

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ ГЕМАТОРЕТИНАЛЬНОГО БАРЬЕРА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПО ДАННЫМ ВИТРЕАЛЬНОЙ ФЛЮОРОМЕТРИИ

Н. В. Пасечникова,¹ д-р мед. наук, проф., **В. А. Науменко**,¹ канд. мед. наук,

Н. Н. Кушнир,² врач

¹ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»

²Коммунальное учреждение «Днепропетровская областная офтальмологическая больница»

Порушення гемато-ретиального бар'єра (ГРБ) при діабетичній ретинопатії (ДР) вивчалися у 108 хворих на цукровий діабет і 10 здорових добровольців методом вітреальної флюорометрії.

Встановлена залежність стану ГРБ від клінічної стадії діабетичної ретинопатії.

Одержані результати відносно порушень ГРБ у хворих на діабетичну ретинопатію можуть стати корисними при визначенні показань до проведення лазерної коагуляції сітківки у таких хворих.

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

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

Нарушение гематоретинального барьера (ГРБ) является одним из наиболее важных патофизиологических процессов при диабетической ретинопатии (ДР). Метаболические и функциональные нарушения при ДР тесно взаимосвязаны и, оказывая реципрокное воздействие, приводят к повышению сосудистой проницаемости и развитию неоваскуляризации, а протекание через сосудистую стенку является одним из основных признаков ДР [1, 2].

Нормальное функционирование сетчатки обеспечивается в значительной степени полноценностью гематоретинального барьера, который состоит из четко определенных клеточных слоев: пигментный эпителий сетчатки — наружный барьер, обеспечивающий активный транспорт, и эндотелий сосудов сетчатки — внутренний барьер, через который происходит пассивный транспорт [3, 4, 5].

Витреальная флюорометрия (ВФМ) — единственный количественный метод оценки состояния ГРБ путем измерения количества флюоресцеина в стекловидном теле с помощью регистрации его флюоресценции.

Флюорометрическая характеристика состояния ГРБ позволяет выявить ранние признаки нарушения барьерных функций и обосновать лечебную тактику при ДР [6].

Цель: оценить диагностическую значимость витреальной флюорометрии для определения степени тяжести ДРП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Под наблюдением находились 10 практически здоровых добровольцев без глазной патологии и 108 пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) в стадии компенсации (всего 130 глаз). Пациенты с СД были распределены по группам в зависимости от стадии ДР (табл. 1). 12 пациентов страдали сахарным диабетом I типа, остальные — сахарным диабетом II типа.

Стадия ДР определялась по данным офтальмоскопии в соответствии с Международной клинической классификацией, рекомендованной экспертами ВОЗ в 2006 году (Global Diabetic Retinopathy Group) [6]:

I. Нет очевидной ретинопатии.

II. Начальная непролиферативная ДР — только микроаневризмы.

Таблица 1

Характеристика групп наблюдения

Группы наблюдения	Кол-во случаев	Средний возраст, лет (mean ± SD)	Мужчин		Женщин	
			Абс.	%	Абс.	%
Здоровые лица	10	51,6 ± 4,1	7	70,0	3	30,0
1 НПДР начальная	15	63,9 ± 7,7	4	26,7	11	73,3
2 НПДР умеренная	24	64,1 ± 7,0	8	33,3	16	66,7
3 НПДР тяжелая	61	63,1 ± 8,9	23	37,7	38	62,3
4 Проплиферативная	20	44,6 ± 17,3	8	40,0	12	60,0
Всего	130	59,7 ± 12,2	50	38,5	80	61,5

III. Умеренная непролиферативная ДР — микроаневризмы, интратретинальные геморрагии (менее 20 в каждом квадранте), возможны ватообразные и твердые экссудаты, возможно появление венозных аномалий в одном квадранте.

IV. Тяжелая непролиферативная ДР — более 20 интратретинальных геморрагий в каждом квадранте, венозные аномалии в двух и более квадрантах, интратретинальные микроваскулярные аномалии в одном и более квадрантах, отсутствие признаков пролиферации.

V. Проплиферативная ДР — неоваскуляризация; витреальные и/или преретинальные геморрагии.

Флюорометрические исследования проведены с использованием прибора 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).

Полученные в результате исследования данные статистически проанализированы с использованием программы Statistica 7.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения с указанием стандартного отклонения ($\text{mean} \pm \text{SD}$). Поскольку статистические сравнения проводили в более чем двух группах, для оценки результатов использовали дисперсионный анализ с последующим применением критерия множественного сравнения Ньюмана-Кейлса, а также кластерный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В ранее проведенных исследованиях было изучено состояние ГРБ у здоровых лиц и у пациентов с СД. Выявлено статистически значимое увеличение уровня витреальной флюоресценции при ДР по сравнению со здоровыми лицами и показана прямая зависимость состояния ГРБ от стадии патологического процесса при ДР [7].

В настоящем исследовании во всех группах наблюдения (табл. 2) отмечается большой разброс данных флюорометрии как на 5, так и на 30 минутах исследования.

Таблица 2

Значения уровня витреальной флюоресценции в контрольной группе и у больных сахарным диабетом в зависимости от стадии ДР

Группы наблюдения	Кол-во глаз	ВФ1 на 5 мин.			ВФ2 на 30 мин.		
		($\text{mean} \pm \text{SD}$), нг/мл	min нг/мл	max нг/мл	($\text{mean} \pm \text{SD}$) нг/мл	min нг/мл	max нг/мл
Без глазной патологии	10	0,87 \pm 0,29	0,50	1,40	2,53 \pm 0,03	1,50	4,40
НПДР начальная	15	1,26 \pm 0,23	0,90	1,70	5,29 \pm 1,54	3,10	9,40
НПДР умеренная	24	1,30 \pm 0,21	0,80	1,67	7,01 \pm 0,99	4,20	9,60
НПДР тяжелая	61	1,50 \pm 0,24	0,90	2,20	9,47 \pm 1,70	6,41	14,7
ПДР	20	1,93 \pm 0,32	1,43	2,40	9,56 \pm 0,85	8,01	12,2
		$p_{0-1} = 0,00001$ $p_{1-2} = 0,62$ $p_{2-3} = 0,015$ $p_{3-4} = 0,00001$			$p_{0-1} = 0,0001$ $p_{1-2} = 0,0003$ $p_{2-3} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,84$		

Флюорометрические данные в группе без глазной патологии статистически достоверно отличаются от показателей витреальной флюоресценции у пациентов с ДР. А средние значения ВФ при начальной и умеренной непролиферативной ДР не имеют достоверных различий ($p = 0,62$). Также не достоверны отличия между уровнями ВФ при тяжелой непролиферативной и пролиферативной стадиях ($p = 0,83$).

Группы наблюдения сформированы в соответствии с офтальмоскопическими признаками ДР, которые являются клиническим (качественным) проявлением нарушения ГРБ. Нарушение ГРБ при ДР характеризуется протеканием через сосудистую стенку, объем которого можно измерить с помощью ВФМ. То есть, ВФМ обеспечивает объективную количественную характеристику состояния ГРБ.

Начальной стадии ДР соответствует минимальное повышение уровня ВФ. Прогрессирование патологических изменений ГРБ приводит к распространению видимых/качественных изменений. Было сделано предположение, что большой разброс значений ВФ в группах исследования, соответствующих клиническим стадиям ДР, обусловлен различной степенью выраженности нарушения функции ГРБ.

С целью снижения гетерогенности исследуемой когорты был использован кластерный анализ,

который позволяет выделить из массива объектов, характеризующихся разнообразными количественными параметрами, отдельные группировки по принципу максимальной схожести, обладающих более однородными свойствами внутри классов и максимально различающимися признаками между классами [8, 9].

Из общего количества исследуемых глаз выделены 4 класса. На рис. 1 приведены средние значения стандартизированных показателей ВФ на 5-й и 30-й минутах в 4 классах. Нулевая линия соответствует средним значениям всей группы наблюдения (130 глаз). Как следует из представленных на рисунке данных, средние значения ВФ на 5-й и 30-й минутах между классами не пересекаются, свидетельствуя о том, что уровню ВФ определенного класса на 5-й минуте соответствует значение того же класса на 30-й минуте. Так, у пациентов 1 и 2 класса оба показателя ниже средних значений всей группы (ниже нулевой линии), в 3 классе оба показателя близки к средним и целом по группе пациентов. В 4 классе оба показателя значительно выше средних по группе.

В таблице 3 представлены средние значения ВФ в выделенных классах и статистическая оценка различий между средними значениями по результатам дисперсионного анализа.

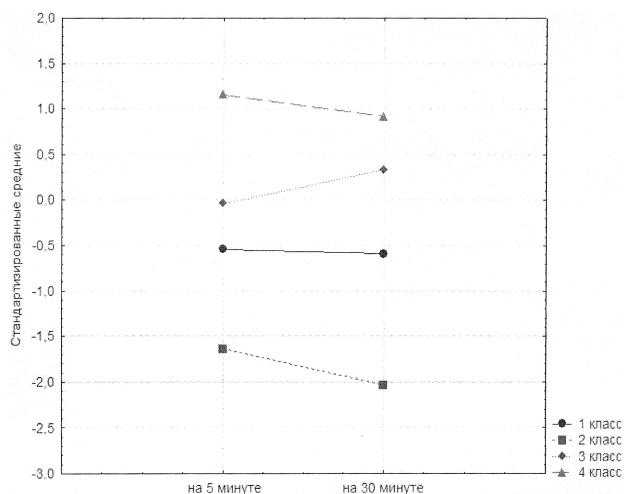


Рис. 1. Значения стандартизованных средних в выделенных классах

Таблица 3

Средние значения витреальной флюоресценции в зависимости от выделенных классов состояния ГРБ

Классы состояния ГРБ	Кол-во случаев	Уровень витреальной флюоресценции нг/мл (mean ± SD)	
		5 минута	30 минута
1	13	0,86 ± 0,21	2,74 ± 0,90
2	37	1,26 ± 0,15	6,49 ± 1,07
3	43	1,44 ± 0,14	8,88 ± 1,07
4	37	1,88 ± 0,25	10,37 ± 1,48
F		119,7	162,2
p		0,0001	0,0001

F — критерий Фишера, p — уровень достоверности различий между классами.

Представленные в таблице 3 данные свидетельствуют о высоком уровне различий обоих показателей между классами. Таким образом, выделенные классы можно рассматривать как различную степень нарушения ГРБ, которым соответствуют определенные показатели ВФ на 5-й и 30-й минутах.

На рисунке 2 показаны средние значения и 95% доверительный интервал для показателей ВФ на 5-й и 30-й минутах. Эти данные свидетельствуют о четко различающихся значениях ВФ в выделенных классах.

Так как в число исследованных включены лица без глазной патологии, пациенты с начальной, умеренной и тяжелой непролиферативной ДР, а также больные с пролиферативной ДР, то выделенные классы нарушения ГРБ распределились в этих клинических группах различным образом. В таблице 4 показано распределение классов нарушения ГРБ в зависимости от принадлежности к клинической группе.

Результаты распределения типов состояния ГРБ в клинических группах, отраженные в таблице 4, говорят о наличии высокой сопряженности состояния ГРБ с клиническим состоянием сетчатки.

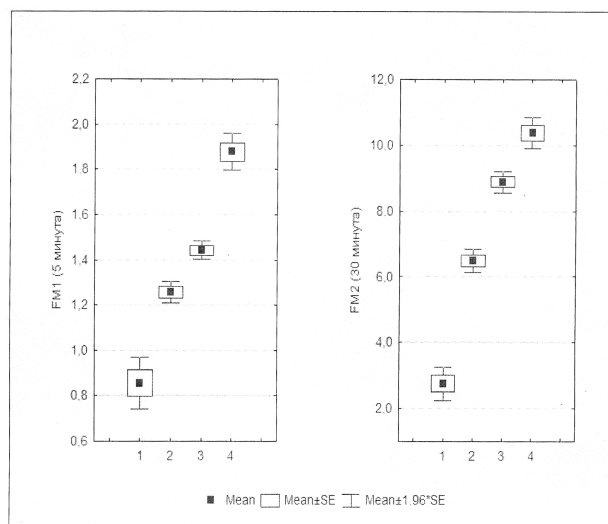


Рис. 2. Уровень витреальной флюоресценции на 5-й и 30-й минутах в четырех классах состояния ГРБ

Таблица 4

Состояние гематоретинального барьера в зависимости от стадии диабетической ретинопатии

Группы наблюдения	Кол-во случаев	Классы состояния ГРБ							
		1 класс (нормальное состояние)		2 класс (легкая степень нарушения)		3 класс (средняя степень нарушения)		4 класс (тяжелая степень нарушения)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Без глазной патологии	10	9	90	1	10	0	0	0	0
НПДР начальная	15	3	20	10	67	2	13	0	0
НПДР умеренная	24	1	4	17	71	6	25	0	0
НПДР тяжелая	61	0	0	9	15	31	51	21	34
ПДР	20	0	0	0	0	4	20	16	80
Всего	130	13		37		43		37	

$\chi^2 = 153,9$; $p = 0,0001$.

Так, к первому классу относится подавляющее большинство случаев (90%) без глазной патологии. При начальной непролиферативной ДР оф-

тальмоскопически выявляются только микроаневризмы — структурные нарушения ГРБ, тогда как клинических симптомов протекания через сосу-

дистую стенку нет. Степень отличия уровня ВФ от показателей контрольной группы при этой стадии ДР минимальна, и большинство случаев (87%) выделены в 1 и 2 классы состояния ГРБ. При умеренной непролиферативной ДР появляются симптомы дисфункции ГРБ — интратетинальные геморрагии, ватообразные и твердые экссудаты. Большинство случаев с этой стадией ДР (71%) вошли во 2 класс состояния ГРБ. При начальной и умеренной непролиферативной ДР ни один случай не относится к 4 классу состояния ГРБ.

У пациентов с тяжелой непролиферативной диабетической ретинопатией офтальмоскопически определяются интратетинальные геморрагии, ватообразные и твердые экссудаты — клинические проявления морфологических и функциональных нарушений ГРБ. Кроме этого выявляются венозные аномалии, интратетинальные микроваскулярные аномалии, которые являются предвестниками пролиферации. Случаи с тяжелой непролиферативной ДР распределились следующим образом — 2 класс (15%), 3 класс (51%) и 4 класс (34%). Таким образом, в клинической группе пациентов с тяжелой непролиферативной ДР посредством разработанной оценки состояния ГРБ выделены отдельные подгруппы, существенно различающиеся по состоянию ГРБ.

Проплиферативная ДР является наиболее тяжелым проявлением патологического процесса. Соответственно и уровень ВФ при этом наиболее высок и в 80% случаев соответствует 4 классу состояния ГРБ.

Так как первому классу в 90% случаев соответствуют показатели нормальной ВФ, а во втором-третьем-четвертом классах уровень ВФ последовательно возрастает, каждый последующий класс характеризуется более выраженным нарушением состояния ГРБ. Таким образом, 1 класс может называться нормальным состоянием ГРБ, а 2-4 классы представляют собой ранжированные степени нарушения ГРБ — легкая, средняя и тяжелая.

ВЫВОДЫ

Количественный анализ данных витреальной флюорометрии может быть использован при оценке степени нарушения функции ГРБ при ДР.

Состояние ГРБ, по данным витреальной флюорометрии, тесно сопряжено с клинической стадией ДР ($\chi^2 = 153,9$; $p = 0,0001$).

При тяжелой непролиферативной ДР по данным витреальной флюорометрии выделены различные степени нарушения функции ГРБ.

Определение степени нарушения ГРБ может быть полезно при определении показаний к проведению лазерной коагуляции сетчатки при ДР.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Cunha-Vaz J. G.** The blood-ocular barriers: past, present, and future // *Doc. Ophthalmol.* — 1997. — Vol. 93. — P. 149-157.
2. **Dvorak H. F., Brown L. F., Detmar M., Dvorak A. M.** Vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis // *Am. J. Pathol.* — 1995. — Vol. 146. — P. 1029-1039.
3. **Вит В. В.** Строение зрительной системы человека: Уч. поб. — Одесса: Астропринт, 2003. — 664 с.
4. **Qaum T., Xu Q., Joussen A. M., Clemens M. W. et al.** VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2001. — Vol. 42. — P. 24-8-2413.
5. **Sander B., Larsen M., Moldow B., Lund-Andersen H.** Diabetic macular oedema: passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2001. — Vol. 42, № 2. — P. 433-438.
6. **Wilkinson C. P., Ferris F. L. 3rd, Klein R. E. et al.** The Global Diabetic Retinopathy Project Group: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales // *Ophthalmology.* — 2003. — Vol. 110. — P. 1677-1682.
7. **Пасечникова Н. В., Науменко В. А., Зборовская А. В. и др.** Состояние гематоретинального барьера при диабетической ретинопатии по данным флюорометрии // *Офтальмол. журн.* — 2008. — № 5. — С. 4-7.
8. **Вит В. В., Буйко А. С., Драгомирецкая Е. И.** Оценка степени злокачественности увеальной меланомы на основе использования кластерного анализа // *Офтальмол. журн.* — 2004. — № 6. — С. 18-22.
9. **Dragomiretskaya E., Pasechnikova N., Katsan S.** Cluster analysis for classification of Age-related Maculopathy (ARM) considering clinical and Optical Coherence Tomography data // 104th DOG Annual Meeting 21-24.09.2006, Berlin. www.egms.de/xml/meetings/dog2006/06dog560xml.
10. **Vinore S. A.** Assessment of blood-retinal barrier integrity // *Histol. Histopathol.* — 1995. — Vol. 10. — P. 141-154.

Поступила 17.04.2009.

Рецензент канд. мед. наук А. Р. Король

DETERMINING OF DEGREE OF DISTURBANCE OF HEMATORETINAL BARRIER ASSOCIATED WITH DIABETIC RETINOPATHY BY FLUOROMETRY OF THE VITREOUS

Pasechnikova N. V., Naumenko V. A., Kushnir N. N.

Odessa, Ukraine

There were examined 10 healthy people without eye pathology and 108 patients (130 eyes) with diabetes mellitus and different stages of DR according WHO classification of DR. 12 patients had diabetes mellitus type I, other — type II.

Of the total number of studied eyes are four classes of disturbance of hematoretinal barrier (HRB) were determined.

Quantitative analysis of data of fluorometry of the vitreous can be used in assessing of degree of disturbance of HRB associated with diabetic retinopathy. The state of HRB according to the fluorometry of the vitreous closely associated with the clinical stage of DR ($\chi^2 = 153,9$; $p = 0,0001$). In severe nonproliferative DR fluorometry of the vitreous according to data provided varying degrees of disturbance of the functions of the HRB. Determination of disturbance of the HRB can be useful in determining of the indications for laser coagulation of the retina in DR patients.



УДК 617.741-004.1:616.379-008.64-07-089

ПРОФИЛАКТИКА ЭКССУДАТИВНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Н. Г. Завгородняя, д-р мед. наук, проф., Е. О. Костровская, асп.

Медицинская академия последипломного образования, Запорожье

Мета роботи: підвищення ефективності хірургії катаракти у хворих ЦД, шляхом доповнення факоемультсифікації катаракти інтравітреальним введенням кеналогу, для попередження післяопераційної екссудативно-запальної реакції. Досліджували 38 хворих (38 очей) цукровим діабетом II типу до та після проведення ФЕК з імплантацією ІОЛ. У I групі (20 очей) використовували звичайну методику профілактики ПЕЗР. У II групі (18 очей) не застосовували системні протизапальні засоби, обмежуючись доповненням ФЕК інтравітреальним введенням 8 мг кеналогу. Виявлено, що ця методика дозволяє знизити ступінь виразності ПЕЗР на ранніх етапах після ФЕК з імплантацією ІОЛ у хворих ЦД II типу.

Ключевые слова: факоэмульсификация катаракты, сахарный диабет, послеоперационная реакция, кеналог.

Ключові слова: факоемультсифікація катаракти, цукровий діабет, післяопераційна реакція, кеналог.

Частота катаракты у больных СД составляет 70-87% случаев и занимает второе место после диабетической ретинопатии (ДРП) [1]. У диабетиков 50-65 лет катаракта встречается втрое чаще, чем у остальных лиц того же возраста [2]. На сегодняшний день золотым стандартом хирургического лечения катаракты является факоэмульсификация (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ). Однако, несмотря на внедрение новых высокотехнологичных и малотравматичных методик проведения ФЭК, большинство авторов отмечают более высокую степень послеоперационной экссудативно-воспалительной реакции (ПЭВР) у больных сахарным диабетом, что в свою очередь неблагоприятно сказывается и на эволюции диабетической ретинопатии [3, 4, 5]. Так, Beasley A. M. с соавторами сообщают, что всегда, даже после наименее травматичной операции, наблюдается временная воспалительная реакция как результат неизбежной хирургической

травмы и повреждения барьера кровь-внутриглазная жидкость [6]. Учитывая, что при сахарном диабете существует изначальное нарушение проницаемости гемато-тканевого, в том числе и гемато-офтальмического барьера [7, 8], очевидна особая реакция таких больных на операционную травму. Она проявляется усилением интенсивности и длительности послеоперационного отека роговицы, ригидностью зрачка, значительной экссудативной реакцией радужки. Зачастую при сахарном диабете выраженность ПЭВР вынуждает прибегать к системному назначению противовоспалительных препаратов, а иногда даже стероидов, что приводит к повышению уровня гликемии и срыву компенсации основного заболевания у больных сахарным диабетом. Поэтому поиск специальных методов профилактики ПЭВР у таких пациентов является актуальным.

© Н. Г. Завгородняя, Е. О. Костровская, 2009.