

НОВОЕ РЕШЕНИЕ В ПРОГНОЗЕ ВОСПАЛЕНИЯ ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ.

*Национальный Центр Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой,
АзГИУВ имени А.Алиева, Азербайджанский Медицинский Университет*

Актуальность проблемы риска развития послеоперационной экссудативно-воспалительной реакции (ЭВР), несмотря на все последние достижения в технологии минимизации операционной травмы (3,4,6), не угасает и на сегодняшний день [1,10].

По результатам фундаментальных исследований, изначально нарушенный иммунологический фон является одной из основных причин развития неадекватной местной послеоперационной реакции после даже безукоризненно выполненной операции [8, 9].

Широкое внедрение точных наук в медицину, интеллектуализация врачебных решений путем создания математических экспертных систем позволяют не только прогнозировать развитие патологического процесса, но и обеспечить его специфическую профилактику [2, 5]. Возможность прогнозирования исхода заболевания и определения группы риска больного позволяет врачу в каждом отдельном случае определить адекватную целенаправленную и превентивную тактику лечения, повышая эффективность и сокращая длительность проводимой терапии.

Учитывая вышесказанное, целью исследования было создание, на основе результатов проведенных в динамике офтальмо – иммунологических исследований, компьютерной программы, прогнозирующей степень риска возникновения послеоперационной ЭВР после фактоэмульсификации катаракты (ФЭК).

Материал и методы. Исследование проводилось на 153 больных, которым без интраоперационных осложнений была произведена ФЭК с имплантацией ИОЛ. В соответствии с наличием развития ранней послеоперационной ЭВР результаты анализировались в двух группах больных: I – без ЭВР (n=126) и II – с развитием ЭВР (n=27). Возраст пациентов – в пределах 50 – 70 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц соответствующего возраста.

Проводились общие клинические, офтальмологические и иммунологические методы исследования до, через неделю и месяц после операции. Офтальмологические методы: визометрия, периметрия, тонометрия, рефрактокератометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, эхоофтальмография, электроретинография. При электроретинографии оценивались амплитудные значения а- и b- волны общей и ритмической РЭГ (РЭРГ) на 10 и 12 Гц. С целью оценки начальных и прогрессирующих форм ретиальной гипоксии использовались результаты динамического исследования глиального индекса, вычисляемого, как отношение амплитудного значения общей b – волны к показателю амплитудного значения РЭРГ на 12 Гц [7].

Иммунологические методы: определение аутоантител к нативной и денатурированной ДНК (ААТ к н- и д- ДНК) в слезной жидкости (СЖ) методом иммуноферментного анализа с использованием тест – системы, выпускаемой ЗАО «Вектор – Бест» («Антитела к ДНК - ИФА», регистрационный номер № 1247/2002, Новосибирск); определение уровня системной и локальной экспрессии антигена негативной активации (апоптоза) лимфоцитов (ААЛ) - Fas/Apo-1(CD95) - в периферической крови и в соскобе с конъюнктивы иммунофлуоресцентным методом с помощью набора моноклональных антител, выпускаемым ООО «Сорбент» (регистрационный номер № ФС012a1104/2778-06, Подольск).

Статистическая обработка: метод пошаговой логистической множественной регрессии, дискриминантный и корреляционный анализ.

Результаты и обсуждение. Была установлена определенная взаимозависимость между степенью нарушения исходного иммунологического фона, дооперационными отклонениями в амплитудных значениях исследованных биопотенциалов сетчатки и развитием ЭВР в раннем послеоперационном периоде. Результаты данного исследования с учетом чувствительности и специфичности значений показателей представлены в нижеследующей табл. 1.

Каждый из представленных в табл. 1 значений исследованных иммуно-электроретинографических показателей, оценивая их высокую специфичность и чувствительность, может самостоятельно выступать в роли маркера прогнозирования возникновения послеоперационной ЭВР. Так, например, у $81,0 \pm 3,5$ % больных из I группы в крови определялся уровень системной экспрессии негативной активации лимфоцитов ниже 56% (специфичность показателя). У $92,6 \pm 5,0$ % больных из II группы в крови определялся уровень системной экспрессии негативной активации лимфоцитов выше 56% (чувствительность показателя).

Таблица 1

**Характеристика критических значений иммуно-ЭРГ показателей
в развитии послеоперационной ЭВР после ФЭК**

Наименование Показателя	Критическое значение показателя	Специфичность показателя (Specificity)	Чувствительность показателя (Sensitivity)
CD95 в крови	56 %	81,0 ± 3,5 %	92,6 ± 5,0 %
CD95 в соскобе	3 у.е.	100,0 %	77,8 ± 8,0 %
ААТ к н – ДНК	0,6 у.е.	84,1 ± 3,3 %	70,4 ± 8,8 %
ААТ к д – ДНК	0,7 у.е.	100,0 %	70,4 ± 8,8 %
a- волна общей ЭРГ	21 мкВ	67,5 ± 4,2 %	77,8 ± 8,0 %
b- волна общей ЭРГ	117 мкВ	65,1 ± 4,2 %	81,5 ± 7,5 %
РЭРГ на 10 Гц	34 мкВ	70,6 ± 4,1 %	74,1 ± 8,4 %
РЭРГ на 12 Гц	24,4 мкВ	64,3 ± 4,3 %	77,8 ± 8,0 %
Кг = b/РЭРГ на 12 Гц	5,35	85,7 ± 3,1 %	44,4 ± 9,6 %

Т.е., при регистрации у больного до операции в крови значения системной экспрессии ААТ ниже 56% в 81,0±3,5 % случаев не возникало ранней послеоперационной ЭВР, в то время как дооперационное значение данного показателя выше 56% в 92,6 ± 5,0 % случаев сопровождалось развитием ранней послеоперационной ЭВР после ФЭК с имплантацией ИОЛ.

Но, вычисление частоты показателя позволяет оценить лишь один клинический прогностический критерий, в то время как эти показатели встречаются в многочисленных сочетаниях, поэтому решить вопрос в каждой конкретной ситуации, какой из них окажется весомее одного или нескольких других при традиционных методах оценки, не представляется возможным. В связи с этим наиболее рациональным и правильным подходом к решению прогностической задачи может быть разработка прогностической программы на основе математического обеспечения.

Из изученных показателей, после проведенного корреляционного анализа, нами выбраны 5 некорректирующих показателей – системный CD95, локальный CD95, ААТ н-ДНК, ААТ д-ДНК и Кг (b-волна/РЭРГ 12Гц).

Сначала, мы распределили вышеуказанные показатели по принципу «да» / «нет», т.е. «с ЭВР» (II группа) / «без ЭВР» (I группа). В этих случаях целесообразно использование формул Байеса.

С этой целью вводим 2 гипотезы:

H_1 – значение данного показателя характерно для больных II группы;

H_2 – гипотеза противоположного смысла – значение данного показателя характерно для больных I группы.

Естественно для суммы вероятностей $p(H_1) + p(H_2) = 1$

Тогда формула Байеса имеет вид:

$$p(\text{CO} / H_1) = \frac{p(\text{CO}) \times p(H_1 / \text{CO})}{p(\text{CO}) \times p(H_1 / \text{CO}) + p(\text{BO}) \times p(H_1 / \text{BO})}$$

Где $p(\text{II}/H_1)$ – условная вероятность того, что у больного возникло осложнение при выполнении гипотезы H_1 ;

$p(\text{II})$ – безусловная вероятность того, что у больного возникло осложнение;

$p(H_1/\text{II})$ – условная вероятность того, что у больного II группы наблюдается указанное значение изучаемого показателя, соответствующего гипотезе H_1 ;

$p(\text{I}) = 1 - p(\text{II})$ – безусловная вероятность того, что у больного не возникло осложнение;

$p(H_1/\text{I})$ – условная вероятность того, что у больного I группы наблюдается указанное значение изучаемого показателя, соответствующего гипотезе H_1 .

Перед началом вычислений предполагается, что в случае наибольшей неопределённости прогноза априорные вероятности I и II равны: $p_0(\text{II}) = p_0(\text{I}) = 0,5$.

После учета каждого значения апостериорные вероятности рассчитываются по формуле Байеса – $p1, p2, \dots$ и т.д.

Как видно из вышеизложенного для каждого конкретного случая требуется последовательность вычислений на основе формул Байеса.

Учитывая отсутствие возможности однозначного ответа на вопрос возникновения осложнения с заданным конкретным значением изученных показателей, мы обратились к элементам теории «нечеткой» логики (Лютфизаде, 1965).

С этой целью распределили все заранее известные значения изучаемого одного показателя больных II и I групп в одно «нечеткое» множество в виде эллипса, фокусы которого являются медианами выборок. Далее с помощью процентильных значений определились границы внутренних эллипсов. Заданное значение является конкретной точкой внутри какого-то эллипса, что позволяет нам оценить степень близости к каждому фокусу. Эти же оценки были выбраны как безусловные вероятности принадлежности к группам II и I.

Учитывая вышеизложенное, нами была составлена специальная программа «IMPROPH - 2008» (immunologic prognosis of inflammation after phacoemulsification) на языке Visual-Basic на базе компонента Excel Microsoft Office (свидетельство о регистрации авторских прав на компьютерную программу, регистрационный номер № 01/С- 4076-08 от 22.10.2008). Управление программой требует от врача элементарных навыков пользования персональным компьютером и несколько секунд для расстановки в соответствующих ячейках значений параметров изучаемого показателя, наблюдавшихся у больного до операции.

Отметим, что в программе учтены те случаи, когда не представляется возможным определить тот или иной параметр программы. В этих случаях достаточно пропустить указанную ячейку вводного массива. Однако, отсутствие учета тех или иных значений в программе может привести и к неточности результатов, поэтому желательно заполнить все указанные графы в программе.

Программа вычисляет степень риска возникновения воспалительных осложнений в раннем периоде после ФЭК, и результат представляется в виде наглядной диаграммы, в которой указывается вероятность возникновения ЭВР у определенного больного, тем самым прогнозируя наличие или отсутствие предрасположенности этого пациента к развитию послеоперационного осложнению (рис. 1). Программа защищена от случайных корректировок, требует минимальной конфигурации персонального компьютера: процессор – от Pentium1 и выше; ОЗУ – от 64 кВ и выше; стандартное программное обеспечение: операционную систему: от Windows-98 и выше, Excel Microsoft Office-97 и выше. Программа занимает менее 120 кВ памяти и умещается в любой внешний носитель (floppy disk 3.5, CD, flesh memory и т.д.).

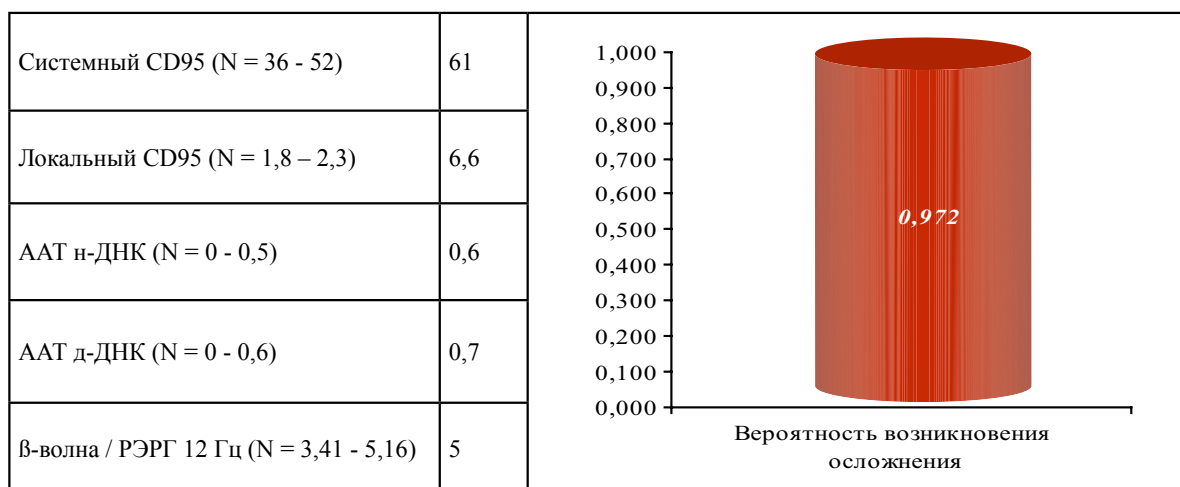


Рис. 1. Один из результатов программы «IMPROPH – 2008».

Для оценки полученных результатов, были оценены все показатели обучающей выборки, как I группы , так и II группы. По количеству истинно положительных и истинно отрицательных результатов нами оценена «специфичность» и «чувствительность» программы «IMPROPH-2008».

В I группе в 118 из 126 случаев полученные вероятностные значения не превышали границу 0,5. Другими словами специфичность теста составлял 93,7±2,2%. Во II группе в 21 случае из 27 получены высокие значения (≥0,5) теста, что позволяет оценить чувствительность программы – 77,8±8,0%.

Для определения устойчивости полученных результатов, на той же выборке методом «слепого подбора», нами выбраны каждый второй и третий результаты из каждой группы. Полученные результаты еще раз утвердили ранее полученные результаты. Так, для случайной половины общей группы специфичность программы составлял 58/63 – 92,1±3,4%, а чувствительность 11/13 – 84,6±10,0%, а для случайной одной третьей группы эти показатели были соответственно равны 38/41 – 92,7±4,1% и 8/10 – 80,0 ± 12,6%. Т.о., полученные результаты оценки специфичности и чувствительности являются устойчивыми показателями.

Для более углубленного изучения параметров теста, нами вычислены процентные распределения полученных результатов в каждой из групп (табл.2).

Как видим из представленной таблицы, в I-ой группе 90% полученных программой вероятностных значений не превосходит уровня 0,192 из 0,5-ного порога дозволенной границы. Только 5% результатов находится выше уровня 0,611. Во II-ой группе пороговое значение соответствует р20, т.е. только в 20% случаев программа не доходит до требуемого уровня. Интересен еще тот факт, что в этой группе в более 60% случаев вероятностное значение, вычисленное программой находится выше уровня 0,917, что с высокой вероятностью позволяет прогнозировать ожидаемое осложнение.

Таблица 2

Процентильные распределения результатов программы «IMPROPH – 2008» в обучающих выборках

Процентильные значения	Группы исследований	
	I	II
p5	0	0,014
p10	0,001	0,043
p20	0,001	0,506
p30	0,003	0,767
p40	0,005	0,917
p50	0,008	0,991
p60	0,018	0,996
p70	0,033	0,997
p80	0,084	0,998
p90	0,192	0,999
p95	0,611	1

Полученные данные еще раз доказывают высокую чувствительность предлагаемого алгоритма прогнозирования ранней послеоперационной ЭВР после ФЭК. Необходимо также отметить отсутствие в офтальмологической литературе подобного подхода к решению данной проблемы.

Выводы

1. Наличие у больного до операции значений показателей системной экспрессии маркера негативной активации лимфоцитов – выше 56%, локальной экспрессии маркера апоптоза лимфоцитов – выше 3 у.е., в СЖ ААТ к н-ДНК – выше 0,6 у.е., ААТ к д – ДНК – выше 0,7 у.е., глиального индекса «КГ» – выше 5,35 указывает на высокую степень риска ранней ЭВР после ФЭК.
2. Компьютерная программа «IMPROPH-2008» практически значима для прогнозирования степени вероятности возникновения послеоперационных воспалительных осложнений.
3. Обнаружение у больных до экстракции катаракты высокой степени риска возникновения послеоперационной ЭВР позволит врачу своевременно провести курс профилактического адекватного иммуно-нейропротективного лечения, что позволит минимизировать этот риск и повысить качество реабилитации данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Братко В. И. Лимфотропные и эфферентные технологии в коррекции воспалительного процесса у пациентов с катарактой и ретинопатией на фоне сахарного диабета: Автореф. дис. ... док. мед.наук, Новосибирск, 2007, 40 с.
2. Дюк В.А. Технология Data Mining в медико-биологических исследованиях // Новости искусственного интеллекта, 2004, №3, с.49-57
3. Касимов Э.М., Мамедов Ш.Ю., Султанова М.М. Наш опыт факэмульсификации катаракты у больных с псевдоэкзофалиативным синдромом / Сборник статей, посвященный Международной конференции в честь 85-летнего юбилея академика З.Алиевой «Актуальные проблемы офтальмологии». Баку, 2008, с. 156 -159
4. Керимов К.Т., Бархударова Э.И., Ибрагимова К.Ш., Рашидализаде Э.К. Наш опыт применения факэмульсификации в Азербайджане / Сб. научных статей «Некоторые аспекты современной офтальмологии». Баку, 2006, с.128-135

5. Кобринский Б.А. Ретроспективный анализ медицинских экспертных систем // Новости искусственного интеллекта, 2005, №2, с.3-17
6. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция афакии: достижения, проблемы и перспективы развития // Вестник офтальмологии, 2006, № 1, с.37-41
7. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др. Функциональная диагностика ретинальной ишемии. Сообщение I. Реакция мюллеровских клеток на ранних стадиях диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии, 2004, № 6, с.11-13
8. Слепова О.С. Влияние нарушений иммунитета на исход лечения при хирургических вмешательствах на глазах / Материалы II Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии. Екатеринбург, 2001, с. 365-366
9. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Толчинская А.И. Интраокулярная коррекция в хирургии осложненных катаракт. М., 2004, 176 с.
10. Flesner P., Sander B., Henning V. et al. Cataract surgery on diabetic patients. A prospective evaluation of risk factors and complication // Acta. Ophthalmol. Scand., 2002, v. 80, No 1, p.19-24

Kərimov K.T., Məcidova S.R., Hüseynova S.K., Əhmədova L.M., Qafarov İ.A.

KATARAKTANIN FAKOEMULSİFİKASİYASINDAN SONRA İLTİHABIN YARANMASININ PROQNOZLAŞDIRMASINDA YENİ ÜSUL SEÇİMİ.

*Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi,
Ə.Əliyev adına ADHT institutu, Azərbaycan Tibb Universiteti*

XÜLASƏ

153 nəfər xəstənin kataraktasının fəsadsız fakoemulsifikasiyasının dinamikasında aparılan oftalmo-immunoloji müayinələrinin nəticəsində "IMPROPH-2008" kompüter proqramı yaradılmışdır. Bu proqram cərgəhi əməliyyatdan sonra yarana bilən iltihab ekssudativ reaksiyanın riskini proqnozlaşdırır. Testin əhəmiyyəti $\geq 0,5$ olduğu zamanda proqramın həssaslığı $77,8 \pm 8,0\%$ -dir.

Kerimov K.T., Medjidova S.R., Guseinova S.K., Akhmedova L.M., Gafarov I.A.

A NEW DECISION IN THE PROGNOSIS OF THE INFLAMMATION AFTER CATARACT PHACOEMULSIFICATION

*Azerbaijan National Ophthalmologic Centre named after academician Zarifa Aliyeva,
Azerbaijan IPE after A.Aliev, Azerbaijan Medical University*

SUMMARY

On the strength of the ophthalmologic investigations' results of 153 patients with the uncomplicated cataract phacoemulsification the computer programme "IMPROPH-2008" prognosing the degree of postoperative exudative inflammatory reaction's risk, was created. The sensitivity of programme is $77,8 \pm 8,0\%$ for the test value of $\geq 0,5$.