

УДК 617.735-002-02:616.633.66+577

Зв'язок васкуло-ендотеліального фактору росту (VEGFA) зі стадією діабетичної ретинопатії та тривалістю захворювання при цукровому діабеті II типу

А. С. Гудзь¹, д-р мед. наук; Г. Є. Захаревич¹, асистент; О. В. Петренко², д-р мед. наук;
С. В. Зяблицев³, д-р мед. наук, професор; В. С. Джоджуа⁴, лікар-офтальмолог

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; Львів (Україна)

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика; Київ (Україна)

³ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця; Київ (Україна)

⁴ Госпіталь Гарсія де Орта ЕРЕ; Алмада (Португалія)

E-mail: anhudz@gmail.com

Ключові слова:

діабетична ретинопатія, васкуло-ендотеліальний фактор росту (VEGFA)

Вступ. Епідемія цукрового діабету (ЦД) II типу обумовлює пріоритетне для офтальмології значення діабетичної ретинопатії (ДР), яка серед інших ускладнень ЦД є найбільш несприятливим, оскільки призводить до сліпоти та інвалідації хворих. При ДР спостерігається активація цитокінів, факторів росту та ангиогенезу у внутрішньоочній рідині (ВОР), де одну з ключових ролей відіграє внутрішньоочне збільшення вмісту васкуло-ендотеліального фактору росту – VEGFA.

Мета дослідження – з'ясування зв'язку VEGFA зі стадією діабетичної ретинопатії та тривалістю захворювання при цукровому діабеті II типу шляхом визначення впливу підвищеного вмісту VEGFA у ВОР на розвиток ускладнень ДР та оцінки чутливості клініко-лабораторних показників до величини вмісту VEGFA.

Матеріал та методи. До дослідження залучено 302 особи (604 ока): 1 група (n=76) пацієнти з ДР без змін на очному дні; 2 група (n=64) – пацієнти з непроліферативною і 3 група (n=64) – з проліферативною ДР (ДПП). Контрольну групу склали 98 пацієнтів без ЦД та ДР. Визначення вмісту VEGFA проводили у внутрішньоочній рідині методом імуноферментного аналізу (eBioscience Thermo Fisher Sci.; США). Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 11.0, MedStat, MedCalc (MedCalc Software bvba, 1993-2013).

Результати. Регресійний аналіз показав наявність прямого і значущого впливу величини вмісту VEGFA у ВОР на стадію ДР і тривалість діабету при первинному огляді ($p=2,27E-08$ і $p=6,15E-05$, відповідно). Також показано значущий вплив збільшення вмісту VEGFA на ймовірність розвитку неоваскуляризації диску зорового нерва та тканин ока, а також – гемофтальму і ДПП ($p<0,05$). Встановлено, що розвиток неоваскуляризації диску зорового нерва відбувається одночасно з підвищенням вмісту VEGFA у ВОР більш 992 пг/мл; неоваскуляризації сітківки – більше 923 пг/мл; гемофтальму – більше 1005 пг/мл; вітреоретинальної неоваскуляризації – більше 1022 пг/мл; ДПП – більше 926 пг/мл.

Висновки. Таким чином доведено, що підвищення вмісту VEGFA у ВОР є потужним патогенним чинником для прогресії ДР у хворих на ЦД II типу.

Вступ. В Україні, як і у всьому світі, має місце прогресивне збільшення захворюваності на цукровий діабет (ЦД), а під час проведення скринінгових обстежень щороку виявляють 3-4 хворих з вперше діагностованим ЦД на кожного зареєстрованого раніше [2, 3, 5]. Серед хворих на ЦД більшість (80 %) складають випадки ЦД II типу – інсулінонезалежного [3, 10]. До основних судинних ускладнень відносяться діабетичні ретинопатія, нефропатія та ангиопатія нижніх кінцівок [2, 9]. Тому своєчасна діагностика, профілактика та прогнозування ускладнень діабету буде сприяти зупинці подальшого прогресування та попередженню інвалідації хворих на ЦД [2, 10].

Епідемія ЦД II типу обумовлює пріоритетне для офтальмології значення діабетичної ретинопатії (ДР) [9, 10]. Протягом перших десяти років захворювання

на ЦД частота розвитку ДР збільшується з 20 % до майже 50 % [2, 3]. Взагалі, за даними статистичних досліджень на непроліферативну ДР (ДНПР) страждають близько 93 млн. хворих на ЦД, а на проліферативну ДР (ДПП) – майже 17 мільйонів [9]. Серед ускладнень ЦД ДР – одне з найбільш несприятливих, оскільки призводить до сліпоти та інвалідації хворих [6, 10].

При ДР спостерігається активація факторів росту та ангиогенезу в тканинах ока [7, 8], а одну з ключових ролей в патогенезі пошкодження судин при ЦД відіграє внутрішньоочне збільшення вмісту васкуло-ендотеліального фактору росту – VEGFA [1, 4, 12]. Збіль-

шення експресії VEGFA визначено як одну з основних ланок патогенезу ДР, але механізми його дії вивчено недостатньо [1, 6, 11].

Виходячи з викладеного, **метою** дослідження було з'ясування зв'язку VEGFA зі стадією діабетичної ретинопатії та тривалістю захворювання при цукровому діабеті II типу шляхом визначення впливу підвищеного вмісту VEGFA у ВОР на розвиток ускладнень ДР та оцінки чутливості клініко-лабораторних показників до величини рівня VEGFA.

Матеріал і методи дослідження

Дане дослідження проведено на базі кафедри офтальмології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Всі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Загалом було проаналізовано результати обстеження 302 осіб (604 ока). Встановлення діагнозу ДР проводилося за міжнародною клінічною класифікацією, прийнятою Американською академією офтальмології (2003). Тяжкість ДР на обох очах у всіх пацієнтів була однаковою. Пацієнтів було розподілено на три групи: 1 групу склали 76 пацієнтів з ЦД II типу, які за даними офтальмологічного дослідження не мали проявів на очному дні (по retinopathy); 2 групу склали 64 пацієнти, в яких було діагностовано ДНПР; 3 групу – 64 пацієнти з ДПР. На момент обстеження всі пацієнти не мали в анамнезі лазерної коагуляції сітківки або анти-VEGF-терапії. Контрольну групу склали 98 осіб, які не мали ЦД II типу та ДР, а також інших офтальмологічних захворювань. Пацієнти всіх груп були прооперовані з приводу катаракти.

Офтальмологічні дослідження включали візометрію, тонометрію за Гольдманом, біомікроскопію на щільній лампі Haag-Streit BQ 900, (Швейцарія), гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою контактних та безконтактних лінз (Volk Optical, USA), фотографування очного дна в 7 ділянках згідно протоколів дослідження ETDRS, спектральну оптичну когерентну томографію на Optovue RTVue, Optovue, (США). Визначали максимальну гостроту зору з корекцією (МГЗЗК, од.), внутрішньоочний тиск (ВОТ, мм рт. ст.); за допомогою оптичної когерентної томографії (ОКТ) визначали центральну товщину (ЦТС, мкм) та центральний об'єм сітківки (ЦОС, мм³).

Забір ВОР здійснювали через парацентез передньої камери до початку факоемulsифікації катаракти шляхом аспірації 0,05–0,1 мл через одноразовий шприц (Nemoplast, Etalon +, Україна) об'ємом 1,0 мл. Визначення VEGFA у ВОР проводили методом твердофазного імуоферментного аналізу з викорис-

танням комерційних тест-систем eBioscience (США). Проводили двократне розведення проб, результати виражали у пг/мл.

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 11.0, MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004–2012), MedCalc (MedCalc Software bvba, 1993–2013). Якщо для вирішення завдання оцінки впливу величини вмісту VEGFA у ВОР на кількісні показники достатньо було провести регресійний аналіз, то завдання, пов'язане з впливом VEGFA на якісні показники, на наш погляд, повинно бути розділено на наступні фрагменти. На першому етапі в ході регресійного аналізу необхідно з'ясувати, які якісні показники статистично значущо залежали від величини вмісту VEGFA. На другому етапі необхідно було встановити значення ймовірності в точці рівноваги, при якій чутливість моделі дорівнює її специфічності з розрахунком значення вмісту VEGFA, що відповідає цій точці рівноваги. Для вивчення впливу (зв'язку) вмісту VEGFA у ВОР на кількісні показники було проведено однофакторний лінійний регресійний аналіз. Аналізу були піддані показники хворих на ЦД II типу, у яких мали місце різні стадії ДР. В якості предиктора в регресійних рівняннях використовували показник вмісту VEGFA у ВОР. Залежні змінні включали показники, зареєстровані при первинному огляді хворих: «вік»; «стадія ДР»; «тривалість діабету»; «глюкоза крові»; «глікований гемоглобін – HbA1c»; «максимальна гострота зору з корекцією – МГЗЗК»; «внутрішньоочний тиск – ВОТ», «центральна товщина – ЦТС» і «центральний об'єм сітківки – ЦОС». Побудову регресійних моделей для кожної залежної змінної в умовах використання даних, розподіл яких відрізнявся від нормального, здійснювали з використанням класу узагальнених лінійних моделей (GLZ). Для оцінки значущості впливу вмісту VEGFA у ВОР на залежні змінні здійснили комплексну статистичну оцінку, що включає аналіз значущості β -коефіцієнтів регресійних рівнянь і регресійних моделей в цілому.

Для вивчення впливу (зв'язку) вмісту VEGFA у ВОР на якісні клініко-лабораторні показники було проведено однофакторний логістичний регресійний аналіз. В аналіз були включені хворі на ЦД II типу з різною стадією ДР (1–3 групи). Як результуючі ознаки були використані дихотомічні категоріальні змінні: «стать»; «наявність компенсації діабету»; «наявність макулярного набряку»; «наявність неоваскуляризації диску зорового нерва (ДЗН)»; «наявність неоваскуляризації сітківки»; «наявність гемофтальму»; «наявність вітреоретинальної неоваскуляризації»; «наявність ДПР». При цьому в якості опорних використані індикаторні значення, відповідні негативному стану змінної (N). Позитивний результат результуючих показників (Y) був прийнятий в якості значення змінних стану. Як предиктор використовували величину вмісту VEGFA у ВОР. При побудові логістичних моделей був

Таблиця 1. Статистична оцінка β -коефіцієнтів регресійних моделей впливу вмісту VEGFA у BOP на кількісні клініко-лабораторні показники

Залежні змінні	β коефіцієнти для VEGFA				β коефіцієнти для вільного показника			
	β_1	$\pm SE$	Wald	p	β_0	$\pm SE$	Wald	p
Вік	-3,00E-05	2,00E-05	2,24	0,134	4,21	0,02	38435,14	0,00E-01
Стадія ДР	4,63E-04	7,39E-05	39,16	3,91E-10	0,52	0,10	27,51	1,56E-07
Тривалість діабету	3,83E-04	8,45E-05	20,48	6,03E-06	1,70	0,11	244,64	0,00E-01
Глюкоза крові	1,47E-04	1,14E-04	1,66	0,198	2,06	0,13	242,72	0,00E-01
HbA1c	5,18E-05	2,66E-05	3,78	0,052	2,03	0,03	4715,68	0,00E-01
МГЗК	-1,27E-04	9,57E-05	1,77	0,184	-0,43	0,10	19,17	1,20E-05
ВОТ	-1,54E-05	3,02E-05	0,26	0,609	2,86	0,03	7714,92	0,00E-01
ЦТС	-2,83E-05	6,66E-05	0,18	0,670	5,76	0,07	6485,95	0,00E-01
ЦОС	2,69E-05	4,71E-05	0,33	0,568	1,97	0,05	1441,49	0,00E-01

Примітки: β – β -коефіцієнт регресії; $\pm SE$ – стандартна помилка β -коефіцієнту; Wald – показник Wald статистики; p – статистична значущість (приймається при $p < 0,05$)

використаний метод максимальної правдоподібності з комплексною оцінкою валідності регресійних моделей, яка включала аналіз значущості β -коефіцієнтів регресійних рівнянь і регресійних моделей в цілому. У всіх випадках проведення аналізу критичний рівень значущості був прийнятий рівним 0,05.

Результати

Результати аналізу для кількісних клініко-лабораторних показників наведені в таблицях 1 та 2.

В якості критеріїв, що визначали задовільну оцінку регресійних моделей, були використані: значущість відмінностей в порівнянні з нульовою гіпотезою за Wald статистикою при оцінці β -коефіцієнтів регресії для предиктору і вільних показників; статистична значущість критерію F, а також значення коефіцієнта детермінації (R^2).

Встановлено задовільні інтегративні характеристики регресійних рівнянь для залежних показників – «стадія ДР» і «тривалість діабету». Беручи до уваги математичний вираз моделей, можна зробити висновки про наявність прямого і значущого впливу величини вмісту VEGFA у BOP на стадію ДР і тривалість діабету, які були виявлені у пацієнтів при первинному огляді ($p=2,27E-08$ і $p=6,15E-05$, відповідно):

$$Y = b_0 + b_1 * VEGFA \quad (1),$$

де: Y – відповідний залежний показник; b_0 – β -коефіцієнт для вільного показника; b_1 – β -коефіцієнт для VEGFA; VEGFA – значення вмісту VEGFA у BOP.

Результати аналізу для якісних клініко-лабораторних показників наведені в таблицях 3 та 4.

В якості критеріїв, які визначали задовільну оцінку регресійних моделей, були використані: значущість

Таблиця 2. Статистична оцінка регресійних моделей впливу вмісту VEGFA у BOP на кількісні клініко-лабораторні показники

Залежні змінні	R	R^2	F	p
Вік	0,105	0,011	2,243	0,136
Стадія ДР	0,379	0,144	33,882	2,27E-08
Тривалість діабету	0,277	0,077	16,753	6,15E-05
Глюкоза крові	0,094	0,009	1,810	0,180
HbA1c	0,134	0,018	3,708	0,055
МГЗК	0,105	0,011	2,241	0,136
ВОТ	0,036	0,001	0,265	0,608
ЦТС	0,032	0,001	0,208	0,649
ЦОС	0,042	0,002	0,349	0,555

Примітки: R – коефіцієнт кореляції регресійної моделі; R^2 – коефіцієнт детермінації; F – критерій дисперсійного аналізу; p – статистична значущість (приймається при $p < 0,05$)

відмінностей в порівнянні з нульовою гіпотезою за Wald статистикою при оцінці β -коефіцієнтів регресії для предиктору та вільних показників; значущість відмінностей у порівнянні з нульовою гіпотезою для показника, який характеризує ROC-аналіз – площа під ROC-діаграмою (AUC), а також значення показника AUC (значення менше 0,6 відповідають низькій прогностичній здатності моделі).

Таблиця 3. Статистична оцінка β -коефіцієнтів регресійних моделей впливу вмісту VEGF α у BOP на якісні клініко-лабораторні показники

Залежні змінні	β коефіцієнти для VEGFA				β коефіцієнти для вільного показника			
	β	SE	Wald	p	β_0	SE	Wald	p
Стать	1,25E-03	3,40E-04	13,54	2,34E-04	-2,02	0,39	27,01	2,02E-07
Компенсація	7,98E-04	3,53E-04	5,10	0,024	-0,25	0,369	0,47	0,491
Макулярний набряк	-6,85E-04	3,21E-04	4,56	0,033	0,80	0,35	5,26	0,022
Неоваскуляризація ДЗН	2,04E-03	4,12E-04	24,58	7,13E-07	-3,81	0,54	49,94	1,58E-12
Неоваскуляризація сітківки	1,36E-03	3,55E-04	14,73	1,21E-04	-2,53	0,42	35,47	2,58E-09
Гемофтальм	1,87E-03	4,08E-04	20,94	4,74E-06	-3,68	0,53	47,31	6,05E-12
Вітреоретинальна неоваскуляризація	1,06E-03	4,84E-04	4,83	0,029	-3,49	0,62	31,15	2,39E-08
Наявність ДПР	2,00E-03	3,77E-04	28,18	1,11E-07	-2,86	0,43	43,59	4,05E-11

Примітки: β – β -коефіцієнт регресії; \pm SE – стандартна помилка β -коефіцієнту; Wald – показник Wald статистики; p – статистична значущість (приймається при $p < 0,05$)

Таблиця 4. Статистична оцінка регресійних моделей впливу вмісту VEGFA у BOP на якісні клініко-лабораторні показники

Залежні змінні	-2 Log	AUC	\pm SE	p
Стать	128,42	0,56	0,04	0,197
Компенсація	140,70	0,59	0,04	0,034
Макулярний набряк	131,69	0,58	0,04	0,050
Неоваскуляризація ДЗН	162,70	0,78	0,04	1.19E-07
Неоваскуляризація сітківки	214,06 ^a	0,67	0,05	2,46E-04
Гемофтальм	161,25	0,76	0,05	2,0E-06
Вітреоретинальна неоваскуляризація	117,18	0,69	0,07	0,007
Наявність ДПР	220,58	0,72	0,04	3,19E-07

Примітки: -2 Log – показник правдоподібності моделі; AUC – площа під операційною кривою логістичної регресії (ROC); \pm SE – стандартна помилка AUC; p – значущість відмінностей від нульового варіанту (при AUC=0,5); статистична значущість прийнята при $p < 0,05$

На підставі описаних вище критеріїв для подальшого аналізу були відібрані моделі, які описують ймовірності розвитку (P) для наступних категорій: «наявність неоваскуляризації ДЗН»; «наявність неоваскуляризації сітківки»; «наявність гемофтальму»; «наявність вітреоретинальної неоваскуляризації»; «наявність ДПР» ($p < 0,05$).

Загальна формула розрахунків для них може бути представлена таким чином:

$$P = 1 / (1 + e^{-(b_0 + b_1 \cdot \text{VEGFA})}) \quad (2),$$

де: P – ймовірність розвитку позитивного результату категоріальної змінної; b_0 – β -коефіцієнти для вільного показника; b_1 – β -коефіцієнти для VEGFA; VEGFA – значення вмісту VEGF α у BOP.

Слід зауважити, що в задачах бінарної класифікації, до яких відноситься й дана, якщо модель перед-

бачає ймовірність того, що спостереження відноситься до одного з двох результатів (класів) завжди є дуже важливим вибір точки відсікання (cut-off) на ймовірнісній кривій, тобто визначення порогу ймовірності, який розділяє два класи – негативний або позитивний результат категоріальної змінної. Така точка відсікання показує, після якого значення ймовірності один клас змінюється іншим. Вибір точки відсікання дозволяє управляти ймовірністю правильного розпізнавання позитивних і негативних результатів. При цьому в будь-якій бінарній моделі існує точка рівноваги – точка відсікання, при якій чутливість моделі дорівнює її специфічності, при цьому правильність прогнозу як для позитивних, так і для негативних результатів рівнозначна.

Як показав аналіз логістичних моделей залежності якісних клініко-лабораторних показників від вмісту

Таблиця 5. Класифікація розрахункових результатів за показниками, що прогнозувалися, критичні значення вмісту VEGFA у BOP відповідні підвищенню ймовірності позитивного прогнозу

Показники, що прогнозувалися	Правильність прогнозу при ймовірності P=0,50			Точка рівноваги моделі		Позитивний прогноз – вміст VEGFA
	Позитивні результати (Y)	Негативні результати (N)	Модель	P	VEGFA	
Компенсація	100,00	0,00	62,74	0,598	810,31	>810
Неоваскуляризація ДЗН	5,56	96,43	80,39	0,555	992,05	>992
Неоваскуляризація сітківки	7,84	95,42	73,53	0,219	923,38	> 924
Гемофтальм	5,88	98,24	82,35	0,141	1004,82	> 1005
Вітреоретинальна неоваскуляризація	0,00	100,00	91,18	0,082	1022,22	> 1022
Наявність ДПП	43,75	90,00	75,49	0,267	925,56	> 926

Примітка: P – ймовірність позитивного результату показника, що прогнозується

VEGFA, точкою рівноваги розвитку неоваскуляризації ДЗН була ймовірність 0,555; неоваскуляризації сітківки – 0,219; гемофтальму – 0,141; вітреоретинальної неоваскуляризації – 0,082 і ДПП – 0,267.

Формула для розрахунку ймовірності розвитку позитивного результату категоріальної події була приведена вище (2). У той же час, метою нашого дослідження була зворотна задача, а саме встановлення порога концентрації VEGFA, при якому змінна категорія буде приймати значення, відповідні позитивному результату.

У зв'язку з цим була розрахована формула, зворотна вищеописаній (2), яка дозволяла за заданим значенням ймовірності настання події розрахувати величину вмісту VEGFA у BOP:

$$VEGFA = \frac{-\ln\left(\frac{1}{P}-1\right)-b_0}{b_1} \quad (3),$$

де: P – ймовірність розвитку позитивного результату категоріальної змінної; b_0 – β коефіцієнти для вільного показника; b_1 – β коефіцієнти для VEGFA; VEGFA – значення вмісту VEGFA у BOP.

При збільшенні порога росте ймовірність безпомилкового розпізнавання позитивних спостережень, а при зменшенні порогу зростає ймовірність правильного розпізнавання негативних спостережень. Класифікація результатів регресійного аналізу представлена в таблиці 5.

Встановлено, що підвищення ймовірності розвитку неоваскуляризації ДЗН відбувається одночасно з підвищенням вмісту VEGFA у BOP понад 992 пг/мл; неоваскуляризації сітківки – понад 923 пг/мл; гемофтальму – понад 1005 пг/мл; вітреоретинальної неоваскуляризації – понад 1022 пг/мл; ДПП – понад 926 пг/мл.

Висновки

1. Регресійний аналіз показав наявність прямого і значущого впливу величини вмісту VEGFA у BOP на стадію ДР і тривалість діабету при первинному огляді ($p=2,27E-08$ і $p=6,15E-05$, відповідно). Також показаний значущий вплив збільшення вмісту VEGFA на ймовірність розвитку неоваскуляризації тканин ока, а також – гемофтальму і ДПП ($p<0,05$).

2. Встановлено, що підвищення ймовірності розвитку неоваскуляризації ДЗН відбувається одночасно з підвищенням вмісту VEGFA у BOP понад 992 пг/мл; неоваскуляризації сітківки – понад 923 пг/мл; гемофтальму – понад 1005 пг/мл; вітреоретинальної неоваскуляризації – понад 1022 пг/мл; ДПП – понад 926 пг/мл.

Література

1. Ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии: перспективы анти-VEGF-терапии / В. И. Коненков, В. В. Климонтов, В. В. Черных, Н. В. Тянь // Офтальмохирургия. – 2013. – № 4. – С. 111-115.
2. **Власенко М. В.** Цукровий діабет: діагностика і моніторинг / М. В. Власенко // Ліки України. – 2013. – №9-10. – С. 17-18.
3. **Паньків В. І.** Симпозіум № 162 "Цукровий діабет: діагностичні критерії, етіологія і патогенез" / В. І. Паньків // Міжнар. ендокрин. журн. – 2013. – № 8. – С. 53-64.
4. **Abouammoh M. A.** Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review / M. A. Abouammoh // Can. j. ophthalmol. – 2013. – Vol. 48, № 4. – P. 317-323.
5. An appraisal of clinical practice guidelines for diabetic retinopathy / C. M. Wu, A. M. Wu, B. K. Young, D. J. Wu, C. F. Margo, P. B. Greenberg // Am. J. Med. Qual. – 2016. – Vol. 31 (4). – P. 370-375. DOI: 10.1177/1062860615574863.

6. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy / M.-Y. Chun, H.-S. Hwang, H.-Y. Cho [et al.] // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2010. – Vol. 95, № 7. – P. 3547-3551.
7. Diabetic retinopathy: variations in patient therapeutic outcomes and pharmacogenomics / A. Agarwal, M. K. Soliman, Y. J. Sepah [et al.] // Pharmacogenomics Pers. Med. – 2014. – Vol. 7. – P. 399-409.
8. Proliferative diabetic retinopathy and relations among anti-oxidant activity, oxidative stress, and VEGF in the vitreous body / H. Izuta, N. Matsunaga, M. Shimazawa, T. Sugiyama, T. Ikeda, H. Hara // Mol. Vis. – 2010. – Vol. 16. – P. 130-136.
9. **Sayin N.** Ocular complications of diabetes mellitus / N. Sayin, N. Kara, G. Pekel // World J. Diabetes. – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 92-108.
10. **Scanlon P.H.** Epidemiological issues in diabetic retinopathy / P. H. Scanlon, S. J. Aldington, I. M. Stratton // Middle East Afr. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 20, № 4. – P. 293-300.
11. The associations between VEGF gene polymorphisms and diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis of 11 case-control studies / L. Han, L. Zhang, W. Xing, R. Zhuo, X. Lin, Y. Hao, Q. Wu, J. Zhao // J. Diabetes Res. – 2014: 805801. DOI: 10.1155/2014/805801.
12. What is the contribution of two genetic variants regulating VEGF levels to type 2 diabetes risk and to microvascular complications? / A. Bonnefond, P. J. Saulnier, M. G. Stathopoulou [et al.] // PloS one. – 2013. – Vol. 8, № 2. – e55921.

Поступила 06.12.2017

Связь васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGFA) со стадией диабетической ретинопатии и длительностью заболевания при сахарном диабете II типа

Гудзь А. С., Захаревич Г. Е., Петренко О. В., Зяблицев С. В., Джоджуа В. С

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого; Львов (Украина)

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика; Киев (Украина)

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца; Киев (Украина)

Госпиталь Гарсия де Орта ЕРЕ; Алмада (Португалия)

Введение. Эпидемия сахарного диабета (СД) II типа обуславливает приоритетное для офтальмологии значение диабетической ретинопатии (ДР), которая среди других осложнений СД является наиболее неблагоприятным, так как приводит к слепоте и инвалидизации больных. При ДР наблюдается активация цитокинов, факторов роста и ангиогенеза во внутриглазной жидкости (ВГЖ), где одну из ключевых ролей играет внутриглазное увеличение содержания васкуло-эндотелиального фактора роста - VEGFA.

Цель исследования – выяснение связи VEGFA со стадией ДР и длительностью заболевания при СД II типа путем определения влияния повышенного содержания VEGFA в ВГЖ на развитие осложнений ДР и оценки чувствительности клинико-лабораторных показателей к величине содержания VEGFA.

Материал и методы. К исследованию были привлечены 302 пациента (604 глаза): 1 группа (n=76) – больные с ДР без изменений на глазном дне; 2 группа (n=64) – больные с непролиферативной и 3 группа (n = 64) – с пролиферативной ДР (ДПП). Контрольную группу составили 98 пациентов без СД и ДР. Определение содержания VEGFA в ВГЖ проводили методом иммуноферментного анализа (eBioscience Thermo

Fisher Sci.; США). Статистический анализ результатов исследований проводили с помощью пакета программ SPSS 11.0, MedStat, MedCalc (MedCalc Software bvba, 1993-2013).

Результаты. Проведенный регрессионный анализ показал наличие прямого и статистически значимого влияния величины содержания VEGF в ВГЖ на стадию ДР и продолжительность диабета при первичном осмотре ($p=2,27E-08$ и $p=6,15E-05$, соответственно). Показано значимое влияние увеличения содержания VEGFA на вероятность развития неоваскуляризации диска зрительного нерва и тканей глаза, а также гемофтальма и ДПП ($p < 0,05$). Установлено, что развитие неоваскуляризации диска зрительного нерва происходит одновременно с повышением содержания VEGF в ВГЖ более 992 пг/мл, неоваскуляризации сетчатой – более 923 пг/мл, гемофтальма – более 1005 пг/мл, витреоретинальной неоваскуляризации – более 1022 пг/мл и ДПП – более 926 пг/мл.

Вывод. Таким образом доказано, что повышение содержания VEGFA в ВГЖ является мощным патогенным фактором прогрессирования ДР у больных с СД II типа.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGFA)