

В. А. Науменко

# ИНТЕГРАЛЬНАЯ СИСТЕМА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

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

## Введение

В Украине, как и во всем мире, показатели заболеваемости сахарным диабетом (СД) ежегодно растут. На начало 2005 г. в Украине зарегистрировано 969 269 больных СД. Но реальное количество больных в 2–3 раза выше с учетом невыявленных случаев и скрытых форм СД. По прогнозам ВОЗ, в 2030 г. в Украине будет 1 642 000 больных СД [2; 7; 9].

Более 75 % пациентов, болеющих СД свыше 20 лет, имеют какую-либо форму диабетической ретинопатии (ДРП), что является причиной слепоты в 4,8 % случаев среди 37 млн слепых во всем мире. Согласно выводам экспертов ВОЗ, ДР — лидирующая причина новой атаки слепоты во многих промышленных странах и все более частая причина потери зрения в других странах. При длительности СД более 30 лет более чем в 12 % случаев развивается слепота. Поскольку развитие ДРП коррелирует с длительностью СД, с увеличением продолжительности жизни вероятность развития ДР и слепоты также увеличивается [10].

Один из основных методов диагностики ДРП — 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 фотографическая 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 ДРП прежде всего зависит от своевременности ее выявления, мы провели исследования морфометрических показателей перипапиллярных нервных волокон, состояния гематоретинального барьера и уровней некоторых про- и противовоспалительных цитокинов для выявления ранних предикторов развития ДРП.

**Цель работы** — повысить эффективность ранней диагностики непролиферативной ДРП путем создания системы интегральной оценки комплекса диагностических признаков, выявленных у больного СД.

## Материалы и методы исследования

Для выполнения работы использованы данные морфометрии перипапиллярных нервных волокон 364 глаз больных СД 1 и 2 типов, а также 58 глаз здоровых лиц (контрольная группа), полученные при по-

мощи гейдельбергского ретинального томографа (HRT). Среди больных СД в 179 глазах отсутствовали признаки ДРП — 1-я группа, а в 185 глазах диагностирована непролиферативная ДРП — 2-я группа. Средний возраст больных диабетом составил  $(49,2 \pm 15,6)$  года, а здоровых лиц —  $(52,7 \pm 12,5)$  года ( $P=0,11$ ).

Для изучения возможности использования витреальной флуорометрии в ранней диагностике начальной стадии непролиферативной ДРП обследованы 10 добровольцев (7 мужчин и 3 женщины) без признаков глазных заболеваний — 1-я группа (контрольная), а также 15 больных СД (4 мужчин и 11 женщин) с начальной непролиферативной ДРП — 2-я группа (основная). Возраст больных СД в среднем составил  $(64 \pm 7)$  лет, возраст в контрольной группе —  $(52 \pm 4)$  года.

Проведено исследование крови 27 больных СД и 10 здоровых реципиентов, определено содержание провоспалительных интерлейкинов 1 $\beta$  и 6, а также противовоспалительных интерлейкинов 4 и 10. Среди больных СД у 18 диагностирован СД 1 типа, а у 9 — СД 2 типа, женщины составили 54 %, а мужчины — 46 % пациентов. Все больные СД были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 13 больных СД, у которых отсутствовали признаки диабетической ретинопатии; во 2-ю группу вошли 14 больных СД с начальной не-



пролиферативной ДРП; контрольную группу составили 10 здоровых реципиентов.

Для создания интегральной оценки комплекса признаков, связанных с ранней диагностической непролиферативной ДРП 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 (ДК), учитывающих вероятность наличия симптома при двух альтернативных состояниях.

$$ДК = 10 \lg \frac{P(A)}{P(B)},$$

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

Значения ДК положительны в случае преобладания вероятности состояния А и отрицательны — в случае преобладания вероятности состояния В.

Процедура диагностики сводится к последовательному суммированию ДК, причем начиная с самого информативного признака. Информативность признаков определяется путем расчета информативной меры Кулльбака (J) [11].

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

Информативными считают признаки при  $J > 0,5$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления изменений морфометрических показателей перипапиллярных нервных волокон, характерных для ДРП, мы провели предварительные исследования по определению зависимости морфометрических показателей от других факторов, а именно: пола, возраста, стажа СД, рефрак-

ции. Проведенный анализ показал, что для оценки различий морфометрических показателей перипапиллярных нервных волокон, связанных непосредственно с развитием ДРП, необходимо учитывать влияние возраста и стажа СД.

Анализируя вероятность наличия или отсутствия непролиферативной диабетической ретинопатии для каждого значения исследуемых показателей, получили следующие оптимальные точки разделения: для непролиферативной ДРП характерны наличие стажа СД более 7 лет ( $OR=5,4$ ;  $P=0,0000$ ), возраст старше 46 лет ( $OR=3,2$ ;  $P=0,0000$ ) и площадь невральноего ободка  $1,43 \text{ мм}^2$  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 ДРП 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 (ВФ) у больных с непролиферативной ДРП и здоровых лиц мы получили высокий уровень различия, как по показателю ВФ на 5-й, так и на 30-й минуте. Столь высокий уровень различия делает возможным использование уровня ВФ для ранней диагностики нарушения гематоретинального барьера при ДРП. У всех больных СД с начальными признаками непролиферативной ДРП значение уровня ВФ на 5-й минуте было выше  $0,8 \text{ нг/мл}$ , и почти у всех больных СД с начальными признаками непролиферативной ДРП значение уровня ВФ на 30-й минуте больше  $3,4 \text{ нг/мл}$ .

Анализ характеристических кривых, построенных по значе-

нию чувствительности и специфичности при каждом значении ВФ на 5-й и 30-й минутах, показал, что площадь под кривыми составляет  $ROC=0,86$  ( $P=0,0001$ ) и  $ROC=0,96$  ( $P=0,0001$ ) соответственно. Высокое значение площади под характеристической кривой свидетельствует о том, что показатели ВФ обладают высокой диагностической ценностью.

Если значение уровня ВФ на 5-й минуте выше  $0,8$ , то вероятность наличия начальных проявлений непролиферативной ДРП составляет 100 % (чувствительность теста), при значении меньшем или равном  $0,8$  вероятность отсутствия непролиферативной ДРП составляет 60 % (специфичность теста). Показатель ВФ на 30-й минуте обладает в точке разделения больше  $3,4$  чувствительностью  $86,7 \%$ , а также высокой специфичностью —  $90,0 \%$ .

Используя оба показателя ВФ, 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 рассчитать отсутствие или 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 ДРП мы исследовали про-



(ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6) и противовоспалительные (ИЛ-6 и ИЛ-10) интерлейкины. Мы нашли, что уровень цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-6 у больных СД как при наличии начальной степени непролиферативной ДРП, так и при ее отсутствии достоверно выше, чем у здоровых реципиентов. Однако не выявлено статистически значимых различий уровня провоспалительного ИЛ-1 $\beta$ , а также противовоспалительного ИЛ-10 у больных СД как при наличии непролиферативной ДРП, так и при ее отсутствии относительно здоровых лиц.

Также мы не выявили статистически достоверных отличий в уровнях про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10) между группой больных СД без признаков непролиферативной ДРП и группой больных СД с начальной непролиферативной ДРП. 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 уровня 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 НДРП являются:

- возраст старше 46 лет;
- длительность заболевания СД более 7 лет;
- площадь невального ободка (морфометрический показатель зрительного нерва по

данным НРТ) — 1,43 мм<sup>2</sup> и менее;

— уровень ВФ на 5-й минуте более 0,8 нг/мл;

— уровень ВФ на 30-й минуте более 3,4 нг/мл;

— уровень интерлейкина ИЛ-6 более 3,7 пг/мл.

Эти признаки свидетельствуют в пользу наличия начальной непролиферативной ДРП.

В пользу отсутствия непролиферативной ДРП свидетельствуют: возраст менее 46 лет, стаж СД менее 7 лет, площадь невального ободка более 1,43 мм<sup>2</sup>, ВФ на 5-й минуте менее 0,8 нг/мл, а на 30-й минуте — менее 3,4 нг/мл, а также значение ИЛ-6 менее 3,7 пг/мл.

Для каждого из приведенных диагностических критериев были рассчитаны положительные и отрицательные значения ДК — как для наличия, так и для отсутствия начальной непролиферативной ДРП. Значения ДК и их информативности по Кулльбаку (J) представлены в таблице.

Если информативная мера Кулльбака больше 0,5, признак расценивается как информативный и соответствующее значение ДК суммируется. Выбор порогов задается необходимым уровнем ошибок  $\alpha$  и  $\beta$ . Рассчитанный нами порог принятия решения для  $\alpha = \beta = 5\%$  (см. материалы и методы) равен  $\pm 13$ . Если сумма ДК превысила порог, принимается диагности-

ческое решение. То есть если у конкретного больного СД сумма ДК 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, наиболее информативными для ранней диагностики непролиферативной ДРП являются данные метода витреальной флюорометрии: самая высокая информативность по Кулльбаку (J=7,2), а также стаж СД (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 $\beta$  и ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10) в ранней диагностике начальной непролиферативной ДР.

2. Создана интегральная система оценки комплекса признаков для ранней диагностики непролиферативной ДРП с учетом возраста, стажа СД, площади невального ободка, уровней витреальной флюоресценции и интерлейкина ИЛ-6. Рассчитаны положительные и отрицатель-

Таблица

Значения диагностических коэффициентов и их информативности по Кулльбаку

Признак	Значение признака	ДК	J
Возраст, лет	> 46	1,6	0,4
	≤ 46	-2,9	0,7
Стаж СД, лет	> 7	3,3	1,2
	≤ 7	-3,5	1,3
Площадь невального ободка, мм <sup>2</sup>	≤ 1,43	1,9	0,3
	> 1,43	-0,9	0,1
ВФ на 5-й минуте, нг/мл	> 0,8	4,0	2,4
	≤ 0,8	-12,7	7,2
ВФ на 30-й минуте, нг/мл	> 3,4	9,4	7,2
	≤ 3,4	-8,3	6,4
Иммунологический показатель ИЛ-6, нг/мл	> 3,7	3,4	0,9
	≤ 3,7	-1,9	0,5



ные значения ДК для наличия и отсутствия начальной непролиферативной ДРП для каждого из приведенных диагностических критериев. Рассчитанный нами порог принятия решения для  $\alpha=\beta=5\%$  равен  $\pm 13$ .

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. Сдобникова С. В. Современный подход к лечению пролиферативной диабетической ретинопатии / С. В. Сдобникова, Н. К. Мазурина, Г. Е. Столяренко [и др.] // Рус. мед. журнал. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 99-106.

2. Тронько М. Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні / М. Д. Тронь-

ко, 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, N 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, N 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, N 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, N 5. — P. 823-833.

7. Fong D. S. Understanding the value of diabetic retinopathy screening / D. S. Fong, J. Gottlieb, F. L. Ferns 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 [Электронный ресурс]. — Режим доступа : 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.

11. Kullback S. On Information and Sufficiency / S. Kullback, R. A. Leibler // Annals of Mathematical Statistics. — 1951. — Vol. 22. — P. 79-86.

УДК 616.12-009.72-074/.-076

Н. В. Костюшова

## ФУНКЦІОНАЛЬНА РОЛЬ -SH І -S-S- ГРУП У РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ

Одеський державний медичний університет

Порушення балансу між активністю дії прооксидантних чинників і ефективністю систем антиоксидантного захисту організму, яке призводить до окиснювального стресу (ОС), вважається універсальним молекулярним механізмом розвитку багатьох захворювань [3; 9], у тому числі ішемічної хвороби серця (ІХС) [8]. У регуляції цих процесів важливу роль відіграють неферментативні окисно-відновні реакції сульфгідрильних (-SH) і дисульфідних (-S-S-) груп, які належать до компонентів тіол-дисульфідної системи (ТДС):  $R-SH \leftrightarrow R-S-S-R$  [9; 10; 12].

З порушенням рівноваги між відновленими (-SH) і окисненими (-S-S-) групами у білках і низькомолекулярних сполуках пов'язані зміна їх структурно-функціонального стану й окис-

нювальна модифікація [7; 9; 10; 12; 15], перекисне окиснення ліпідів мембран і дестабілізація ліпід-білкових зв'язків у ліпопротеїнових комплексах (ЛПК) тощо [1; 3; 6; 11; 13]. Сьогодні порушення метаболізму білкових і низькомолекулярних тіолових сполук, що містять -SH і -S-S- групи, розглядають як важливу ланку порушення окисно-відновного гомеостазу [3; 9; 12; 13; 15], у тому числі при серцево-судинних захворюваннях [11; 14]. Проте поки ще не знайдено відповідь щодо функціональної ролі власне -SH і -S-S- груп білкового і низькомолекулярного походження в розвитку оксидативного стресу при гострому коронарному синдромі (ГКС).

**Мета** дослідження — з'ясувати функціональну роль білкових і небілкових -SH і -S-S- груп

у розвитку оксидативного стресу при різних клінічних формах гострого коронарного синдрому.

#### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 102 пацієнти (чоловіків — 86; жінок — 16 у віці від 28 до 65 років) із гострим коронарним синдромом, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіореанімації Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (Одеса). Усіх хворих обстежували у період до 6–8 год від початку ангінозного нападу. Остаточний діагноз встановлювали на підставі даних клінічного, електрокардіографічного і біохімічного (визначення МВ-КФК, рівня кардіоспецифічного тропоніну I і міоглобіну) досліджень відповідно до

