

УДК 617.736-002-02:616.379-008.64:616-089.168.7:616.379-008.64

Нові чинники ризику рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет II типу

С. Ю. Могілевський¹, д-р мед. наук, професор; Ю. О. Панченко², канд. мед. наук, лікар;
С. В. Зяблицев³, д-р мед. наук, професор

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика;
Київ (Україна)

² Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока»;
Київ (Україна)

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

E-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com

Ключові слова:

діабетична макулопатія, хірургічне лікування, рецидиви, PDGF, TNFα, ендотелін 1, цукровий діабет II типу

Актуальність. Для розвитку діабетичної макулопатії (ДМП) при цукровому діабеті II типу (ЦД II) мають значення деякі патогенетичні чинники, а саме: тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор некрозу пухлин-α (TNFα) і гормон ендотелію – ендотелін-1 (ET1). Можливо, що ті ж самі чинники мають значення для формування рецидивів ДМП і у післяопераційному періоді.

Мета. Вивчити нові чинники ризику рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет II типу.

Матеріал і методи. В дослідження було залучено 313 хворих на ЦД II типу (313 очей) з ДМП при початковій (n=40), помірній або тяжкій непроліферативній (НПДР; n=92) та проліферативній діабетичній ретинопатії (ПДР; n=181). Хворим виконували чотири види хірургічного лікування: трьохпортову закриту субтотальну вітректомію (ЗСВ) (n=78); ЗСВ з пілінгом внутрішньої пограничної мембрани (ВІМ) сітківки у макулярній ділянці (n=85); ЗСВ з пілінгом ВІМ та етапом панретинальної лазерної коагуляції (ПРЛК) (n=81); ЗСВ з пілінгом ВІМ, етапом ПРЛК і факоемульсифікацією катаракти (ФЕК) (n=69). Чинники ризику ДМП визначали у крові до початку хірургічного лікування імуноферментним методом. Для статистичної обробки даних застосовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результати. Вміст у крові чинників ДМП суттєво збільшувався від першої групи до третьої і сягав максимальних значень при проліферативній діабетичній ретинопатії. За умов наявності рецидивів вміст PDGF по кожній з груп перевищував такий при відсутності рецидивів у 1,3-1,4 рази (p<0,001); вміст TNFα був значуще вищим (у 1,2-1,4 рази) у 1-й та 2-й групах, а вміст ET1 – тільки у 1-й групі (у 1,4 рази; p<0,001). З розвитком рецидивів ДМП у всіх хворих мав достеменний вплив вмісту у крові PDGF (p<0,001); критичний рівень PDGF, при якому стає ймовірним розвиток рецидивів, був більшим за 51,8 нг/мл. Зв'язок TNFα та ET1 більшою мірою проявлявся при НПДР, та залежав від строків виникнення рецидивів: вміст TNFα мав зв'язок з ранніми, а вміст ET1 – з пізніми рецидивами.

Висновок. Встановлені нові чинники ризику рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет II типу. За впливом на розвиток рецидивів вони розподілилися таким чином: PDGF впливав на всі рецидиви, TNFα – на ранні, ET1 – на пізні.

Актуальність. На даний час проводяться пошуки та ідентифікація факторів ризику розвитку і факторів прогнозу діабетичної макулопатії (ДМП) у хворих з цукровим діабетом II типу (ЦД II) [1, 2, 3]. До таких факторів відносять тривалість та тяжкість захворювання (понад 6 років, середньоважкий та важкий перебіг з переходом на інсулінотерапію), ожиріння, розвиток артеріальної гіпертензії [4]. Крім дослідження клінічних факторів, важливе значення має виявлення патофізіологічних чинників, що впливають на розвиток та прогресування ДМП [5, 6]. Перспективним є дослідження проагрегантного стану тромбоцитів (Тц), який ініціює тромбози і геморагії судин сітківки, ішемію нейросенсорних клітин і глії, розвиток запалення і акумуляцію інтерстиціальної рідини [6]. У наших попередніх до-

слідженнях була показана роль проагрегантного статусу тромбоцитів при ДМП та можливість прогнозування ризику діабетичної ретинопатії (ДР) та макулярного набряку на підставі визначення показників функціонального стану рецепторів тромбоцитів [7, 8].

У продовження даного наукового напрямку увагу привернув важливий регуляторний поліпептид – тромбоцитарний фактор росту (PDGF – Platelet-Derived Growth Factor), який є трансмембранним глікопротеїдом з мітогенними властивостями [9]. Джерелом PDGF у крові є α-гранули тромбоцитів, а у тканинах – фібробласти, гладком'язові клітини, астроцити [10]. Осо-

бливо важливу роль PDGF-BB має в умовах гіпоксії та ішемії, коли він стимулює проліферацію ендотеліальних клітин та неоангіогенез, підвищує проникненість капілярів [9, 10]. Є дані, що специфічна для сітківки експресія PDGF-B у трансгенних мишей призводила до важкої неоваскуляризації та відшарування сітківки, що типово для ішемічної ретинопатії [11].

За результатами мета-аналізу, крім PDGF, у розвитку ДМП має значення низка чинників, і у тому числі – фактор некрозу пухлин- α (TNF α) [12]. Показано, що TNF α модулює дію інсуліну на рецептори шляхом індукції фосфорилування субстрату інсулінового рецептору (IRS-1) за сериновими залишками 636/639 і таким чином гальмує фосфорилування тирозину [13]. Це запобігає подальшій активації кіназних шляхів (PI3K/Akt- і Erk/MAP-кіназ) та поглинанню глюкози [14]. Альтернативне фосфорилування серину/тирозинових IRS-1 в нормі регулює ефективність передачі сигналів інсуліну, тоді як при дії TNF α мультисайтове серин/тирозинове фосфорилування призводить до блокування взаємодії IRS-1 і пептиду юкстамембранного домену, що переводить IRS-1 в неактивний стан і викликає резистентність до інсуліну [15]. На наш погляд, ці механізми можуть впливати і на розвиток рецидивів ДМП, оскільки обтяжують перебіг ЦД II, особливо після хірургічних втручань, які активують експресію прозапальних цитокінів шляхом активації компонентів сигнального прозапального комплексу – інфламасоми Pyrin domain 3 (NLRP3) [16].

На сьогодні існує чітке уявлення про роль судинного ендотелію як динамічної регуляторної системи, що відіграє ключову роль при різних метаболічних та судинних захворюваннях та у тому числі – при ЦД II [4-6]. При ЦД2 в ендотелії розгортається каскад патологічних реакцій внаслідок глюкозотоксичності, інтенсифікації окисного стресу, надмірної дії стимулюючих гіпертензивних та запальних факторів, активаторів тромбоутворення [17, 18]. У свою чергу ендотеліальна дисфункція (ЕДФ), що виникає за умов ЦД II, включається в його патогенез та викликає розвиток подальших порушень [19]. Основним маркером ЕДФ є гормон ендотелію – ендотелін-1 (ET1) [17, 20].

Для лікування ДМП застосовують різні види хірургічного лікування – закрити субтотальну вітректомію (ЗСВ), яку, за показаннями, комбінують з пілінгом внутрішньої пограничної мембрани сітківки (ВПМ), ендолазеркоагуляцією або панретинальною лазерною коагуляцією сітківки (ПРЛК), а також факоемульсифікацією катаракти (ФЕК) [21]. ЗСВ в поєднанні з видаленням катаракти у хворих на ЦД II має хороші результати без істотного ризику зниження гостроти зору або інших ускладнень, що вказує на високу ефективність комбінованого хірургічного втручання [22].

Як робочу гіпотезу нашого дослідження, ми висунули припущення, що патогенетичні чинники, які мають значення для розвитку ДМП у хворих ДР і ЦД II і

у післяопераційному періоді будуть мати визначальну роль у формуванні її рецидивів.

Мета дослідження – вивчити нові чинники ризику рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет II типу.

Матеріал і методи

Дослідження включало 313 хворих на ЦД2 (313 очей) з ДМП та початковою (1 група; n=40), помірною або тяжкою непроліферативною ДР (НПДР; 2 група; n=92) та проліферативною ДР (ПДР; 3 група; n=181).

Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь в дослідженні. Дизайн та план дослідження були розглянуті та затверджені комісією з біоетики.

Усім хворим проведено офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, статичну периметрію Humphrey, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою асферичної лінзи Volk Super / Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана (Volk USA). Хворим виконували спектральнодоменну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (Optopol Technology Sp, zo.o, Zawiercie, Poland (протокол Retina3D, RetinaRaster)) і ОКТ в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio). Також визначали наявність істинного (судинного) декореляційного сигналу у преретинальних відділах скловидного тіла для ідентифікації початкових процесів ретиновітреальної неоваскуляризації і зон капілярної оклюзії (ішемії) поверхневого та глибокого судинного сплетіння сітківки. Також виконували дослідження очного дна на фундус-камері з його фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак AirlieHouse. Флуоресцентну ангіографію (ФАГ) здійснювали за показами на приладі TOPCON TRS-NW7SF (у разі підозри на початкову ретиновітреальну неоваскуляризацію або проліферацію, яку не було ідентифіковано офтальмоскопічно і на фотографіях очного дна, а також у разі невідповідності зорових функцій офтальмоскопічним змінам в макулярній області або даним ОКТ).

Рівень тяжкості ДР і ДМП встановлювали відповідно до Міжнародної клінічної шкали тяжкості діабетичної ретинопатії і діабетичної макулопатії Американської академії офтальмології (2002 р.) [21].

Показами для проведення хірургічного втручання були прогресуюче зниження гостроти зору, зміни поля зору в центральних і парацентральных відділах, зміни якості зору на тлі НПДР з рефрактерним макулярним набряком або макулярним набряком з наявністю тангенціальних тракцій, які з'явилися внаслідок неповного відшарування задньої гіалоїдної мембрани скловидного тіла, а також ПДР з рефрактерним макулярним набряком, наявністю епіретинальних мембран та наявністю тангенціальних та осьових тракцій сітківки і загрозою тракційного відшарування сітківки, а також за наявністю гемофтальма, преретинальних та субгілоїдальних крововиливів.

Пацієнти отримували чотири види хірургічного лікування. 78 пацієнтам (78 очей) виконували трьох-портову закриту субтотальну вітректомію 25+ на апараті Constellation Vision System («Alcon», США) за допомогою касети Constellation TOTALPLUS комбінований 7500CPM, 25+ калібр («Alcon», США). 85 пацієнтам (85 очей) в ході виконання закритої субтотальної вітректомії був додатково проведений пілінг ВПМ у макулярній ділянці діаметром 2,5-3,5 мм з попереднім введенням у вітреальну порожнину барвника MembranBlue для чіткої візуалізації ВПМ. 81 пацієнту (81 око) додатково до ЗСВ з пілінгом ВПМ був проведений етап ПРЛК із застосуванням ендолазерного зонда 25 Ga. 69 пацієнтам (69 очей) додатково була виконана факоемульсіфікація катаракти.

Усіх хворих обстежували через 1, 3, 6 місяців і 1 рік після операції. Визначали частоту рецидивів хірургічного лікування за наявністю макулярного набряку та інших проявів ДМП (мікрогеморагій, твердих екссудатів, тощо).

У крові всіх пацієнтів методом імуноферментного аналізу до хірургічного втручання визначали рівень PDGF-BB («Human PDGF-BB Quantikine ELISA Kit»; R&D Systems; USA), TNF α (Bender Medsystems, Австрія) і ET1 (Biomedica Immunoassays, Австрія). У якості контролю було залучено 95 осіб відповідної статі та віку, які не мали патології органа зору та ЦД II.

Досліджували зв'язок та вплив вищезазначених чинників на рецидиви ДМП після різних видів хірургічного лікування в найближчі та віддалені строки спостереження.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Для визначення характеру розподілу даних проводили тести Колмогорова-Смірнова і χ -квадрат. Для описової статистики кількісних даних використовували медіану (Me) та перший і третій квартилі (Q1; Q3) варіаційних рядів. Для порівняння категоріальних змінних вико-

ристовували таблиці сполучення і непараметричний критерій χ^2 Пірсона. У всіх випадках статистичного оцінювання значення $p < 0,05$ вважали вірогідними.

Результати та їх обговорення

Варіаційний аналіз вибірки показав, що за всіма показниками розподіл одержаних значень відрізнявся від нормального: тест Колмогорова-Смірнова $p < 0,05$; тест χ^2 $p < 0,001$. Отже, для аналізу було обрано методи непараметричної статистики: для множинних порівнянь – критерій Kruskal-Wallis, для парних – Mann-Whitney (табл. 1).

Порівняльний аналіз вмісту маркерів у крові хворих показав їх збільшення відповідно до тяжкості ДР (рис. 1).

Максимальний рівень PDGF був відмічений у хворих з ПДР, мінімальний – при початковій НПДР: вміст PDGF у крові хворих з ПДР (3 група) перевищував значення у контролі у 2,2 рази ($p < 0,001$). Так саме і вміст у крові TNF α і ET1 по групах, тобто згідно до тяжкості ретинопатії, збільшувався. У 1 групі хворих вміст TNF α перевищував контрольний у 1,2 рази ($p = 0,005$). У 2 та 3 групах вміст цитокіну був більшим у порівнянні з контролем у 2,0 і 3,4 рази, відповідно ($p < 0,001$). Максимальний рівень TNF α був відмічений у хворих 3 групи, які мали ПДР, мінімальний – у хворих 1-ї групи при початковій НПДР. Вміст ET1 у 1 групі хворих перевищував контрольний у 2,9 рази, у 2 – у 3,7 рази та у 3 – у 4,6 рази ($p < 0,001$). Максимальний рівень ET1 був відмічений у хворих 3-ї групи, які мали ПДР, мінімальний – у хворих 1 групи при початковій НПДР.

Аналіз зв'язку вмісту маркерів ДМП з наявністю або відсутністю рецидивів ДМП у групах хворих подано у таблиці 2.

Початковий вміст вивчених маркерів не відрізнявся при різних методах хірургічного втручання. При наявності рецидивів вміст PDGF по кожній з груп статистично значуще ($p < 0,001$) перевищував такий при

Таблиця 1. Вміст маркерів діабетичної макулопатії у контролі та групах хворих; Me (Q1;Q3)

Маркер	Контроль, n=95	1 група, n=40	2 група, n=92	3 група, n=181
PDGF, нг/мл	27,55 (20,18; 33,47)	27,81 (22,09; 33,13)	45,28 (38,99; 50,78)	61,72 (56,85; 72,89)
	H=321,09; $p < 0,001$			
TNF α , пкг/мл	15,95 (9,95; 21,54)	19,52 (16,30; 22,61)	31,20 (25,39; 37,01)	53,99 (42,31; 66,27)
	H=315,79; $p < 0,001$			
ET1, фмоль/мл	0,578 (0,396; 0,754)	1,685 (1,454; 1,960)	2,114 (1,845; 2,369)	2,663 (2,321; 3,026)
	H=302,63; $p < 0,001$			

Примітки: H – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні порівняння); p – вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь (приймається, якщо $p < 0,05$)

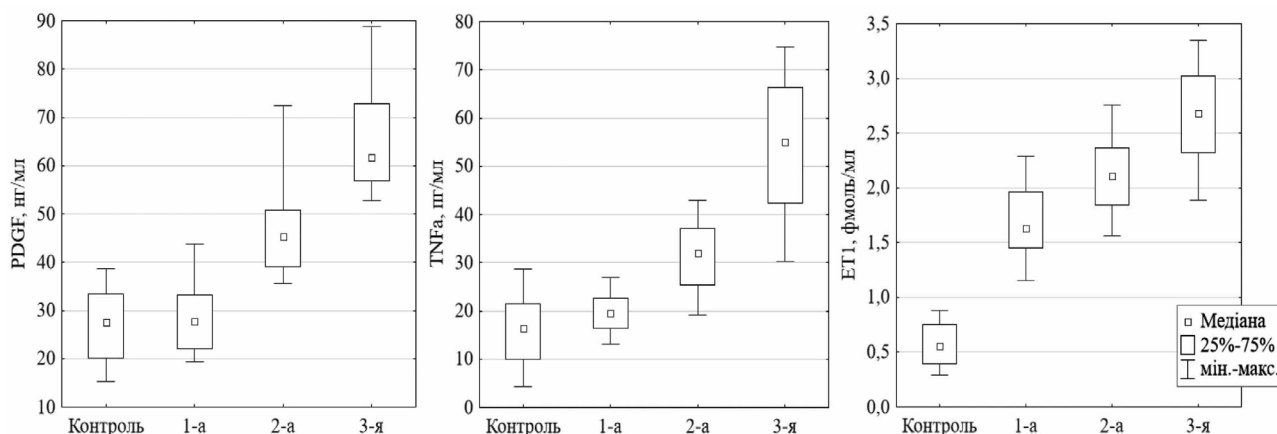


Рис. 1. Вміст маркерів діабетичної макулопатії у контролі та групах хворих. Представлені Ме; Q1 (25%), Q3 (75%); мінімальні та максимальні значення; вірогідність різниць за критерієм Mann-Whitney (U, парні порівняння): для PDGF – між контролем та 1 групою $p=0,262$, між контролем та іншими групами, а також між всіма групами $p<0,001$; для TNFα – між контролем та 1 групою $p=0,005$; між іншими групами $p<0,001$; для ET1 – між всіма групами $p<0,001$

Таблиця 2. Вміст маркерів діабетичної макулопатії у групах хворих в залежності від наявності її рецидивування після лікування; Ме (Q1; Q3)

Маркер	Рецидиви	1 група	2 група	3 група	H; p
PDGF (нг/мл)	є	34,40 (32,75; 40,35) (n=11)	59,71 (56,57; 64,02) (n=21)	76,46 (72,89; 82,96) (n=61)	H=64,73; $p<0,001$
	немає	24,56 (21,32; 28,07) (n=29)	41,40 (38,34; 46,92) (n=71)	58,66 (54,96; 61,71) (n=120)	H=269,32; $p<0,001$
	U; p	U=14,00; $p<0,001$	U=23,00; $p<0,001$	U=12,00; $p<0,001$	
TNFα, пкг/мл	є	24,09 (22,49; 25,32) (n=11)	34,89 (29,46; 40,22) (n=21)	49,24 (39,77; 65,56) (n=61)	H=45,89; $p<0,001$
	немає	17,76 (15,12; 20,28) (n=29)	29,98 (23,17; 36,89) (n=71)	57,39 (43,62; 67,08) (n=120)	H=152,04; $p<0,001$
	U; p	U=25,00; $p<0,001$	U=498,0; $p=0,022$	U=3038,0; $p=0,062$	
ET1, фмоль/мл	є	2,067 (1,871; 2,209) (n=11)	2,138 (1,982; 2,345) (n=21)	2,544 (2,273; 3,060) (n=61)	H=31,15; $p<0,001$
	немає	1,528 (1,370; 1,655) (n=29)	2,085 (1,837; 2,393) (n=71)	2,743 (2,375; 3,016) (n=120)	H=115,21; $p<0,001$
	U; p	U=29,00; $p<0,001$	U=699,0; $p=0,669$	U=3242,0; $p=0,210$	

Примітки: H – відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні порівняння); U – відмінності за критерієм Mann-Whitney (парні порівняння); p – вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь (приймається, якщо $p<0,05$)

відсутності рецидивів (у 1,3-1,4 рази). Вміст TNFα до хірургічного лікування за наявності рецидивів ДМП у 1 та 2 групах був значуще вищим (у 1,2-1,4 рази), ніж у хворих без рецидивів, що особливо було характерно для хворих з початковою НПДР. У 3 групі медіана вмісту TNFα була вищою за відсутністю рецидивів, але при аналізі вибірки даних ставало очевидним, що розподіл даних суттєво не відрізнявся ($p=0,062$) і діа-

пазони даних фактично перекривалися. Вміст ET1 за наявності рецидивів був достеменно вищим тільки у хворих 1 групи – у 1,4 рази ($p<0,001$), ніж у хворих тієї ж групи, що рецидивів не мали. У хворих решти груп такої різниці не було ($p>0,2$).

Аналіз вмісту маркерів ДМП при різних методах хірургічного втручання не виявив статистичної різниці у кожній з груп ($p>0,1$).

Отримані результати обґрунтували необхідність доказового з'ясування наявності впливу вмісту у крові маркерів ДМП, вивчених до хірургічного лікування, на розвиток рецидивів ДМП. Ця задача була вирішена шляхом застосування однофакторного логістичного регресійного аналізу. В якості незалежної змінної використано значення вмісту чинників у крові хворих на ДМП, залучених в дослідження (313 пацієнтів) до початку хірургічного лікування. В якості залежної змінної – наявність або відсутність рецидивів ДМП (відсутність кодовано індикаторним значенням 0; наявність – 1). Результати розрахунків β -коефіцієнтів отриманого регресійного рівняння за строками спостереження наведені в таблиці 3.

За всіма строками спостереження виражений вплив на розвиток рецидивів мав PDGF (показник W – від 37,63 до 63,41; $p < 0,001$). Через 1 та 3 місяці зв'язок

з розвитком рецидивів проявляв TNF α ($p = 0,019$ та $p = 0,040$, відповідно). Через 6 місяців та 1 рік цей чинник зв'язок втрачав, тоді як такий з'являвся для ET1 ($p = 0,041$ та $p = 0,025$, відповідно). Отже, вивчені чинники ДМП за впливом на розвиток рецидивів розподілилися таким чином: PDGF впливав на всі рецидиви, TNF α – на ранні, ET1 – на пізні.

При цьому, як показав багатофакторний логістичний аналіз (табл. 4), вірогідний вплив на рецидивування ДМП після хірургічного лікування (без стратифікації за методами та тяжкістю ретинопатії) мав PDGF.

У зв'язку з цим доцільно здавалася побудова регресійної моделі розрахунку виникнення рецидивів ДМП саме за вмістом у крові PDGF до початку хірургічного лікування (табл. 5).

Регресійне рівняння впливу вмісту PDGF на ймовірність розвитку рецидивів ДМП мало такий вигляд:

Таблиця 3. Вплив маркерів діабетичної макулопатії на розвиток рецидивів після хірургічного лікування за термінами спостереження (результати однофакторного логістичного регресійного аналізу)

Термін спостереження	Показник	$\beta \pm SE$	W	95% BI	p
1 місяць	ET1	0,442 $\pm$ 0,260	2,88	-0,068-0,952	0,090
	PDGF	0,085 $\pm$ 0,012	47,89	0,061-0,109	<0,001
	TNF α	0,011 $\pm$ 0,004	5,95	0,003-0,019	0,019
3 місяці	ET1	0,505 $\pm$ 0,285	3,15	-0,053-1,064	0,076
	PDGF	0,095 $\pm$ 0,014	47,23	0,068-0,123	<0,001
	TNF α	0,013 $\pm$ 0,006	4,39	0,001-0,025	0,040
6 місяців	ET1	0,664 $\pm$ 0,265	4,40	0,145-1,183	0,041
	PDGF	0,113 $\pm$ 0,018	37,63	0,077-0,149	<0,001
	TNF α	0,015 $\pm$ 0,011	2,19	-0,005-0,037	0,139
1 рік	ET1	0,486 $\pm$ 0,200	4,68	0,094-0,878	0,025
	PDGF	0,133 $\pm$ 0,017	63,41	0,100-0,166	<0,001
	TNF α	0,011 $\pm$ 0,007	2,24	-0,003-0,026	0,134

Примітки: $\beta \pm SE$ – бета-коефіцієнт регресійного рівняння та його стандартна похибка; W – Wald статистика; 95% BI – 95% вірогідний інтервал; p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези

Таблиця 4. Вплив маркерів діабетичної макулопатії на наявність рецидивів після хірургічного лікування (результати багатофакторного логістичного регресійного аналізу)

Маркер	$\beta \pm SE$	W	95% BI	p
ET1	0,304 $\pm$ 0,238	1,63	-0,163-0,771	0,201
PDGF	0,114 $\pm$ 0,014	63,563	0,086-0,142	<0,001
TNF α	0,006 $\pm$ 0,007	0,73	-0,008-0,020	0,393

Примітки: $\beta \pm SE$ – бета-коефіцієнт регресійного рівняння та його стандартна похибка; W – Wald статистика; 95% BI – 95% вірогідний інтервал; p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези.

Таблиця 5. β -коефіцієнти регресійного рівняння розрахунку ймовірності розвитку рецидивів діабетичної макулопатії за вмістом PDGF до хірургічного лікування

Показник	$\beta \pm SE$	W	95% BI	p
PDGF (β_1)	0,114 $\pm$ 0,014	63,563	0,086-0,142	<0,001
Вільний показник (β_0)	-7,622 $\pm$ 0,896	72,411	-(9,378-5,866)	<0,001

Примітки: $\beta \pm SE$ – бета-коефіцієнт регресійного рівняння та його стандартна похибка; W – Wald статистика; 95% BI – 95% вірогідний інтервал; p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези

$$P = 1 / (1 + e^{-(7,622 + 0,114 \cdot \text{PDGF})}) \quad (1),$$

де PDGF – вміст у крові PDGF (нг/мл) до початку лікування.

Операційні властивості моделі були розраховані у ROC-аналізі. Вони мали задовільні характеристики: площа під ROC-діаграмою AUC=0,84; $-2 \cdot \log(\text{Likelihood})=267,60$; $\chi^2=114,97$ ($p<0,001$). На діаграмі (рис. 2) зображено залежність чутливості, специфічності і точності розрахованої моделі прогнозування. Діаграма застосована для визначення оптимальної ймовірності при розмежуванні позитивних і негативних прогнозів. На підставі аналізу значень показника точності в якості межового обрано значення ймовірності $R_{\text{меж}}=0,460$.

В таблиці 6 наведена класифікаційна характеристика регресійної моделі при обраному значенні $R_{\text{меж}}$.

З метою практичного використання отриманих даних було проведено розрахунок критичного вмісту PDGF у крові (нг/мл) до хірургічного лікування, яке відповідало розвитку рецидивів ДМП. Для цього було застосовано таку формулу:

$$\text{PDGF} = \frac{-\ln\left(\frac{1}{R_{\text{меж}}} - 1\right) + 7,622}{0,114} \quad (2),$$

де PDGF – вміст у крові PDGF (нг/мл) до початку лікування; $R_{\text{меж}}$ – значення межової ймовірності.

Встановлено, що критичний рівень PDGF у крові до хірургічного лікування, при якому стає ймовірним розвиток рецидивів ДМП, був більшим ніж 51,8 нг/мл з точністю 89,8 %.

У плані обговорення отриманих даних можна зазначити наступне. За даними літератури, вміст у крові всіх ізоформ PDGF був суттєво підвищений в сироватці крові і склоподібному тілі пацієнтів з ПДР у порівнянні з контролем, причому він корелював з її тяжкістю [23]. Це збігається з нашими результатами, що доводить патогенетичну роль підвищення вмісту PDGF при ДР. Також авторами було встановлено, що після виконання ПРЛК вміст PDGF в склоподібному тілі значно зменшувався.

Таким чином, встановлений, по-перше, факт збільшення вмісту PDGF у крові хворих на ЦД II з ДМП за умов наявності у них помірної та вираженої НПДР та, більшою мірою, – ПДР; а по-друге – зв'язок наявності рецидивів при хірургічному лікуванні ДМП з початковим рівнем PDGF у крові. Це й було підтверджено у регресійному аналізі для всіх рецидивів без стратифікації за терміном виникнення, тяжкістю ретинопатії та методами хірургічного лікування.

За іншими даними, рівень цитокінів в склоподібному тілі пацієнтів з діабетичною ретинопатією, які перенесли задню вітректомію, був суттєво підвищеним [24]. Це особливо стосувалося хворих, які мали ПДР [25]. Відомо, що саме за умов ПДР більшою мірою активуються компоненти інфламасоми Pyrin domain 3 (NLRP3) [16]. Після оперативного втручання активність компонентів цього комплексу збільшується, що й обумовлювало патогенетичну роль прозапальних цитокінів та їх зв'язок з рецидивуванням ДМП. Важливість прозапальних цитокінів, поряд із ангіогенни-

Таблиця 6. Класифікаційна характеристика регресивної моделі прогнозування ймовірності рецидивів діабетичної макулопатії за вмістом PDGF

Метод виявлення	Кількість позитивних результатів	$R_{\text{меж}}$	Кількість негативних результатів	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %
Факт	93	0,460	220	70,9	97,7	89,8
Прогноз	66		215			

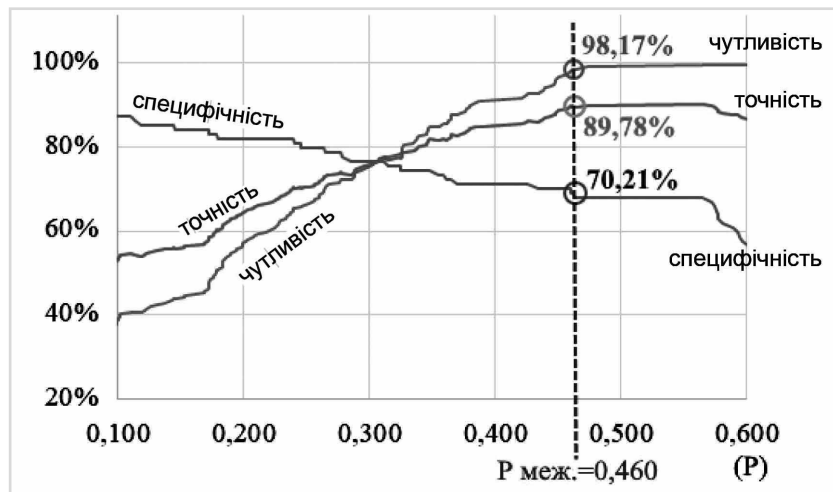


Рис. 2. Залежність чутливості, специфічності і точності від ймовірності прогнозу рецидивів ДМП. На діаграмі зазначені: за вертикальною віссю – частота у %, за горизонтальною – ймовірність. Переривчаста вертикальна лінія відповідає значенню межової ймовірності $R_{\text{меж}}=0,460$. Цифрами вказані значення чутливості (98,17%), специфічності (70,21%) і точності (89,78%), які співпадають з відсотками збігу прогнозованих і фактичних даних

ми, у розвитку ішемії сітківки за умов ЦД показана і у роботі [26].

Отже отримані дані відповідають тим, що є у літературі – вміст TNF α пов'язаний із тяжкістю ретинопатії. Але зв'язок чинника з рецидивуванням був не таким очевидним. Так, вміст цитокіну у 2 групі при застосуванні всіх методів лікування (ЗСВ, пілінг ВПМ, ПРЛК і ФЕК) був вищим, ніж при застосуванні інших методів у 1,3-1,4 рази ($p < 0,001$). Вочевидь, більша інтенсивність запальної реакції у таких хворих могла спричинити й більшу експресію прозапальних цитокінів [16]. Далі було встановлено, що збільшення вмісту у крові TNF α мало зв'язок з наявністю рецидивів тільки при НПДР, при ПДР значущого зв'язку вже не було. На наш погляд, в останньому випадку на перший план виходили не протизапальні, а ангіогенні цитокіни, що узгоджується і з думкою [26]. Нарешті, останнє припущення підтвердили й результати регресійного аналізу, які показали зв'язок вмісту у крові TNF α тільки при ранніх рецидивах. Отже, зв'язок прозапального цитокіну TNF α з рецидивуванням ДМП реалізувався, по-перше, при НПДР, а по-друге, – тільки при ранніх рецидивах.

Збільшення вмісту ET1 у крові хворих з ДР та у зразках скловидного тіла відмічено у багатьох дослідженнях, що у першу чергу пов'язують з його проліферативним ефектом. Так, формування епіретинальних мембран при ПДР пов'язане з більш високими тканинними рівнями ET1 і більшою активністю фібробластів [17, 27, 28]. За іншими даними, вміст ET1 в зразках склоподібного тіла був значно вище у пацієнтів з ПДР порівняно з контролем [29]. Причому рівень ET1 корелював з вмістом васкуло-ендотеліального фактору росту (VEGF) та фактора некрозу пухлин (TNF α) не тільки у зразках склоподібного тіла, але й у крові.

Отже, багаторазове збільшення вмісту у крові ET1 можна вважати патогенетичним чинником розвитку ДМП, що підтверджує ключове значення ЕДФ для формування судинних порушень при ЦД2 [19]. Отримані нами дані відповідають наявним у літературі та доводять, що ET1 та ЕДФ залучені у основні патогенетичні механізми ДР та пов'язані з її тяжкістю. Показано, що рівень ET1 мав значення для формування рецидивів при початковій НПДР, і, особливо, – для виникнення пізніх рецидивів.

Відсутність вірогідного впливу TNF α і ET1 на розвиток рецидивів при ПДР пояснюється, з одного боку, важкими структурними порушеннями сітківки у цих випадках, а, з іншого – можливою дією інших чинників, до яких можна віднести інтерлейкін-6 (IL-6), фактор фон Віллебрандта (vWF), sE-селектин [30]. За результатами мета-аналізу сюди ж можна залучити тромбоцитарний фактор росту (PDGF-BB), трофобластичний фактор росту (TGF β) та фактор, виділений з пігментного епітелію сітківки (PEDF) відомий як Serpin F1 (SERPINF1) [12]. Це обумовлює необхідність

подальших поглиблених досліджень чинників розвитку рецидивів при хірургічному лікуванні ДМП у хворих на ЦД II (PDGF, TNF α та ET1).

Висновки

1. Початковий вміст у крові досліджених чинників діабетичної макулопатії у хворих з ЦД II був збільшеним, що сягало максимальних значень при проліферативній діабетичній ретинопатії.

2. З розвитком рецидивів діабетичної макулопатії після різних технологій хірургічного лікування у всіх хворих мав достеменний вплив вмісту у крові PDGF ($p < 0,001$). Критичний рівень PDGF у крові до хірургічного лікування, при якому стає ймовірним розвиток рецидивів діабетичної макулопатії, був більшим ніж 51,8 нг/мл з точністю 89,8 %.

3. Зв'язок TNF α та ET1 більшою мірою проявлявся при непроліферативній діабетичній ретинопатії, та залежав від строків виникнення рецидивів: вміст TNF α мав зв'язок з ранніми, а вміст ET1 – з пізніми рецидивами.

Література

1. **Kamoi K, Takeda K, Hashimoto K, Tanaka R, Okuyama S.** Identifying risk factors for clinically significant diabetic macula edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2013 May;9(3):209-17.
2. **Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J.** Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective. *Surv Ophthalmol.* 2012;57(4):347-70.
3. **Pasechnikova NV, Suk SA, Kuznetsova TA, Parkhomenko OG.** [Diabetic maculopathy. Modern aspects of pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment]. Kyiv: Publishing house "Carbon LTD", 2010. 154 p. [in Russian]
4. **Diep TM, Tsui I.** Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Practice.* 2013 Jun;100(3):298-305.
5. **Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS.** Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud.* 2015 Spring-Summer;12(1-2):159-95.
6. **Eshaq RS, Aldalati AMZ, Alexander JS, Harris NR.** Diabetic retinopathy: Breaking the barrier. *Pathophysiology.* 2017;24(4):229-41.
7. **Mogilevskyy Slu, Panchenko YuO, Ziablitshev SV, Ziablytsev DS.** Influence of local and systemic factors of type 2 diabetes mellitus on the functional status of platelets in patients with diabetic and maculopathy. *Journal of Ophthalmology (Ukraine).* 2018;6(485):23-9.
8. **Mogilevskyy Slu, Panchenko IuO, Ziablytsev SV.** Predicting the risk of diabetic retinopathy-associated macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Ophthalmology (Ukraine).* 2019;3(488):3-8.
9. **Zhang J, Cao R, Zhang Y, Jia T, Cao Y, Wahlberg E.** Differential roles of PDGFR-alpha and PDGFR-beta in angiogenesis and vessel stability. *FASEB J.* 2009 Jan;23 (1):153-63.
10. **Rodriguez A, Friman T, Kowanetz M, van Wieringen T, Gustafsson R, Sundberg C.** Phenotypical differences in connective tissue cells emerging from microvascular peri-

- cytes in response to overexpression of PDGF-B and TGF- β 1 in normal skin in vivo. *Am J Pathol.* 2013 Jun;182(6):2132-46.
11. Mori K, Gehlbach P, Ando A, Dyer G, Lipinsky E, Chaudhry AG, Hackett SF, Campochiaro PA. Retina-specific expression of PDGF-B versus PDGF-A: vascular versus nonvascular proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:2001-6.
 12. McAuley AK, Sanfilippo PG, Hewitt AW, Liang H, Lamoureux E, Wang JJ, Connell PP. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2014 May-Jun;28(3):419-25.
 13. IRS1 – Insulin receptor substrate 1 – Homo sapiens (Human) – IRS1 gene & protein". www.uniprot.org. Retrieved 2016-04-21.
 14. Takaguri A. [Elucidation of a new mechanism of onset of insulin resistance: effects of statins and tumor necrosis factor- α on insulin signal transduction]. *Yakugaku Zasshi.* 2018;138(11):1329-1334. [In Japanese]
 15. Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia.* 2012;55(10):2565-82.
 16. Loukovaara S, Piippo N, Kinnunen K, Hytti M, Kaarniranta K, Kauppinen A. NLRP3 inflammasome activation is associated with proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2017 Dec;95(8):803-808.
 17. Babik B, Peták F, Agócs S, Blaskovics I, Alács E, Bodó K, Südy R. [Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis]. *OrvHetil.* 2018; 159(33):1335-1345. [in Hungarian]
 18. Raminderjit Kaur, Manpreet Kaur, Jatinder Singhcorresponding. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: 121.
 19. Pi X, Xie L, Patterson C. Emerging roles of vascular endothelium in metabolic homeostasis. *Circ Res.* 2018; 123 (4): 477-494.
 20. Polovina MM, Potpara TS. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad Med.* 2014; 126(2): 38-53.
 21. Balashevich LI & Izmailov AS. [Diabetic ophthalmopathy]. SPb.: Man, 2012:396. [in Russian]
 22. Xiao K, Dong YC, Xiao XG, Liang SZ, Wang J, Qian C, Wan GM. Effect of pars plana vitrectomy with or without cataract surgery in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2019 Jul 25. [Epub ahead of print]
 23. Praidou A, Klangas I, Papakonstantinou E, Androudi S, Georgiadis N, Karakiulakis G, Dimitrakos S. Vitreous and serum levels of platelet-derived growth factor and their correlation in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2009 Feb; 34 (2): 152-61.
 24. Raczyńska D, Lisowska KA, Pietruczuk K, Borucka J, Ślizień M, Raczyńska K, Glasner L, Witkowski JM. The level of cytokines in the vitreous body of severe proliferative diabetic retinopathy patients undergoing posterior vitrectomy. *Curr Pharm Des.* 2018;24(27):3276-3281.
 25. Boss JD, Singh PK, Pandya HK, Tosi J, Kim C, Tewari A, Juzych MS, Abrams GW, Kumar A. Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Oct 1;58(12):5594-5603.
 26. Kovacs K, Marra KV, Yu G, Wagley S, Ma J, Teague GC, Nandakumar N, Lashkari K, Arroyo JG. Angiogenic and inflammatory vitreous biomarkers associated with increasing levels of retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Oct;56(11):6523-30.
 27. Blum A, Socea D, Sirchan R. Vascular responsiveness in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *QJM.* 2016; 109(12): 791-796.
 28. Chang W, Lajko M, Fawzi AA. Endothelin-1 is associated with fibrosis in proliferative diabetic retinopathy membranes. *PLoS One.* 2018 Jan 19;13(1):e0191285.
 29. Zhou J, Wang S, Xia X. Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2012 May;37(5):416-20.
 30. Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyńczak J, Misiuk-Hojlo M. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: Analysis of vitreous samples. *Cytokine.* 2010 Mar;49(3):269-74.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 05.09.2019

Новые факторы риска рецидивов диабетической макулопатии после хирургического лечения у больных сахарным диабетом II типа

Могилевський С. Ю., Панченко Ю. А., Зяблицев С. В.

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

Киевская городская клиническая офтальмологическая больница «Центр микрохирургии глаза»; г. Киев (Украина)

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

Актуальность. Для развития диабетической макулопатии (ДМП) при сахарном диабете II типа (СД2Т) имеют значение некоторые патогенетические факторы, а именно: тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор некроза опухолей- α (TNF α) и гормон эндотелия – эндотелин-1 (ЭТ1). Возможно, что те же факторы имеют значение для формиро-

вания рецидивов ДМП в послеоперационном периоде. **Цель.** Изучить новые факторы риска рецидивов диабетической макулопатии после хирургического лечения у больных сахарным диабетом II типа.

Материал и методы. В исследование включено 313 больных СД II Т (313 глаз) с ДМП при начальной (n=40), умеренной или тяжелой непролиферативной (НПДР;

$n=92$) и пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР; $n=181$). Больным выполняли четыре вида хирургического лечения: трехпортовую закрытую субтотальную витрэктомию (ЗСВ) ($n=78$); ЗСВ с пилингом внутренней пограничной мембраны (ВПМ) сетчатки в макулярной области ($n=85$); ЗСВ с пилингом ВПМ и этапом панретинальной лазерной коагуляции (ПРЛК) ($n=81$); ЗСВ с пилингом ВПМ, этапом ПРЛК и факоемульсификацию катаракты (ФЭК) ($n=69$). Факторы риска ДМП определяли в крови до начала хирургического лечения иммуноферментным методом. Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). **Результаты.** Содержание в крови факторов ДМП существенно увеличивалось от первой группы к третьей и достигало максимальных значений при ПДР. При наличии рецидивов содержание PDGF по каждой из групп превышало таковой при отсутствии рецидивов

вов в 1,3-1,4 раза ($p<0,001$); содержание TNF α было значимо выше (в 1,2-1,4 раза) в первой и второй группах, а содержание ЭТ1 – только в первой группе (в 1,4 раза; $p<0,001$). На развитие рецидивов ДМП у всех больных влияние оказывало содержание в крови PDGF ($p<0,001$); критический уровень PDGF, при котором становится возможным развитие рецидивов, был выше 51,8 нг/мл. Связь TNF α и ЭТ1 в большей степени проявлялась при ПДР и зависела от сроков возникновения рецидивов: содержание TNF α было связано с ранними, а содержание ЭТ1 с поздними рецидивами.

Вывод. Установлены новые факторы риска рецидивов диабетической макулопатии после хирургического лечения у больных сахарным диабетом II типа. По влиянию на развитие рецидивов они распределились следующим образом: PDGF влиял на все рецидивы, TNF α – на ранние, ЭТ1 – на поздние.

Ключевые слова: диабетическая макулопатия, хирургическое лечение, рецидивы, PDGF, TNF α , эндотелин 1, сахарный диабет II типа