

УДК 618.452:251/.14+614.35/.13+09

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ АЛГОРИТМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Агаркова Д.И.

ФГБОУ «Юго-Западный государственный университет», Курск, e-mail: Nikiti4007@yandex.ru

Для совершенствования диагностики возрастной макулярной дегенерации в клинических условиях проведено обследование 115 больных с указанной нозологией (основная группа) и 108 здоровых лиц (контроль) посредством офтальмологического осмотра, конфокальной микроскопии, оптической когерентной томографии. Установлены изменения остроты и полей зрения, структуры и толщины роговицы, антиоксидантной системы. Проведена алгоритмизация диагностического процесса. Выделены диагностически значимые параметры, к которым относятся толщина роговицы, снижение полей зрения на зелёный тест-объект, содержание в периферической крови супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и антиокислительная активность. Показано изменение корреляционной модели антиоксидантной системы при развитии возрастной макулярной дегенерации. Применение алгоритмов улучшило качество диагностики на 10,3%.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, информативность параметров антиоксидантной системы, конфокальная микроскопия, оптическая когерентная томография

MATHEMATICAL ALGORITHM DIAGNOSTICS AGE RELATED MACULAR DEGENERATION

Agarkova D.I.

FGBOU VPO «Southwest state university», Kursk, e-mail: Nikiti4007@yandex.ru

To improve the diagnosis of age-related macular degeneration in the clinical setting 115 patients with this nosology (study group) and 108 healthy people (control group) were examined by ophthalmic examination, confocal microscopy, optical coherence tomography. Changes of acuity and visual fields, structures and corneal thickness, antioxidant systems were revealed. Algorithmization of the diagnostic process was done. Important diagnostic parameters were highlighted in the article, such as thickness of cornea, reduction of sight fields on green test-object, content of superoxiddesmutasi, glutationperoxidasi and antioxidation activity in blood. The change of correlation model of antioxidant system was shown with the increase of age-related macular degeneration. The use of algorithms improved the quality of diagnosis by 10,3%.

Keywords: age-related macular degeneration, the informativeness of the antioxidant system parameters, diagnostic age, confocal microscopy, optical coherence tomography

По данным Всемирной организации здравоохранения возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин необратимого снижения зрения населения пожилой и старческой возрастных групп во всех развитых странах мира [5]. В Испании распространённость ВМД увеличилась с 1,3% у лиц в возрасте 65–74 лет до 8,5% у лиц в возрасте старше 80 лет, что коррелирует с результатами других крупномасштабных исследований распространённости патологии среди населения Европы, США и Азии [4]. В России заболеваемость ВМД составляет 15 случаев на 1000 населения [2, 3]. При прогнозировании распространённости различных форм ВМД среди населения США установлено существенное увеличение заболевания до 17,8 млн человек к 2050 г. по сравнению с 9,1 млн в 2010 г. [5]. Однако при обследовании пациентов с данной патологией редко применяются современные объективные методы – конфокальная микроскопия и оптическая когерентная томография, что затрудняет диагностику ВМД. Практически не изученным является состояние антиоксидантной системы, а при её оценке не применялись математические методы, обеспечивающие объективизацию полученных

результатов и выделение диагностически значимых показателей.

Цель настоящей работы: совершенствование диагностики ВМД у больных офтальмологического профиля на основе алгоритмизации и информативных методов обследования.

В условиях офтальмологического стационара у 115 больных с ВМД, составивших основную группу, изучены острота и поля зрения, состояние роговицы, антиоксидантной системы. Аналогичными методами проведено обследование 108 здоровых лиц одинакового возраста, включённых в контрольную группу. Состояние роговицы исследовали методом конфокальной микроскопии и оптической когерентной томографии. Содержание показателей антиоксидантной системы определяли по методике, изложенной в работе [1]. При статистическом анализе данных применялись адекватные математические методы в соответствии с разработанным нами алгоритмом (рис. 1). Алгоритм позволяет комплексно оценить произошедшие патологические изменения и выделить наиболее важные в диагностическом отношении показатели.

Определение остроты зрения у больных обследуемой группы выявило её снижение

до $0,82 \pm 0,11$ диоптрий. Поля зрения также достоверно снижены. Особенно это характерно для верхней и носовой границ поля зрения. Так, носовая граница поля зрения для красного тест-объекта составила 25° , а для зелёного тест-объекта – 20° . Снижение верхней границы поля зрения для данных тест-объектов соответственно равно 28 и 25° .

Проведение конфокальной микроскопии у пациентов с ВМД позволило установить и визуализировать патологические изменения роговицы. Изменения эпителия роговицы проявлялись в виде слущивания поверхностных эпителиоцитов, нарушения

контакта эпителия с боуеновой мембраной, буллёзных изменений, сглаженности контура клеток. В стромальном слое определялись отек, складчатость, гиперрефлексирующие включения (активированные кератоциты); гиперрефлексирование и утолщение нервных элементов (как результат их активации). Определялась складчатость десцеметовой мембраны. Визуализировались изменения эндотелия роговицы в виде нарушения непрерывности цитоплазмы клеток, отмечался полиморфизм клеток; потеря клеток заднего эпителия роговицы составила в среднем 6,4%.

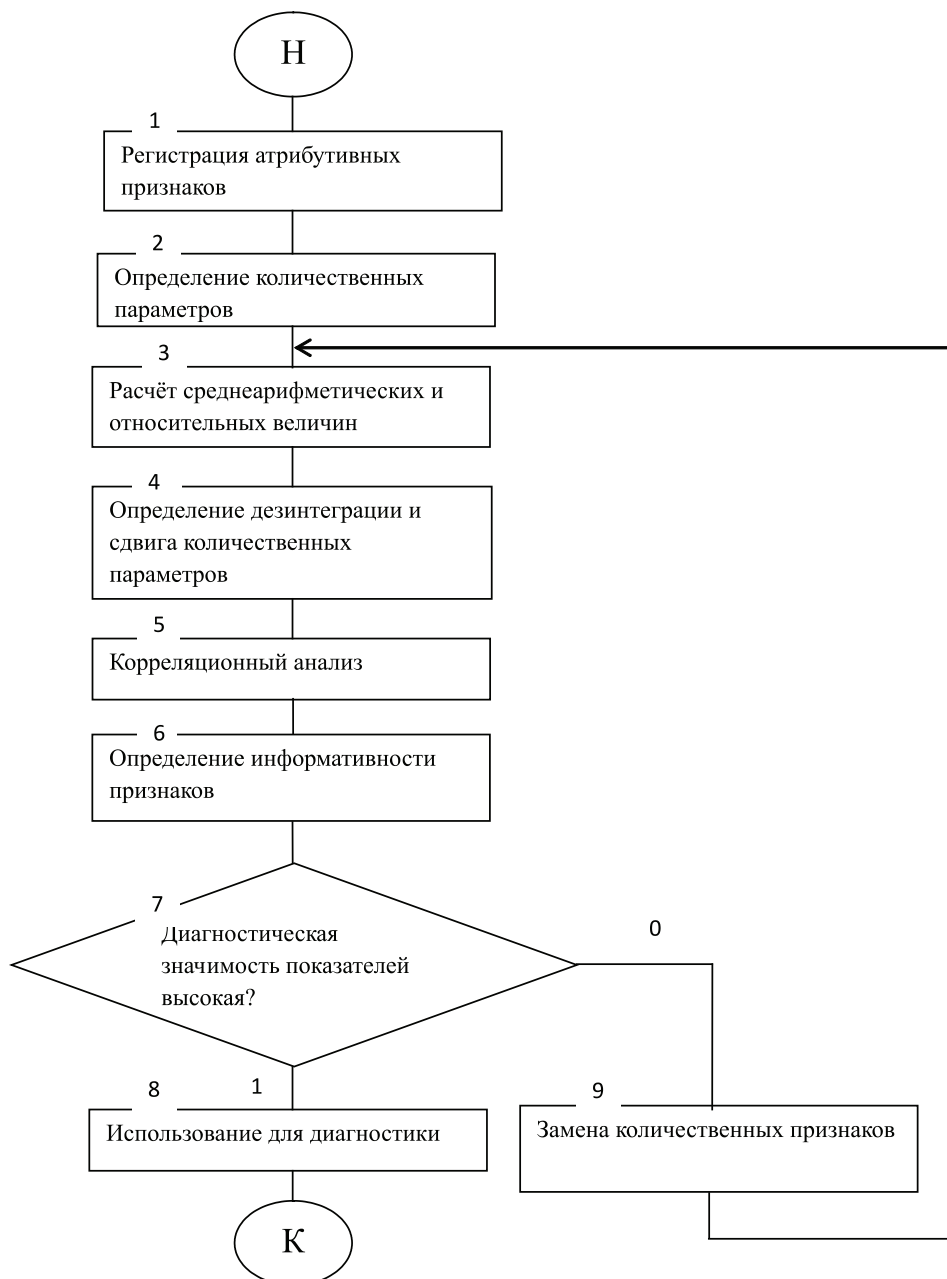


Рис. 1. Алгоритм математической обработки атрибутивных и количественных параметров у больных с ВМД

При выполнении оптической когерентной томографии получены следующие результаты (табл. 1). Среднеарифметическая толщина роговицы у пациентов основной группы достоверно выше, чем в контроле. Данный количественный признак свидетельствует о выраженности патологических изменений и является важным диагностическим критерием. Одновременно установлены изменения в слоях роговицы у больных основной группы: неоднородность слоёв, неравномерность толщины стромального слоя. Эндотелий у пациентов с исследуемой патологией изменён, имеет очаговые поражения. В стромальном слое определены гипоинтенсивные включения двух видов: первый вид – это линейные, неравномерные с размытыми границами

включения, находящиеся в центральных отделах стромального слоя, занимающие около 1/3–1/4 его ширины. Вторым видом включений – образования полукруглой формы, находящиеся на внутренней поверхности роговицы, отделенные от передней камеры глаза границей более высокой интенсивности, которая в некоторых случаях была прерывистой. Наличие включений первого типа свидетельствует о повреждении ткани, приводящем к сморщиванию коллагеновых волокон, которое визуальное может принимать форму «акульего плавника». Включения второго типа можно интерпретировать как локальные участки отслойки десцеметовой мембраны, а участки прерывистой границы как дефекты десцеметовой оболочки и находящегося на ней эндотелия.

Таблица 1

Состояние роговицы по данным оптической когерентной томографии у пациентов с ВМД

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Толщина роговицы, мкм	1389,2 ± 11,7	1210,5 ± 14,6
Эпителиальный слой	Неоднородный	Однородный
Строма	Неравномерность толщины, наличие включений	Без включений
Десцеметова мембрана	Утолщена, неоднородная	Однородная с ровными границами
Эндотелий	Изменён	Без изменений
Частота патологических изменений, %	57,2 ± 4,6	4,8 ± 2,1

Содержание показателей антиоксидантной системы при диагностическом исследовании периферической крови у пациентов с ВМД существенно отличается от значений здоровых лиц (табл. 2). Так, суммарная антиокислительная активность крови достоверно снижена ($P < 0,001$). На системном уровне существенно снижается концентрация глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы. Содержание

одного из ключевых параметров антиоксидантной системы – каталазы – при ВМД также, как и вышеуказанных показателей, существенно уменьшается. Напротив, уровень глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в периферической крови репрезентативно возрастает в сравнении с контролем. Не имел достоверных различий среди изученных параметров антиоксидантной системы только восстановленный глутатион.

Таблица 2

Антиоксидантные нарушения среди пациентов с ВМД в периферической крови ($M \pm m$)

Параметры антиоксидантной системы	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий
Антиокислительная активность, отн.ед.	23,8 ± 1,3	34,5 ± 1,1	$P < 0,001$
Глутатионредуктаза, мкмоль/л	23,2 ± 0,9	27,9 ± 0,9	$P < 0,001$
Глутатион-S-трансфераза, ммоль/л	24,8 ± 0,3	32,8 ± 0,4	$P < 0,001$
Восстановленный глутатион, ммоль/л	1,9 ± 0,2	2,2 ± 0,3	$P > 0,05$
Глутатионпероксидаза, мкмоль/л	56,5 ± 0,7	39,2 ± 0,6	$P < 0,001$
Каталаза, кат/л	78,2 ± 0,9	89,3 ± 1,1	$P < 0,001$
Супероксиддесмутазы, усл.ед.	53,7 ± 1,3	13,2 ± 0,9	$P < 0,001$

Примечание. P рассчитано в сравнении с контролем.

Математический анализ изменений в состоянии параметров оксидантной системы в группе больных с ВМД свидетельствует о незначительных сдвигах большинства показателей (табл. 3). При этом наиболее низкий и отрицательный сдвиг выявлен для каталазы. Одинаковой величины по модулю сдвиг отмечен для глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы и восстановленного глутатиона. Значительно выше величина сдвига наблюдалась у глутатионпероксидазы. Однако выраженный показатель сдвига среди параметров антиоксидантной системы при ВМД характерен для супероксиддисмутазы, обусловивший в конечном итоге высокое значение данного параметра для группы в целом. Показатель дезинтеграции имел максимальное значение для супероксиддисмутазы. Значительный уровень дезинтеграции в основной группе характерен и для антиокислительной активности крови, и для глутатионпероксидазы. Крайне низкая дезинтеграция присуща глутатионредуктазе.

Таблица 3
Количественные значения сдвига и дезинтеграции параметров антиоксидантной системы на системном уровне при ВМД

Показатели антиоксидантной системы, единица измерения	Процент сдвига, %	Уровень дезинтеграции
Антиокислительная активность, отн.ед.	-25,3	7,2
Глутатионредуктаза, мкмоль/л	-14,2	1,5
Глутатион-S-трансфераза, ммоль/л	-17,4	2,7
Восстановленный глутатион, ммоль/л	+13,8	5,7
Глутатионпероксидаза, мкмоль/л	+42,8	6,0
Каталаза, кат/л	-8,6	4,2
Супероксиддисмутазы, усл.ед.	+335,3	12,1
Сумма	457,4	39,4

Моделирование клинической ситуации по изменению параметров антиоксидантной системы вследствие развития ВМД выявило неравномерность сдвигов по отношению к значениям здоровых лиц (рис. 2). Наиболее устойчивым показателем антиоксидантной системы периферической крови оказалась каталаза. Незначительные отклонения с отрицательной направленностью свойственны для глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы, а незначительное превышение – для восстановленного

глутатиона. Более существенное превышение величин контроля имеет глутатионпероксидаза. Вместе с тем, экстремум сдвига среди изученных параметров антиоксидантного статуса установлен для супероксиддисмутазы.

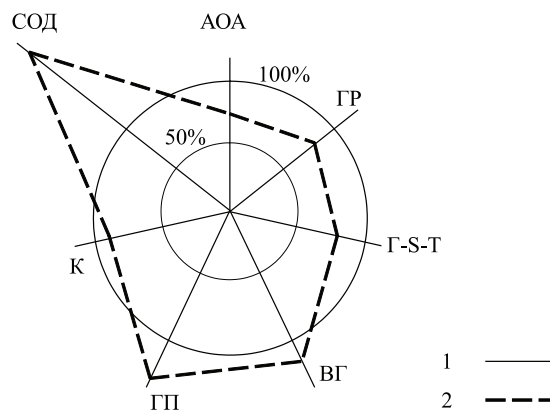


Рис. 2. Модель сдвигов показателей антиоксидантного статуса крови у больных ВМД (в %): АОА – антиокислительная активность, ГР – глутатионредуктаза, Г-S-T – глутатион-S-трансфераза, ВГ – восстановленный глутатион, ГП – глутатионпероксидаза, К – каталаза, СОД – супероксиддисмутазы; 1 – здоровые женщины, 2 – основная группа

Изучение диагностической значимости активности ферментов антиоксидантной системы посредством корреляционного анализа указывает на повышение сопряженности ее составляющих при развитии ВМД (рис. 3). Это подтверждается увеличением числа репрезентативных корреляционных связей в основной группе в сравнении с контролем. Прямые достоверные связи у больных ВМД установлены между глутатионпероксидазой и супероксиддисмутазой, восстановленным глутатионом и глутатионредуктазой, глутатионредуктазой и глутатион-S-трансферазой. Обратная зависимость обнаружена между антиокислительной активностью и супероксиддисмутазой, глутатионпероксидазой и глутатионредуктазой. Выявлены также три криволинейные связи: супероксиддисмутазы с глутатион-S-трансферазой, глутатионредуктазой; каталазы с глутатионпероксидазой. Среди здоровых лиц количество достоверных корреляций существенно ниже. Они представлены взаимосвязью глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, каталазы и супероксиддисмутазы, антиокислительной активности и глутатион-S-трансферазы.

Распространенность отклонений анализируемых показателей антиоксидантной системы у больных ВМД в основном невелика

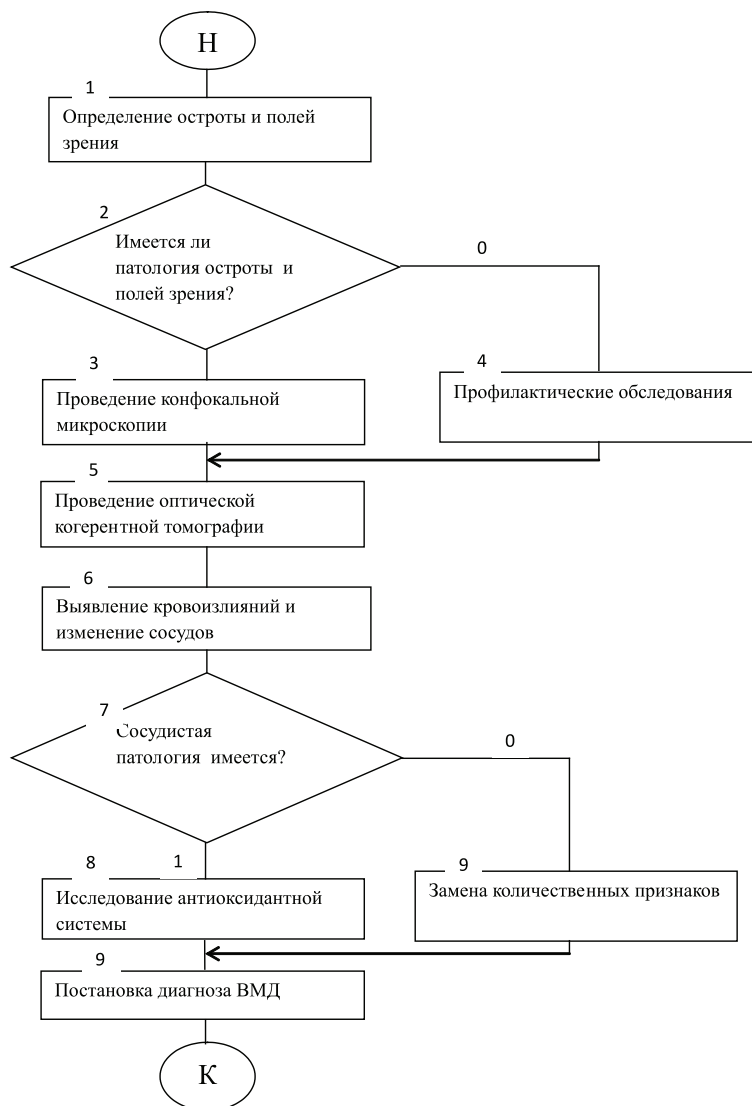


Рис. 4. Алгоритм диагностики ВМД

Список литературы

1. Бенисевич В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафавы – Миньки / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // Вопросы медицинской химии. – 1973. – Т.19, Вып. 6. – С. 596–599.
2. Егоров Е.А. Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Е.А. Егоров, И.А. Романенко // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 42.
3. Нероев В.В. Молекулярные механизмы ретиальной ишемии / В.В. Нероев, М.В. Зуева, Г.Р. Каламкар // Вестник офтальмологии. – 2010. – № 3. – С. 59–64.
4. Cheung C.M.G. Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in a multiethnic Asian Cohort / C.M.G. Cheung, E.S. Tai, R. Kawasaki et al // Arch. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 130(4). – P. 480–486.
5. Rein D.B. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050 / D.B. Rein, J.S. Wittenborn, X. Zhang et al // Arch. Ophthalmol. – 2009. – Vol.127(4). – P. 533–540.

References

1. Benisevich V.I. Obrazovanie perekisey nepredelnykh zhyrnykh kislot v obolochke eritrocitov pri bolezni Markiafavami-neki / V.I. Binesevich, L.I. Idelson // Voprosy medicinskoj himii. 1973. T.19, Vyp.6. pp. 596–599.
2. Egorov E.A. Vozrastnaya makulyarnaya degeneraciya. Voprosy patogeneza, diagnostiki i lecheniya / E.A. Egorov, I.A. Romanenko // Russkiy medicinskiy jurnal. 2009. no. 1. pp. 42.

3. Neroev V.V. Molekulyarnye mehanizmy retinalnoy ishemii / V.V. Neroev, M.V. Zueva, G.R. Kalamkarov // Vestnik oftalmologii. 2010. no. 3. pp. 59–64.

4. Cheung C.M.G. Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in a multiethnic Asian Cohort / C.M.G. Cheung, E.S. Tai, R. Kawasaki et al // Arch. Ophthalmol. 2012. Vol.130(4). pp. 480–486.

5. Rein D.B. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050 / D.B. Rein, J.S. Wittenborn, X. Zhang et al // Arch. Ophthalmol. 2009. Vol.127(4). pp. 533–540.

Рецензенты:

Зарубина Т.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития, г. Москва;

Красненков В.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсами истории медицины и медицинской информатики Тверской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития, г. Тверь.

Работа поступила в редакцию 13.03.2013.