усмотрении лечащего врача.

Выводы

1. Для описания зависимости остроты зрения от толщины сетчатки секторов макулярной области пригодны линейные модели.

2. Отдалённый исход операции ЭК в первую очередь определяется исходным состоянием пациента, а метод её удаления (Г-ФЭ "AquaLase" или уз-ФЭ) влияет прежде всего на вероятность послеоперационных осложнений.

Литература

1. Мартопляс К. В. Взаимосвязь между остротой зрения и толщиной макулярной области сетчатки у больных страдающих сахарным диабетом II типа (предварительные результаты) / К. В. Мартопляс, М. П. Кульбіда // Сучасні методи діагностики і лікування дистрофічних та інволюційних захворювань органа зору : збір. мат. наук.-практ. конф. - Вінниця, 2010. - С. 94-96.

2. Мартопляс К. В. Распространённость диабетической ретинопатии среди населения Украины на протяжении последнего десятилетия / К. В. Мартопляс, В. В. Мирненко // Філатовські читання : матеріали наук.-практ. конф. - Одеса, 2011. - С. 336.

3. Миленькая Т. М. Диабетическая ретинопатия / Т.М.Миленькая, Е.А.Бессмертная // Врач. - 2000. - №1. - С. 8-11.

4. Справочник по прикладной статистике : [под ред. Ллойда Э. и др.] . - М.: Финансы и статистика, 1990. - 526 с.

5. Эфрон Б. Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа / Б.Эфрон. - М.: Финансы и статистика, 1988. - 263 с.

6. Benson W. E. Extracapsular cataract extraction with placement of a posterior chamber lens in patients with diabetic retinopathy / W. E. Benson, G. C. Brown, W. Tasman, J. A. McNamara, J. F. Vander // Ophthalmology. - 1993. - Vol. 100, № 5. - P. 730-738.

7. Buratto L. Phacoemulsification principles and techniques / L. Buratto, L. Werner, M. Zanini. - [2-nd ed.]. - Milano: Fabiano, 2003.

8. Farrell V. Diabetic macular oedema after phacoemulsification examining changes to foveal thickness and macular volume / V. Farrell, K. Hayashi // Ophthalmol. Times Europe. - 2009. - Vol. 10. - P. 8-11.

9. Kodama T. Plasma glucose levels postoperative complications and progression of retinopathy in diabetic patients undergoing intraocular lens implantation / T. Kodama, S. Hayasaka, T. Setogawa // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 1993. - Vol. 231, № 8. - P. 439-443.

10. Pollak A. The course of diabetic retinopathy following cataract surgery in eyes previously treated by laser photocoagulation / A. Pollak, H. Leiba, A. Bukelman, S. Abrahami, M. Oliver // Brit. J. Ophthalmol. - 1992. - Vol. 76, № 4. - P. 228-231.

11. Wagner T. Influence of cataract surgery on the diabetic eye: a prospective study / T. Wagner, D. Knaflic, M. Rauber, U. Messer // Ger. J. Ophthalmol. - 1996. - Vol. 5, №2. - P. 79-83.

Резюме

Мартопляс К. В., Кульбіда М. П., Мирненко В. В. Модель прогноза отдалённого клинико-функционального результата эмульсификации осложнённых катаракт у больных с сахарным диабетом II типа.

Проанализировав отдалённый результат экстракции катаракты у 64 пациентов нами предложена дискриминационная модель позволяющая прогнозировать послеоперационный исход у пациентов сахарным диабетом II типа. Предложен алгоритм действий для вновь поступившего больного на операции, реализуемый средствами электронной таблицы Excel, позволяющий предсказать уровень остроты зрения через 12 мес. после операции для 95,3% больных.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, диабетическая ретинопатия, острота зрения, осложненная катаракта, УЗ - факоэмульсифи-

кация, гидромониторная эмульсификация "AquaLase", глюкоза крови, гликозилированный гемоглобин, оптическая когерентная томография.

Резюме

Мартопляс К. В., Кульбіда М. П., Мирненко В. В. Модель прогнозу віддаленого клініко - функціонального результату емульсифікації ускладнених катаракт у хворих на цукровий діабет II типу.

Провели аналіз відалених результатів екстракції катаракт у 64 пацієнтів, нами запропонована дискримінантна модель яка дозволяє прогнозувати післяопераційний наслідок у хворих на цукровий діабет II типу. Запропонован алгоритм дій для унов поступаю чого хворого на операцію, який вирішується за допомогою електронної таблиці Excel і який дозволяє передбачити рівень гостроти зору через 12 міс. після операції для 95,3% хворих.

Ключові слова: цукровий діабет II типу, гострота зору, ускладнена катаракта, УЗ -факоемульсификація, гідромоніторна емульсифікація "AquaLase", глюкоза крові, глікозильований гемоглобін, оптична когерентна томографія.

Summary

Martoplyas K. V., Kulbida M. P., Mirnenko V. V. The model of remote clinical - functional outcome prognosis in patients with complicated cataract and dm type ii after emulsification.

We proposed a discriminative model to predict postoperative outcome in patients with diabetes mellitus type II after analysis the result of a distant cataract surgery in 64 patients. An algorithm of actions for newly admitted patient to the operation, implemented by means of the spreadsheet Excel, allowing to predict the level of visual acuity in 12 months after surgery for 95.3% of patients.

Key words: diabetes mellitus type II, diabetic retinopathy, visual acuity, complicated cataract, U.S. - phacoemulsification, "AquaLase", blood glucose, glycosylated hemoglobin, optical coherent tomography.

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

УДК 617.7-07-053.5:616.379-008.64

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ В СОВРЕМЕННОМ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

О.В. Недзвецкая

**Харьковская медицинская академия последипломного
образования**

Вступление

Нарушение метаболизма, ведущее к проявлению и прогрессированию диабетической ретинопатии (ДР) включает такие патогенетические факторы, как: лабильность гликемии; активизация полиолового (сорбитол/альдозоредуктазного) пути окисления глюкозы; неферментативное гликозилирование (гликация) белков; сопряженное с неферментативным гликацией аутоокисление липидов; гиперлипопротеидемия; цепь нарушений в иммунной системе; нарушение реологических свойств крови и вегетативной регуляции сосудистой стенки; артериальная гипертензия и другие [4, 5, 9, 21, 24]. Провокаторами ретинальной вазопролиферации являются накопление гликозилированных протеинов в жидкостях и тканях глазного яблока у больных сахарным диабетом (СД) и продукция ишемического фактора сетчаткой в состоянии ишемии; активация диацилглицерола и изоформы бета-1/2 протеинкиназы С (РКС). Установлено клеточное повреждающее действие сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), который в норме влияет на рост всех сосудов в норме и патологии, регулирует проницаемость сосудов. Повышение концентрации VEGF в тканях глаза при ДР приводит к усилинию проницаемости сосудов и образованию отека сетчатки [3, 6, 7, 12, 14, 20, 22].

Материалы и методы исследования

Современный подход к лечению и профилактике ДР включает терапевтические и хирургические методы. Согласно при-