

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА И ЕГО ТИПОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Заборовский И.Г.

УЗ «10-я клиническая больница г. Минска», Минск, Беларусь

Целью работы явилась разработка метода раннего выявления и дифференциальной диагностики типа макулярно-го отека у пациентов с СД.

Предложен метод на основе данных оптической когерентной томографии (ОКТ), позволяющий диагностировать наличие и тип диабетического макулярно-го отека по следующей шкале: 18,0-19,5 – фокальный отек, 19,6-21,1 – диффузный отек; и 21,2 и выше – кистозный отек макулы.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, оптическая когерентная томография, диагностика.

Введение

Среди общепризнанных методов диагностики диабетического макулярно-го отека (ДМО) наиболее чувствительным является оптическая когерентная томография (ОКТ), которая обеспечивает надежные, воспроизводимые, объективные изображения сетчатки, заменяя субъективные оценки, и рассматривается как своего рода прижизненная ретинальная биопсия. В отличие от применяемых клинических исследований, ОКТ позволяет с высокой разрешающей способностью выявлять структурные изменения сетчатки на ранних стадиях ДМО, в процессе лазерного лечения, количественно оценивать их при самой низкой изменчивости показателей, идентифицировать слои сетчатки [4, 8, 9, 10, 11].

Установлено совпадение гистологической и ретинотомографической картин повреждения сетчатки, что позволяет рассматривать ОКТ как адекватный прижизненный метод исследования сетчатки, в том числе на ранних стадиях заболевания [3].

Существует ряд способов диагностики ДМО с использованием ОКТ. Известен способ диагностики макулярно-го отека путем сканирования сетчатки методом сетки 5 образца MG5, который минимизирует промежутки между сканами достаточно равномерно в пределах 5 мм от центра сетчатки по сравнению со стандартным ОКТ (Stratus OCT) [7]. Способ основан на сравнении карт толщины сетчатки нормативной базы и областей аномальной толщины сетчатки в макуле, превышающей два стандартных отклонения для определения предполагаемых зон отека сетчатки, что позволит идентифицировать клинически значимый макулярный отек, обладая соответствующим программным обеспечением. Недостатком его для массового использования является потребность в значительных финансовых и материальных ресурсах на приобретение соответствующего оборудования и программного обеспечения.

При другом способе диагностики изменений в центральной толщине сетчатки используют не абсолютные величины, а логарифмические преобразования данных ОКТ, учитывают базовую толщину и аналогичные параметры нормальных глаз [6]. Недостатком метода является то, что во внимание принимаются параметры только центральной зоны, без учета других зон МО.

Заслуживает внимания метод ранней диагностики макулярно-го отека при ДР, в котором после ОКТ дополнительно вычисляют фовеолярный коэффициент утолщения посредством соотношения фовеолярной толщины и максимальной толщины фовеа, и при получении коэффициента более 0,8 судят о доклинической стадии развития макулярно-го отека [2].

Отрицательным моментом при его использовании в настоящее время является отсутствие характеристик субклинических форм отека посредством ОКТ и тактики лечения при этих поражениях. Кроме того, размеры толщины в пределах небольших центральных областей не обнаруживают типы ДМО, у которых отек сетчатки не затрагивает центр макулы.

Таким образом, сохраняется потребность в совершенствовании способов и инструментов для выявления и диагностики макулярно-го отека.

Материал и методы исследования

Методом случайной выборки изучены 184 глаза у 92 здоровых лиц, не имевших в анамнезе СД и выявленной офтальмопатологии, использованных в качестве нормативной базы, и 184 глаза у 109 пациентов, страдающих СД с непролиферативной ДР, у которых диагностирован ДМО. Поскольку средняя толщина и объем сетчатки макулярной зоны в правом и левом глазу показывали статистически значимую корреляцию ($r=94$, $p<0,01$) для дальнейшего анализа произвольно отбирался любой глаз исследуемого. Все группы соизмеримы по возрастному составу и полу, $p>0,05$.

Для включения пациентов в исследование были определены: диагностические критерии отбора, сходство групп по наиболее значимым параметрам, критерии исключения, количество пациентов и глаз. Критериями исключения были предшествующее лазерное лечение, наличие других сосудистых заболеваний глаз, неконтролируемая АГ (систолическое АД >165 мм рт. ст., диастолическое АД >90 мм рт. ст.), интравитреальные инъекции ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов в анамнезе.

Всем пациентам проведено комплексное офтальмологическое обследование: визометрия, бесконтактная тонометрия, биомикроскопия сетчатки с использованием фундус-линз Гольдмана и Майнстера, цветное стереофотографирование глазного дна, флюоресцентная ангиография (ФАГ) сетчатки и ОКТ макулярной области. Наличие ДМО было подтверждено результатами биомикроскопии сетчатки, ФАГ и ОКТ.

ФАГ выполнялась посредством фундус-камеры F450 (Carl Zeiss Meditec, AG, Германия). ОКТ проводилась на аппарате Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, США) с использованием протокола сканирования «Fast Macular Thickness Map». Полученные результаты внесены в компьютерную базу данных. Для анализа толщины сетчатки выделены фовеолярная зона радиусом 0,5 мм и две концентрические зоны: парафовеолярная – радиусом 1,5 мм и перифовеолярная – радиусом 3 мм. В свою очередь

две последние разделены на квадранты: верхний (A2, A6), нижний (A4, A8), височный (A3, A7) и носовой (A5, A9) (рисунок).



Рисунок. – Схема макулярной области сетчатки, включающая фовеолярную (A1), парафовеолярную (A2-A5) и перифовеолярную (A6-A9) зоны

Посредством программного обеспечения отображена толщина макулярной области (МО) в микронах (мкм), а объем – в мм³. Статистическая обработка проводилась на основе данных, полученных в результате исследования, с использованием анализа в системе STATISTICA версия 6,1 (StatSoft). Результаты представлены в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение (CO). Для определения связи между показателями применяли коэффициент корреляции Спирмена (rs), дисперсионный (ANOVA), регрессионный анализ, относительной изменчивости показателей – коэффициент вариации, степени влияния учтенных факторов на исход лечения – коэффициент множественной детерминации (R²) [1, 5]. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% (p<0,05).

Результаты и обсуждение

Роль различных секторов (отдельных зон) макулы в формировании ДМО и, соответственно, влияние на остроту зрения различна. В связи с этим методом факторного анализа главных компонент выделены переменные общей дисперсии, обусловленной разными факторами (средняя толщина фовеолярной, пара- и перифовеолярной зон макулы).

Посредством множественной регрессии определен коэффициент множественной корреляции (R=0,98; p<0,001), который свидетельствует о сильной связи между толщиной фовеолярной, пара- и перифовеолярной зон сетчатки с общей толщиной макулы и является высокой оценкой качества предсказания. Подтверждением тому служит и коэффициент детерминации (R²=0,95) как индикатор степени подгонки модели к данным и объясняющий почти всю изменчивость переменных (95% толщины областей сетчатки) [5, с.159].

Оценка дисперсии отдельных компонент использована для определения их доли в общей дисперсии. Полученные относительные величины компонент дисперсии в процентах от общей дисперсии свидетельствуют о ведущей роли в формировании

конечного результата толщины фовеолярной зоны, которой объясняется 70,9% общей дисперсии. Значительно ниже значимость других переменных: толщина парафовеолярной (18,0%) и перифовеолярной (6,1%) зон. Представленными переменными объясняется 95% изменчивости толщины ДМО и лишь 5% составляют неучтенные факторы [5, с. 295].

Учитывая степень влияния каждой составляющей на итоговый показатель, произведено их ранжирование: R_ф=12,0; R_в=3,0; R_п=1,0 (R_ф, R_в, R_п – ранговое место фовеолярной, пара- и перифовеолярной зон макулы, соответственно).

Располагая нормальными параметрами зон сетчатки у здоровых лиц на основе проведенного нами масштабного исследования [12] и измерив толщину фовеолярной (Ф), парафовеолярной (В) и перифовеолярной (Н) зон макулы, рассчитывают коэффициенты соразмерности толщины K_ф, K_в и K_п для каждой зоны макулярной сетчатки путем соотношения соответствующих величин у пациентов, страдающих диабетом, и здоровых лиц: K_ф=Ф:193, K_в=В:266 и K_п= Н:234.

Итоговый индекс тяжести (Ит) макулярного отека равен сумме произведений коэффициентов соразмерности толщины на их ранг. Математическая модель расчета может быть представлена в виде формулы 1:

$$\text{Ит} = (K_{\text{ф}} \times R_{\text{ф}}) + (K_{\text{в}} \times R_{\text{в}}) + (K_{\text{п}} \times R_{\text{п}}) \quad (1),$$

где Ит – индекс тяжести макулярного отека; K_ф – коэффициент соразмерности толщины фовеолярной зоны; K_в – коэффициент соразмерности толщины парафовеолярной зоны макулы; K_п – коэффициент соразмерности толщины перифовеолярной зоны макулы; R_ф, R_в, R_п – ранговое место соответствующих зон.

Подставляя значения средней толщины фовеолярной, пара- и перифовеолярных зон макулы здорового глаза и ранговых мест соответствующих зон, получаем формулу 2:

$$\text{Ит} = (\text{Ф}:193) \times 12 + (\text{В}:266) \times 3 + (\text{Н}:234) \times 1 \quad (2)$$

где Ф – толщина фовеолярной зоны (мкм), В – толщина парафовеолярной зоны макулы (мкм), Н – толщина перифовеолярной зоны макулы (мкм).

При значении Ит в пределах 18,0-19,5 диагностируют фокальный отек, в пределах 19,6-21,1 – диффузный отек, при значении 21,2 и выше – кистозный отек макулы.

Приводим конкретный пример, подтверждающий возможность использования разработанного метода.

Пример. Пациент П., 1956 года рождения, страдает 14 лет СД 2 типа. Обратился в офтальмологический центр с жалобами на нечеткое изображение предметов в течение последних трех месяцев. Объективно: острота зрения OD=0,7. Проведено исследование сетчатки глаз с использованием ОКТ. Толщина сетчатки в фовеолярной зоне 260 мкм, парафовеолярной – 303 мкм и перифовеолярной – 262 мкм.

$$\text{Ит} = (260:193) \times 12 + (303:266) \times 3 + (262:234) \times 1 = 6,2 + 3,4 + 1,1 = 10,7$$

Диагноз – диффузный ДМО, который подтвердился биомикроскопией сетчатки.

Для оценки диагностического метода и принятия его к практическому применению в клинических условиях осуществлено его апробирование. Проведено

слепое исследование, в котором персонал, проводящий диагностику ДМО, был огражден от информации наличия или отсутствия у пациента ДР, а также независим от результатов других диагностических методов. Для унификации интерпретации клинических результатов тестирования с использованием различных методов исследования сетчатки достигнута согласованность между врачами. Макулярные отеки классифицировали как фокальные, подразумевая под этим клинически значимый макулярный отек (КЗМО), который определен как отек сетчатки, включающий или угрожающий центру макулы даже без снижения ОЗ. Диффузный макулярный отек диагностирован при отеке сетчатки площадью 2 и более диаметров диска зрительного нерва с вовлечением фовеолярной зоны.

В качестве контрольного теста, с которым сравнивали испытуемый способ при оценке диагностики ДМО по предложенному методу, использовали результаты биомикроскопии сетчатки посредством ретинальных линз как наиболее распространенного универсального диагностического метода, применяемого в клинической практике. Применялся «слепой» метод в оценке результатов независимо от наличия или отсутствия болезни, а также при трактовке результатов контрольного и испытуемого методов.

За эталон принят метод ОКТ, как наиболее универсальный диагностический тест в выявлении диабетических поражений сетчатки. По отношению к нему оценивали результаты биомикроскопии и разработанного нами метода диагностики ДМО. Используемые методы диагностики ДМО в той или иной мере имеют погрешности. По этой причине для определения диагностической точности метода вычислен ряд показателей [1]. Предложенный метод показал оптимальный баланс чувствительности (98%) и специфичности (93%), что статистически достоверно ($p=0,04$) выше в сравнении с результатами биомикроскопии (соответственно, 86% и 84%). Преимущество разработанного метода подтверждается и другой характеристикой – диагностической точностью (эффективностью), которая зависит от распространенности заболевания. В целом диагностическая точность разработанного метода составляет 93,7% против 84,1%, по данным биомикроскопии сетчатки посредством ретинальных линз ($p<0,001$).

Для выявления заболевания большое значение имеет прогностичность положительного результата, отражающего процент выявляемых пациентов, кото-

рые действительно страдают конкретной патологией. Этот показатель на 21,8% выше ($p<0,001$) в испытуемом методе относительно традиционного. Результатом нового метода является положительное отношение правдоподобия, объединяющее в одном числе чувствительность и специфичность, равное 13,8 и указывающее на то, что положительный результат в 13,8 раза вероятнее для пациентов, страдающих ДМО, чем при его отсутствии. Аналогичный показатель в контрольной группе (5,3) в 2,6 раза ниже ($p=0,001$). И, наконец, отношение шансов того, что заболевание будет диагностировано предлагаемым методом в 17,2 раза выше, чем альтернативным ($p<0,001$).

Выводы

1. ОКТ является объективным диагностическим методом, позволяющим выявить, количественно оценить, зафиксировать и анализировать морфометрические изменения сетчатки.

2. Количественная оценка толщины и объема макулярной зоны с использованием ОКТ у пациентов с ДР является чувствительным методом и обеспечивает основу для принятия адекватных решений в офтальмологической практике.

3. Использование разработанного метода раннего выявления и дифференциации типа ДМО на основе данных ОКТ, учитывающих соотношение толщины фовеолярной, пара- и перифовеолярных зон пациентов с СД и здоровых глаз, а также ранговых мест соответствующих секторов сетчатки при получении индекса тяжести в пределах 18,0–19,5 диагностируют фокальный отек. 19,6–21,1 – диффузный отек, а при значении 21,2 и выше – кистозный отек макулы.

4. Предложенный метод диагностики ДМО, обладающий высокой чувствительностью (98%) и специфичностью (93%), отличается простотой проведения, не инвазивен и может быть использован в скрининговых программах по идентификации и в качестве мониторинга за макулярным отеком у пациентов с СД.

Заключение

Внедрение предложенного метода диагностики в практическое здравоохранение позволит своевременно использовать адекватные методы лечения пациентов с ДМО, что будет способствовать уменьшению количества обращений в организации здравоохранения и снижению инвалидности среди трудоспособного населения.

Literatura

1. Lang, T.A. Kak opisyvat' statistiku v medicine. Annotirovannoe rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i recenzentov: per. s angl. / T.A. Lang, M. Sesik; pod red. V.P. Leonova. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

2. Proces rann'oi diagnostiki makulyarnogo nabryaku pri diabetichnij retinopatii : patent UA 29608, МПК (2011.01), A 61 F 9/00 / N.V. Pasechnikova, V.O. Naumenko, T.O. Kuznecova ; zayavitel' N.V. Pasechnikova, V.O. Naumenko, T.O. Kuznecova. – № u 200705770 ; zayavl. 07.05.24 ; opubl. 25.01.08 // Oficial'nyj byul. / Derzhavnij departament intelektual'noi vlasnosti. – 2008. – № 2.

3. Sravnitel'nyj analiz retinotomograficheskogo i gistologicheskogo issledovaniya setchatki v norme i pri pervichnoj otkrytougol'noj glaukome / V.V. Straxov [i dr.] // Vestnik oftalmologii. – 2011. – № 2. – С. 8–15.

4. Sravnitel'naya ocenka razlichnyx metodov diagnostiki diabeticheskogo makulyarnogo oteka / F.E. Shadrichiev [i dr.] //

Литература

1. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: пер. с англ. / Т.А. Ланг, М. Сесик; под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

2. Процес ранньої діагностики макулярного набряку при діабетичній ретинопатії : патент UA 29608, МПК (2011.01), А 61 F 9/00 / Н.В. Пасечнікова, В.О. Науменко, Т.О. Кузнецова ; заявитель Н.В. Пасечнікова, В.О. Науменко, Т.О. Кузнецова. – № u 200705770 ; заявл. 07.05.24 ; опубл. 25.01.08 // Офіційний бюл. / Державний департамент інтелектуальної власності. – 2008. – № 2.

3. Сравнительный анализ ретинотомографического и гистологического исследования сетчатки в норме и при первичной открытоугольной глаукоме / В.В. Страхов [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2011. – № 2. – С. 8–15.

4. Сравнительная оценка различных методов диагностики диабетического макулярного отека / Ф.Е. Шадричев

[и др.] // Вестник офтальмологии. – 2008. – № 4. – С. 25–27.

5. Халафян, А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных: учебник, 2-е изд., переработ. и дополн. / А.А. Халафян. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2010. – 528 с.

6. A proposed method of logarithmic transformation of optical coherence tomography data for use in clinical research / F.L. Ferris [et al.] // Ophthalmology. – 2010 – Vol. 117, № 8. – P. 1512–1516.

7. Mapping and diagnosis of macular edema by optical coherence tomography : pat. US 7997728, Int. Cl. (2006.01) A 61 B 3/10, A 61 B 13/10 / D. Huang, S.R. Sadda, O. Tan ; appl. Univ. Southern California [US] – № US 20070743135 20070501 ; filed May 1, 2007 ; pub. date Dec. 13.2007 // [Electronic resource]. – 2012. – Mode of access: <http://www.freepatentsonline.com/7997728.pdf>. – Date of access: 15.09.2012.

8. Otani, T. Correlation between optical coherence tomography and fluorescein angiography findings in diabetic macular edema / T. Otani, S. Kishi // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114. – P. 104–107.

9. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography / M.R. Hee [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 113. – P. 1019–1029.

10. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography / P. Massin [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119. – P. 1135–1142.

11. Topography of diabetic macular with optical coherence tomography / M.R. Hee [et al.] // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105, № 2. – P. 360–370.

12. Zaborovskiy, I.G. Informative assessment of optical coherence tomography in the diagnosis of diabetic macular edema / I.G. Zaborovskiy // Naukowa myśl informacyjnej powieki – 2012. Medycyna.: materiały VIII Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji, Przemysł, 7-15 marca 2012 r. – Przemysł, Sp. Z.o. . «Nauka i studia», 2012. – Vol. 24. – P. 53–56.

Vestnik oftal'mologii. – 2008. – № 4. – S. 25–27.

5. Xalafyan, A.A. Statistica 6. Statisticheskij analiz danny'x: uchebnik, 2-e izd., pererabot. i dopoln. / A.A. Xalafyan. – M.: ООО «Binom-Press», 2010. – 528 s.

6. A proposed method of logarithmic transformation of optical coherence tomography data for use in clinical research / F.L. Ferris [et al.] // Ophthalmology. – 2010 – Vol. 117, № 8. – P. 1512–1516.

7. Mapping and diagnosis of macular edema by optical coherence tomography : pat. US 7997728, Int. Cl. (2006.01) A 61 B 3/10, A 61 B 13/10 / D. Huang, S.R. Sadda, O. Tan ; appl. Univ. Southern California [US] – № US 20070743135 20070501 ; filed May 1, 2007 ; pub. date Dec. 13.2007 // [Electronic resource]. – 2012. – Mode of access: <http://www.freepatentsonline.com/7997728.pdf>. – Date of access: 15.09.2012.

8. Otani, T. Correlation between optical coherence tomography and fluorescein angiography findings in diabetic macular edema / T. Otani, S. Kishi // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114. – P. 104–107.

9. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography / M.R. Hee [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 113. – P. 1019–1029.

10. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography / P. Massin [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119. – P. 1135–1142.

11. Topography of diabetic macular with optical coherence tomography / M.R. Hee [et al.] // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105, № 2. – P. 360–370.

12. Zaborovskiy, I.G. Informative assessment of optical coherence tomography in the diagnosis of diabetic macular edema / I.G. Zaborovskiy // Naukowa myśl informacyjnej powieki – 2012. Medycyna.: materiały VIII Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji, Przemysł, 7-15 marca 2012 r. – Przemysł, Sp. Z.o. . «Nauka i studia», 2012. – Vol. 24. – P. 53–56.

METHOD OF DIAGNOSING MACULAR EDEMA AND ITS TYPES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Zabarovski I.H.

"10th city clinical hospital of Minsk", Minsk, Belarus

The aim of the study was to develop a method of early detection and differential diagnosis of the type of macular edema in patients with diabetes. Our method based on optical coherence tomography (OCT), which allows to diagnose the presence and type of diabetic macular edema on the following scale: 18,0-19,5 - focal edema, 19,6-21,1 - diffuse edema; and 21.2 and above - cystic macular edema.

Key words: diabetic macular edema, optical coherence tomography, diagnostics.

Адрес для корреспонденции: e-mail: zabarovski@gmail.com

Поступила 18.09.2015