

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Чугаєв Дмитро Ігорович

УДК: 617.735-0021:616.379-008.6:611.018.74:616-008.6-07:001.8

ДИСЕРТАЦІЯ

**ЕФЕКТИВНІСТЬ НОВИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ І
ПРОГНОЗУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ
ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеню доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Д. І. Чугаєв
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Риков Сергій Олександрович, член-кореспондент
НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Чугаєв Д. І. Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина», 22 – «Охорона здоров'я». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2025.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології – підвищенню ефективності діагностики та прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу на підставі встановлення ролі селективів.

Обґрунтування вибору теми дослідження. Міжнародна діабетична федерація (IDF) прогнозувала збільшення кількості хворих до 700 мільйонів у 2045 році (Тео Z.L., et al., 2021; Lin K.Y., et al., 2021). На ЦД 2 типу (ЦД2) припадає 90% випадків діабету, і саме за його рахунок відбувається прогресивне збільшення захворюваності на діабет (DeFronzo R.A., et al., 2015). Одним з найчастіших мікросудинних ускладнень ЦД є діабетична ретинопатія (ДР), яка вражає майже третину таких пацієнтів і є однією з основною причиною сліпоти серед дорослого працездатного населення (Saeedi P., et al., 2019; Wong T.Y., et al., 2020).

За період з 2015 по 2019 роки глобальна поширеність ДР у хворих на ЦД становила 27,0%, у тому числі 25,2% – непроліферативна (НПДР), 1,4% – проліферативна (ПДР) та 4,6% склав діабетичний макулярний набряк (ДМН). При початковому діагнозі ЦД більше 25% пацієнтів вже мають ранню стадію ДР, а 60% хворих із тривалістю ЦД 2 типу більше 20 років мають ураження очного дна різного ступеня тяжкості (Zhu Y., et al., 2021).

За даними різних авторів при НПДР розвиток ДМН відмічається у 3-38% пацієнтів, при препроліферативній ДР – у 20-63%, а при ПДР – кількість

збільшується понад 70% (Sun H., et al., 2022). Разом з цим існує й думка про незалежність розвитку ДМН від ступеню ДР (Могілевський С.Ю., Панченко Ю.О., 2018; 2019). Більшість пацієнтів з ДР не мають жодних симптомів доки не розвинеться ДМН або ПДР.

Найбільше значення мають посилення експресії молекул ендотеліальної адгезії і, у тому числі, селектинів (Rangasamy S., et al., 2012), під дією яких здійснюється затримка лейкоцитів на поверхні ендотелію (ролінг) (Carpenberg A., et al., 2022). Розчинний L-селектин (CD62L або LECAM-L) являє собою глікопротеїн, що експресується на лімфоцитах, нейтрофілах, моноцитах та інших мієлоїдних клітинах і опосередковує їх ролінг уздовж судинної стінки (Rahman I., et al., 2021). Рівень розчинного E-селектину (ELAM-1) був значно вищим у пацієнтів з ЦД2 порівняно з контрольною групою (Kasza M., et al., 2017). Це вказувало на певну роль ендотеліальної дисфункції у виникненні ДР, а збільшення E-селектину в залежності від стадії ДР показало його значення для її прогресування (Spijkerman A.M., et al., 2007). Розчинний P-селектин (CD62, PADGEM, GMP-140), представляє собою глікопротеїн щільних гранул тромбоцитів, що міститься також у тільцях Вейбеля-Паладе ендотеліальних клітин (Kutlar A. & Embury S.H., 2014). Після стимуляції ендотелію запальними чинниками, P-селектин транслоцирується на поверхню клітини та забезпечує залучення (рекрутинг) нейтрофілів через прямий зв'язок з вуглеводними залишками лейкоцитарних глікопротеїнів (Liu Z., et al., 2010). При ДР його вміст в крові збільшувався відповідно до її стадії, що було пов'язане з активацією моноцитів та рівнем капілярної оклюзії сітківки (Ogata N., et al., 2006).

Таким чином, сучасне розуміння патогенетичної ролі селектинів, як важливих чинників мікросудинних ускладнень при ЦД2, визначило необхідність дослідження їх ролі та місця для прогнозу прогресування ДР.

Мета дослідження. Розробити та вивчити ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим

діабетом 2 типу шляхом визначення прогностичної ролі селектинів (L-, P- та E-селектину).

Відповідно до мети дослідження були поставлені такі **завдання**:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу ДР у пацієнтів з ЦД2, частоту розвитку ДМН при різних стадіях ДР, визначити фактори, що визначали їх розвиток.

2. Визначити вміст у крові L-селектину залежно від стадії ДР, його зв'язок з показниками тяжкості ЦД2 і ДР та роль у розвитку ДМН.

3. Визначити вміст у крові E-селектину залежно від стадії ДР, його зв'язок з показниками тяжкості ЦД2 і ДР та роль у розвитку ДМН.

4. Визначити вміст у крові P-селектину залежно від стадії ДР, його зв'язок з показниками тяжкості ЦД2 і ДР та роль у розвитку ДМН.

5. На підставі отриманих даних побудувати модель прогнозу прогресії ДР, визначити точність прогнозу для різних стадій ДР.

6. Встановити зв'язок селектинів з розвитком ДМН на різних стадіях ДР та побудувати модель прогнозу ДМН.

Об'єкт дослідження: діабетична ретинопатія (МКХ 10: H36.0).

Предмет дослідження: діагностика, прогнозування, діабетичний макулярний набряк, клініко-лабораторні показники (вік, стать, тривалість захворювання, стадія ДР, ступінь ДМН, стан вуглеводного обміну), офтальмологічні показники та імуноферментні показники (вміст у крові L-, P- та E-селектину) показники.

Методи дослідження. При обстеженні пацієнтів були застосовані загальноклінічні, офтальмологічні (візометрія, рефрактометрія, тонометрія, статична периметрія, гоніоскопія, біомікроскопія, офтальмоскопія, спектральна оптична когерентна томографія (ОКТ), ОКТ в режимі «Ангіо», фотографування очного дна на фундус камері), біохімічні методи дослідження (вмісту у сироватці крові пацієнтів із ЦД 2 типу глюкози, глікований гемоглобін у цільній крові), за допомогою твердофазного

імуноферментного «сендвіч - методом» аналізу вміст розчинних селектинів (L-, P-, E- селектин) у сироватці крові та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Уточнено наукові дані щодо клінічного перебігу ДР при ЦД2. За віком наймолодшими були пацієнти з ПДР (на 6,2-6,4 років; $p=0,002$), тривалість діабету найдовшою (12 років) була саме у цих пацієнтів ($p<0,001$). Частота ДМН серед пацієнтів з ДР складала 62,1%. Достеменною різниці частоти ДМН у групах пацієнтів виявлено не було ($p>0,2$).

Розширено наукові дані щодо виникнення ДМН при ДР та ЦД2. Встановлено зниження ($p<0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням МГЗК (ВШ=0,05; 95% ВІ 0,01-0,22) та збільшення ($p<0,001$) ризику при зростанні ЦТС (ВШ=1,02; 95% ВІ 1,01-1,03). Було обрано 3 значущих фактори ризику ДМН: тривалість діабету, МГЗК і ЦТС.

Уточнено наукові дані щодо вмісту L-селектину у крові пацієнтів з ДР та ЦД2, який був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР у порівнянні з контролем ($p<0,05$) і корелював з показниками вуглеводного обміну та показниками наявності ДМН. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту L-селектину з розвитком ДМН було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину (ВШ=1,09; 95% ВІ 1,05-1,14 на кожен одиницю зростання, нг/мл).

Уточнено наукові дані щодо вмісту E-селектину у крові пацієнтів з ДР та ЦД2, який був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР ($p<0,01$) з максимумом при ПДР. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту E-селектину з розвитком ДМН та можливість його використання у якості біомаркера ДМН, було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту E-селектину (ВШ=1,19; 95% ВІ 1,12-1,26).

Доповнено наукові дані щодо вмісту P-селектину у крові пацієнтів з

ДР та ЦД2, який був достеменно збільшеним у порівнянні з контролем ($p < 0,001$), що при стратифікації за стадіями зберігалося тільки для ПДР. Збільшення вмісту Р-селектину прямо корелювало з рівнем глікованого гемоглобіну та ЦТС. Зв'язок збільшення вмісту Р-селектину з розвитком ДМН було підтверджено для ПДР: виявлено зростання ризику ДМН із зростанням вмісту Р-селектину ($ВШ=1,02$; 95% ВІ 1,01-1,03).

Вперше встановлена пряма залежність вмісту у крові селектинів і прогресування ДР за стадіями. Побудована регресійна модель прогнозу прогресії ДР, у який тривалість діабету та вміст у крові селектинів мали позитивний вплив. Модель адекватна ($p < 0,001$) та свідчила про дуже сильний зв'язок обраних факторів зі стадією ДР.

Встановлена пряма залежність вмісту у крові селектинів і ризику ДМН. Побудована регресійна модель прогнозу ДМН, у який ризик підвищували збільшення ЦТС та вмісту у крові Е-селектину. Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,97$ (95% ВІ 0,92-0,99), що свідчило про дуже сильний зв'язок ДМН з обраними факторами.

Практична значимість отриманих результатів. В результаті дослідження було підтверджено значення та рекомендовано враховувати для визначення ризику ДМН у пацієнтів з ЦД2 та ДР тривалості діабету, МГЗК і ЦТС. Рекомендовано до впровадження визначення рівнів у сироватці крові Е-селектину (значення вище 37,8 нг/мл прогнозували ДМН з чутливістю 89,8% і специфічністю 80,0%) і Р-селектину (значення вище 128,7 нг/мл прогнозували ДМН при ПДР з чутливістю 77,8% і специфічністю 69,2%). Рекомендовано впровадження регресійної моделі прогнозу ДМН, у який визначали ЦТС та вміст у крові Е-селектину. Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,97$ (95% ВІ 0,92-0,99), що свідчило про дуже сильний зв'язок ДМН з обраними факторами; чутливість моделі становила 93,2%, специфічність – 92,3%.

Публікації. Основні результати роботи оприлюднені в 10 наукових

публікаціях, відповідно вимогам Постанови Кабінету міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зокрема 4 роботи опубліковано в журналах з «Переліку наукових фахових видань України, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», 1 – у виданні, віднесеного до бази даних Scopus, з них 2 статті виконано одноосібно; 5 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з яких 3 у іноземних виданнях, 2 виконано одноосібно.

Ключові слова: ретинопатія, цукровий діабет, ефективність, діагностика, прогнозування, патогенетичні чинники, математичне моделювання, макулярний набряк, сітківка, профілактика, L-селектин, P-селектин, E-селектин

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Чугаєв ДІ. Особливості розвитку діабетичного макулярного набряку і різних стадій діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. – 2022;3(10):42-48. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.3.2022.305>.

2. Риков СО, Чугаєв ДІ. Діабетичний макулярний набряк при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2-го типу і вміст у крові L-селектину. Архів офтальмології України. 2023;1(11):18-23. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.1.2023.313>.

3. Чугаєв ДІ. Роль E-селектину в розвитку макулярного набряку при діабетичній ретинопатії за цукрового діабету 2 типу. Медична наука України. 2023;3(19):55-64. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2023.08>.

4. Риков СО, Чугаєв ДІ. Зв'язок розвитку макулярного набряку при

діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2-го типу з вмістом у крові Р-селектину. Архів офтальмології України. 2023;2(11):39-44. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.327>.

5. Риков С.О., Чугаєв Д.І., Зябліцев С.В. Вміст у крові селектинів як прогностичний фактор діабетичної ретинопатії та діабетичного набряку макули при цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2023;3(512):19-26. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202331926>.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Чугаєв ДІ. Зв'язок L-селектину крові з розвитком діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. В кн.: Abstract for VIII Intenational Science Conference «Theoretical and practical methods of science development», February 27 – March 01, 2023, Milan, Italy.– P. 130-132.

7. Chuhaiev Dmytro. Diabetic macular edema at different stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Abstract for 2nd International Scientific and Practical Conference «Progressive Science and Achievements», March 16-18, 2023, Doha, Qatar. – P. 255-257.

8. Риков СО, Чугаєв ДІ. Нові прогностичні чинники діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Зб. праць Наук.-практ. конф. дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнар. участю «Своє дитинство треба бачити'2023», 9-10 червня 2023 р., Київ. – С. 73-74.

9. Риков СО, Чугаєв ДІ. Роль Р-селектину в розвитку діабетичного макулярного набряку. Зб. праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНР'23» за редакцією член-кореспондента НАМН України, професора С. О. Рикова, 10-11 листопада 2023 р., Київ. – С. 79-81.

10. Rykov Sergiy, Chugaev Dmytro. Study of the role of P-selectin in the development of diabetic macular edema. Abstract for 42nd congress of the ESCRS, September 6-10, 2024, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Chuhaiev D. I. Effectiveness of new methods of diagnosis and prediction of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 - "Medicine", 22 - "Health Care". - Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2024.

The dissertation is devoted to the solution of the current task of modern ophthalmology - to increase the efficiency of diagnosis and prognosis of diabetic retinopathy based on the establishment of the role of selectins in patients with type 2 diabetes.

Justification of the choice of research topic. The International Diabetes Federation (IDF) predicted an increase in the number of patients to 700 million in 2045 (Teo Z.L., et al., 2021; Lin K.Y., et al., 2021). Type 2 diabetes mellitus (T2DM) accounts for 90% of diabetes cases and is responsible for the progressive increase in the incidence of diabetes (DeFronzo R.A., et al., 2015). One of the most frequent microvascular complications of DM is diabetic retinopathy (DR), which affects almost a third of such patients and is one of the main causes of blindness among the adult working population (Saeedi P., et al., 2019; Wong T.Y., et al., 2020) .

During the period from 2015 to 2019, the global prevalence of DR in patients with diabetes was 27.0%, including 25.2% – non-proliferative (NPDR), 1.4% – proliferative (PDR), and 4.6% was diabetic macular edema (DME). At the initial diagnosis of DM, more than 25% of patients already have an early stage of DR, and 60% of patients with type 2 DM lasting more than 20 years have fundus lesions of various degrees of severity (Zhu Y., et al., 2021).

According to various authors, the development of DME is observed in 3-38% of patients with NPDR, in 20-63% of patients with preproliferative DR, and

in PDR – the number increases by more than 70% (Sun H., et al., 2022). Along with this, there is also an opinion about the independence of DME development from the degree of DR (Mogilevsky C.Yu., Panchenko Yu.O., 2018; 2019). Most patients with DR do not have any symptoms until DME or PDR develops.

The importance of inflammatory and prothrombogenic changes affecting the state of the blood-retinal barrier has been established in DR. Of greatest importance are the increased expression of endothelial adhesion molecules and, including, selectins (Rangasamy S., et al., 2012), under the influence of which leukocytes are delayed on the surface of the endothelium (rolling) (Cappenberg A., et al., 20227). Soluble L-selectin (CD62L or LECAM-L) is a glycoprotein expressed on lymphocytes, neutrophils, monocytes, and other myeloid cells and mediates their rolling along the vascular wall (Rahman I., et al., 2021). The level of soluble E-selectin (ELAM-1) was significantly higher in T2DM patients compared to controls (Kasza M., et al., 2017). This indicated a certain role of endothelial dysfunction in the development of DR, and the increase of E-selectin depending on the stage of DR showed its importance for its progression (Spijkerman A.M., et al., 2007). Soluble P-selectin (CD62, PADGEM, GMP-140) is a glycoprotein of dense platelet granules, which is also found in Weibel-Palade bodies of endothelial cells (Kutlar A. & Embury S.H., 2014). After stimulation of the endothelium by inflammatory factors, P-selectin is translocated to the cell surface and ensures the recruitment of neutrophils through a direct connection with carbohydrate residues of leukocyte glycoproteins (Liu Z., et al., 2010). With DR, its content in the blood increased according to its stage, which was associated with the activation of monocytes and the level of retinal capillary occlusion (Ogata N., et al., 2006).

Thus, the modern understanding of the pathogenetic role of selectins, as important factors of microvascular complications in T2DM, determined the need to study their role and place for the prognosis of the progression of DR.

The aim and objectives of the research. To develop and study the

effectiveness of new methods of diagnosing and predicting diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes by determining the prognostic role of selectins (L-, P- and E-selectin).

In accordance with the purpose of the study, the following **tasks** were set:

1. To study the features of the clinical course of DR in patients with T2DM, the frequency of DME development at different stages of DR, to determine the factors that determined their development.

2. To determine the content of L-selectin in the blood depending on the stage of DR, its relationship with indicators of the severity of T2DM and DR and its role in the development of DME.

3. To determine the content of E-selectin in the blood depending on the stage of DR, its relationship with indicators of severity of T2DM and DR and its role in the development of DME.

4. To determine the content of P-selectin in the blood depending on the stage of DR, its relationship with indicators of severity of T2DM and DR and its role in the development of DME.

5. On the basis of the obtained data, build a model of the prognosis of the progression of DR, determine the accuracy of the forecast for different stages of DR.

6. To establish the connection of selectins with the development of DME at different stages of DR and to build a model of DME prognosis.

The object of the study: diabetic retinopathy (IC 10: H36.0).

Subject studies: diagnostics, forecasting, diabetic macular edema, clinical and laboratory (age, sex, disease duration, DR stage, DME degree, state of carbohydrate metabolism), ophthalmological (maximum visual acuity with correction, central retinal thickness) and immunoenzymatic (blood content L-, P- and E-selectin) indicators.

Research methods. When examining patients, general clinical, ophthalmological (visometry, refractometry, tonometry, static perimetry,

gonioscopy, biomicroscopy, ophthalmoscopy, spectral domain coherence tomography (OCT), OCT in the "Angio" mode, photography of the fundus on a fundus camera), research of the content of glucose in the blood serum with type 2 diabetes, glycated hemoglobin in whole blood, using the solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay "sandwich method" analysis of the content of soluble selectins (L-, P-, E-selectin) in the blood serum, and statistical research methods are used.

Scientific novelty of the results obtained. Scientific data on the clinical course of DR in DM2 were clarified. Patients with PDR were the youngest in age (by 6.2-6.4 years; $p=0.002$), the duration of diabetes was the longest (12 years) in these patients ($p<0.001$). The frequency of DME among patients with DR was 62.1%. No significant difference in the frequency of DME in the patient groups was found ($p>0.2$).

Scientific data on the occurrence of DME in DR and DM2 were expanded. A decrease ($p<0.001$) in the risk of DME with an increase in MVAC ($HR=0.05$; 95% CI 0.01-0.22) and an increase ($p<0.001$) in the risk with an increase in CTR ($HR=1.02$; 95% CI 1.01-1.03) were established. Three significant risk factors for DME were selected: duration of diabetes, MVAC and CTR.

Scientific data on the content of L-selectin in the blood of patients with DR and DM2 were clarified, which was significantly increased at all stages of DR compared to controls ($p<0.05$) and correlated with indicators of carbohydrate metabolism and indicators of the presence of DME. The presence of a pathogenetic relationship between the increase in the content of L-selectin and the development of DME was confirmed in regression analysis: an increase in the risk of DME with an increase in the content of L-selectin was found ($OR=1.09$; 95% CI 1.05-1.14 for each unit of increase, ng/ml).

Scientific data on the content of E-selectin in the blood of patients with DR and DM2 were clarified, which was significantly increased at all stages of DR ($p<0.01$) with a maximum in PDR. The presence of a pathogenetic

relationship between increased E-selectin levels and the development of DME and the possibility of its use as a biomarker of DME was confirmed in regression analysis: an increase in the risk of DME with an increase in E-selectin levels was found (OR=1.19; 95% CI 1.12-1.26).

Scientific data on the content of P-selectin in the blood of patients with DR and DM2 was supplemented, which was significantly increased compared to controls ($p<0.001$), which, when stratified by stages, was preserved only for DME. The increase in the content of P-selectin directly correlated with the level of glycated hemoglobin and CTR. The relationship between increased P-selectin levels and the development of DME was confirmed for DME: an increase in the risk of DME with an increase in the content of P-selectin was found (OR=1.02; 95% CI 1.01-1.03).

For the first time, a direct relationship between the content of selectins in the blood and the progression of DR by stage was established. A regression model for the prediction of DR progression was constructed, in which the duration of diabetes and the content of selectins in the blood had a positive effect. The model is adequate ($p<0.001$) and indicated a very strong relationship of the selected factors with the stage of DR.

A direct relationship between the content of selectins in the blood and the risk of DME was established. A regression model for the prediction of DME was constructed, in which the risk was increased by an increase in CTR and the content of E-selectin in the blood. The area under the operating characteristics curve of the model AUC=0.97 (95% CI 0.92-0.99), which indicated a very strong relationship of DME with the selected factors.

Practical significance of the obtained results. As a result of the study, the value of duration of diabetes, corrected visual acuity and central retinal thickness was confirmed and recommended to be taken into account for determining the risk of DME in patients with T2DM and DR. It is recommended to determine the levels in blood serum of E-selectin (values above 37.8 ng/ml predict DM

with a sensitivity of 89.8% and specificity of 80.0%) and P-selectin (values above 128.7 ng/ml predict DME in PDR with sensitivity of 77.8% and specificity of 69.2%). It is recommended to implement a regression model for the prognosis of DME, in which the central retinal thickness and the content of E-selectin in the blood were determined. The area under the curve of operational characteristics of the model $AUC=0.97$ (95% CI 0.92-0.99), which indicated a very strong connection of DME with the selected factors; sensitivity of the model was 93.2%, specificity – 92.3%.

Publications. The main results of the work were published in 10 scientific publications, in accordance with the requirements of the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 44 dated January 12, 2022 “On Approval of the Procedure for Awarding the Degree of Doctor of Philosophy and Cancellation of the Decision of the One-Time Specialized Academic Council of an Institution of Higher Education, a Scientific Institution on Awarding the Degree of Doctor of Philosophy”, in particular, 4 works were published in journals from the “List of Scientific Professional Publications of Ukraine Allowed for Publication of the Results of Dissertation Works for the Award of the Degrees of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences and Doctor of Philosophy”, 1 – in a publication included in the Scopus database, of which 2 articles were written individually; 5 works – abstracts in the materials of scientific and practical conferences, of which 3 in foreign publications, 2 were written individually.

Key words: retinopathy, diabetes mellitus, effectiveness, diagnostics, prognosis, pathogenetic factors, mathematical modeling, macular edema, retina, prevention, L-selectin, P-selectin, E-selectin

ЗМІСТ

	С.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1 РОЛЬ СЕЛЕКТИНІВ В ПАТОГЕНЕЗІ	
ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ (огляд літератури).....	27
1.1 Сучасний стан проблеми діабетичної ретинопатії.....	27
1.2 Класифікація діабетичної ретинопатії.....	30
1.3 Сучасні погляди на патогенез діабетичної ретинопатії	33
1.4 Взаємозв'язок між селектинами та розвитком діабетичної ретинопатії.....	44
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1 Дизайн. Загальна характеристика роботи	50
2.2 Методи офтальмологічного обстеження.....	55
2.3 Методи біохімічних досліджень.....	59
2.4 Метод імуноферментного дослідження.....	60
2.5 Методи статистичних досліджень.....	64
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ДР І ДМН У ПАЦІЄНТІВ З ЦД2. МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ	67
3.1 Характеристика пацієнтів по стадіям діабетичної ретинопатії.....	68
3.2 Зв'язок клініко-офтальмологічних показників із ризиком макулярного набряку.....	73
РОЗДІЛ 4 РОЛЬ L-, P-, E-СЕЛЕКТИНУ В РОЗВИТКУ ДР ТА ДМН ПРИ ЦД2.....	78
4.1 Вміст L-селектину у крові та його зв'язок з клініко-офтальмологічними показниками.....	79
4.2 Зв'язок L-селектину з розвитком діабетичного	

макулярного набряку.....	83
4.3 Вміст Е-селектину у крові та його зв'язок з клініко-офтальмологічними показниками.....	84
4.4 Зв'язок Е-селектину з розвитком діабетичного макулярного набряку.....	89
4.5 Вміст Р-селектину у крові та його зв'язок з клініко-офтальмологічними показниками.....	91
4.6 Зв'язок Р-селектину з розвитком діабетичного макулярного набряку.....	95
РОЗДІЛ 5 ВМІСТ СЕЛЕКТИНІВ У КРОВІ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ТА ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ.....	99
5.1 Групова динаміка вмісту селектинів у крові та вплив на розвиток діабетичної ретинопатії.....	100
5.2 Зв'язок селектинів з розвитком діабетичного макулярного набряку.....	105
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	112
ВИСНОВКИ.....	128
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	132
ДОДАТКИ.....	166
Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи у науковій та практичній діяльності.....	166
Додаток № 2. Список публікацій здобувача.....	174
Додаток № 3. Апробації дисертації.....	176

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВІ	– вірогідний інтервал;
ВШ	– відношення шансів;
ДМН	– діабетичний макулярний набряк;
ДР	– діабетична ретинопатія;
МГЗК	– максимальна гострота зору з корекцією;
НПДР	– непроліферативна діабетична ретинопатія;
ОКТ	– оптична когерентна томографія;
ПДР	– проліферативна діабетична ретинопатія;
ЦД	– цукровий діабет;
ЦД2	– цукровий діабет 2 типу;
ЦТС	– центральна товщина сітківки;
AUC	– Area Under Curve (площа під кривою ROC-аналізу);
ETDRS	– Early Treatment Diabetic Retinopathy Study;
ROC	– Receiver Operating Characteristic;
p	– вірогідність відмінностей;
r	– коефіцієнт рангової кореляції Спірмена;
VEGF	– васкулоендотеліальний фактор росту судин.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Міжнародна діабетична федерація (IDF) оцінила світову популяцію хворих на цукровий діабет (ЦД) у 463 мільйони у 2019 році та прогнозувала збільшення кількості хворих до 700 мільйонів у 2045 році [122, 177, 241]. На ЦД 2 типу (ЦД2) припадає 90% випадків діабету, і саме за його рахунок відбувається прогресивне збільшення захворюваності на діабет [116].

Одним з найчастіших мікросудинних ускладнень ЦД є діабетична ретинопатія (ДР), яка вражає майже третину таких пацієнтів і є однією з основних причин сліпоти серед дорослого працездатного населення [215, 252]. За період з 2015 по 2019 роки глобальна поширеність ДР у хворих на ЦД становила 27,0%, у тому числі 25,2% – непроліферативна (НПДР), 1,4% – проліферативна (ПДР) та 4,6% склав діабетичний макулярний набряк (ДМН). У 2020 році кількість таких пацієнтів у всьому світі становила 103,12 млн. для ДР і 18,83 млн. для ДМН. До 2045 року прогнозується, що цифри зростуть до 160,50 і 28,61 млн., відповідно [234].

При початковому діагнозі ЦД більше 25% пацієнтів вже мають ранню стадію ДР, а 60% хворих із тривалістю ЦД 2 типу більше 20 років мають ураження очного дна різного ступеня тяжкості [269]. За даними різних авторів при НПДР розвиток ДМН відмічається у 3-38% пацієнтів, при препроліферативній ДР – у 20-63%, а при ПДР – кількість збільшується понад 70% [234]. Разом з цим існує й думка про незалежність розвитку ДМН від ступеню ДР [43, 46]. Більшість пацієнтів з ДР не мають жодних симптомів доки не розвинеться ДМН або ПДР.

Серед механізмів розвитку ДР, одним з основних є гіпоксія (зниження напруги кисню в сітківці), яка призведе до активації фактора росту ендотелію судин (VEGF), патологічного ангиогенезу та гіперпроницності капілярів сітківки з підвищенням внутрішньосудинного

тиску і формуванням набряку [104]. Безумовно VEGF відіграє провідну роль у розвитку ДР і ДМН, але патологічні процеси, що призводять до їх виникнення, є дуже складними та включають і інші судинні прозапальні фактори [172]. Навіть за умов активного лікування за допомогою анти-VEGF терапії, частина очей демонструє стійкий ДМН, коли товщина сітківки зменшується менш ніж на 10-25% після 6 місяців лікування [229]. Цей факт підтверджує необхідність пошуку нових патогенетичних біомаркерів та, відповідно, можливих напрямків терапії, особливо на ранніх стадіях захворювання. Рівень недіагностованого ЦД2 перевищує 50% у всьому світі, отже впровадження ефективного скринінгу захворювання та його ускладнень шляхом виявлення нових біомаркерів є важливою задачею сучасної офтальмології [196].

Встановлено важливе значення при ДР запальних і протромбогенних змін, які впливають на стан гемато-ретинального бар'єру. Найбільше значення мають посилення експресії молекул ендотеліальної адгезії і, у тому числі, селектинів, адгезія лейкоцитів до ендотелію, вивільнення запальних хемокінів, цитокінів і факторів проникності судин, погіршення контактів між ендотеліальними клітинами та інфільтрація лейкоцитів у нейросітківку [209].

Важливими факторами судинної регуляції є система молекул міжклітинної адгезії і, у тому числі, сімейство селектинів – L-, E- та P-селектини, під дією яких здійснюється затримка лейкоцитів на поверхні ендотелію (ролінг) [106]. Розчинний L-селектин (CD62L або LECAM-L) являє собою глікопротеїн, що експресується на лімфоцитах, нейтрофілах, моноцитах та інших мієлоїдних клітинах і опосередковує їх ролінг уздовж судинної стінки [205]. Рівень розчинного E-селектину (ELAM-1) був значно вищим у пацієнтів з ЦД2 порівняно з контрольною групою [161], що вказувало на певну роль ендотеліальної дисфункції у виникненні ДР, а поступове збільшення E-селектину по мірі розвитку ДР показало його

значення для її прогресування [230]. Розчинний Р-селектин (CD62, PADGEM, GMP-140), представляє собою глікопротеїн щільних гранул тромбоцитів, що міститься також у тільцях Вейбеля-Паладе ендотеліальних клітин [170]. Після стимуляції ендотелію запальними чинниками, Р-селектин транслоцирується на поверхню клітини та забезпечує залучення (рекрутинг) нейтрофілів через прямий зв'язок з вуглеводними залишками лейкоцитарних глікопротеїнів [179]. При ДР вміст Р-селектину в крові збільшувався відповідно до її стадії, що було пов'язане з активацією моноцитів та рівнем капілярної оклюзії сітківки [194].

Таким чином, сучасне розуміння патогенетичної ролі селектинів, як важливих чинників мікросудинних ускладнень при ЦД2, визначило необхідність дослідження їх ролі та місця для прогнозу прогресування ДР і розвитку ДНМ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти ІПО Національного медичного університету імені О.О.Богомольця та на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри офтальмології: «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держ. реєстрації 0116U002821, термін виконання 2016-2020 роки); «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (№ держ. реєстрації 0120U105324, термін виконання 2020-2025 рр.); «Теоретичні та практичні аспекти удосконалення клінічних та експериментальних методів діагностики, лікування та профілактики

захворювань та травм органу зору і їх ускладнень» (№ держ. реєстрації 0123U104207, термін виконання 2023-2026 рр.) в яких автор був співвиконавцем і виконував фрагменти дослідження.

Мета і задачі дослідження. Розробити та вивчити ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу шляхом визначення прогностичної ролі селектинів (L-, P- та E-селектину).

Відповідно до мети дослідження були поставлені такі **завдання**:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу ДР у пацієнтів з ЦД2, частоту розвитку ДМН при різних стадіях ДР, визначити значущі фактори, що визначали їх розвиток.

2. Визначити вміст у крові L-селектину залежно від стадії ДР, його зв'язок з показниками тяжкості ЦД2 і ДР та роль у розвитку ДМН.

3. Визначити вміст у крові E-селектину залежно від стадії ДР, його зв'язок з показниками тяжкості ЦД2 і ДР та роль у розвитку ДМН.

4. Визначити вміст у крові P-селектину залежно від стадії ДР, його зв'язок з показниками тяжкості ЦД2 і ДР та роль у розвитку ДМН.

5. На підставі отриманих даних побудувати модель прогнозу прогресії ДР, визначити точність прогнозу для різних стадій ДР.

6. Встановити зв'язок селектинів з розвитком ДМН на різних стадіях ДР та побудувати модель прогнозу ДМН.

Об'єкт дослідження: діабетична ретинопатія (МКХ 10: H36.0).

Предмет дослідження: діагностика, прогнозування, діабетичний макулярний набряк, клініко-лабораторні показники (вік, стать, тривалість захворювання, стадія ДР, ступінь ДМН, стан вуглеводного обміну), офтальмологічні показники та імуноферментні показники (вміст у крові L-, P- та E-селектину) показники.

Методи дослідження. При обстеженні пацієнтів були застосовані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію,

рефрактометрію, тонометрію, статичну периметрію, гоніоскопію, біомікроскопію, офтальмоскопію. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk Super /Field (NC USA) і контактної трьохдзеркальної лінзи Гольдмана. Виконували спектральнодоменну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі Optical Coherence Tomography 3D OCT-1000 (протокол Retina3D, RetinaRaster); також використовували ОКТ в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm). Дослідження очного дна проводили на фундус-камері, при необхідності – з фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак Airlie House, біохімічні методи досліджень (визначення вмісту у сироватці крові глюкози, у цільній крові – вміст глікованого гемоглобіну), імуноферментний аналіз (вміст розчинних селектинів у крові твердофазним імуноферментним «сендвіч-методом») та статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Уточнено наукові дані щодо клінічного перебігу ДР при ЦД2. За віком наймолодшими були пацієнти з ПДР (на 6,2-6,4 років; $p=0,002$), тривалість діабету найдовшою (12 років) була саме у цих пацієнтів ($p<0,001$). Частота ДМН серед пацієнтів з ДР складала 62,1%. Достеменною різниці частоти ДМН у групах пацієнтів виявлено не було ($p>0,2$).

Розширено наукові дані щодо виникнення ДМН при ДР та ЦД2. Встановлено зниження ($p<0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням МГЗК (ВШ=0,05; 95% ВІ 0,01-0,22) та збільшення ($p<0,001$) ризику при зростанні ЦТС (ВШ=1,02; 95% ВІ 1,01-1,03). Було обрано 3 значущих фактори ризику ДМН: тривалість діабету, МГЗК і ЦТС.

Уточнено наукові дані щодо вмісту L-селектину у крові пацієнтів з ДР та ЦД2, який був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР у порівнянні з контролем ($p<0,05$). Вміст L-селектину корелював з показниками вуглеводного обміну (вмістом глюкози та глікованого

гемоглобіну) та показниками наявності ДМН. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту L-селектину з розвитком ДМН було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину (ВШ=1,09; 95% ВІ 1,05-1,14 на кожную одиницю зростання, нг/мл).

Уточнено наукові дані щодо вмісту E-селектину у крові пацієнтів з ДР та ЦД2, який був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР ($p < 0,01$) з максимумом при ПДР, що прямо корелювало з показниками, які відображали глікемічний контроль, набряк сітківки та погіршення гостроти зору. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту E-селектину з розвитком ДМН та можливість його використання у якості біомаркера ДМН, було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту E-селектину (ВШ=1,19; 95% ВІ 1,12-1,26).

Доповнено наукові дані щодо вмісту P-селектину у крові пацієнтів з ДР та ЦД2, який був достеменно збільшеним у порівнянні з контролем ($p < 0,001$), що при стратифікації за стадіями зберігалось тільки для ПДР. Збільшення вмісту P-селектину прямо корелювало з рівнем глікованого гемоглобіну та ЦТС. Зв'язок збільшення вмісту P-селектину з розвитком ДМН було підтверджено для ПДР: виявлено зростання ризику ДМН із зростанням вмісту P-селектину (ВШ=1,02; 95% ВІ 1,01-1,03).

Вперше встановлена пряма залежність вмісту у крові селектинів і прогресування ДР за стадіями. Побудована регресійна модель прогнозу прогресії ДР, у якій тривалість діабету та вміст у крові селектинів мали позитивний вплив. Модель адекватна ($p < 0,001$) та свідчила про дуже сильний зв'язок обраних факторів зі стадією ДР.

Встановлена пряма залежність вмісту у крові селектинів і ризику ДМН. Побудована регресійна модель прогнозу ДМН, у якій ризик підвищували збільшення ЦТС та вмісту у крові E-селектину. Площа під

кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,97$ (95% ВІ 0,92-0,99), що свідчило про дуже сильний зв'язок ДМН з обраними факторами.

Практична значимість отриманих результатів. В результаті дослідження було підтверджено значення та рекомендовано враховувати для визначення ризику ДМН у пацієнтів з ЦД2 та ДР тривалості діабету, МГЗК і ЦТС. Рекомендовано до впровадження визначення рівнів у сироватці крові Е-селектину (значення вище 37,8 нг/мл прогнозували ДМН з чутливістю 89,8% і специфічністю 80,0%) і Р-селектину (значення вище 128,7 нг/мл прогнозували ДМН при ПДР з чутливістю 77,8% і специфічністю 69,2%). Рекомендовано впровадження регресійної моделі прогнозу ДМН, у який визначали ЦТС та вміст у крові Е-селектину. Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,97$ (95% ВІ 0,92-0,99), що свідчило про дуже сильний зв'язок ДМН з обраними факторами; чутливість моделі становила 93,2%, специфічність – 92,3%.

Впровадження в практику. Впровадження в практичну діяльність отриманих результатів здійснювалося в медичному центрі ТОВ «Медичний центр «Очі клінік» (м. Київ), медичному центрі ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс» (м. Львів), медичному центрі ТОВ ОКТАР «Центр оптичної реабілітації ОКТАР» (м.Полтава), Національній дитячій спеціалізованій лікарні МОЗ України «ОХМАТДИТ» (м.Київ)

Наукові та практичні положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, кафедрі офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, кафедрі офтальмології Дніпровського державного медичного університету. Загалом було отримано 8 актів впровадження, які було рекомендовано до використання в практичній

діяльності.

Особистий внесок здобувача. Формулювання наукової проблеми, концепції та теми дисертації належить науковому керівникові член-кореспонденту НАМН України, д.мед.н., професору, заслуженому лікарю України, завідувачу кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти НМУ імені О. О. Богомольця Рикову С.О.

Здобувач самостійно виконав інформаційно-аналітичний та патентний пошук, провів обстеження пацієнтів, збір матеріалу для дослідження та сформував базу даних пацієнтів для статистичної обробки.

Клінічні дослідження здобувач виконав самостійно. Біохімічні та імуноферментні дослідження були виконані в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини (директор – к.мед.н. Клись Ю.Г.) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Статистична обробка результатів досліджень виконана здобувачем самостійно із застосуванням ліцензійних програм НМУ імені О.О. Богомольця. Регресійні моделі прогнозу ДР і ДМН були побудовані при консультативній допомозі доцента кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України к.фіз.-мат.н., доцента Гур'янова В.Г.

У наукових працях, що були опубліковані за результатами дисертаційного дослідження, здобувачу належав основний внесок при формулюванні наукової задачі, обранні методології дослідження та зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі результатів.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були заслухані на: VIII International Science Conference «Theoretical and practical methods of science development», February 27 – March 01, 2023, Milan, Italy; 2nd International Scientific and Practical Conference «Progressive

Science and Achievements», March 16-18, 2023, Doha, Qatar; наук.-практ. конф. дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнар. участю «Своє дитинство треба бачити'2023», 9-10 червня 2023 р., Київ; Наук.-практ. конф. з міжнародною участю «РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНР'23», 10-11 листопада 2023 р., Київ; 42nd congress of the ESCRS, September 6-10, 2024, Barcelona, Spain.

Публікації. Основні результати роботи оприлюднені в 10 наукових публікаціях, відповідно вимогам Постанови Кабінету міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зокрема 4 роботи опубліковано в журналах з «Переліку наукових фахових видань України, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», 1 – у виданні, віднесеного до бази даних Scopus, з них 2 статті виконано одноосібно; 5 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з яких 3 опублікованих у іноземних виданнях, 2 виконано одноосібно.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою та складає 131 сторінку. Побудована за загальноприйнятою схемою і містить наступні розділи: анотацію, зміст, перелік умовних позначень, вступ, 5 розділів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел (містить 268 найменувань), 3 додатки. Дисертація ілюстрована 24 рисунками і 23 таблицями. Список використаної літератури містить 270 робіт, 82 - кирилицею, 188 - латиницею

РОЗДІЛ 1

РОЛЬ СЕЛЕКТИНІВ В ПАТОГЕНЕЗІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ (огляд літератури)

1.1 Сучасний стан проблеми діабетичної ретинопатії

ЦД є одним із найбільш поширених ендокринних захворювань, майже кожна 11 людина страждає від діабету та його ускладнень [29]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з 1984 по 2014 рік кількість хворих на ЦД зросла до 422 млн., дані Міжнародної федерації діабету свідчили щодо 537 мільйонів хворих у 2021 році, а за прогнозами до 2045 року очікується збільшення до 793 млн. [27, 118, 150, 239].

Кожні сорок хвилин у країнах Європи виявляється новий випадок ЦД, а кожні 20 хвилин – у США [5, 26]. Як причина смерті ЦД займає третє місце після серцево-судинної патології та онкологічних захворювань [23]. Смертність від ЦД за період з 2000 до 2019 року зросла на 3%, а у країнах з низьким економіко-соціальним рівнем – на 13% й склала у 2019 році 2 млн, а у 2021 році зросла вже до 6,7 млн. [118, 150].

Проблема ЦД має глобальне значення, поширеність випадків захворювання серед осіб працездатного віку, дітей та підлітків стає медико-соціальним тягарем для всіх країн світу [20, 55, 190]. У квітні 2021 року ВООЗ запровадила глобальну ініціативу, спрямовану на забезпечення ефективних методів профілактики та лікування ЦД, особлива увага надається організації підтримки країн з низьким рівнем забезпечення [118].

Як і в інших країнах світу, захворюваність на ЦД в Україні зростає [7, 10, 11, 75, 76]. Спостерігається збільшення кількості офтальмологічних ускладнень у зв'язку з пізньою діагностикою ЦД [15, 41]. За даними Міжнародної федерації діабету в Україні станом на 2021 рік кількість людей

з діабетом становить 2 млн. 325 тис. осіб [150]. За останні десятиріччя в лікуванні ЦД відмічені позитивні зсуви, збільшилася тривалість життя хворих, але інвалідність у зв'язку з порушенням зору та розвитком сліпоти при ЦД у декілька разів частіше, ніж загалом в популяції [5].

Поширеність в різних країнах світу досить різняться, але мета - аналіз у 35 популяціях, який було проведено в проміжок між 1980 та 2009 роками на чотирьох континентах показав захворюваність у людей із ЦД у віці від 20 до 79 років, що складала на діабетичну ретинопатію (ДР), проліферативну ДР та діабетичний макулярний набряк 35%, 7,2% та 7,5% відповідно. Будь – який прояв ЦД був значно вищий у пацієнтів із ЦД1 на відміну від ЦД2: (77%, 32% і 14% проти 32%, 3% і 6%), і не залежало від тривалості діабету. [26, 27, 150].

У людини, яка звернулась до офтальмолога, ДР може бути виявлена як перша ознака важкого або неконтрольованого перебігу ЦД2, що пов'язано із не діагностованим підвищенням рівня глікемії та порушення метаболічних процесів в організмі, тому необхідно раннє та своєчасне виявлення ураження органу зору, які необхідні для проведення адекватного лікування та покращення якості життя пацієнта [104].

Діабетична ретинопатія (ДР) є розповсюдженим ускладненням ЦД та однією з п'яти основних причин сліпоти у віковій групі від 20 до 74 років [6, 128, 132, 239]. Понад 75% хворих на ЦД з тривалістю захворювання понад 20 років мають ДР [49, 50]. В Україні питома вага сліпих та слабкозорих внаслідок ДР вища, ніж у загальній сукупності інвалідності по зору, що вказує на тяжкість захворювання [2].

Не зважаючи на чисельні програми в різних країнах світу, можна стверджувати, що ДР – суспільна проблема світової медицини ХХІ сторіччя [40, 57, 74, 112, 146, 195, 262]. Її розвиток відбувається вже протягом першого десятиріччя захворювання як у хворих на ЦД 1 типу, так і на ЦД2, має тісний зв'язок з рівнем та тривалістю гіперглікемії (як фактору ризику

при ЦД 1 типу) та гіпертензії (як фактору ризику при ЦД2) [119, 174, 214, 239]. Але у хворих на ЦД 1 типу відсоток ДР вищий, ніж у хворих на ЦД2, в США та країнах Європи він коливається від 37% до 94% [174, 242]. Широке коливання обумовлено відмінностями в системах охорони здоров'я, соціально-економічними факторами, але крім того й расовими відмінностями [124, 213]. Дослідження Л.А. Хуторської та співав. (2013) також показали як більшу частоту ДР у хворих на ЦД 1 типу (63,1%) проти ЦД2 (48,6%), так і більшу поширеність усіх стадій ДР. При тривалості ЦД понад 20 років ДР виявлялася у 89,1% у хворих на ЦД 1 типу та у 67,4% у хворих на ЦД2 [77].

Відмінності в поширеності ДР між популяціями обумовлюють актуальність генетичних досліджень з метою визначення генів, що пов'язані зі схильністю чи усталеністю до розвитку захворювання [174]. В цілому в країнах Азії та Близького Сходу рівень захворюваності на ДР нижчий, оскільки в популяціях превалює ЦД2 [152, 169]. Крім відмінностей поширеності ДР між етнічними групами була відмічена різниця і між мешканцями сільських та урбанізованих регіонів [103, 146, 153, 207].

Також виявлено, що ризик виникнення та поширеність на ДР може бути пов'язаний із роботою системи охорони здоров'я та економічним станом країни або регіону [118]. В цілому, пацієнти із ЦД2 в країнах західної Європи мають більш вищу поширеність на захворюваність ЦД та, відповідно, вищий рівень зустрічаємості діабетичної ретинопатії, у США поширеність на одну із стадій ДР оцінюють в межах 4,4 – 8,2 %, у країнах Азії в діапазоні від 12,1 до 23,0%, що буде показником характеристики роботи медичної служби та усвідомленістю пацієнтів про можливі ускладнення на фоні прогресування ЦД [111].

Щорічна захворюваність на ДР коливається від 2,2% до 12,7%, а прогресування – від 3% до 12,3% [253]. Відповідно до швидкості зростання захворюваності на діабет прогнозується і зростання ДР до 2045 року до

160,5 мільйонів [241]. В Україні кількість зареєстрованих пацієнтів з ДР в два рази нижча ніж розрахована на підставі кількості діагностованих випадків ЦД, що свідчить про пізню діагностику ускладнення [78].

Погіршення якості життя, порушення емоційного стану, зростання потреб ресурсів системи охорони здоров'я для лікування працездатного населення обумовлює соціальну значимість проблеми ДР, що може призводити до зменшення робочої сили та погіршення економічного стану країни [21, 24, 38, 164]. У зв'язку з поширенням захворювання актуальними є пошуки нових методів ранньої діагностики з метою своєчасного лікування та ефективних засобів терапії [3, 4, 35, 37, 49, 50, 51, 62, 249].

Сьогодні діабетична ретинопатія (ДР) є одним з основних мікросудинних ускладнень ЦД, яка може призвести до виникнення слабкозорості та інвалідизації працездатного населення, і з кожним днем кількість хворих постійно збільшується, що може впливати на соціо-економічний стан будь-якої країни у світі [95].

Золотим стандартом діагностики ДР є візуалізація очного дна, оптична когерентна томографія (ОКТ) з режимом «Ангіо» та флюоресцентна ангіографія. З метою ранньої діагностики захворювання запроваджується використання засобів штучного інтелекту для виявлення ДР у пацієнтів з ЦД у клініках первинної медико-соціальної допомоги [84].

1.2 Класифікація діабетичної ретинопатії

З того часу, як було визначено ДР як ускладнення ЦД, відбулося декілька підходів до класифікації тяжкості та стадій захворювання. Еволюція класифікацій здійснювалася відповідно до відкриття нових уявлень щодо патогенезу ДР та впровадження нових технологічних методів візуалізації (ОКТ, ультраширокопольна візуалізація сітківки) [249].

Прийняття систем класифікації ДР, таких як шкали важкості та раннього лікування діабетичної ретинопатії (ETDRS) і міжнародної класифікації діабетичної ретинопатії (ICDR) допомагають ефективно прогнозувати ризик та прогресування захворювання у сполученні з поширеними програмами скринінгу по світу дозволило покращити раннє виявлення та за необхідності проведення раннього і адекватного лікування з метою попередження важких та небезпечних ускладнень для зору [188].

Першу класифікацію ДР запропонував Юліус Гіршберг у 1890 році, в якій було виділено 3 типи: центральний точковий ретиніт з ураженням головним чином заднього полюсу, геморагічний ретиніт та інші прояви на сітківці [260]. Н.Р. Wagener, Т.J.S. Dry та R.M. Wilder у 1934 році запропонували класифікацію, що нараховувала п'ять стадій і закінчувалася проліферативною стадією [250]. У 1943 році A.J. Ballantyne та A. Loewenstein доповнили класифікацію проявами змін капілярів та появою мікроаневризм [93]. G.I. Scott у 1953 році розробив шестистадійну класифікацію ДР, в якій 1, 2 та 3 стадії відображали препроліферативний стан з розвитком мікроаневризм, ексудатами та внутрішньоретинальними крововиливами, за 4 стадією класифікували крововилив у склоподібне тіло, при 5 стадії відмічали проліферативний ретиніт, а при 6 стадії – грубі дегенеративні зміни та відшарування сітківки [217]. Недоліком цієї класифікації був принцип розподілу за конкретним типом ураження.

У 1966 році Р. Lee зі співавторами розробили класифікацію, в якій врахували, що різні специфічні типи уражень (судинні аномалії, мікроаневризми та крововиливи, ексудати) не обов'язково прогресують одночасно, але можуть відрізнятися за ступенем тяжкості [173]. Недоліком даної класифікацією було використання докладних малюнків очного дна за даними офтальмоскопії. Тому великим проривом стало впровадження фотографії очного дна як вагомого фактору уніфікації, крім того, даний метод надав можливість визначення динаміки захворювання на підставі дослідження пацієнтів протягом тривалих періодів спостереження.

Тож на підставі фотографій очного дна у 1967 році була розроблена система оцінки ДР Хаммерсміта. У 1968 році група експертів запровадила класифікацію на підставі стандартизованих стереоскопічних зображень, яка стала базою сучасних систем класифікацій [135]. Дана класифікація базувалася на стандартизованих стереоскопічних зображеннях із 7 полями та визначала ознаки непроліферативної ДР: мікроаневризми, твердий та м'який ексудат, аномалії венозного калібру, венозної оболонки, перивенозний ексудат, артеріолярні аномалії, внутрішньоретинальні мікросудинні аномалії та проліферативної ДР: неоваскуляризація сітківки або диска, фіброзна проліферація, відшарування сітківки, преретинальний крововилив та крововилив у склоподібне тіло.

З моменту першого опису ДР основна увага надавалася судинним аномаліям в ділянці сітківки, що закономірно, оскільки саме вони стають причиною ішемії, ДМН, вазопроліферативних ускладнень і, як наслідок, – втрати зору [260].

Класифікація ДР за шкалою ETDRS деяким часом була «золотим стандартом», але наразі хоча й використовується при проведенні досліджень та клінічних випробувань, в клінічній практиці її використання обмежене у зв'язку зі складністю [260].

Тому у 2002 році шкала ETDRS була додатково спрощена до Міжнародної клінічної шкали тяжкості ДР ICDR (International Clinical Diabetic Retinopathy) для широкого клінічного використання [260].

Широко розповсюджена класифікація, узгоджена ВООЗ, яку у 1991 році запропонували Е. Kohner та М. Porta, нараховує три стадії [6]:

I – непроліферативна ДР, для якої характерні зміни в межах сітківки: мікроаневризми, невеликі крововиливи, ексудативні осередки та набряк сітківки в макулярній зоні;

II – препроліферативна ДР, при якій відбувається перехід до проліферативної форми з появою відповідних передвісників: більша

кількість твердих та «бавноподібних» ексудатів, інtrarетинальних мікросудинних аномалій, ретинальних геморрагій;

III – проліферативна ДР, поширення патологічних змін по всій сітківці та за її межі, крововиливи у скловидне тіло, неоваскуляризація сітківки, такі ускладнення, як рубеоз райдужної оболонки та повторні крововиливи з відшаруванням сітківки.

Таким чином, сучасні класифікації є перевіреними і надійними для прогнозування перебігу ДР, але не дозволяють прогнозувати ризик розвитку ДМН та його тяжкість, не враховують показники зорових функцій (гостроту зору з корекцією, контрастну чутливість, поля зору, наявність метаморфопсії та інші), діабетичної ретинальної нейродегенерації [223, 226]. Тому продовжуються подальші розробки оптимальних варіантів класифікації ДР з метою удосконалення діагностики ранніх стадій ДР [84, 122, 134, 137, 163, 164, 188, 227, 266]. З метою вдосконалення діагностики, спостереження та аналізу хворих на ДР впроваджують сучасні засоби на підставі штучного інтелекту [188].

1.3 Сучасний погляд на патогенез діабетичної ретинопатії

ДР – захворювання, що характеризується структурними, функціональними і метаболічними порушеннями в сітківці ока, змінами ретинального кровотоку та ретинальних мікросудин внаслідок стійкої гіперглікемії [42, 52, 54, 71]. Ішемія сітківки на тлі гіперглікемії призводить до її неоваскуляризації та утворення фіброваскулярних епіретинальних мембран з високою імовірністю подальшого тракційного відшарування сітківки [60].

Не зважаючи на чисельні дослідження, патогенез ДР остаточно ще не з'ясований [29, 253, 264, 267]. Хронічна гіперглікемія призводить до

змін судин мікроциркуляторного русла [199, 267]. Показано, що збільшення глікованого гемоглобіну на 1% підвищує ризик розвитку ДР на 50% [5]. При встановленні діагнозу ЦД2 ДР визначається у 15-20% хворих, через 10 років кількість збільшується до 50%, а по тридцяти роках перевищує 70% [57].

Зв'язок гіперглікемії з розвитком ДР обумовлений декількома механізмами [29]:

- активацією поліолового шляху метаболізму глюкози;
- збільшенням рівня кінцевих продуктів глікозування;
- збільшенням рівня діацилгліцерину.

Тривала гіперглікемія призводить до метаболізму глюкози поліоловим шляхом та накопичення сорбітолу, який в свою чергу викликає осмотичне ушкодження клітин [44, 141]. Під впливом сорбітол-дігідрогенази сорбітол перетворюється у фруктозу, яка трансформується у фруктозо-3-фосфат та 3-дезоксиглюкозу, що здатні до глікозування білків та утворення кінцевих продуктів глікозування (КПГ) [30]. КПГ змінюють структуру та функцію ряду білків клітинного матриксу, стінки судин, ініціюють прозапальні процеси через активацію циклооксигенази-2 [91]. Рівень КПГ в ретинальних судинах збільшується та впливає на перебіг і прогресування ДР [32, 237, 270]. В експериментальному дослідженні R. Amin зі співав. (2022) показаний позитивний вплив антитіл проти КПГ за рахунок зниження рівня глікемії та впливу на мікросудини сітківки [91].

Тривала гіперглікемія викликає структурні та функціональні зміни клітин, що відбуваються внаслідок порушення балансу іонів та зниження активності натрій-калієвої АТФ-ази, прискорення клітинного старіння, ушкодження плазматичної мембрани. Дані зміни на рівні еритроцитів знижують осмотичну резистентність мембрани, зменшують тривалість їх циркуляції та призводять до зменшення ефективною перфузії тканин [13].

Порушення вуглеводного обміну призводять до судинної дисфункції сітківки внаслідок ушкодження ендотелію та щільних контактів, потовщення базальної мембрани й загибелі перицитів [212, 259]. Відбуваються структурні зміни мікроциркуляторного русла судин сітківки які проявляються розвитком ретинальних венозних аномалій, мікрогеморрагій, мікроаневризм, інtrarетинальних мікросудинних аномалій [65]. І.В. Савицький та Я.В. Сірман (2020) дослідили порушення функціонального стану ендотелію при експериментальній ДР та встановили можливість відновлення синтезу оксиду азоту шляхом застосування комбінації афліберцепта, розчину L-аргініну та цитиколіну [72].

Мікроциркуляторні порушення розвиваються також і внаслідок збільшення адгезії та агрегації тромбоцитів, оклюзії капілярів та ішемії сітківки [24]. Прокоагулянтну активність проявляють мікрочастинки моноцитарного – MDMPs (Monocyte-derived microparticles) та тромбоцитарного – PMPs (platelet-derived microparticles) походження, що активують механізми адгезії клітин [194].

Певну роль в ішемії сітківки відіграє і лейкостаз, який може спричиняти оклюзію капілярів внаслідок накопичення та адгезії циркулюючих лейкоцитів [129, 144, 209]. Недостатнє забезпечення киснем сітківки призводить як до функціональних розладів високоенергетичних процесів фоторецепції, так і подальших морфологічних змін [143].

Розвитку неоваскуляризації сприяють й інші зміни, серед яких реорганізація міжклітинного матриксу під впливом матриксних металопротеїназ [187]. При ДР встановлено збільшення рівня матриксної металопротеїнази-9, мішенями впливу якої є фібронектин, вітронектин, ламінін та колаген IV типу [25, 53].

Фактором ризику розвитку ДР є і діабетична нефропатія, оскільки впливає на артеріальний тиск, обмін речовин та систему гемостазу [1, 5,

39]. Ендотеліальна дисфункція при ЦД має однотипні механізми змін судинних систем увеального тракту, сітківки та канальцево-клубочкового апарату нирок [9].

В патогенезі ДР суттєве значення мають процеси активації оксидативного стресу, зниження потужності антиоксидантних систем та втрата макулярного пігменту [36, 168].

При ЦД відмічено зниження активності таких антиоксидантів, як глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза, каталаза та супероксиддисмутаза [253]. В збільшенні рівня вільних радикалів кисню та зниженні потужності ендогенних антиоксидантів має значення одночасна дія наступних біохімічних механізмів [115, 149, 247]:

- 1) поліольного шляху;
- 2) гексозамінового шляху;
- 3) збільшення продукції кінцевих продуктів глікації;
- 4) активація ізоформ протеїнкінази С;
- 5) зниження сингальних механізмів інсуліну: РІЗК (фософінозитид-3-кінази), р38 MARK (мітоген-активованої протеїн кінази), Сb1 (рецепторів канабіноїдів).

Активація оксидативного стресу запускає синтез прозапальних цитокінів, факторів росту та молекул клітинної адгезії [127, 211]. Показано позитивний вплив застосування сполук з антиоксидативними властивостями: L-карнітину, тіоктової кислоти, коферменту Q10 [31].

Зв'язок діабетичної ретинопатії та оксидативного стресу призводить до дисбалансу в окислювально – антиоксидантній системі клітин сітківки, що буде призводити до виникнення та пришвидшення апоптозу. Підвищення рівня глюкози у крові, резистентність до інсуліну підвищують активність NF-κB збільшуючи окислювальну реакцію та запальний процес з ураженням ретинальних капілярів[50, 51, 62]. Оскільки надлишок активних форм кисню пов'язано з перекисним окисленням, було показано,

що вільні радикали отримані з кисню сприяють перекисному окисленню жирів, що підвищує рівень вільного кисню з пошкодженням епітеліальних клітин сітківки та швидшого їх старіння [127].

Протеїназа С приймає участь у трансдукції сигналів та впливає на проникність ендотелію судин, експресію VEGF, гемодинаміку сітківки, активацію та хемотаксис лейкоцитів. Тож активація протеїнази С при ЦД пов'язана з розвитком ендотеліальної дисфункції та запаленням, неоваскуляризацією, ремоделюванням позаклітинного матриксу, зниженням ретинальної перфузії [157].

В патогенезі ДР суттєве значення має також артеріальна гіпертензія, відмічена кореляція між збільшенням артеріального тиску та прогресуванням ДР [110, 243]. При збільшенні артеріального тиску збільшується сила гідростатичного тиску на ендотелій судин, порушується внутрішньоретинальна ауторегуляція кровотоку та гематоофтальмічний бар'єр. [159].

В патогенезі ДР певну роль відіграють фактори росту, серед яких основними є ангіопоетини 1- та 2-, васкулоендотеліальний фактор росту, стромальний фактор росту, епідермальний фактор росту, фактор росту фібробластів, трансформуючий фактор росту β_2 , тромбоцитарні фактори росту, інсуліноподібні фактори росту [120, 127]. Фактори росту приймають участь у процесах неоваскуляризації сітківки, ремоделюванні позаклітинного матриксу, порушенні геморетинального бар'єру. Як правило, їх збільшення відбувається внаслідок мікроциркуляторних порушень та ішемії сітківки [120].

Ендотеліальний фактор росту VEGF (vascular endothelial growth factor) призводить як до збільшення проникності судин, так і до активації ангіогенезу [59]. В лікування ДР активно застосовуються препарати з анти-VEGF активністю [200]. В той же час є ряд обмежень застосування даних препаратів у зв'язку із негативним впливом на фоторецептори та клітини

Мюлера [30]. Тому розглядається можливість використання й інших препаратів, так В.В. Водяник (2023) дослідив можливість застосування інгібітору тирозинкінази іматинібу з метою впливу на процеси ангіогенезу у сітківці при ДР [12].

Запалення відіграє одну з ключових ролей у розвитку і прогресуванні ДР [82, 102, 114, 159, 209, 216]. У пацієнтів з ДР відмічається суттєве збільшення прозапальних цитокінів, С-реактивного білку та молекул клітинної адгезії [58, 88, 97, 138, 232]. Збільшення циркулюючих імунних комплексів та прозапальних цитокінів при ДР показано в дослідженнях А.В. Спектор (2009) [73]. Одним із механізмів, що підтримує хронічне запалення при ДР є активація Т-хелперів 17 типу, тривала продукція якими цитокінів TNF α , IL-6, IL-17, IL-21 та IL-22 сприяє затяжному перебігу захворювання [236]. Вимірювання рівня факторів запалення показало збільшення півнів інтерлейкіну та фактора некрозу пухлин – альфа, а їх експресія позитивно корелювала з тяжкістю захворювання. Окрім підвищення рівнів прозапальних факторів, це призводило до підвищення проникності судин і виходу крові із судинного русла [209, 216].

Порушення роботи мітохондріальної ДНК (мтДНК), яка проявляється у вигляді порушення її експресії. У мітохондріях наявний високий рівень циркулюючої глюкози, що допомагає виробляти велику кількість активних форм кисню, знижують активність комплексу III, який і пошкоджує структуру мітохондрій та мтДНК. [82, 130]. Визначено, що активні форми кисню індукуються гіперглікемією у хворих на ЦД, через ферменти мітохондріального дихального ланцюга, ліпооксигенази та інших ферментів. Досліджується припущення, що підвищений оксидативний стрес є ключовим фактором розвитку ДР. Яке підтверджується зниженням антиоксидантного захисту. [159].

Нервово – судинна одиниця уражається ще до початку хвороби, що відбувається від фоторецепторного апарату сітківки, їх роль підтверджена

спостереженнями, при яких пацієнти з дегенерацією фоторецепторного апарату та пігментним ретинітом мають легший перебіг ДР, ніж пацієнти з інтактними рецепторами. Основним джерелом супероксиду є фоторецепторний апарат сітківки, і мітохондрії, що знаходяться в них сприяють окислювальному стресу, при цьому доповнюючи НАДФН-оксидазу. [82, 139].

В патогенезі ДР має значення порушення гематоретинального бар'єру [125, 130, 220, 259]. Зовнішній бар'єр складає пігментний епітелій сітківки, а внутрішній – ендотелій мікросудин. Дисфункція пігментного епітелію, що розвивається внаслідок дії прозапальних цитокінів, активних форм кисню та активації ROS/PI3K/AKT/mTOR сигнального шляху, є складовою частиною патогенезу ДР [208]. Певних змін зазнає і базальна мембрана, основними компонентами якої є колаген IV типу та ламінін. О. Simó-Servat зі співав. (2016) пропонують використовувати збільшення їх рівня в якості біомаркерів ДР [224].

Клінічними ознаками морфологічних та функціональних змін гематоретинального бар'єру є інтраретинальні геморагії, тверді та ватоподібні екsudати, венозні та інтраретинальні мікроваскулярні аномалії [56]. Важлива роль надається змінам нервово-судинних взаємодій між елементами судин (базальна мембрана, ендотеліоцити та перицити) та нервовими елементами (гліальні клітини, нейрони) [33].

Протягом останніх десятиріч формується концепція нейродегенеративних аспектів розвитку ДР [95, 139, 155]. Найбільш висока швидкість апоптозу у гангліозних клітинах сітківки, відмічено ураження фоторецепторних клітин та активація гліальних клітин [86, 162]. Клітинної загибелі зазнають і ендотеліоцити, зафіксована поява безклітинних капілярів, в яких зберігається базальна мембрана та остаточні фрагменти ендотеліальних клітин [96, 99, 178]. Апоптоз обумовлює і появу так званих «привидів» перицитів (формуються «кишені» в базальній мембрані) в

мікросудинах із збереженим ендотеліальним шаром [108, 203]. Втрата перицитів змінює локальну регуляцію кровопостачання сітківки та сприяє неконтрольованій проліферації ендотеліоцитів [96].

Нейрони сітківки також пов'язані з розвитком ДР за рахунок продукції нейронального семафорину 3а, що прискорює порушення бар'єрної функції ендотелії при гіперглікемічних станах [107].

Розглядається роль хронічної активації мікроглії в нейродегенеративних змінах сітківки при якій чисельні прозапальні цитокіни і хемокіни (Tnf- α , Il-1 β , Cd74, Ccl2, Ccl3, Vcam1, TGF- β 1, Arg1 і Il-10) ініціюють імунологічний каскад з проапоптотичними явищами [108, 171, 263, 268]. До факторів, які є потенціальними причинами апоптозу нейронів відносять також ексайтотоксичність глутамату, активацію оксидативного стресу та рівень нейротрофічних факторів [85, 95, 100, 102].

J.D. Boss зі співав. (2017) припускають, що запалення запускає продукцію нейротрофінів Мюллеровськими гліальними клітинами як захисну реакцію, що має нейропротективні та протизапальні властивості [102]. A.J. Barber зі співав. (2011) розглядає зниження рівня нейротрофінів як один із чинників апоптозу нейронів сітківки [96]. Оскільки при ДР зменшується вміст всіх трьох нейротрофічних факторів: фактору пігментного епітелію (PEDF – pigment epithelial derived factor), нейротрофічний фактор мозку (BDNF – brain derived neurotrophic factor) та фактор росту нервів (NGF – nerve growth factor), M.S. Stem зі співав. (2013) пропонують їх в якості потенційних маркерів лікування [231].

Дані щодо ролі глії в патогенезі ДР суперечливі. Так, Y. Chen зі співавт. (2023) вважають, що активація мікроглії внаслідок продукції прозапальних цитокінів сприяє шкідливому впливу запалення і пропонують терапевтичні підходи, спрямовані на її обмеження застосуванням мікроРНК-124 [108].

Втрата клітин сітківки при ДР відбувається за рахунок астроцитів,

клітин мікроглії, гангліозних нейронів, перицитів та ендотеліоцитів. Останніми дослідженнями встановлені додаткові механізми загибелі клітин, крім некрозу та апоптозу. Так, при ДР ендотеліоцити гинуть переважно внаслідок апоптозу, перицити – за рахунок апоптозу і некрозу, клітину Мюллера – в результаті піроптозу [126].

С. Не зі співав. (2021) встановили, що мікрогліальні клітини сітківки гинуть шляхом некроптозу, активація якого відбувається через протеїнкіназні рецептори RIP1 та RIP3 й домен кінази змішаного походження MLKL [142]. Експериментальне дослідження специфічного блокатора GSK-872 знижує рівень нейрозапалення та нейродегенерації, що дає підставу вважати дані механізми одними з провідних в патогенезі ДР [147].

М.А. Карлійчук зі співав. (2023) встановили, що структурні зміни решітчастої пластинки склери при ЦД можуть призводити до безпосереднього пошкодження нервових волокон зорового нерва і розвитку ретинальної нейродегенерації [28].

При ЦД2 порушення обміну речовин та інсулінорезистентність супроводжуються розвитком ожиріння, обговорюється роль гормонів жирової тканини у прогресуванні ДР [160]. Жирову тканину розглядають як орган, що через синтез ряду біологічно активних речовин та прозапальних цитокінів впливає на розвиток запалення, активацію оксидативного стресу, згортання крові, розвиток атеросклерозу [160]. Відмічено кореляцію між рівнем дисліпідемії, гіпертригліцеридемії та переходом непроліферативної ДР до проліферативної [198].

Високі рівні лептину та розвиток лептинорезистентності є факторами ризику ДР. Пацієнти з проліферативною формою ДР та ЦД понад 10 років мають більш високі рівні резистину [39]. Y.H. Chen зі співав. (2019) показали перспективну стратегію лікування ДР за рахунок використання ресвератролу, який через PON1-залежні механізми

(Paraoxonase – фермент, асоційований з ліпопротеїнами високої щільності та ліпопротеїнами низької щільності, захищає ліпопротеїни від окислення) знижує ураження клітин сітківки внаслідок активації оксидативного стресу та апоптозу [109].

Спосіб життя, зокрема фізична активність та особливості харчування досліджуються як фактори, що можуть затримувати розвиток захворювання і прогресування ДР [92, 111]. Відомо, що тип харчових жирів та вуглеводів є факторами ризику розвитку не тільки ожиріння, але й діабету, в той же час регулярні фізичні навантаження та уникнення малорухливого способу життя в поєднанні з дієтою та підтримкою ваги в значній мірі можуть знизити кількість випадків ЦД2 [92]. Сучасні дослідження свідчать щодо ролі ожиріння не тільки в розвитку інсулінорезистентності, але й в підтримці хронічного запалення [129]. Гіпертрофія адипоцитів внаслідок накопичення ліпідів запускає секрецію прозапальних цитокінів та хемокинів [246].

Відповідно і розвиток ДР пов'язаний з метаболічними порушеннями, а розробка раціональної дієтотерапії в комплексному лікуванні стає патогенетичним ланцюгом профілактики мікросудинних уражень [8].

Таким чином, ряд факторів ризику може використовуватися в якості маркерів тривалої гіперглікемії (нефропатія та периферична нейропатія), інші фактори ризику (тривалість ЦД понад 10 років, рівень глікованого гемоглобіну понад 8%, наявність метаболічного синдрому, ожиріння, ампутації кінцівки) свідчать щодо негативного прогнозу ДР [124].

Останнім часом надається пильна увага ролі генетичних чинників в патогенезі ДР, яким відводять до 50% ризику розвитку ДР [44, 83, 165, 218, 258]. Оскільки патогенез захворювання включає сукупність ряду механізмів, тож і проведені дослідження стосуються генів, що залучують ключові ланки [45, 48, 70, 219, 248, 265]. Так показано, що розвиток проліферативної ДР має асоціативний зв'язок із поліморфізмом гену

CYP2E1 (rs2070676), що регулює експресію аргінази. Збільшення рівня аргінази-1 у носіїв *G*-алеля призводить до зростання оксидативно-нітрозативного стресу, дисфункції ендотелію та розвитку судинних аномалій [14].

Встановлено, що розвиток ДР має асоціативний зв'язок із генами ферментів фолатного циклу *MTHFR C677T* (rs1801133), *MTHFR A1298C* (rs1801131), *MTR A2756G* (rs1805087), оскільки метилювання ДНК впливає на епігенетичні механізми регуляції [61, 70, 181]. R.A. Kowluru зі співав. (2020) дослідили зв'язок накопичення гомоцистеїну з гіперметилюванням ДНК в ділянці промоторів генів *CBS* (цистатіонін-β-синтази) та *MTHFR* у хворих на ДР [167].

А.С. Гудзь зі співав. (2022) показали зв'язок поліморфізмів rs2010963 та rs699947 гена *VEGFA* з розвитком ДР при ЦД2, встановлено що наявність гаплотипу *G/C–C/C* у 4-10 разів збільшує ризик розвитку захворювання [16].

Показано роль *PPARG*-залежних реакцій метаболізму ліпідів у пацієнтів з ДР та ЦД2, *PPARG* (peroxisome proliferator-activated receptor) – рецептор, що активується проліфераторами пероксисом є ядерним транскрипційним фактором [66, 189]. Поліморфізм rs1801282 гену *PPARG* має зв'язок із змінами енергетичного метаболізму, індексом маси тіла та прогресуванням ДР [66].

З метою поглиблення знань щодо патогенезу ДР продовжуються дослідження молекулярних механізмів, та визначаються нові біомаркери, які можуть використовуватися для ранньої діагностики захворювання: ретинолзв'язуючий білок 1 (*RBP1*), дифосфоінозитолполіфосфогідролаза 3 альфа, нейроглобін (*NGB*), гамма-субодиниця гемоглобіну 2 (*HBG2*), антиген CD 160 [177].

Зниження рівня гемоглобіну у крові, яке викликає анемію, призводить до зниження насичення киснем тканин організму, зокрема, до

сітківки ока. Анемія негативно впливає на перебіг захворювання, через мікросудинні ускладнення викликаних основним захворюванням, яке призводить до вазодилатації та пізнього утворення неоінтими [95]. Дослідження вказують на тісний зв'язок між рівнем гемоглобіну і спричиняє тканинну гіпоксію, що негативно впливає на розвиток ДР, та призводить до пошкодження тканин сітківки, що веде до пришвидшеного прогресування захворювання, через стимул продукції фактору росту ендотелію судин (VEGF), який являє собою стимулятор неоваскуляризації із подальшим збільшенням проникності ретинальних судин і виникненням ексудації. Окрім цього, анемія збільшує оксидативний стрес на тканину сітківки через зменшення кількості еритроцитів, які мають антиоксидантні властивості [139, 155, 186].

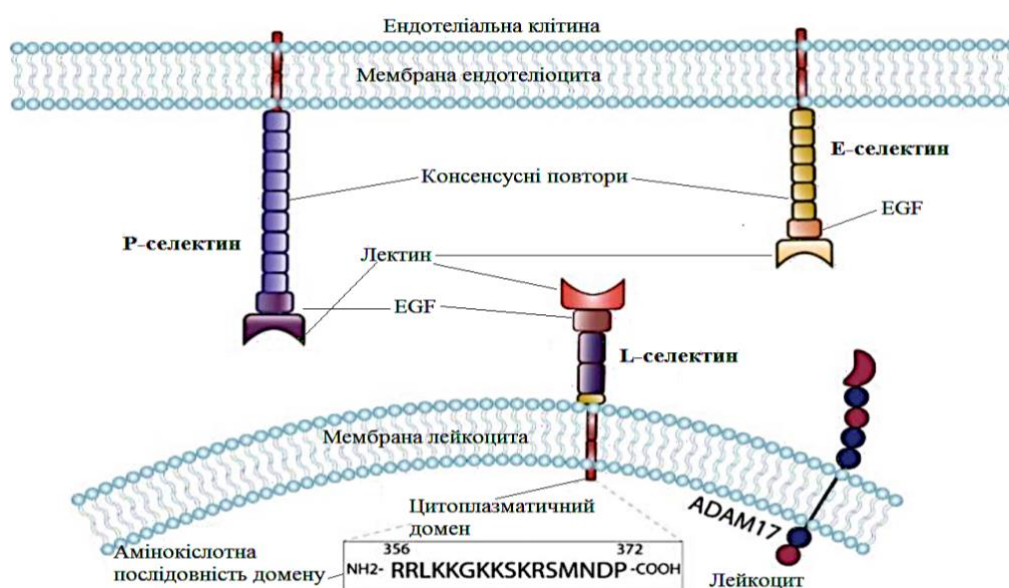
Отримані дані вказують на можливість залучення нових терапевтичних мішеней в комплексному лікуванні ДР. Пошук нових ланок патогенезу ДР та можливих ефективних засобів лікування продовжується [63]. Перспективними є дослідження нових специфічних і чутливих біомаркерів, що можуть використовуватися для ранньої діагностики захворювання та визначення прогнозу [65, 66, 261].

1.4. Взаємозв'язок між селектинами та розвитком діабетичної ретинопатії

Селектини складають сімейство адгезивних білків, що розташовані, як на лейкоцитах, так і на ендотеліальних клітинах [106, 154, 176, 204, 221]. На сучасному етапі детально досліджені три члени сімейства: L-селектини (CD62L), що характерні для лейкоцитів, E-селектини (CD62E) – пов'язані з ендотелієм, та P-селектини (CD62E), характерні як для ендотеліоцитів (депонуються в тільцях Вейбеля-Паладі), так і тромбоцитів (накопичуються в α -гранулах) [186].

Селектини є трансмембранними глікопротеїнами, структурно представлені одним поліпептидним ланцюгом. Молекули селектинів мають подібну структуру: N-кінцевий лектиновий домен, домен епідермального фактора росту (EGF – Epidermal Growth Factor), декілька (2-9) коротких консенсусних (SCR – Sequence Consensus Repeat) повторів, трансмембранний домен та короткий (карбоксикінцевий) цитоплазматичний домен [186] (мал. 1.1).

Кількість консенсусних повторів різниться для кожного виду селектинів, L-селектин має тільки два консенсусні повтори, E-селектин – шість, P-селектин – дев'ять. Цитоплазматичні домени (кінцевий хвіст L-селектину амінокислотна послідовність якого показана на малюнку 1.1) здатні виконувати сигнальну функцію [106]. Лектинові домени селектинів мають Ca^{2+} -залежну спорідненість до вуглеводних компонентів глікопротеїнових лігандів [145].



Мал. 1.1. Структура сімейства селектинів [106].

Молекули адгезії приймають участь у ряді реакцій: ролінг і маргінація лейкоцитів та їх міграція до зони запалення [101]. Експресія E-селектину індукцибельна, відбувається під дією хемокинів та прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін- 1β та ін.), P-селектини

мають як конституціональну, так і індукцибельну форми, їхня експресія зростає внаслідок впливу гістаміну, тромбіну, фактору агрегації тромбоцитів, білків системи комплементу, активних форм кисню, прозапальних цитокінів, L-селектини також експресуються як конститутивно, так і під впливом цілого ряду агентів.

Ліганди селектинів різняться: для L-селектину – це муциноподібні білки ендотелію MAdCAM, GlyCAM-1 і CD34 (мукозальний адресин), для P-селектину – глікопротеїновий ліганд (PSGL) та тетрасахарид Льюїса (залишки галактози, ацетилглюкозаміна, фукози й сілової кислоти), E-селектину – лейкоцитарний глікопротеїн із залишками фукози та сілової кислоти [22].

Головна функція селектинів – відбір та залучення лейкоцитів при розвитку запалення. Механізми індукції адгезивних молекул мають тонку регуляцію, що забезпечує послідовність надходження відповідних лейкоцитів до зони альтерації. Імобілізація лейкоцитів – багатокомпонентний процес, початок ролінгу лейкоцитів впродовж ендотеліальної вистілки сприяє більш ефективній взаємодії з хемокінами [186]. У пацієнтів з ЦД визначають збільшення рівнів P-, L- та E-селектинів [192].

Початковий ролінг лейкоцитів починається з P-селектинів, швидка мобілізація (2-10 хвилин) яких на поверхню ендотеліоцитів в подальшому обумовлює їх контакт з відповідними рецепторами лейкоцитів [170, 179]. P-селектин ендотеліальної клітини реагує з P-селектином глікопротеїновим лігандом-1 на плазмолемі лейкоцитів. E-селектини забезпечують подальшу взаємодію ендотелію з лейкоцитами, максимальна експресія даних адгезивних молекул відбувається протягом 4-6 годин й знижується через 1-2 доби. Внаслідок протеолітичної деградації P-селектину може утворюватися розчинна форма, внаслідок взаємодії якої з моноцитами активується тканинний фактор та тромбогенез [22].

А. Penman зі співав. (2015) виявили суттєве збільшення Р-селектину у пацієнтів з ДР [202]. В ході дослідження було виявлено зв'язок поліморфізму rs6128 з розвитком ДР у афроамериканців: наявність мінорного алелю *T* знижала ризик розвитку захворювання [202]. Рядом досліджень встановлено збільшення рівня Р-селектину у пацієнтів з ЦД [90, 98]. Р. Kolahdouz зі співав. (2015) вивчали зв'язок поліморфізмів rs6128, rs6133, and rs3917779, але не знайшли суттєвих відмінностей між частотами гаплотипів у пацієнтів з проліферативною та непроліферативною ДР [166].

На експресію Е-селектину крім прозапальних посередників впливають фізичні фактори, а саме – напруга зсуву (сила тертя між шарами рідини впродовж судинної стінки та поверхнею ендотеліоцитів), що може пролонгувати піковий рівень до 8-12 годин. Е-селектини мають значення не тільки для ролінгу та міграції лейкоцитів, але й самих ендотеліальних клітин, внаслідок чого відбувається їх міграція та ангіогенез [22].

Дані щодо кореляції рівня розчинного Е-селектину та розвитку ДР суперечливі. Так, D. Ersanli зі співав. (2007) та K. Siemianowicz зі співав. (2005), не виявили зв'язку рівня Е-селектину з розвитком ДР та її ступенем [123, 222]. Тоді як в ряді інших досліджень: M. Kasza зі співав. (2017), J.R. MacKinnon зі співав. (2004), H.A. Rajab зі співав. (2015), S.S. Soedamah-Muthu зі співав. (2006) навпаки, встановили збільшення вмісту Е-селектину та його кореляцію з розвитком ДР [161, 182, 206]. Тож, імовірно, зниження рівня даного селектину при відповідних методах лікування розглядається як один із імовірних механізмів профілактики захворювання.

Асоціацію між високим рівнем Е-селектину та розвитком ретинопатії було встановлено і при такому захворюванні, як серповидно-клітинна анемія [89]. Даний факт свідчить щодо активації ендотеліальних клітин та створення передумов для адгезії формених елементів, розвитку несприятливих метаболічних та гемореологічних змін, які й запускають

механізми діабетичної мікроангіопатії та ретинопатії.

Під контролем селектинів знаходиться інтегрин-залежна зупинка лейкоцитів та їх подальша екстравазація з мікросудин, крім того селектини ініціюють процеси міжклітинної кооперації лейкоцитів, ендотеліоцитів та тромбоцитів [185, 201]. Даний процес індукується зв'язуванням селектину з лігандом, що запускає внутрішньоклітинні сигнальні шляхи з активацією кіназ, адаптерних білків та ГТФаз. Оксидативний стрес та глікація білкових молекул внаслідок гіперглікемії змінюють ендотеліально-лейкоцитарну взаємодію під час розвитку ДР [154]. Процес рекрутингу лейкоцитів з судинного русла до зони запалення знаходиться під контролем відповідних молекул адгезії [193, 235].

Вивільнений позаклітинний домен L-селектину є розчинним біоактивним лігандом і його рівень може вважатися одним із маркерів запалення [106]. Рядом досліджень показано збільшення рівня L-селектину у хворих на ДР, крім того був відмічений корелятивний зв'язок ступеню підвищення даного показника з прогресією захворювання [158]. L-селектини забезпечують рекрутинг лейкоцитів з циркулюючого пулу, лейкоцитарно-ендотеліальну кооперацію та трансендотеліальну міграцію лейкоцитів до зони запалення [151, 191, 205].

Резюме до розділу 1

Міжнародна діабетична федерація (IDF) оцінила світову популяцію хворих на цукровий діабет у 463 мільйони у 2019 році та прогнозувала збільшення кількості хворих до 700 мільйонів у 2045 році. Серед таких осіб глобальна поширеність ДР складає 22,27% (95% СІ 19,73%-25,03%), а ДМН – 4,07% (95% СІ 3,42%-4,82%). У 2020 році кількість таких пацієнтів у всьому світі становила 103,12 млн. для ДР і 18,83 млн. для ДМН. До 2045 року прогнозується, що цифри зростуть до 160,50 і 28,61 млн., відповідно.

Селектини відіграють одну із ключових ланок в патогенезі ДР, оскільки під їх впливом відбувається не тільки залучення лейкоцитів та індукція запального процесу, але й активація окиснювального стресу, формування тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів, порушення гемореологічних властивостей, ініціація неоваскуляризації внаслідок ішемічного ушкодження та інші. А отже, отримані дані можуть бути використані як з метою профілактики, ранньої діагностики та формування груп ризику, так і в подальшому в якості імовірних мішеней при розробці нових таргетних препаратів. Втручання в багатоступеневий каскад на початку його формування може стати перспективною стратегією лікування захворювання, що має значний медико-соціальний сенс.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн. Загальна характеристика роботи

За дизайном дане дослідження було проспективним, обсерваційним, за типом «випадок-контроль».

Всі дослідження проводились на клінічних базах кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: ТОВ медичний центр «Очі Клінік», ТОВ «ОК Новий Зір».

Всі дослідження проведені з дотриманням відповідних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з доповненнями, включаючи версію 2000 року) та чинних нормативно-правових актів України: «Основам законодавства України про охорону здоров'я» (1993), «Про лікарські засоби» (1996), «Про захист персональних даних» (2010), «Про вищу освіту» (2017), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та з дозволу комісії з питань біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Всі пацієнти надали добровільну інформовану згоду на участь в дослідженні та науковому аналізі даних, затверджену комісією з питань етики НУОЗУ ім. П.Л.Шупика (Протокол № 11 від 16.11.2021 року).

До дослідження було включено 124 пацієнта (124 ока), серед яких 95 (95 очей) мали ЦД2 та ДР різних стадій, а 29 (29 очей) ЦД не мали

(контроль).

Вік пацієнтів склав від 43 до 85 років, у середньому $66,8 \pm 0,75$ років. Жінок у контрольній групі було 16 (55,2%), чоловіків – 13 (44,8%), а серед пацієнтів з ЦД2 та ДР жінок було 65 (68,4%), чоловіків – 30 (31,6%). При порівнянні за точним критерієм Фішера статистично значущої різниці у розподілі пацієнтів за статтю виявлено не було ($p=0,164$).

За результатами обстеження та у відповідності із протоколами ETDRS та Міжнародної клінічної шкали тяжкості ДР ICDR [255] пацієнтів розподілили на 3 групи: 1-а ($n=29$) – з помірною НПДР, 2-а ($n=35$) – середнього ступеню та тяжкою НПДР і 3-я ($n=31$) – з ПДР.

Найбільш повною стала класифікація дослідницької групи ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991 року (табл 2.1), яка включає у себе всі можливі судинні аномалії, які зустрічаються при ураженні органу зору ЦД, оскільки саме вони стають основною причиною ішемічного ураження та сприяє прогресуванню захворювання [121].

Таблиця 2.1

**Класифікація дослідницької групи ETDRS
(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991)**

ETDRS	Стадія ретинопатії	Офтальмоскопічна картина
Непроліферативна діабетична ретинопатія		
10	Ретинопатії немає	- мікроаневризми та інші зміни відсутні, можуть відмічатись розширені венули сітківки;
14-35	початкова	- незначна кількість мікроаневризм та мікрогеморагій, «тверді» та «м'які» ексудати;
43	помірна	- помірна кількість мікроаневризм та мікрогеморагій; - помірні інtrarетинальні аномалії мікросудин в одному квадранті;
47	виражена	обидві ознаки 43 рівня, або: - множинні мікроаневризми та мікрогеморагії в 2 чи 3 квадрантах; - помірно виражені інtrarетинальні мікросудинні аномалії в 1-3-х квадрантах;

продовження табл. 2.1

53	тяжка	поєднання двох чи трьох ознак 47 рівня або: - множинні мікроаневризми та мікрогеморагії в усіх квадрантах; - виражені інтраретинальні мікросудинні аномалії хоча б в одному квадранті;
Проліферативна діабетична ретинопатія		
61	початкова	одна з ознак: - фіброз на диску зорового нерву чи сітківки без неоваскуляризації; - неоваскуляризація сітківки менш половини площі диску зорового нерва
65	виражена	одна з ознак: - неоваскуляризація сітківки більш половини площі диску зорового нерва; - неоваскуляризація диска зорового нерва менше третини його площі; - неоваскуляризація сітківки менш половини диску зорового нерва при наявності преретинальної чи вітреоретинальної геморагії розміром менш 1,5 диска зорового нерва
71	тяжка високого ризику 1)	одна з ознак: - преретинальна чи вітреальна геморагія площею більш 1,5 диску зорового нерва; - преретинальна чи вітреальна геморагія площею менш 1,5 диску зорового нерва в поєднанні з неоваскуляризацією сітківки більш половини площі диску зорового нерва; - преретинальна чи вітреальна геморагія площею менш 1,5 диску зорового нерва в поєднанні з неоваскуляризацією диска зорового нерва менше третини його площі; - неоваскуляризація диска зорового нерва більш третини його площі;
75	тяжка високого ризику 2)	- неоваскуляризація диска зорового нерва більш третини його площі та преретинальна чи вітреальна геморагія площею більш 1,5 диска зорового нерва;
81-85	що далеко зайшла	- одна чи більше ознак: - неможливість оцінки площі неоваскуляризації; - очне дно офтальмоскопується частково чи не офтальмоскопується в задньому полюсі;

продовження табл. 2.1

		- преретинальна чи вітреальна геморагія в задньому полюсі площею більш 4 дисків зорового нерва; - ретиношизис в макулярній зоні
90	градація неможлива	очне дно не офтальмоскопується навіть фрагментарно

Тривалий час класифікація ДР за шкалою ETDRS була «золотим стандартом» для класифікації та прогнозування захворювання, але вона і нині використовується при проведенні дослідницької роботи та клінічних дослідженням, оскільки класифікація досить громіздка, то в клінічній практиці її використання обмежено. На сьогоднішній день введена та рекомендована для використання в клінічній практиці шкала тяжкості ДР ICDR (International Clinical Diabetic retinopathy), що була прийнята у 2002 році (табл. 2.2) [255].

Таблиця 2.2

**Міжнародна клінічна шкала тяжкості ДР ICDR
(International Clinical Diabetic Retinopathy, 2002)**

ICDR	ETDRS		
без явної ретинопатії	10	ретинопатії немає	
помірна непроліферативна ДР	20	початкова непроліферативна ДР	
середнього ступеню непроліферативна ДР	35	початкова	непроліферативна ДР
	43	помірна	
	47	виражена	
тяжка непроліферативна ДР	53	тяжка непроліферативна ДР	
проліферативна ДР	61 65 71-75	початкова	проліферативна ДР
		виражена	
	81-85	тяжка високого ризик	
		що далеко зайшла	

Загальні критерії включення за якими пацієнти були включені у дослідження:

- вік пацієнта від 18 до 80 років;
- наявність ЦД2 та ДР різних стадій;
- поінформована письмова згода на участь у дослідженні;

Загальні критерії виключення:

- Вік менше 18 років;
- цукровий діабет 1 типу;
- наявність системних, інших ендокринних патологій (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба, стани після інсульту або інфаркту, діабетична стопа, виразкова хвороба);
- аутоімунні захворювання;
- вагітність та лактація;
- гострі запальні захворювання придаткового апарату ока та очного яблука (кон'юнктивіти, ерозії та виразки рогівки);
- наявність інших хронічних очних захворювань (глаукома, катаракта, відшарування сітківки, міопія, вікова макулярна дегенерація);
- дистрофічні зміни очного яблука (дистрофії рогівки, сітківки);
- гострі судинні порушення кровообігу в судинах очного яблука;
- онкологічні захворювання очного яблука та придаткового апарату ока;
- наявність психічних розладів та захворювань;
- відмова пацієнта та/або недотримання умов проходження дослідження;

На момент обстеження у пацієнтів фіксували вік, стать, тривалість захворювання на ЦД2, стадію ДР, ступінь ДМН, гостроту зору з корекцією і ЦТС, у крові – вміст глюкози та глікованого гемоглобіну, а також вміст селектинів (L-селектину, E-селектину і P-селектину).

Забір крові здійснювали натще з кубітальної вени в обсязі 3 мл для проведення біохімічних (вміст глюкози та глікованого гемоглобіну) і імуноферментних (визначення селектинів) досліджень.

2.2 Методи офтальмологічного обстеження

Всім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, рефрактометрію, тонометрію, статичну периметрію, гоніоскопію, біомікроскопію, офтальмоскопію.

Візометрія. Визначення гостроти зору без корекції та максимальну гостроту зору з корекцією виконувалось за допомогою проектора знаків, таблиці Головіна – Сівцева та адаптованих таблиць ETDRS із застосуванням фороптера та набору пробних очкових лінз [115]. Виконувалось обстеження на відстані 5 метрів від таблиці або проекції оптотипів, пацієнт знаходився в положенні сидячи.

Рефрактометрія. Методика визначення аномалій рефракції. Необхідне визначення з метою правильного підбору необхідної корекції і для досягнення максимальної гостроти зору з корекцією (МГЗК). Виконувалось за загально прийнятою методикою на автокераторефрактометрі. Пацієнт знаходячись на апараті, поставивши своє підборіддя у на спеціальну підставку та притуливши своє чоло до стійки, щоб уникнути похибки у вимірах. [129].

Тонометрія. Визначення внутрішньоочного тиску (ВОТ) проводилось за допомогою апланатійного тонометра (тонометр Маклакова), норма тиску складає для методу складає від 18 до 24 мм.рт.ст. Вимірювання проводилось у пацієнтів в горизонтальному положенні на спині. Перед вимірюванням інстилювали краплі з анестетиком. Профарбовували площадку металевого грузика спеціальною фарбою (коларгол), встановлювали на поверхню рогівки, точно на центральну її зону, контакт тонометра тривав 1 секунду після чого його прибирали. Відбиток переноситься на спеціальний папірець і робили відбиток, і після цього за допомогою спеціальної номограми вимірювали відбиток (порожнє біле коло) і оцінювався вимірний тиск.

Периметрія. Методика визначення полів зору. Пацієнтам було виконано статичну периметрію на приладі Humphrey з різними програмами в залежності від стадій діабетичної ретинопатії та наявності супутніх ускладнень. Визначались периферичні та центральні дефекти полів зору, якщо такі мали місце. Використовували стандартний набір програм, такі як «Central 30-2», «Full Screening», «Peripheral 60-4» та «Standart 30 kinetic». Дослідження проводили в стандартних мезопічних умовах при сидячому положенні пацієнта [143]. Отримані результати статистичної обробки будуть вказувати наскільки дані пацієнта відрізняються від очікуваної норми. Обов'язково при оцінці результату необхідно звернути увагу на показники надійності, карту вірогідності, цифрову схему та загальні індекси (середнє відхилення, стандартне відхилення патерну) з метою уникнення похибки в оцінці результатів [143].

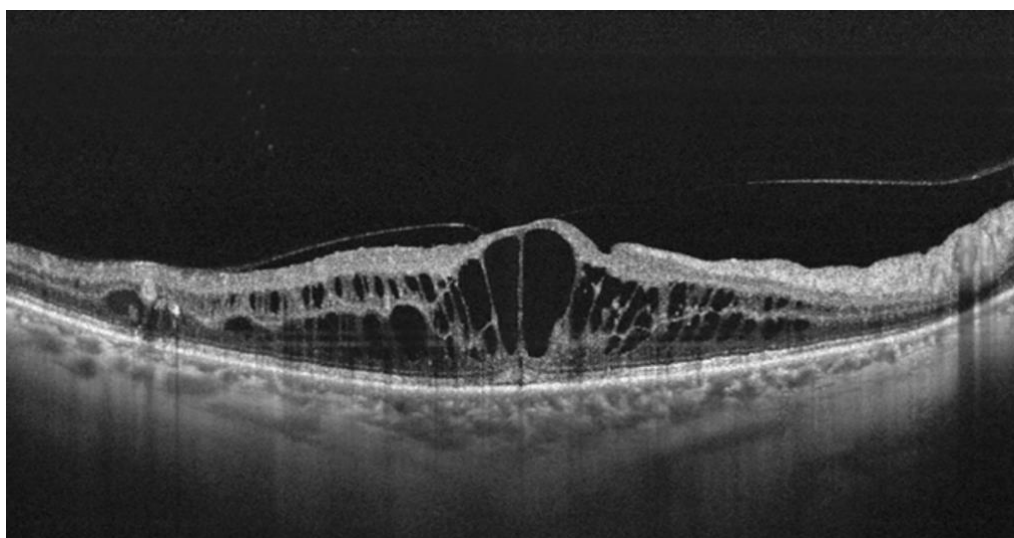
Гоніоскопія. Дослідження райдужно – рогівкового кута виконувалась з метою визначення змін у куті передньої камери за допомогою контактної трьохдзеркальної лінзи Гольдмана. Проводилась оцінка ширини кута передньої камери, профіль кута, наявність гоніосинехій, пігментація трабекули. Виконувалась за допомогою щілинної лампи (біомікроскопа) в положенні сидячі. Перед проведенням процедури пацієнтам інстилювали знеболюючі краплі, встановлювали контактну лінзу і проводилась оцінка анатомічних структур кута передньої камери.

Біомікроскопія. Пацієнтам виконувалась оцінка переднього відрізка ока за допомогою щілинної лампи як на вузьку зіницю, так і в умовах циклоплегії, для визначення наявності змін, які можуть перешкоджати огляду заднього відрізка ока. Виконувалось всім пацієнтам, за допомогою різних методів освітлення в залежності від оцінки певної анатомічної структури переднього відрізка. Визначали стан придаткового апарату ока, прозорість рогівки, кришталика, наявність змін у передньому відділі скловидного тіла [7, 24].

Офтальмоскопія. Виконувалась за допомогою асферичної лінзи Volk Super /Field (NC USA) і контактної трьохдзеркальної лінзи Гольдмана. Оцінювався стан структур очного дна, таких як диск зорового нерва, ретинальні судини на наявність неоваскуляризації, аневризм, ІРМА, стан сітківки з можливими наявними відкладеннями у вигляді м'яких та твердих ексудатів, відповідно до протоколу ETDRS на наявні патологічні зміни, що є необхідним для визначення стадії ДР та наявності ДМН.

Дослідження очного дна також проводилось на фундус-камері, при необхідності – з фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак Airlie House [122].

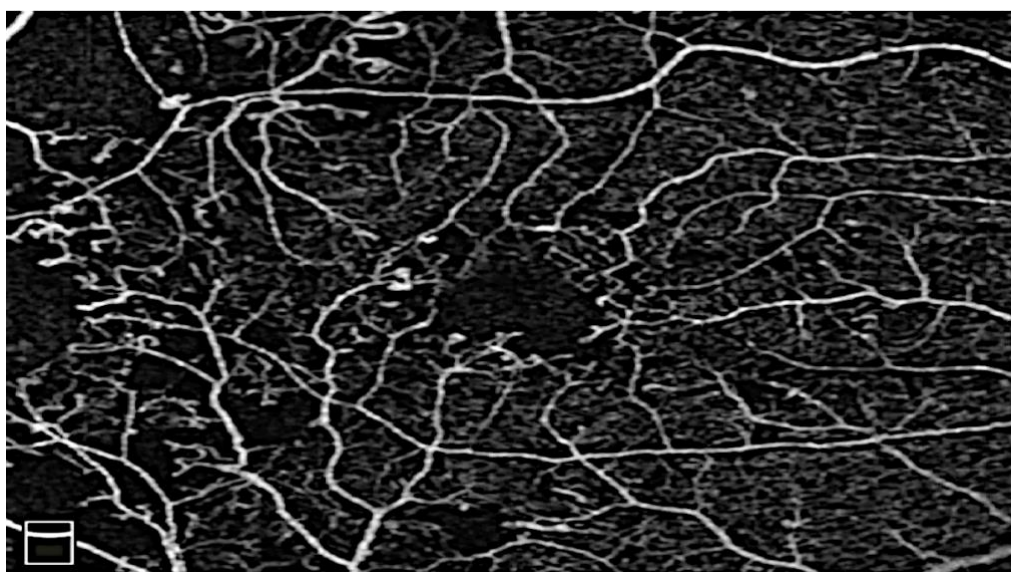
Також всім хворим виконували спектрально доменну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі Optical Coherence Tomography 3D OCT-1000 (протокол Retina3D, RetinaRaster); Визначали стан диску зорового нерва (ДЗН), стан перипапільної сітківки, макулярної ділянки (мал. 2.1). Оптична когерентна томографія являє собою неінвазивний метод візуалізації та визначення стану внутрішніх структур ока, таких як ДЗН, макулярна ділянка та сітківка з оцінкою їх архітектоніки та наявності навіть незначних змін [129, 144].



Мал. 2.1. Пацієнт В. із тяжкою непроліферативною діабетичною ретинопатією та вираженим макулярним набряком.

Пацієнтам проводили ОКТ в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm) для візуалізації та оцінки стану мікроциркуляторного русла з наявними патологічними змінами у вигляді аневриз та неоваскуляризації (мал. 2.2). За даними ОКТ визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм).

На сьогоднішній день ОКТ ангіографія є широко поширеним неінвазивним методом для оцінки стану судинної системи сітківки. При дослідженні використовується скануючий промінь, який при досягненні внутрішніх тканин та ретинальних судин відбивається від їх поверхні та відбувається комп'ютерна обробка променів та створення зображення, що надає можливість для більш детального огляду та можливості контролю незначних змін в судинній системі, які неможливо оцінити неозброєним оком під час офтальмоскопії.



Мал. 2.2. Пацієнт А. Ангіо ОКТ макулярної ділянки пацієнта з тяжкою непроліферативною діабетичною ретинопатією з мікроаневризмами.

ДМН встановлювали при потовщенні сітківки більше значень нормативної бази даних по полях ETDRS програмного забезпечення спектральнодоменної ОКТ (зазначалося колірною шкалою, що

підтверджувало збільшення товщини сітківки за межі норми – жовтим, $p < 0,05$, або червоним кольором, $p < 0,01$).

2.3 Методи біохімічних досліджень

Для визначення порушень вуглеводного обміну у сироватці венозної крові, що була забрана зранку натще, визначали вміст глюкози глюкозооксидантним методом, а у цільній крові – вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c), методом колонкової хроматографії з використанням автоматичного аналізатора.

Визначення рівня в сироватці крові глюкози проводили біохімічним методом на автоматичному аналізаторі RT-200C plus (Rayto, Китай) з використанням реактивів Audit Diagnostics (Ірландія) «Glucose HEX». Референтні значення: 3,3-5,5 ммоль/л. Кров для аналізу збирали зранку з кубітальної вени у кожного пацієнта, який прийняв участь у дослідженні натще або через 8 годин після прийому їжі.

Визначення рівня в крові HbA1c проводили на автоматичному аналізаторі RT-200C plus (Китай) з використанням реактивів фірми Audit Diagnostics (Ірландія) «HbA1c ENZYMATIC», а також на автоматичному аналізаторі гемоглобіну «D 10™» (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Референтні значення: 4,5-6,5% від загального вмісту гемоглобіну. У результаті дослідження утворюються різні варіанти глікованого гемоглобіну, але для діагностики цікавить форма HbA1c, яка дає тісну кореляцію зі ступенем вираженості ЦД з оцінкою порушення обміну глюкози та вуглеводів. При підвищенні рівня глюкози в крові, її молекули будуть приєднуватись до молекул гемоглобіну. Цей показник буде відображати середній рівень глюкози в крові протягом середньої тривалості життя еритроцита. Даний метод необхідний для контролю рівня глюкози у пацієнтів, які можуть мати преддіабет або для тих

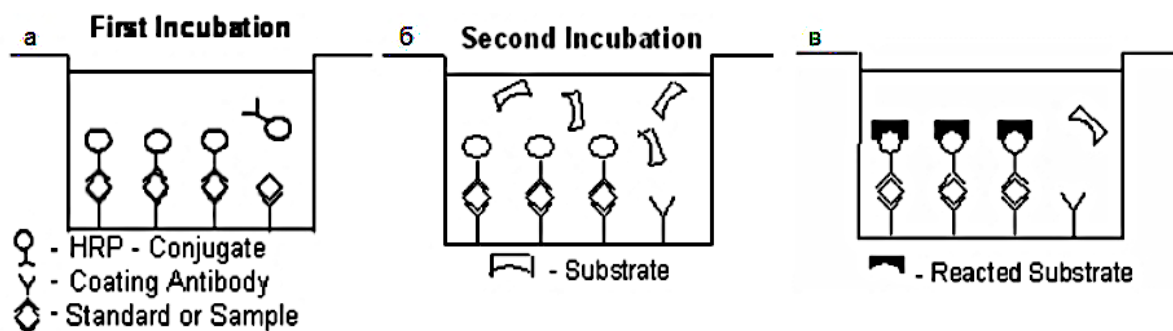
пацієнтів, що мають вже встановлений діагноз і дозволяє вказати на ефективність терапії ЦД.

2.4 Метод імуноферментного дослідження

Вміст розчинних селектинів у крові визначали твердофазним імуноферментним «сендвіч-методом» із застосування реактивів «Human selectin INSTANT ELISA™ Kit» виробництва Invitrogen ThermoFisher Scientific (USA) та аналізатору STAT FAX303/Plus (Awareness Technology Inc, США).

Кров для аналізу забирали вранці натще з кубітальної вени у обсязі 3 мл у вакутайнер з фіолетовою кришкою, що у якості консерванту містив комплексонат кальцію – К-ЕДТА (Трилон-Б). Пробірки терміново центрифугували 15 хвилин при 3000 об/хв. та сироватку крові відбирали у заздалегідь промарковані пластикові пробірки типу «Еппендорф» об'ємом 1,5 мл. Для уникнення розпаду аналіту зразки сироватки заморожували при -20°C у морозильній камері та зберігали до проведення аналізу. У день проведення аналізу всі проби розморожували, перемішували струшуванням та вортексірували для позбавлення від домішок. Для аналізу використовували супернатант.

Принцип методу (мал. 2.3). Антитіло проти L-, E- або P-селектину (Coating Antibody) є адсорбованим на внутрішній поверхні мікролунок плашки для імуноферментного аналізу формату 8-12. Відповідний селектин людини, що присутній у зразку або стандарті, зв'язується з антитілами, адсорбованими на мікролунках; друге антитіло, що кон'юговане з пероксидазою хрому (HRP-Conjugate) зв'язується з селектином, який був фіксований на поверхні плашки за допомогою першого антитіла (мал. 2.3а).



Мал. 2.3. Етапи виконання імуноферментного аналізу; а – перша інкубація з утворенням «сэндвичів» перше антитіло – селектин – друге антитіло, що кон’югуване з пероксидазою хрому; б – друга інкубація з субстратом пероксидази; в – кольорова реакція.

Після першої інкубації незв’язані кон’югати видаляють під час етапу промивання, і в лунки додають розчин субстрату, який реагує на HRP-Conjugate (див. мал. 2.3б). Кольоровий продукт реакції утворюється пропорційно до кількості селектину, присутнього у зразку (див. мал. 2.3в). Реакцію припиняють додаванням кислоти та вимірюють абсорбцію при 450 нм. Стандартну криву готують із 6 стандартних розведень селектину та визначають концентрацію у зразках сироватки крові.

Проведення аналізу.

1. Визначали кількість мікролуночних стріпів, необхідних для тестування бажаної кількості зразків, а також мікролункових стріпів для холостих проб і стандартів (кольорових). Кожен зразок, стандартний, порожній і контрольний зразок аналізували в двох примірниках.

Розміщали мікролункові стріпи, що мають містити стандарти, у положення від A1/A2 до H1/H2 (мал. 2.4).

2. Додавали дистильовану воду до всіх стандартних і порожніх лунок (Blank), як зазначено на етикетці стандартних смужок (A1, A2 до H1, H2).

	1	2	3	4
A	Standard 1 (50.00 ng/ml)	Standard 1 (50.00 ng/ml)	Sample 1	Sample 1
B	Standard 2 (25.00 ng/ml)	Standard 2 (25.00 ng/ml)	Sample 2	Sample 2
C	Standard 3 (12.50 ng/ml)	Standard 3 (12.50 ng/ml)	Sample 3	Sample 3
D	Standard 4 (6.25 ng/ml)	Standard 4 (6.25 ng/ml)	Sample 4	Sample 4
E	Standard 5 (3.13 ng/ml)	Standard 5 (3.13 ng/ml)	Sample 5	Sample 5
F	Standard 6 (1.56 ng/ml)	Standard 6 (1.56 ng/ml)	Sample 6	Sample 6
G	Blank	Blank	Sample 7	Sample 7
H	Blank	Blank	Sample 8	Sample 8

Мал. 2.4. Схема зображення розташування стандартів і зразків у стріпах мікролунок; у лунках A1, A2 – H1, H2 вказана концентрація стандартів на прикладі набору для визначення Е-селектину (нг/мл).

3. Додавали 130 мкл дистильованої води в лунки для зразків.

4. Додавали 20 мкл кожного зразка в двох примірниках до призначених лунок і перемішували вміст.

5. Планшет накривали клейкою плівкою та інкубували при кімнатній температурі (від 18°C до 25°C) протягом 3 годин на шейкері для мікропланшетів при 400 об/хв.

6. Видаляли клейку плівку та спорожнювали лунки. Промивали стріпи мікролунок 3 рази по 400 мкл промивного буфера на лунку з ретельним відсмоктуванням вмісту мікролунок між промиваннями. Перед аспірацією давали промивному буферу постояти в лунках приблизно 10-15 секунд.

7. Вносили по 100 мкл розчину субстрату триметилбензидину (ТМВ)

в усі лунки, включаючи порожні лунки.

8. Інкубували мікролункові стрипи при кімнатній температурі (18-25°C) 10 хв., при цьому уникали прямого впливу інтенсивного світла.

Відстежували розвиток кольору на планшеті та зупиняли реакцію субстрату до того, як позитивні лунки переставали належним чином реєструватися: Стоп-розчин додавали коли найвищий стандарт набував темно-синього кольору на рівні OD 0,9-0,95 при 620 нм.

9. Зупиняли реакцію ферменту, швидким додаванням 100 мкл стоп-розчину в кожную лунку, включаючи порожні лунки. Результати зчитували одразу після додавання стоп-розчину або протягом однієї години, якщо мікролункові стрипи зберігалися при 2-8°C у темряві.

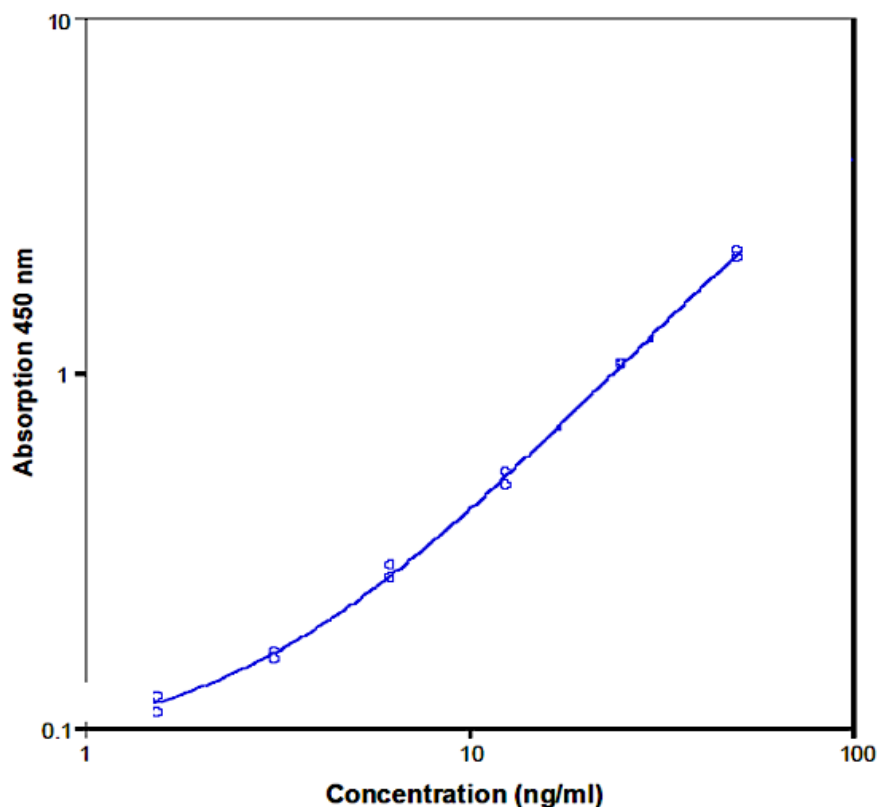
10. Зчитували поглинання кожної мікролунки на спектрофотометрі, використовуючи 450 нм як основну довжину хвилі при референтній довжині хвилі 620 нм з визначенням абсорбції (OD) як зразків, так і стандартів.

Підрахунок результатів.

Ми обчислювали середні значення абсорбції для кожного набору дублікатів стандартів і зразків. При цьому дублікати повинні бути в межах 20 відсотків від середнього значення.

Будували стандартну криву, відклавши середнє значення абсорбції для кожної стандартної концентрації на ординаті проти концентрації селектину на осі абсцис (мал. 2.5).

Обирали криву найкращого підбору через точки графіка по всіх стандартам. Для визначення концентрацію селектину для кожного зразка, спочатку знаходили середнє значення абсорбції на осі ординат і потім продовжували горизонтальну лінію до стандартної кривої. У точці перетину протягували вертикальну лінію до осі абсцис і визначали відповідну концентрацію селектину.



Мал. 2.5. Типова стандартна крива (на прикладі визначення вмісту Е-селектину); за віссю ординат – абсорбція стандартів і зразків (OD); за віссю абсцис – концентрація селектину (нг/мл).

Оскільки у процесі аналізу відбувалося розбавлення зразків у розведенні 1:5, концентрація, що була зчитана зі стандартної кривої, була помножена на коефіцієнт розведення (x5).

2.5 Методи статистичних досліджень

Для статистичної обробки результатів дослідження використано статистичне програмне забезпечення EZR v. 1. 63 (графічний інтерфейс користувача для статистичного програмного забезпечення R версії 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія) [156].

На першому етапі статистичного аналізу вибірки перевіряли на відповідність закону нормального розподілу даних за тестами Комогорова-Смирнова і χ^2 . При $p > 0,05$ підтверджували нормальність розподілу вибірки.

Для представлення даних, що підкорялися закону нормального розподілу використано середню та її середньоквадратичне відхилення ($M \pm SD$), для даних, що мали непараметричний розподіл використано медіану та 25% і 75% квантилі – Me ($QI - QIII$).

Дві незалежні вибірки порівнювали за критерієм Манна-Уїтні (U), для залежних вибірок використовували критерій Вілкоксона (W). Для оцінки відмінностей трьох і більше вибірок використано ранговий дисперсійний аналіз Крускала-Уолліса (Q) у випадку незалежних вибірок і ранговий дисперсійний аналіз Фрідмана для залежних.

Для визначення взаємозв'язку варіаційних рядів використано розрахунок коефіцієнту рангової кореляції Спірмена (ρ).

Порівняння частот для категоріальних (якісних) змінних проводили з використанням непараметричного критерію χ^2 -квадрат Пірсона.

Ступінь асоціації показників з захворюванням (стадією ДР та ступенем ДМН) визначали за величиною відношення шансів (ВШ). На підвищення ризику захворювання вказувала величина ВШ більше 1, на підвищення – менше 1 за умови, якщо вона потрапляла в довірчий інтервал (95% ДІ).

Вплив факторних змінних на залежні і розробку регресійних моделей виконували за допомогою лінійного та нелінійного, одно- та багатофакторного у обчислювальному середовищі [156]. Відбір предикторів, що мали статистично значущий вплив на розвиток захворювань виконували шляхом покрокового виключення. При цьому розраховували коефіцієнти регресії моделі (β) та відмінність від нульової гіпотези (p).

Оцінку адекватності побудованих регресійних моделей проводили шляхом розрахунку коефіцієнтів множинної кореляції (R) і детермінації (R^2) та критерію F . Адекватність логістичних моделей оцінювали у ROC-аналізі за кривими операційних характеристик з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC). Модель вважали адекватною при статистично значущій відмінності AUC від 0,5.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ДР І ДМН У ПАЦІЄНТІВ З ЦД2. МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ

Діабетична ретинопатія на сьогоднішній день залишається однією із провідних причин сліпоти в усьому світі. За даними міжнародної діабетичної федерації (IDF) до 2045 року прогнозується збільшення кількості хворих на ЦД майже у 2 рази і, відповідно, збільшення поширеності діабетичної ретинопатії (ДР) різних стадій. Нажаль, досі зустрічається вперше виявлений діабет з першими ознаками ураження очей, через необізнаність пацієнтів щодо хвороби [110, 130].

Одним із найчастіших ускладнень яке виникає у хворих є мікросудинні зміни, а саме ДР, яка може вражати майже третину пацієнтів із ЦД. При цьому виявляються різні ступені захворювання, що залежать від стану компенсації та стажу ЦД [57]

Діабетичний макулярний набряк (ДМН) є одним із поширених ускладнень ЦД із погіршенням функції зору, яке пов'язано із накопиченням рідини, білків та ліпідів з подальшим потовщенням центральної частини сітківки. [38, 145]. Поширеність на ДМН зростає із тривалістю та тяжкістю захворювання, наявності супутньої соматичної патології, недостатнього глікемічного контролю та генетичної схильності. Середнє значення поширеності ускладнення складає приблизно від 25 до 30% у пацієнтів, що страждають на ЦД [22].

Пошук нових маркерів розвитку та прогресування виникнення ДР продовжується і на сьогодні залишається актуальним напрямком в усіх країнах світу для того щоб підвищити ефективність діагностики, лікування хвороби, попередити виникнення важких ускладнень та покращити якість життя пацієнтів [78, 122, 157].

3.1 Характеристика пацієнтів по стадіям діабетичної ретинопатії

Пацієнти, що склали контрольну групу (n=29), були достеменно (p<0,001) старшими за пацієнтів з ДР і ЦД2 (табл. 3.1). Це виключало можливість впливу віку на отримані результати, оскільки вже завідомо пацієнти контрольної групи протягом життя ЦД2 не мали. Крім того, показники вмісту у крові глюкози, глікованого гемоглобіну, гострота зору та ЦТС у контрольних пацієнтів були у межах норми.

Таблиця 3.1

Характеристика пацієнтів, що було залучено у дослідження

Показники	Контрольна група, n=29	Пацієнти з ЦД2 та ДР, n=95	P
Вік, роки	72,4±5,6	65,2±8,3	<0,001
Тривалість діабету, роки	–	7 (4,0 – 12,0)	–
Глюкоза крові, ммоль/л	4,7 (4,387 – 5,2)	8,1 (6,625 – 10,2)	<0,001
HbA1c, %	5,4 (5,1 – 5,725)	7,6 (7,1 – 8,975)	<0,001
МГЗК, Од	1 (0,9 – 1,0)	0,5 (0,2 – 0,8)	<0,001
ЦТС, мкм	241 (224,75 – 247,5)	325 (258,0 – 387,25)	<0,001

Примітки: у випадку нормального закону розподілу представлено $M \pm SD$, у випадку закону розподілу відмінного від нормального – Me ($Q_I - Q_{III}$). У випадку нормального закону розподілу для порівняння використано критерій Стьюдента, у випадку закону розподілу відмінного від нормального – критерій Манна-Уїтні.

На відміну від них, пацієнти, що мали ЦД2 та ДР різних стадій (n=95), мали гіперглікемію, збільшений вміст у крові глікованого гемоглобіну, гіршу гостроту зору та більшу ЦТС (p<0,001 за всіма показниками при порівнянні з контрольною групою). Це вказувало на наявність тривалих порушень вуглеводного обміну, збільшення

неферментного глікування білків та наявність специфічного діабетогенного пошкодження сітківки.

При порівнянні окремих груп пацієнтів з ЦД2 та ДР було встановлено (табл. 3.2), що за віком наймолодшими були пацієнти 3-ї групи (на 6,2-6,4 років; $p=0,002$). При цьому тривалість діабету найдовшою була саме у пацієнтів 3-ї групи ($p<0,001$). З цього можна вважати, що ці пацієнти мали певну схильність до розвитку діабетичних ускладнень, оскільки ЦД2 розвивався у них в більш молодшому віці та прогресував більшою мірою.

Таблиця 3.2

Характеристика пацієнтів по групах дослідження

Показники	Група			p
	1-а, n=29	2-а, n=35	3-я, n=31	
Вік, роки	67,3±7,8 ³	67,1±8,2 ³	60,9±7,4 ^{1,2}	0,002
Тривалість діабету, роки	5 (2-7) ³	7 (2,25-12) ³	12 (10-15) ^{1,2}	<0,001
Глюкоза крові, ммоль/л	8,1 (6,6-10,1)	7,4 (6,5-9,1)	8,3 (7,2-11,4)	0,393
HbA1c, %	7,7 (7,4-8,4)	7,4 (6,9-8)	8,2 (7,2-9,2)	0,203
МГЗК, Од	0,8 (0,6-0,9) ³	0,4 (0,2-0,8) ³	0,2 (0,1-0,5) ^{1,2}	<0,001
ЦТС, мкм	258 (215,3-274,3) ^{2,3}	310 (258,8-357,3) ^{1,3}	377 (353,3-410) ^{1,2}	<0,001

Примітки: у випадку нормального закону розподілу представлено $M \pm SD$, у випадку закону розподілу відмінного від нормального – $Me (Q_I - Q_{III})$. У випадку нормального закону розподілу для порівняння використано ANOVA, для постеріорних порівнянь – критерій Шеффе; у випадку закону розподілу відмінного від нормального – критерій Крускала-Уолліса, для

постеріорних порівнянь – критерій Данна:

- ¹ – відмінність від 1-ї групи статистично значима, $p < 0,05$;
- ² – відмінність від 2-ї групи статистично значима, $p < 0,05$;
- ³ – відмінність від 3-ї групи статистично значима, $p < 0,05$.

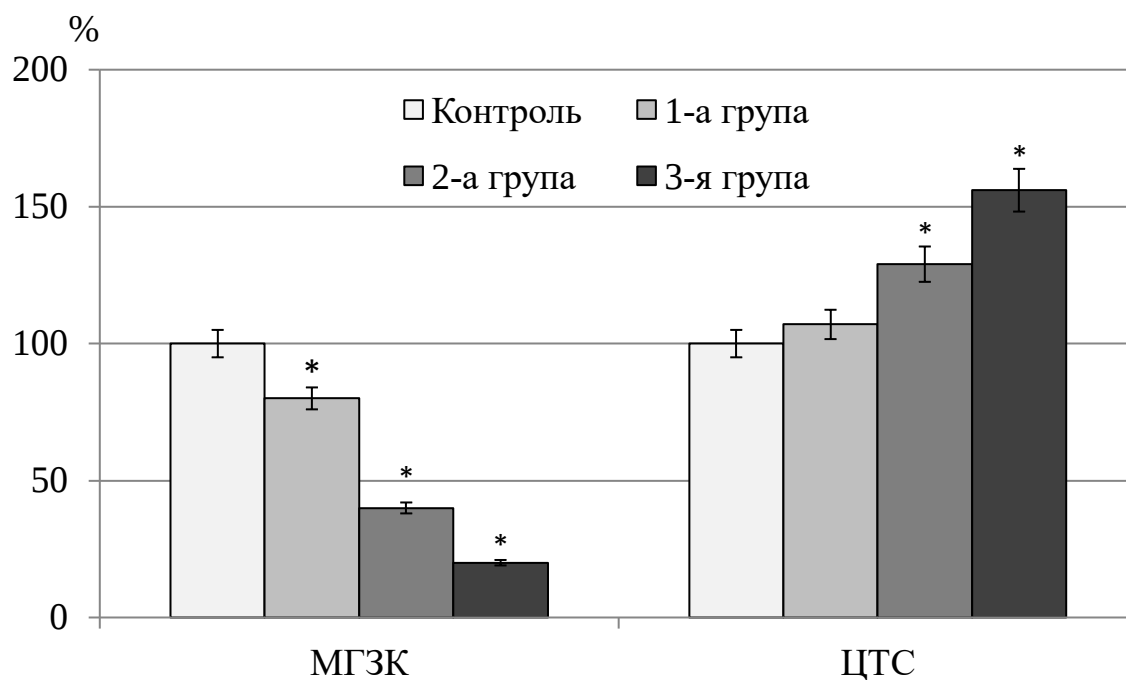
За вмістом у крові глюкози і глікованого гемоглобіну суттєвої різниці у пацієнтів, що увійшли до даного дослідження, виявлено не було (відповідно, $p = 0,393$ та $p = 0,203$). Це могло відображати стан медикаментозної компенсації, оскільки всі пацієнти отримували лікування ЦД2 згідно до встановлених протоколів [47, 64]. Гострота зору у пацієнтів виділених груп прогресивно знижувалася, тоді як ЦТС – зростала ($p < 0,001$ для обох випадків), що об'єктивно підтверджувало прогресію ДР по групах пацієнтів (мал. 3.1).

Кореляційний аналіз, проведений за розрахунком показнику рангової кореляції Спірмена показав у 1-й групі наявність зворотних кореляцій віку з вмістом глюкози у крові ($r = -0,41$; $p < 0,05$) та гостроти зору з ЦТС ($r = -0,57$; $p < 0,05$).

У 2-й групі було відзначено зворотні кореляції тривалості діабету і гостроти зору ($r = -0,41$; $p < 0,05$), а також ЦТС з вмістом у крові глюкози ($r = -0,365$; $p < 0,05$), глікованого гемоглобіну ($r = -0,442$; $p < 0,05$) та гостротою зору ($r = -0,472$; $p < 0,05$).

У 3-й групі зворотні кореляційні зв'язки мала гострота зору з віком ($r = -0,481$; $p < 0,05$) і ЦТС ($r = -0,384$; $p < 0,05$).

Такі результати підтверджували загально визнані взаємовідносини досліджених показників з прогресуванням ДР при ЦД2: погіршення гостроти зору у зв'язку із віком, тривалістю ЦД2, ступенем ДР, порушенням вуглеводного обміну та глікозилюванням білків і набряком сітківки [140].



Мал. 3.1. МГЗК і ЦТС по групах; подано у % до контрольного рівня;

* – $p < 0,05$.

Частота макулярного набряку серед пацієнтів з ДР складала 62,1%. Найбільшою вона була у 2-й групі пацієнтів – 77,1% (табл. 3.3).

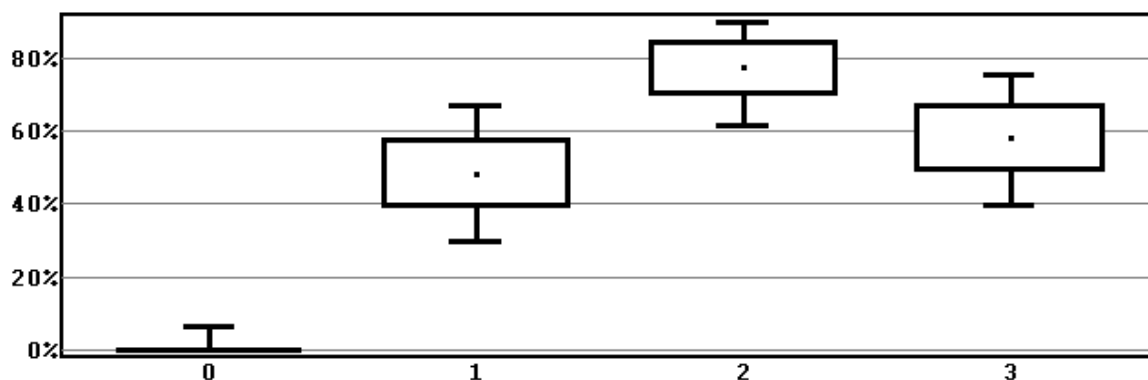
Таблиця 3.3

Частота макулярного набряку (МН+) у групах пацієнтів (%) та інтервальна оцінка з визначенням вірогідного інтервалу (ВІ)

	Група				р
	Контроль	1-а	2-а	3-я	
МН+	0,0%	48,3%	77,1%	58,1%	<0,001
ВІ на рівні значущості $p=0,05$, %	$0,0 \leq D \leq 6,4$	$29,8 \leq D \leq 67,0$	$61,4 \leq D \leq 89,7$	$39,8 \leq D \leq 75,2$	

Примітка: визначення вірогідного інтервалу проведено методом кутового перетворення Фішера.

Однак, як показали результати проведення множинних порівнянь за процедурою МЛГ [18] (мал. 3.2), достеменною різниці між частотою макулярного набряку по групах пацієнтів з ДР виявлено не було ($p>0,2$).



Мал. 3.2. Розподіл за наявністю МН (кількість МН+ у групах), %.

Множинні порівняння виконано за процедурою МЛГ [18]:

контроль vs 1-а група: Chi-square=22,24; $p<0,001$;

контроль vs 2-а група: Chi-square=54,14; $p<0,001$;

контроль vs 3-я група: Chi-square=30,93; $p<0,001$;

групи 1-а vs 2-а: Chi-square=4,63; $p=0,201$;

групи 1-а vs 3-я: Chi-square=0,25; $p=0,969$;

групи 2-а vs 3-я: Chi-square=1,96; $p=0,581$.

Таким чином, порівняння клініко-офтальмологічних показників у групах пацієнтів показало, що за віком наймолодшими були пацієнти з ПДР (на 6,2-6,4 років; $p=0,002$), які до того ж мали більшу тривалість діабету у порівнянні з пацієнтами, що мали НПДР (на 5-7 років; $p<0,001$). Частота макулярного набряку серед пацієнтів з ДР складала 62,1%. Достеменною різниці між частотою макулярного набряку по групах пацієнтів з ДР виявлено не було ($p>0,2$).

3.2 Зв'язок клініко-офтальмологічних показників із ризиком макулярного набряку

Для виявлення зв'язку досліджених факторних ознак із ризиком виникнення ДМН було використано метод побудови та аналізу однофакторних та багатфакторних моделей логістичної регресії [18].

Всього в даному дослідженні у 59 пацієнтів спостерігалася ДМН (результуюча змінна $Y=1$), у 36 пацієнтів ДМН не було (результуюча змінна $Y=0$). В якості факторів ризику аналіз проводився для 7 ознак: вік, стать, тривалість діабету, вміст у крові глюкози та глікованого гемоглобіну ($HbA1c$), корегована гострота зору (МГЗК) та ЦТС [64].

Побудова однофакторних моделей регресії (табл. 3.4) виявила зниження ($p<0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням МГЗК ($ВШ=0,05$; 95% ВІ 0,01-0,22) на кожен одиницю МГЗК.

Таблиця 3.4

Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику виникнення ДМН

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Стать	жін.	Референтний		
	чол.	$-0,33 \pm 0,45$	0,459	—
Вік		$-0,008 \pm 0,026$	0,753	—
Тривалість діабету		$-0,031 \pm 0,037$	0,392	—
Вміст у крові глюкози		$-0,1 \pm 0,09$	0,191	—
Вміст у крові $HbA1c$		$0,09 \pm 0,16$	0,585	—
МГЗК		$-3,02 \pm 0,76$	$<0,001$	0,05 (0,01 – 0,22)
ЦТС		$0,017 \pm 0,004$	$<0,001$	1,02 (1,01 – 1,03)

Також було встановлено зростання ($p < 0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням ЦТС (ВШ=1,02; 95% ВІ 1,01-1,03) на кожну одиницю зростання ЦТС (мкм).

Для відбору значимих ознак у багатофакторній моделі регресії було використано метод покрокового відкидання/додавання (при критичних порогах $p < 0,1$ для включення ознаки у модель та $p > 0,2$ для виключення з моделі). В результаті відбору (табл. 3.5) було виділено 3 фактори ризику: тривалість діабету, МГЗК і ЦТС. Модель, що була побудована на виділених ознаках адекватна ($\chi^2=45,4$ при 3 ступенях свободи; $p < 0,001$).

Таблиця 3.5

**Коефіцієнти трифакторної моделі логістичної регресійної моделі
прогнозування ризику виникнення ДМН**

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Тривалість діабету	-0,20±0,06	0,001	0,82 (0,72 – 0,92)
МГЗК	-2,4±1,09	0,009	0,06 (0,01 – 0,50)
ЦТС	0,020±0,006	0,001	1,02 (1,01 – 1,03)

Таким чином було виявлено зниження ($p=0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням тривалості діабету (ВШ=0,82; 95% ВІ 0,72-0,92) на кожен рік (при стандартизації за іншими факторами ризику).

Виявлено зниження ($p=0,009$) ризику виникнення ДМН із зростанням МГЗК (ВШ=0,06; 95% ВІ 0,01-0,50) на кожну одиницю зростання МГЗК (при стандартизації за іншими факторами ризику).

Також було виявлено зростання ($p=0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням ЦТС (ВШ=1,02; 95% ВІ 1,01-1,03) на кожну одиницю

зростання (мкм), при стандартизації за іншими факторами ризику.

Отримана трифакторна модель може бути представлена рівнянням:

$$\ln\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = -0.20 * TD - 2.4 * MГЗК + 0.020 * ЦТС - 2.43 \quad (1),$$

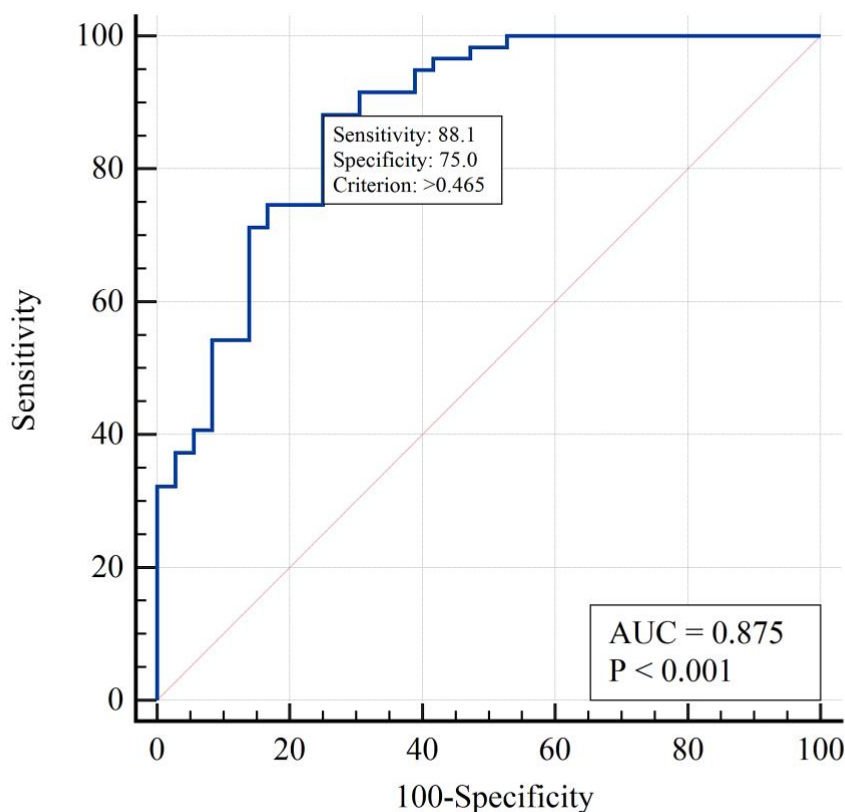
де ТД – тривалість діабету (роки);

МГЗК – максимальна гострота зору з корекцією (Од);

ЦТС – центральна товщина сітківки (мкм) за даними ОКТ.

Можливість побудови такої моделі математично підтвердила достеменний зв'язок виникнення ДМН від зазначених клініко-офтальмологічних показників.

На мал. 3.3 наведено криву операційних характеристик тесту прогнозування ризику ДМН у отриманій трьохфакторній моделі.



Мал. 3.3. ROC-крива прогнозування ризику ДМН у трифакторній

моделі.

Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,88$ (95% ВІ 0,79-0,93), що свідчило про сильний зв'язок ризику ДМН з відібраними ознаками. При виборі оптимального порогу, чутливість моделі становила 88,1% (95% ВІ 77,1%-95,1%), специфічність – 75,0% (95% ВІ 57,8%-87,9%).

Резюме до розділу 3

При порівнянні груп пацієнтів за стадіями ДР було встановлено, що за віком наймолодшими були пацієнти з ПДР (на 6,2-6,4 років; $p=0,002$). При цьому тривалість діабету найдовшою (12 років) була саме у цих пацієнтів ($p<0,001$). Частота ДМН серед пацієнтів з ДР складала 62,1%. Достеменною різниці частоти ДМН у групах пацієнтів виявлено не було ($p>0,2$). Однофакторний регресійний аналіз виявив зниження ($p<0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням МГЗК (ВШ=0,05; 95% ВІ 0,01-0,22) та збільшення ($p<0,001$) ризику при зростанні ЦТС (ВШ=1,02; 95% ВІ 1,01-1,03). Багатофакторний регресійний аналіз відібрав 3 значущих фактори ризику ДМН: тривалість діабету, МГЗК і ЦТС. Модель, що була побудована на виділених ознаках, адекватна ($\chi^2=45,4$; $p<0,001$) при чутливості 88,1% (95% ВІ 77,1%-95,1%) і специфічності 75,0% (95% ВІ 57,8%-87,9%).

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. Чугаєв ДІ. Особливості розвитку діабетичного макулярного набряку і різних стадій діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. *Архів офтальмології України.* – 2022;3(10):42-48.

<https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.3.2022.305> [80].

2. Chuhaiev Dmytro. Diabetic macular edema at different stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Abstract for 2nd International Scientific and Practical Conference «Progressive Science and Achievements», March 16-18, 2023, Doha, Qatar. – P. 255-257 [113].

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ L-, P-, E-СЕЛЕКТИНУ В РОЗВИТКУ ДР ТА ДМН ПРИ ЦД2

За останніми дослідженнями було показано важливу роль селектинів у розвитку діабетичної ретинопатії, які можуть мати діагностичну цінність у ДР та мати важливе значення для визначення прогресування хвороби [101].

Одним з механізмів розвитку ДР є гіпоксія тканини сітківки, яка призводить до активації фактора росту ендотелію судин (VEGF), виникнення патологічного ангіогенезу та гіперпроникності капілярів сітківки з підвищенням внутрішньосудинного тиску і формуванням набряку [104]. Патологічні процеси, що виникають під дією глікемії включають в себе судинні прозапальні фактори [172]. Навіть за умови лікування діабетичної ретинопатії шляхом введення ендовітреально анти-VEGF препаратів, частина очей не піддається адекватному лікуванню із збереженням ДМН [229]. Оцінюючи факт відсутності ефекту від проведеного лікування підтверджує необхідність пошуку нових біомаркерів прогресування хвороби та нових напрямків терапії, особливо важливих на ранніх стадіях захворювання.

Одними з важливіших молекул регуляції міжклітинної адгезії є сімейство селектинів – L-, E- та P-селектини, які утримують лейкоцити на ендотелії судин сітківки [106, 209]. L-селектин являє собою трансмембранний глікопротеїн I типу, який експресується на лейкоцитах і відіграє важливе значення у трансендотеліальній міграції [205]. Молекула E-селектин експресується в ендотеліальних клітинах у відповідь на запальні цитокіни і регулює клітинну адгезію. Підвищення рівню E-селектину відіграє певну роль у розвитку тяжкості ДР, але він не змінює важкість хвороби. Розчинний P-селектин, являється глікопротеїном

цільних гранул тромбоцитів, який експресується на активному ендотелії та тромбоцитах і після стимуляції клітин ендотелію запальними факторами забезпечує рекрутинг нейтрофілів. [170, 179].

Дослідження ролі селектинів, як маркерів розвитку ДР визначило важливість їх дослідження для можливості прогнозування виникнення ускладнень пов'язаних із ЦД у вигляді мікросудинних ускладнень та ДМН.

4.1 Вміст L-селектину у сироватці крові та його зв'язок з клініко-офтальмологічними показниками

Проведене дослідження вмісту L-селектину у сироватці крові показало його достеменно збільшення як у загальній групі пацієнтів, так і при стратифікації їх за стадіями ДР, що відображає табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Вміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів з ДР по групах і групі контролю (нг/мл)

Група	Вміст LS, нг/мл	p*
Контроль	12,5±3,5	<0,001
ДР	31,2±8,6	
1-а	24,7±6,4 ^{2,3}	<0,001
2-а	29,3±5,4 ^{1,3}	
3-я	39,5±6,5 ^{1,2}	

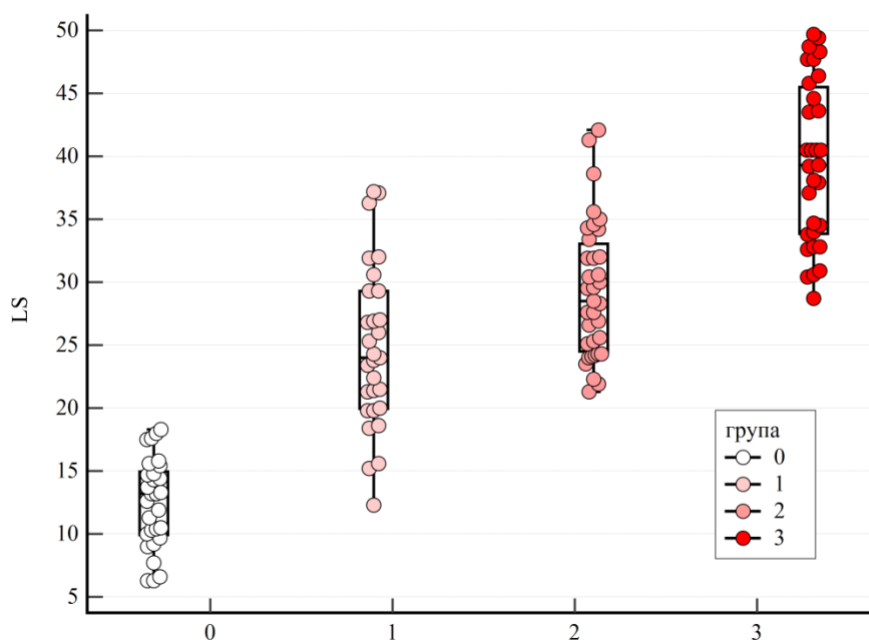
Примітки: ДР – всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу дані представлені у вигляді $M \pm SD$; * – для порівняння використано ANOVA; для постеріорних порівнянь – критерій Шеффе:

¹ – відмінність від групи 1 статистично значима, $p < 0,05$;

² – відмінність від групи 2 статистично значима, $p < 0,05$;

³ – відмінність від групи 3 статистично значима, $p < 0,05$.

Загалом, вміст L-селектину у пацієнтів з ДР та ЦД2 було збільшено у 2,5 разів у порівнянні з контролем ($p < 0,001$). При аналізі по групах було встановлено (мал. 4.1), що вміст L-селектину поступово збільшувався та перевищував контроль у 1-й групі у 2,0 рази, у 2-й – у 2,3 рази і у 3-й – у 3,2 рази ($p < 0,05$ при порівнянні груп між собою).



Мал. 4.1. Розподіл значень вмісту у сироватці крові L-селектину (нг/мл) по групах пацієнтів. Наведено медіанне значення, прямокутниками позначено дані, що попадають у міжквартильний інтервал, вуса – обмежують мінімальне та максимальне значення; відмінність між кожною парою груп статистично значуща ($p < 0,05$ за критерієм Шеффе).

Кореляційний аналіз, що було проведено у групах пацієнтів, показав наявність позитивних зв'язків вмісту L-селектину з показниками вуглеводного обміну (глюкоземією та вмістом глікованого гемоглобіну) та ЦТС у 1-й та 2-й групах (табл. 4.2). Ці результати підтверджували значення збільшення вмісту у крові L-селектину з основними показниками, що відображали тяжкість ДР та ЦД2.

Таблиця 4.2

**Показники рангової кореляції Спірмена вмісту L-селектину
з клінічними показниками**

Вік	Тривалість діабету	Глюкоземія	Вміст HbA1c	МГЗК	ЦТС
1-а група					
-	-	-	0,816	-	0,373
2-а група					
-	-	0,526	0,806	-	0,467
3-я група					
-	-	-	-	-	-

Примітка. Указано тільки значення, що статистично відмінні від 0 при $p < 0,05$.

Як було встановлено вище (див. розділ 3), розвиток ДМН спостерігався у 62,1%, що достеменно не розрізнялося по групах пацієнтів і, відповідно, не залежало від стадії ДР. Вміст L-селектину при розподілі пацієнтів з ДР та ЦД2 за наявністю ДМН також не відрізнявся ($p = 0,248$; табл. 4.3).

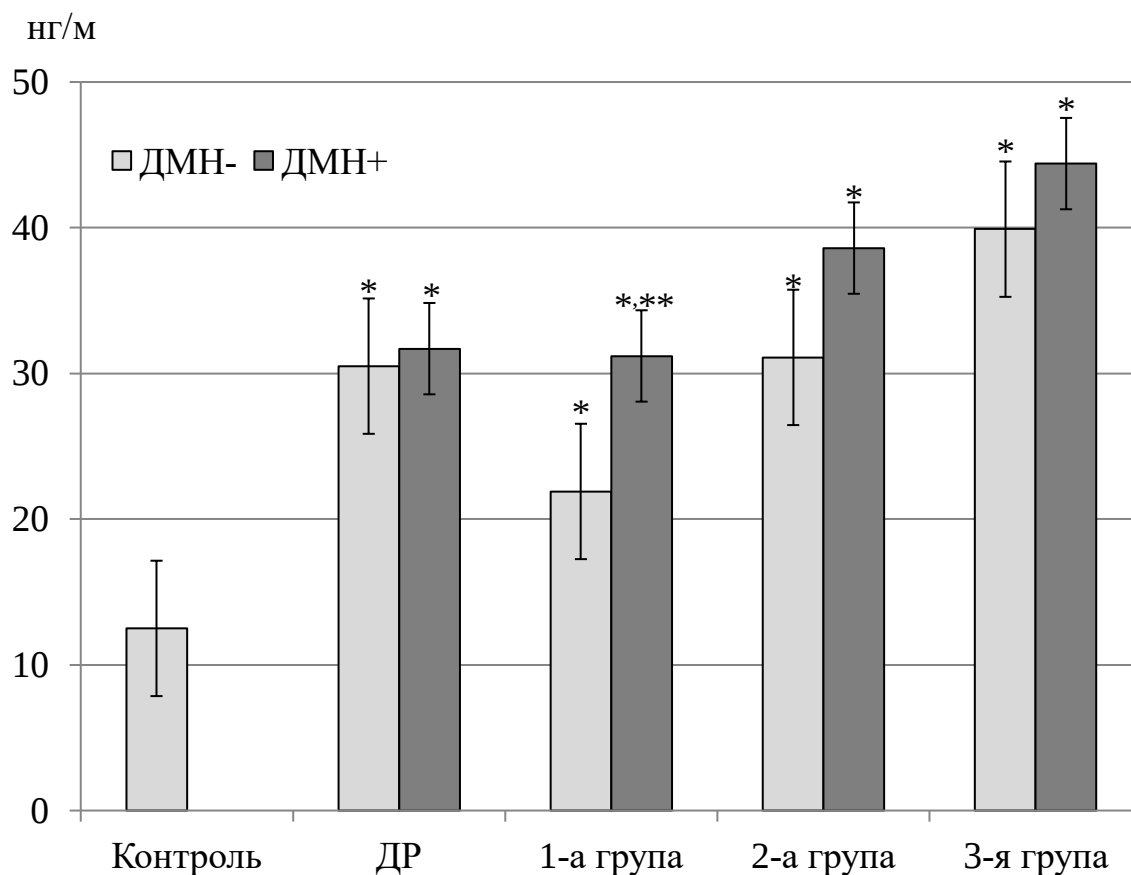
Таблиця 4.3

**Вміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів по групах за
наявністю діабетичного макулярного набряку (нг/мл)**

Група	Вміст L-селектину, нг/мл		p*
	Наявність ДМН		
	ДМН-	ДМН+	
ДР	30,5±10,0	31,7±7,6	0,248
1-а	21,9±5,7	31,2±3,8	0,006
2-а	31,1±5,8	38,6±10,9	0,146
3-я	39,9±6,7	44,4±6,6	0,392

Примітки: ДМН- – макулярного набряку не було, ДМН+ – макулярний набряк наявний; ДР – всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу дані представлені у вигляді $M \pm SD$; * – для порівняння використано критерій Стьюдента.

Натомість при стратифікації по групах така відмінність була встановлена для 1-ї групи пацієнтів, у яких за наявності ДМН вміст L-селектину був вищим, ніж без такого (у 1,4 рази: $p=0,06$). В інших групах ця тенденція також мала місце (мал. 4.2), але розбіжності статистичної значущості не набігали ($p>0,1$).



Мал. 4.2. Вміст L-селектину у сироватці крові (нг/мл) по групах пацієнтів за наявності ДМН. ДМН- – діабетичного макулярного набряку не було, ДМН+ – діабетичний макулярний набряк наявний; ДР – всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; * – $p<0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** – $p<0,05$ при порівнянні ДМН- і ДМН+ у групі.

Отже, можна припустити, що збільшення вмісту L-селектину може мати значення для розвитку ДМН тільки на початковій стадії розвитку ДР.

4.2 Зв'язок L-селектину з розвитком діабетичного макулярного набряку

Отримані результати надали підставу для проведення математичного аналізу зв'язку L-селектину з розвитком ДМН, для чого було використано метод побудови однофакторної моделі логістичної регресії [18].

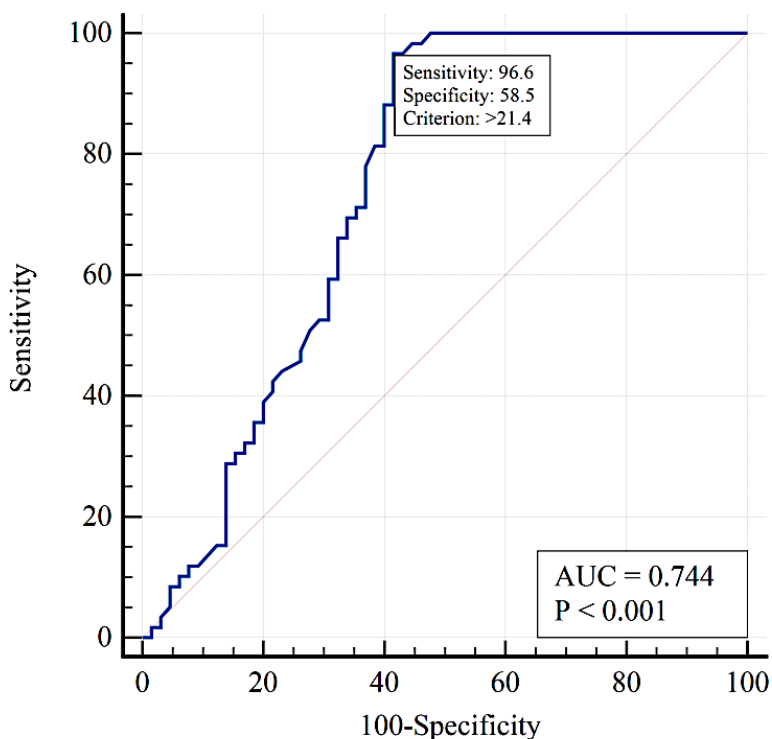
Всього в даному дослідженні у 59 пацієнтів спостерігалася ДМН (результуюча змінна $Y=1$), у 36 пацієнтів ДМН не було (результуюча змінна $Y=0$). В якості фактору ризику аналіз проводився для вмісту L-селектину у крові. Побудова однофакторної моделі регресії (табл. 4.4) виявила зростання ($p<0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину (ВШ=1,09; 95% ВІ 1,05-1,14) на кожну одиницю зростання показника (нг/мл).

Таблиця 4.4

Коефіцієнти однофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику виникнення ДМН за вмістом у крові L-селектину

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
L-селектин	$0,089 \pm 0,020$	$<0,001$	1,09 (1,05 – 1,14)

На малюнку 4.3 наведено криву операційних характеристик тесту прогнозування ризику ДМН за показником L-селектину. Площа під кривою операційних характеристик цього тесту $AUC=0,74$ (95% ВІ 0,73 – 0,84). При виборі оптимального порогу чутливість тесту становить 96,6% (95% ВІ 89,2% – 98,2%), специфічність – 58,5% (95% ВІ 48,2% – 68,9%).



Мал. 4.3. ROC-крива прогнозування ризику ДМН за вмістом у крові L-селектину.

Низька специфічність моделі не дозволяла рекомендувати її для клінічного застосування, але на доказовому рівні підтверджувала значущість приросту вмісту у крові L-селектину для виникнення ДМН. Також було встановлено, що межимим значенням вмісту у сироватці крові L-селектину для прогнозування ДМН було 21,4 нг/мл.

4.3 Вміст Е-селектину у крові та його зв'язок з клініко-офтальмологічними показниками

Оцінка вмісту Е-селектину у сироватці крові показало його достеменно збільшення у пацієнтів, що мали ДР (у 1,6 рази; $p < 0,001$), що зберігалось при стратифікації пацієнтів за стадіями ДР (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

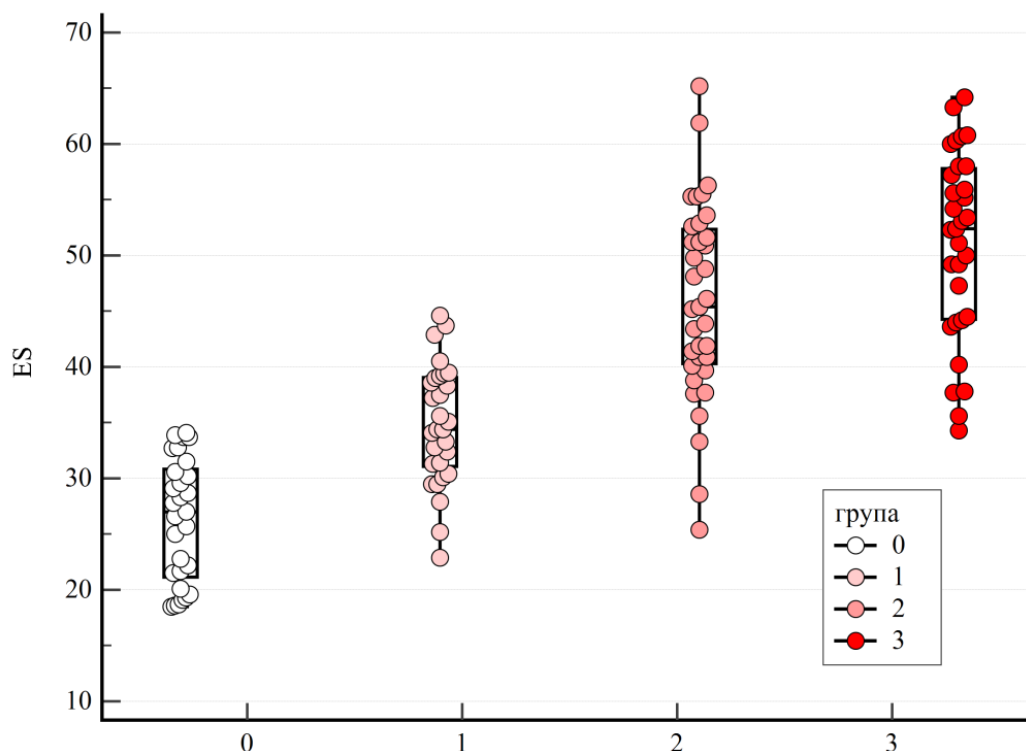
Вміст Е-селектину у сироватці крові пацієнтів по групах (нг/мл)

Група	Вміст Е-селектину, нг/мл	р
Контроль	27 (21,15 – 30,825)	<0,001
ДР	43,6 (37,275 – 52,55)	
1-а	34,9±5,4 ^{2,3}	<0,001
2-а	45,9±8,8 ^{1,3}	
3-я	52,4±8,4 ^{1,2}	

Примітки: ДР – всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу представлено $M \pm SD$, у випадку закону розподілу відмінного від нормального – $Me (Q_I - Q_{III})$; у випадку нормального закону розподілу для порівняння використано ANOVA, для постеріорних порівнянь – критерій Шеффе; у випадку закону розподілу відмінного від нормального використано критерій Крускала-Уолліса для постеріорних порівнянь – критерій Данна:

- ¹ – відмінність від групи 1 статистично значима, $p < 0,05$;
- ² – відмінність від групи 2 статистично значима, $p < 0,05$;
- ³ – відмінність від групи 3 статистично значима, $p < 0,05$.

Порівняльний аналіз по групах показав (мал. 4.4), що вміст Е-селектину мав чітку та статистично значущу тенденцію до прогресивного збільшення з максимумом у 3-й групі ($p < 0,05$ при порівнянні груп з контролем та між собою).



Мал. 4.4. Гістограма розподілу значень вмісту у сироватці Е-селектину по групах пацієнтів. Прямокутниками позначено дані, що попадають у 95% вірогідний інтервал. Відмінність між всіма групами за критерієм Шеффе $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз, який був проведений по групах пацієнтів з різними стадіями ДР, показав наявність позитивних зв'язків вмісту у крові Е-селектину з вмістом у крові глікованого гемоглобіну і ЦТС, а також – негативний зв'язок з гостротою зору (табл. 4.6). Ці результати прямо підтверджували роль збільшення вмісту у крові Е-селектину для розвитку основних патологічних процесів при ЦД2 та ДР, які пов'язані з декомпенсацією вуглеводного обміну, набряком сітківки та погіршенням функції ока.

Таблиця 4.6

**Показники рангової кореляції Спірмена вмісту Е-селектину
з клінічними показниками**

Вік	Тривалість діабету	Глюкоземія	Вміст HbA1c	МГЗК	ЦТС
1-а група					
-	-	-	0,675	-0,451	0,655
2-а група					
-	-	-	0,390	-0,447	-
3-я група					
-	-0,431	-	0,387	-0,386	0,507

Примітка. Указано тільки значення, що статистично відмінні від 0 при $p < 0,05$.

Досить цікавим фактом виявилася від'ємна кореляція вмісту у крові Е-селектину і тривалості діабету ($r = -0,431$) у 3-й групі пацієнтів. Отже, за ПДР при меншій тривалості діабету вміст Е-селектину був вищим, що могло вказувати на значення цього фактору для розвитку ПДР.

Аналіз розподілу пацієнтів за наявністю ДМН встановив, що його розвиток спостерігався у 62,1%, що по групах пацієнтів не розрізнялося і вказувало на відсутність прямої залежності розвитку ДМН від стадії ДР.

Вміст у крові Е-селектину у пацієнтів з ДР та ЦД2 був у 1,3 рази вищим за наявністю ДМН ($p < 0,001$), ніж без такого (табл. 4.7).

Ця тенденція зберігалася й при розподілі пацієнтів за стадіями ДР – у всіх групах за наявністю ДМН вміст Е-селектину був значно вищим (у 1,2-1,3 рази; $p < 0,01$) з максимальною різницею у 3-й групі (мал. 4.5).

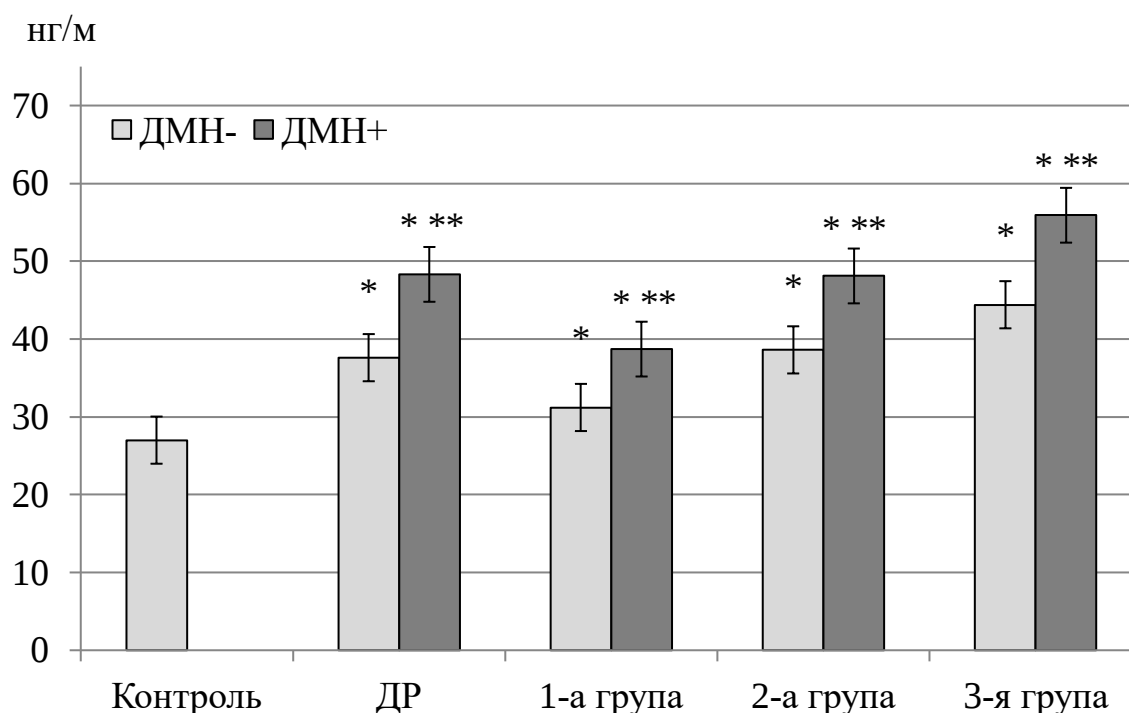
Таким чином, вміст у крові Е-селектину був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР (у 1,2-1,3 рази; $p < 0,01$) з максимумом у 3-й групі (ПДР), що прямо корелювало з показниками, які відображали глікемічний контроль, набряк сітківки та погіршення гостроти зору.

Таблиця 4.7

Вміст Е-селектину у сироватці крові пацієнтів по групах за наявністю діабетичного макулярного набряку (нг/мл)

Група	Вміст Е-селектину, нг/мл		p*
	Наявність ДМН		
	ДМН-	ДМН+	
ДР	37,6±8,9	48,3±8,7	<0,001
1-а	31,2±3,8	38,7±3,9	<0,001
2-а	38,6±10,9	48,1±7,0	0,003
3-я	44,4±6,6	55,9±5,8	<0,001

Примітки: МН- – макулярного набряку не було, МН+ – макулярний набряк наявний; ДР – всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу дані представлені у вигляді $M \pm SD$; * – для порівняння використано критерій Шеффе.



Мал. 4.5. Вміст Е-селектину у сироватці крові (нг/мл) по групах пацієнтів за наявністю ДМН. ДМН- – діабетичного макулярного набряку не було, ДМН+ – діабетичний макулярний набряк наявний; ДР – всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; * – $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** – $p < 0,05$ при порівнянні ДМН- і ДМН+ у групі.

При розподілі пацієнтів за наявністю ДМН, вміст Е-селектину виявився вищим у пацієнтів з ДМН, ніж без такого у всіх групах спостереження.

4.4 Зв'язок Е-селектину з розвитком діабетичного макулярного набряку

Отримані результати дослідження дозволили вважати вміст у крові Е-селектину незалежним біомаркером розвитку ДМН, для підтвердження чого був застосований математичний аналіз їх зв'язку із застосуванням однофакторного регресійного аналізу. Для побудови моделі однофакторної логістичної регресії були використані дані 59 пацієнтів з ДМН (результуюча змінна $Y=1$) і дані 36 пацієнтів, у яких ДМН не було (результуюча змінна $Y=0$). В якості фактору ризику аналіз проводився для вмісту Е-селектину у крові.

Побудова однофакторної моделі регресії (табл. 4.8) виявила зростання ($p<0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту Е-селектину (ВШ=1,19; 95% ВІ 1,12-1,26 на кожен одиницю зростання показника; нг/мл).

Таблиця 4.8

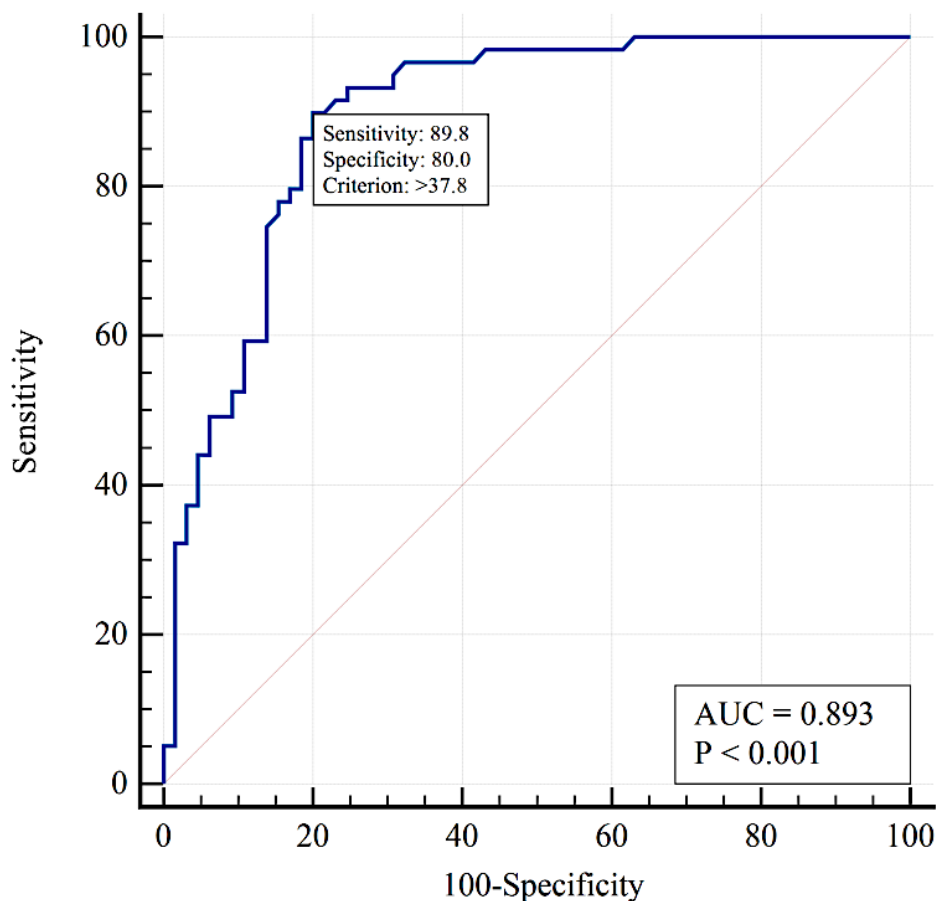
Коефіцієнти однофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику виникнення ДМН за вмістом у крові Е-селектину

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Е-селектин	$0,17 \pm 0,03$	$<0,001$	1,19 (1,12 – 1,26)

На мал. 4.6 наведено криву операційних характеристик тесту

прогнозування ризику ДМН за показником Е-селектину.

Площа під кривою операційних характеристик цього тесту $AUC=0,89$ (95% ВІ 0,83 – 0,94).



Мал. 4.6. ROC-крива прогнозування ризику ДМН за показником Е-селектину.

При виборі оптимального порогу чутливість тесту становить 89,8% (95% ВІ 79,2% – 96,2%), специфічність – 80,0% (95% ВІ 68,2% – 88,9%). Межовим значенням вмісту у сироватці крові Е-селектину для прогнозування ДМН є 37,8 нг/мл.

4.5 Вміст Р-селектину у крові та його зв'язок з клініко-офтальмологічними показниками

Вміст Р-селектину у крові пацієнтів з ЦД2 та ДР та був статистично значуще збільшеним у 1,3 рази при порівнянні з контрольною групою (табл. 4.9). При розподілі пацієнтів за групами ця різниця зберігалася тільки для 3-ї групи, де вміст Р-селектину перевищував контрольний у 2,3 рази ($p < 0,001$).

Таблиця 4.9

Вміст Р-селектину у сироватці крові пацієнтів по групам (нг/мл)

Група	Вміст Р-селектину, нг/мл	p
Контроль	58,5 (53,825 – 65,05)	<0,001
ДР	77,8 (67,2 – 118,275)	
1-а	68,5±9,7 ³	<0,001
2-а	72,3±7,6 ³	
3-я	134,9±17 ^{1,2}	

Примітки: ДР – всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу представлено $M \pm SD$, у випадку закону розподілу відмінного від нормального – $Me (Q_1 - Q_3)$; у випадку нормального закону розподілу для порівняння використано ANOVA, для постеріорних порівнянь – критерій Шеффе; у випадку закону розподілу відмінного від нормального використано критерій Крускала-Уолліса для постеріорних порівнянь – критерій Данна:

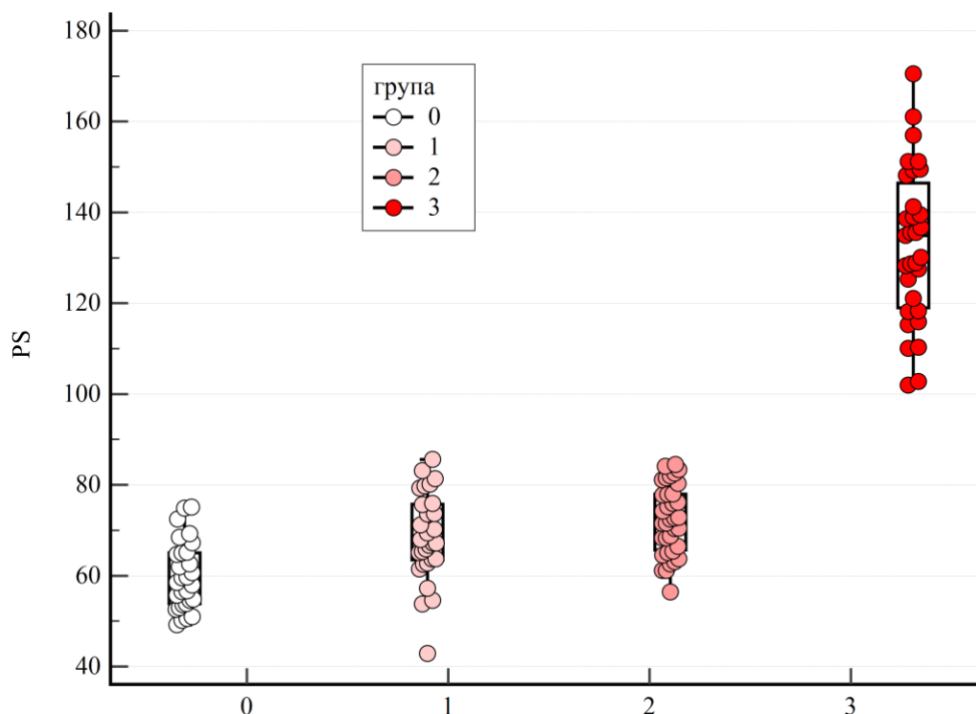
¹ – відмінність від групи 1 статистично значима, $p < 0,05$;

² – відмінність від групи 2 статистично значима, $p < 0,05$;

³ – відмінність від групи 3 статистично значима, $p < 0,05$.

При цьому вміст Р-селектину у 1-й і 2-й групі був дещо збільшеними у порівнянні з контролем, але ця різниця не набувала статистичної

значущості (мал. 4.7). Також не було достеменної різниці між показниками у 1-й та 2-й групах.



Мал. 4.7. Гістограма розподілу значень вмісту у сироватці Р-селектину по групах пацієнтів. Прямокутниками позначено дані, що попадають у 95% вірогідний інтервал. Відмінність за критерієм Шеффе між контрольною, 1-ю і 2-ю групами $p > 0,05$; відмінність між 3-ю групою і усіма іншими $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз у групах пацієнтів показав позитивний зв'язок вмісту у крові Р-селектину (табл. 4.10) з вмістом у крові глікованого гемоглобіну (у всіх групах) і з ЦТС (у 2-й та 3-й групах), а також – негативний зв'язок з гостротою зору (у 1-й групі). Такі результати доводили зв'язок збільшення вмісту у крові Р-селектину з розвитком основних патологічних процесів при ДР та ЦД2, які обумовлюють порушення вуглеводного обміну і набряк сітківки.

Таблиця 4.10

**Показники рангової кореляції Спірмена вмісту Р-селектину
з клінічними показниками**

Вік	Тривалість діабету	Глюкоземія	Вміст HbA1c	МГЗК	ЦТС
1-а група					
-	-	-	0,633	-0,494	-
2-а група					
-	-	0,471	0,747	-	0,444
3-я група					
-			0,502	-	0,506

Примітка. Указано тільки значення, що статистично відмінні від 0 при $p < 0,05$.

Цікавою здається наявність кореляції вмісту Р-селектину з ЦТС у 2-й і 3-й групі, що може свідчити на користь його патологічного впливу за умов вираженого пошкодження сітківки (помірна та тяжка НПДР та ПДР).

Аналіз розподілу пацієнтів за наявністю ДМН встановив, що його розвиток спостерігався у 62,1%, що статистично по групах пацієнтів не розрізнялося і вказувало на відсутність прямої залежності розвитку ДМН від стадії ДР. Вміст у крові Р-селектину при розподілі пацієнтів з ДР та ЦД2 за наявністю ДМН (табл. 4.11) не відрізнявся ($p = 0,232$). Також не було різниці і при порівнянні 1-ї і 2-ї груп (мал. 4.8). Натомість у 3-й групі вміст Р-селектину за наявності ДМН був у 1,2 рази вище, ніж без такого ($p < 0,001$).

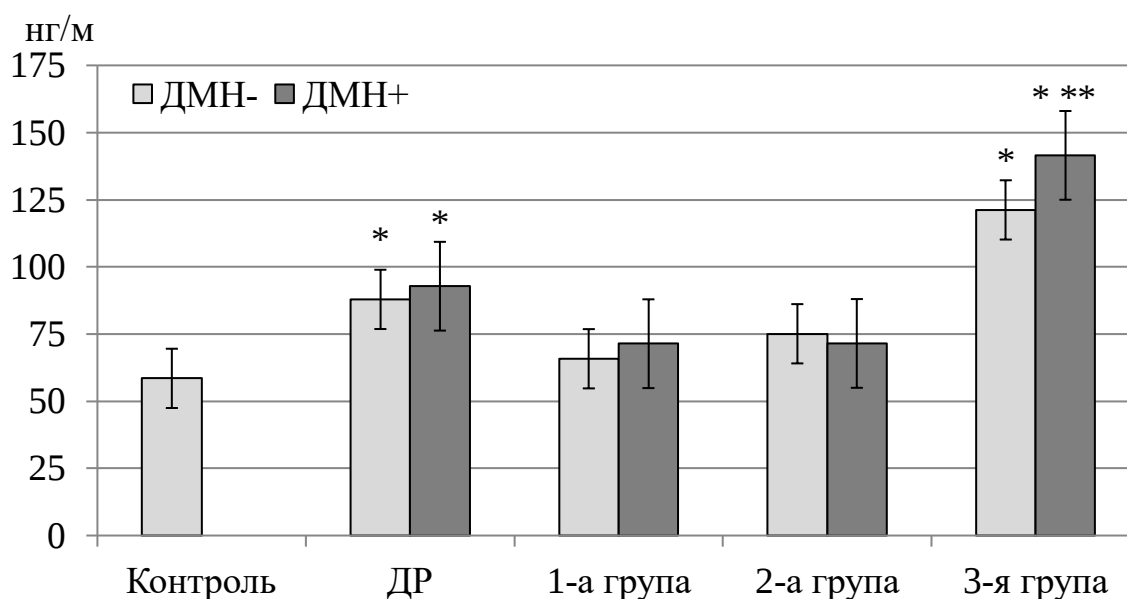
Таким чином, проведене дослідження показало, що вміст у крові Р-селектину у пацієнтів з ДР та ЦД2 був достеменно збільшеним у порівнянні з контролем, що при стратифікації за стадіями зберігалось тільки для 3-ї групи (ПДР).

Таблиця 4.11

Вміст Р-селектину у сироватці крові пацієнтів по групах за наявністю діабетичного макулярного набряку (нг/мл)

Група	Вміст Р-селектину, нг/мл		p*
	Наявність ДМН		
	ДМН-	ДМН+	
ДР	87,9±27,7	92,8±34,0	0,232
1-а	65,8±10,0	71,4±8,7	0,062
2-а	75,1±7,6	71,5±7,6	0,122
3-я	121,2±13,1	141,5±14,3	<0,001

Примітки: МН- – макулярного набряку не було, МН+ – макулярний набряк наявний; ДР – всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу дані представлені у вигляді $M \pm SD$; * – для порівняння використано критерій Шеффе.



Мал. 4.8. Вміст Р-селектину у сироватці крові (нг/мл) по групах пацієнтів за наявністю ДМН. ДМН- – діабетичного макулярного набряку не було, ДМН+ – діабетичний макулярний набряк наявний; ДР – всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; * – $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** – $p < 0,05$ при порівнянні ДМН- і ДМН+ у групі.

Збільшення вмісту Р-селектину прямо корелювало з показниками компенсації вуглеводного обміну та набряку сітківки (рівень глікованого гемоглобіну та ЦТС). У 1-й і 2-й групах (НПДР) вміст Р-селектину за наявності або відсутності ДМН не відрізнявся. У 3-й групі (ПДР) вміст Р-селектину за наявності ДМН був вищим, ніж без такого (у 1,2 рази; $p < 0,001$).

4.6 Зв'язок Р-селектину з розвитком діабетичного макулярного набряку

Отримані результати, в цілому, дозволили припустити наявність зв'язку збільшення вмісту Р-селектину у крові з розвитком ДМН. Для перевірки цього припущення був застосований однофакторний регресійний аналіз. Для побудови моделі однофакторної логістичної регресії були використані дані 59 пацієнтів з ДМН (результуюча змінна $Y=1$) і дані 36 пацієнтів, у яких ДМН не було (результуюча змінна $Y=0$). В якості фактору ризику аналіз проводився для вмісту Р-селектину у крові.

Побудова однофакторної моделі регресії (табл. 4.12) виявила зростання ($p < 0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту Р-селектину ($ВШ=1,02$; 95% ВІ 1,01-1,03 на кожен одиницю зростання показника; нг/мл). Можливість побудови моделі однозначно підтверджувала зв'язок збільшення вмісту Р-селектину з розвитком ДМН.

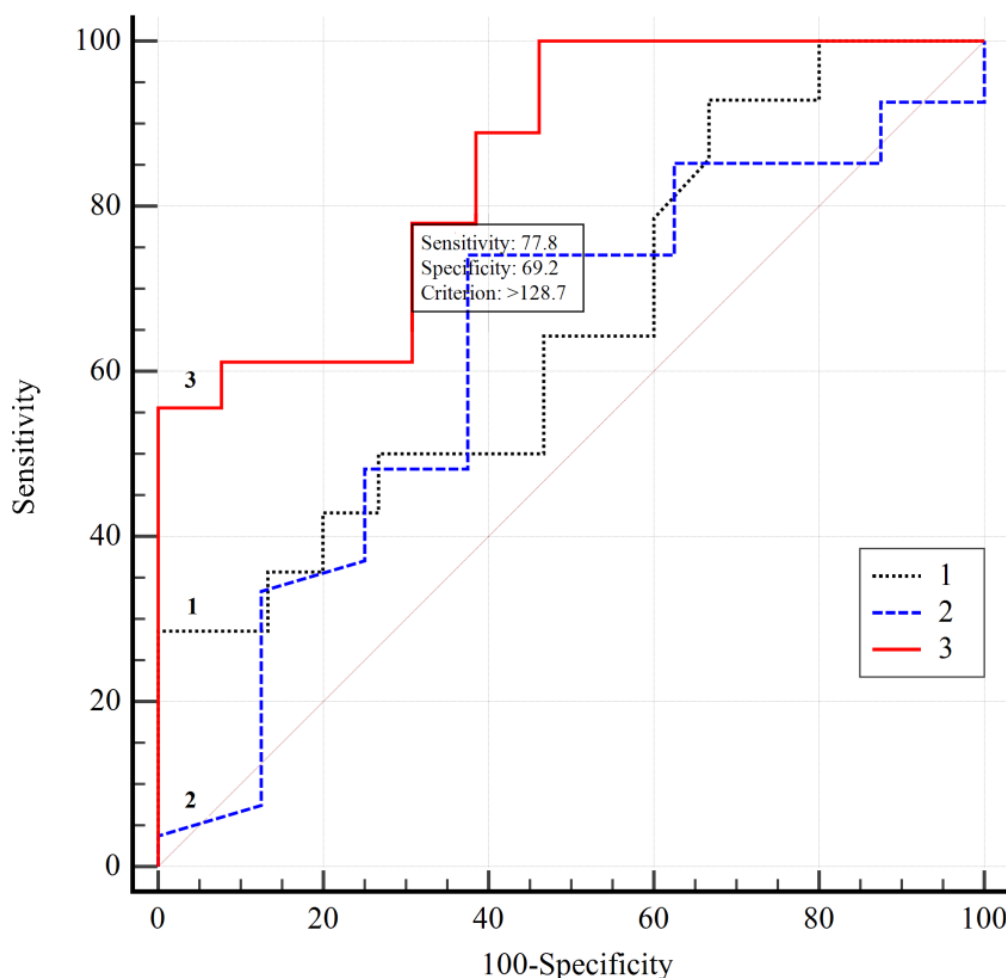
Площа під кривою операційних характеристик статистично значуще відрізнялася від 0 тільки для пацієнтів 3-ї групи: $AUC=0,85$ (95% ВІ 0,68-0,95).

Таблиця 4.12

Коефіцієнти однофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику виникнення ДМН за вмістом у крові Р-селектину

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Р-селектин	$0,020 \pm 0,03$	0,003	1,02 (1,01 – 1,03)

На малюнку 4.9 наведено криві операційних характеристик тесту прогнозування ризику ДМН за показником Р-селектину у групах пацієнтів з ДР та ЦД2.



Мал. 4.9. ROC-криві прогнозування ризику ДМН за показником Р-селектину по групах пацієнтів: 1 – для 1-ї групи; 2 – для 2-ї групи; 3 – для 3-ї групи.

При виборі порогу прийняття рішення для пацієнтів цієї групи вміст Р-селектину мав дорівнювати або перевищувати 128,7 нг/мл; чутливість тесту становила 77,8% (95% ВІ 52,4% – 93,6%), специфічність – 69,2% (95% ВІ 38,6% – 90,95%).

Резюме до розділу 4

В результаті проведених нами досліджень, було встановлено, що вміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів з ДР та ЦД2 був достеменно збільшеним у всіх групах у порівнянні з контролем: у 1-й групі у 2,0 рази, у 2-й – у 2,3 рази і у 3-й – у 3,2 рази ($p < 0,05$ при порівнянні груп між собою та з контролем). Вміст L-селектину корелював з показниками, що відображали тяжкість порушення вуглеводного обміну (вмістом глюкози та глікованого гемоглобіну) та показниками, які підтверджували наявність ДМН. Вміст L-селектину при розподілі за наявністю ДМН був вищим тільки при помірній НПДР і не відрізнявся при інших стадіях ДР. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту L-селектину з розвитком ДМН було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину (ВШ=1,09; 95% ВІ 1,05-1,14 на кожен одиницю зростання, нг/мл).

Вміст у крові E-селектину при ЦД2 та ДР був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР (у 1,2-1,3 рази; $p < 0,01$) з максимумом при ПДР, що прямо корелювало з показниками, які відображали глікемічний контроль, набряк сітківки та погіршення гостроти зору. Вміст E-селектину при розподілі пацієнтів за наявністю ДМН був вищим, ніж без такого (у 1,3 рази; $p < 0,001$), що зберігалось для всіх стадій ДР. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту E-селектину з розвитком ДМН та можливість його використання у якості біомаркера ДМН, було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту E-селектину (ВШ=1,19; 95% ВІ 1,12-1,26). При критичному рівні E-селектину 37,8 нг/мл модель мала задовільні критерії ефективності – AUC=0,89 (95% ВІ 0,83-0,94) з чутливістю 89,8% і специфічністю 80,0%.

Було встановлено, що вміст у крові P-селектину при ДР та ЦД2 був достеменно збільшеним у порівнянні з контролем (у 1,3 рази; $p < 0,001$), при

стратифікації за стадіями зберігалось тільки для ПДР. Збільшення вмісту Р-селектину прямо корелювало з рівнем глікованого гемоглобіну та ЦТС. Тільки у пацієнтів з ПДР вміст Р-селектину за наявності ДМН був вищим, ніж без такого (у 1,2 рази; $p < 0,001$). При НПДР вміст Р-селектину за наявності або відсутності ДМН не відрізнявся. Зв'язок збільшення вмісту Р-селектину з розвитком ДМН було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту Р-селектину (ВШ=1,02; 95% ВІ 1,01-1,03). ROC-аналіз показав, що ця модель мала задовільні критерії ефективності тільки при ПДР (AUC=0,85; 95% ВІ 0,68-0,95), що дозволило розрахувати межовий рівень прогнозу ПДР, який дорівнював 128,7 нг/мл (чутливість тесту 77,8% і специфічністю 69,2%).

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. Риков СО, Чугаєв ДІ. Діабетичний макулярний набряк при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2-го типу і вміст у крові L-селектину. Архів офтальмології України. 2023;1(11):18-23. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.1.2023.313> [67].
2. Риков СО, Чугаєв ДІ. Зв'язок розвитку макулярного набряку при діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2-го типу з вмістом у крові Р-селектину. Архів офтальмології України. 2023;2(11):39-44. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.327> [68].
3. Чугаєв ДІ. Роль Е-селектину в розвитку макулярного набряку при діабетичній ретинопатії за цукрового діабету 2 типу. Медична наука України. 2023;3(19):55-64. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2023.08> [81].
4. Чугаєв ДІ. Зв'язок L-селектину крові з розвитком діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. В кн.: Abstract for VIII International Science Conference «Theoretical and practical methods of science development», February 27 – March 01, 2023, Milan, Italy.– P. 130-132 [79].

РОЗДІЛ 5

ВМІСТ СЕЛЕКТИНІВ У КРОВІ, ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ТА ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

Найпоширенішим ускладненням з боку органу зору у хворих на ЦД2 є діабетична ретинопатія. Схильність розвитку корелює прямо пропорційно до віку пацієнта, тривалості діабету та незадовільного контролю глікемії, що є передумовою для запуску всіх патогенетичних ланок запалення з розвитком патологічних процесів всередині ока, що в подальшому може призвести до слабкозорості або сліпоти[10, 29]. Патогенез хвороби досить складний та потребує подальшого вивчення для розуміння правильності діагностики та його прогнозування [9]

Вивчення прозапальних факторів сьогодні є однією з головних проблем розвитку ДР при наявності у пацієнтів ЦД та супутніх патологій, що можуть стимулювати прогресування захворювання. До основних біомолекул, що активно вивчаються, належать молекули клітинної адгезії, такі як L-, P-, E-селектин [43]

Діабетичний макулярний набряк являється однією з головних причин зниження гостроти зору та сліпоти у пацієнтів із цукровим діабетом, патогенез якого до кінця не в'яснено. Визначено, що у патогенезі даного ускладнення беруть участь фактори запалення, які провокують збільшення просочування рідини із ретинальних судин [59, 76, 110]

Макулярний набряк виникає незалежно від важкості ДР, хоча і залежить від таких факторів як стаж ЦД та рівень глікемії, які впливають на мікросудинні ураження з виникненням гіпоксії внаслідок обструкції капілярів та ішемії сітківки вподальшому [266]. Відбувається продукція прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни через накопичення вільних

радикалів і продуктів глікозування, що порушує гемато-енцефалічний бар'єр з руйнуванням з'єднань між ендотеліальними клітинами та втратою перицитів [115, 138, 204].

5.1 Групова динаміка вмісту селектинів у крові та вплив на розвиток діабетичної ретинопатії

Як було показано вище, пацієнти з ДР (n=95) мали гіперглікемію, збільшений вміст у крові глікованого гемоглобіну, гіршу гостроту зору та більшу ЦТС у порівнянні з контролем ($p<0,001$ за всіма показниками). Це підтверджувало наявність тривалих порушень вуглеводного обміну, збільшення неферментного глікування білків та специфічного діабетогенного пошкодження сітківки.

Вміст L-селектину у пацієнтів з ДР по групах (табл. 5.1) був достеменно збільшеним у порівнянні з контролем: у 1-й групі у 2,0 рази, у 2-й – у 2,3 рази і у 3-й – у 3,2 рази ($p<0,05$ у всіх випадках). При стратифікації по групах за наявністю ДМН була встановлена достеменно різниця тільки у 1-й групі пацієнтів, у яких за наявністю ДМН вміст L-селектину був вищим, ніж без такого (у 1,4 рази: $p=0,006$). В інших групах ця тенденція також мала місце, але розбіжності статистичної значущості не виявлено ($p>0,1$). Отже, можна було припустити, що збільшення вмісту L-селектину могло мати значення для розвитку ДМН тільки на початкових стадіях розвитку ДР.

Вміст E-селектину (табл. 5.1) мав чітку та статистично значущу тенденцію до прогресивного збільшення з максимумом у 3-й групі ($p<0,05$ при порівнянні груп з контролем та між собою). У всіх групах за наявністю ДМН вміст E-селектину був значно вищим, ніж без такого (у 1,2-1,3 рази; $p<0,01$).

Таблиця 5.1

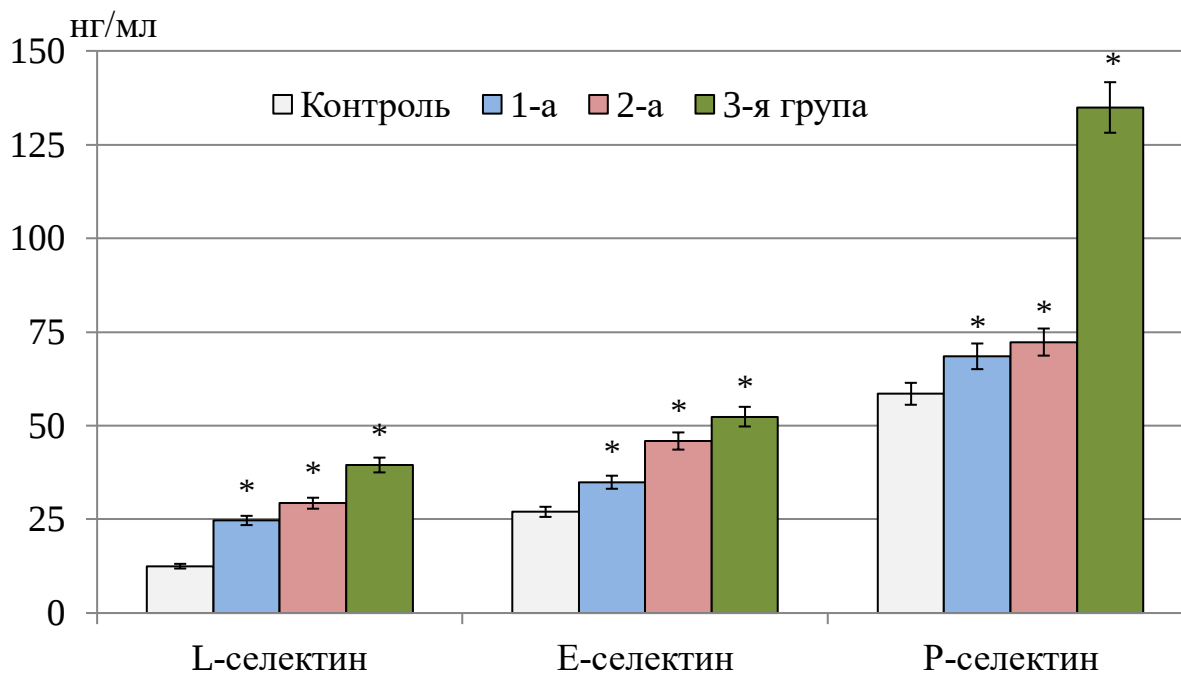
**Вміст селектинів по групах та за наявністю діабетичного набряку
макули (ДМН) (M±SD)**

Маркер	Наявніс ть ДМН	Групи спостереження, нг/мл			
		Контрол ь	1-а	2-а	3-я
L- селектин	Разом	12,5±3,5	24,7±6,4*	29,3±5,4*	39,5±6,5*
	ДМН-	-	21,9±5,7	31,1±5,8	39,9±6,7
	ДМН+		31,2±3,8	38,6±10,9	44,4±6,6
pДМН- vs ДМН+		-	0,006	0,146	0,392
E- селектин	Разом	26,3±5,5	34,9±5,4*	45,9±8,8*	52,4±8,4*
	ДМН-	-	31,2±3,8	38,6±10,9	44,4±6,6
	ДМН+		38,7±3,9	48,1±7,0	55,9±5,8
pДМН- vs ДМН+		-	<0,001	0,003	<0,001
P- селектин	Разом	59,9±7,5	68,5±9,7*	72,3±7,6*	134,9±17, 0*
	ДМН-	-	65,8±10,0	75,1±7,6	121,2±13, 1
	ДМН+		71,4±8,7	71,5±7,6	141,5±14, 3
pДМН- vs ДМН+		-	0,062	0,122	<0,001

Примітки: ДМН- – набряку макули не було, ДМН+ – набряк макули наявний; * – $p < 0,05$ при порівнянні груп пацієнтів з контролем, для порівняння використано ANOVA; pДМН- vs ДМН+ – внутрішньогрупове порівняння за наявністю/відсутністю ДМН, використано критерій Шеффе.

Вміст Р-селектину (див. табл. 5.1) був статистично значуще збільшеним при порівнянні з контролем у всіх групах, з максимумом приросту у 3-ї групи, де він перевищував контрольний у 2,3 рази ($p < 0,001$). При розподілі пацієнтів 1-ї і 2-ї груп за наявністю/відсутністю ДМН вміст Р-селектину не відрізнявся ($p > 0,05$). Натомість у 3-й групі за наявності ДМН він був у 1,2 рази вище, ніж без такого ($p < 0,001$).

Таким чином, встановлена достеменна тенденція до прогресивного збільшення вмісту у крові селектинів при прогресуванні ДР. Також їх вміст, в цілому, був більшим за наявності ДМН, хоча і мав певні особливості. Так, вміст L-селектину був статистично вищим при легкій НПДР, вміст Р-селектину – при ПДР, тоді як вміст Е-селектину – при всіх стадіях ДР (мал.5.1).



Мал. 5.1. Вміст селектинів (нг/мл) у крові по групах пацієнтів; * – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем.

Для виявлення зв'язку факторних ознак із ступенем ДР було використано метод побудови та аналізу багатофакторних моделей лінійної регресії. В якості результуючої ознаки прогнозувалася стадія ДР, в якості факторів ризику аналіз проводився для 9 ознак: вік, тривалість діабету, вміст глюкози та глікованого гемоглобіну (HbA1c), гостроти зору, ЦТС та вмісту у крові L-селектину, Е-селектину і Р-селектину.

Для відбору значимих ознак використано метод покрокового

відкидання/додавання (при критичних порогах $p < 0,1$ для включення ознаки у модель та $p > 0,2$ для виключення із моделі). В результаті відбору було виділено 5 факторів ризику: тривалість діабету, HbA1c, L-селектин, E-селектин і P-селектин.

Модель, що була побудована на виділених ознаках адекватна, скорегований коефіцієнт детермінації моделі $R^2_{\text{adjust}} = 0,84$ (значення критерію Фішера $F = 97,9$, відмінне від 1 при $p < 0,001$), що свідчило про дуже сильний зв'язок обраних факторів зі стадією ДР.

В табл. 5.2 наведено коефіцієнти моделі, що була отримана. Низьке значення дисперсійно-інфляційного фактору ($VIF < 3$ для всіх коефіцієнтів) свідчило про відсутність взаємозалежності прогностичних факторів (мультиколінеарність) та, відповідно, – про незалежний вклад кожної ознаки у прогнозування стадії ДР. У отриманій моделі тривалість діабету та вміст у крові всіх селектинів мали позитивний характер зв'язку з прогресуванням ДР, тоді як вміст глікованого гемоглобіну – від'ємний.

Таблиця 5.2

**Коефіцієнти багатфакторної моделі логістичної регресії
прогнозування ризику стадії ДР**

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Коефіцієнт частинної кореляції	Дисперсійно-інфляційний фактор (VIF)
Const	0,58	-	-	-
Тривалість діабету	$0,022 \pm 0,006$	0,001	0,354	1,2
HbA1c	$-0,21 \pm 0,03$	$< 0,001$	-0,631	1,3
L-селектин	$0,019 \pm 0,006$	0,003	0,313	2,4
E-селектин	$0,022 \pm 0,004$	$< 0,001$	0,477	1,7
P-селектин	$0,015 \pm 0,002$	$< 0,001$	0,699	2,4

Отриману залежність можна було виразити таким рівнянням:

$$Y = 0,58 + 0,022 \times \text{ТД} - 0,21 \times \text{HbA1c} + 0,019 \times \text{LS} + 0,022 \times \text{ES} + 0,015 \times \text{PS} \quad (7.1),$$

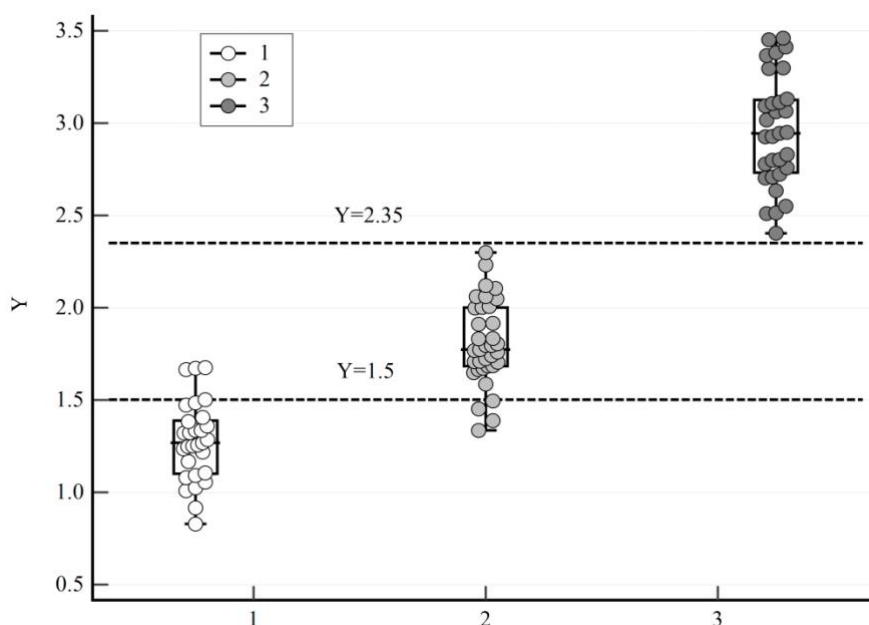
де: Y – індекс тяжкості ДР;

ТД – тривалість діабету, роки;

HbA1c – вміст у крові глікованого гемоглобіну, %;

LS, ES, PS – вміст у крові L-, E- і P-селектину, нг/мл.

Розрахований індекс Y можна було вважати кількісним відображенням ступеню тяжкості ДР. На малюнку 5.2 представлено значення індексу Y , розраховане для кожного пацієнта по групам.

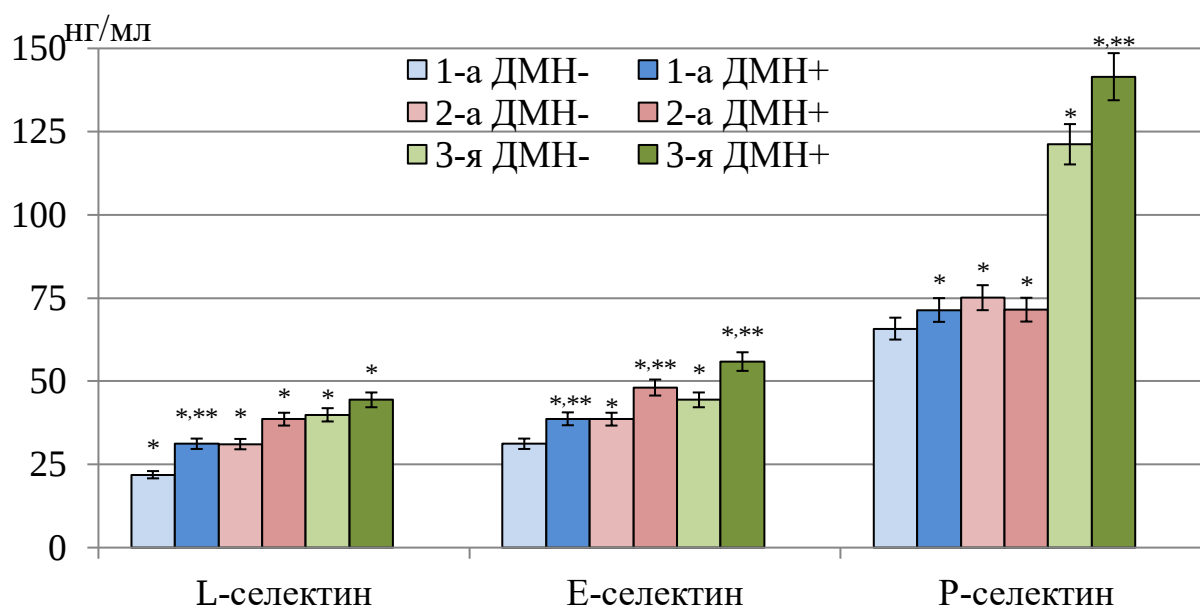


Мал. 5.2. Значення розрахованого індексу Y для кожного пацієнта; 1, 2, 3 – 1-а, 2-а та 3-я групи.

Для оцінки належності пацієнта до тої чи іншої стадії ДР розраховувалося значення Y (формула 7.1): при значенні $Y < 1,5$ прогнозується легка НПДР, при значенні $1,5 \leq Y < 2,35$ – помірна або тяжка НПДР, при значенні $Y \geq 2,35$ – ПДР. При обраних значеннях розрахованого індексу Y точність прогнозування легкої НПДР складає 86,2%, помірної або тяжкої НПДР – 88,6% і ПДР – 100%.

5.2 Зв'язок селектинів з розвитком діабетичного макулярного набряку

Залежність вмісту селектинів від наявності ДМН при різних стадіях ДР була охарактеризовану у попередніх розділах, та для наочності наведена на мал. 5.3.



Мал. 5.3. Вміст селектинів (нг/мл) у крові по групах пацієнтів в залежності від наявності (ДМН+) або відсутності (ДМН-) макулярного набряку; * – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем; * – $p < 0,05$ у порівнянні ДМН+ з ДМН-.

Для виявлення зв'язку факторних ознак із ризиком виникнення ДМН було використано метод побудови та аналізу однофакторних та багатофакторних моделей логістичної регресії. Прогнозувався ризик виникнення ДМН, в якості факторів ризику аналіз проводився для 10 ознак: вік, стать, тривалість діабету, вміст у крові глюкози та глікованого гемоглобіну (HbA1c), гострота зору (МГЗК), ЦТС, вміст у крові L-селектину, Е-селектину і Р-селектину (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії
прогнозування ризику виникнення ДМН**

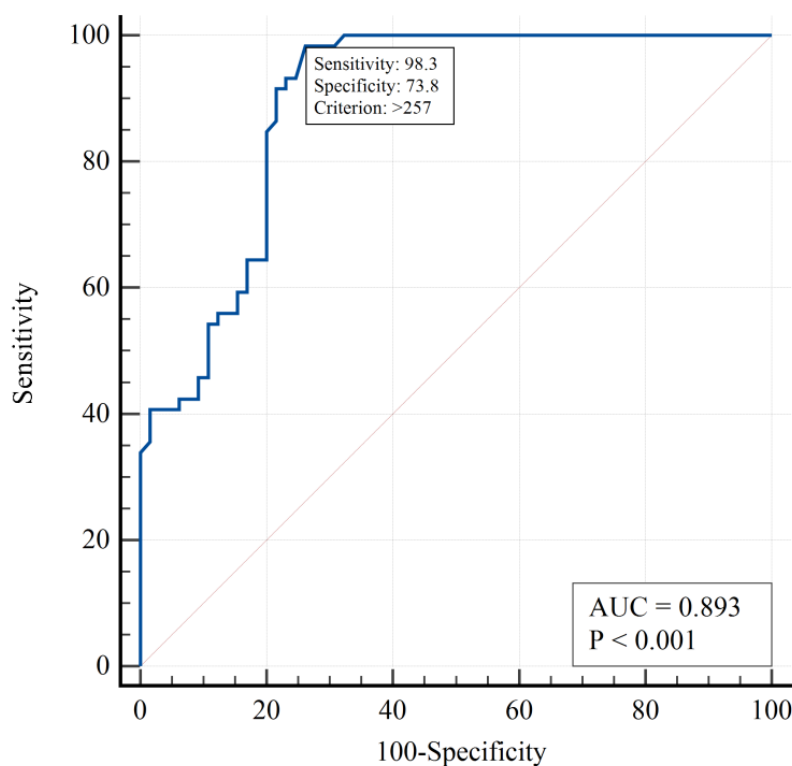
Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)	AUC, (95% ВІ)
Стать	жіна.	Референтний			0,56 (0,46-0,65)
	чоловік.	-0,50±0,38	0,193	—	
Вік		— 0,055±0,023	0,017	0,95 (0,90-0,99)	0,63 (0,54-0,71)
Тривалість діабету		0,04±0,031	0,007	1,09 (1,02-1,15)	0,70 (0,61-0,78)
Глюкоза		— 0,003±0,020	0,881	—	0,66 (0,57-0,75)
HbA1c		0,56±0,14	<0,001	1,75 (1,33-2,31)	0,71 (0,63-0,79)
МГЗК		-3,87±0,69	<0,001	0,02 (0,01-0,08)	0,83 (0,75-0,89)
ЦТС		0,023±0,004	<0,001	1,02 (1,02-1,03)	0,89 (0,82-0,94)
L-селектин		0,089±0,020	<0,001	1,09 (1,05-1,14)	0,74 (0,66-0,82)
E-селектин		0,17±0,03	<0,001	1,19 (1,12-1,26)	0,89 (0,83-0,94)
P-селектин		0,020±0,007	0,003	1,02 (1,01-1,03)	0,70 (0,61-0,78)

Примітки: ВШ – відношення шансів; % ВІ – 95% вірогідний інтервал для ВШ; AUC – площа під кривою операційних характеристик моделі.

Ризик ДМН зростав при збільшенні тривалості діабету, ЦТС та вмісту у крові глікованого гемоглобіну і селектинів. Зворотний зв'язок ризику ДР визначено з віком пацієнта та гостротою зору. Стать та вміст у

крові глюкози значимого впливу на ДМН не мали.

Найбільш тісний зв'язок ризику ДМН за даними ROC-аналізу виявлено з показниками ЦТС ($AUC=0,89$; 95% ВІ 0,82-0,94) та Е-селектину ($AUC=0,89$; 95% ВІ 0,83-0,94). На малюнку 5.4 наведено криву операційних характеристик тесту прогнозування ризику ДМН за показником ЦТС.

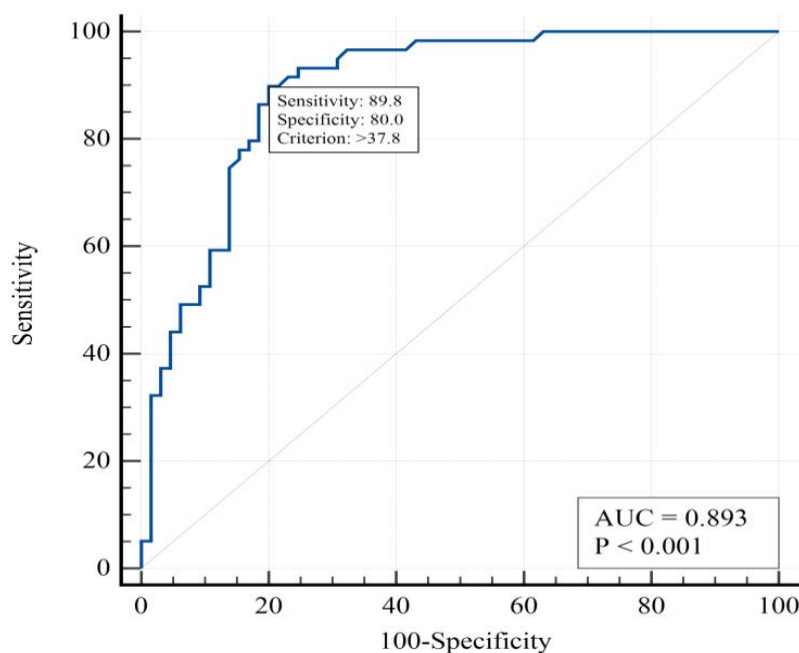


Мал. 5.4. ROC-крива прогнозування ризику ДМН за показником ЦТС.

Площа під кривою операційних характеристик цього тесту $AUC=0,89$ (95% ВІ 0,82-0,94). При виборі оптимального порогу чутливість тесту становила 98,3% (95% ВІ 90,9%-100%), специфічність – 73,9% (95% ВІ 61,5%-84,0%).

На малюнку 5.5 наведено криву операційних характеристик тесту прогнозування ризику ДМН за показником Е-селектину.

Площа під кривою операційних характеристик цього тесту $AUC=0,89$ (95% ВІ 0,83-0,94). При виборі оптимального порогу чутливість тесту становила 89,8% (95% ВІ 79,2%-96,2%), специфічність – 80,0% (95% ВІ 68,2%-88,9%), межовий вміст Е-селектину становив 37,8 нг/мл.



Мал. 5.5. ROC-крива прогнозування ризику ДМН за показником Е-селектину.

Для відбору значимих ознак у багатфакторній моделі було використано метод покрокового відкидання/додавання (при критичних порогах $p < 0,1$ для включення ознаки у модель та $p > 0,2$ для виключення із моделі). В результаті відбору було виділено 4 фактори ризику: тривалість діабету, ЦТС та вміст у крові Е-селектину і Р-селектину. Модель побудована на виділених ознаках адекватна ($\chi^2=108,5$ при 4 ступенях свободи; $p < 0,001$).

В таблиці 5.4 наведено результати багатфакторного аналізу прогнозування ризику виникнення ДМН. Ризик ДМН зростав при збільшенні ЦТС та вмісту у крові Е-селектину. Зворотний зв'язок ризику

ДМН визначено з тривалістю діабету та вмістом у крові Р-селектину.

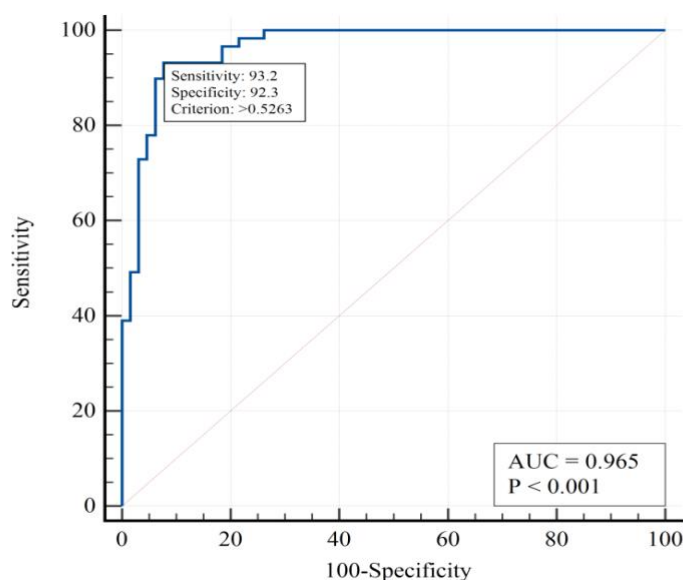
Таблиця 5.4

**Коефіцієнти чотирифакторної моделі логістичної регресії
прогнозування ризику виникнення ДМН**

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Тривалість діабету	$-0,16 \pm 0,07$	0,022	0,85 (0,74 – 0,98)
ЦТС	$0,048 \pm 0,013$	$<0,001$	1,05 (1,02 – 1,08)
Е-селектин	$0,25 \pm 0,06$	$<0,001$	1,29 (1,1 – 1,43)
Р-селектин	$-0,09 \pm 0,024$	$<0,001$	0,91 (0,87 – 0,95)

Примітки: ВШ – відношення шансів; % ВІ – 95% вірогідний інтервал для ВШ.

На малюнку 5.6 наведено криву операційних характеристик тесту прогнозування ризику ДМН у 4-и факторній моделі.



Мал. 5.6. ROC-крива прогнозування ризику ДМН у 4-и факторній моделі.

Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,97$ (95% ВІ 0,92-0,99), що свідчило про дуже сильний зв'язок ризику ДМН з рівнями обраних факторів. При виборі оптимального порогу чутливість моделі становила 93,2% (95% ВІ 83,5%-98,1%), специфічність – 92,3% (95% ВІ 83,0%-97,5%).

Резюме до розділу 5

За аналізом отриманих нами даних встановлена залежність вмісту у крові селектинів і прогресування стадії ДР при ЦД2. За наявності ДМН вміст L-селектину був статистично вищим при легкій НПДР, вміст Р-селектину – при ПДР, тоді як вміст Е-селектину – при всіх стадіях ДР. Побудована регресійна модель прогнозу прогресії ДР, у який тривалість діабету та вміст у крові селектинів мали позитивний вплив. Модель адекватна ($R^2_{\text{adjust}}=0,84$; $F=97,9$; $p<0,001$), що свідчило про дуже сильний зв'язок обраних факторів зі стадією ДР. Розрахований індекс Y можна вважати кількісним відображенням ступеню тяжкості ДР: при значенні $Y<1,5$ прогнозувалася легка НПДР (точність прогнозування 86,2%), при значенні $1,5\leq Y<2,35$ – помірна або тяжка НПДР (точність прогнозування 88,6%), при значенні $Y\geq 2,35$ – ПДР (точність прогнозування 100%). Побудована регресійна модель прогнозу ДМН, у який ризик підвищували збільшення ЦТС та вмісту у крові Е-селектину. Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,97$ (95% ВІ 0,92-0,99), що свідчило про дуже сильний зв'язок ДМН з обраними факторами; чутливість моделі становила 93,2% (95% ВІ 83,5%-98,1%), специфічність – 92,3% (95% ВІ 83,0%-97,5%).

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. Риков С.О., Чугаєв Д.І., Зяблицев С.В. Вміст у крові селектинів як прогностичний фактор діабетичної ретинопатії та діабетичного набряку макули при цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2023;3(512):19-26. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202331926> [64]
2. Риков СО, Чугаєв ДІ. Нові прогностичні чинники діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Зб. праць Наук.-практ. конф. дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнар. участю «Своє дитинство треба бачити'2023», 9-10 червня 2023 р., Київ. – С. 73-74 [69].
3. Риков СО, Чугаєв ДІ. Роль Р-селектину в розвитку діабетичного макулярного набряку. Зб. праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНР'23» за редакцією член-кореспондента НАМН України, професора С. О. Рикова, 10-11 листопада 2023 р., Київ. – С. 79-81 [250].
4. Rykov Sergiy, Chugaev Dmytro. Study of the role of P-selectin in the development of diabetic macular edema. Abstract for 42nd congress of the ESCRS, September 6-10, 2024, Barcelona, Spain. [251]

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Одним з найчастіших мікросудинних ускладнень ЦД є ДР, яка вражає майже третину таких пацієнтів і є основною причиною сліпоти серед дорослого працездатного населення [215, 256]. За період з 2015 по 2019 роки глобальна поширеність ДР у хворих на ЦД становила 27,0%, у тому числі 25,2% – НПДР, 1,4% – ПДР та 4,6% – ДМН. У 2020 році кількість дорослих з ДР у всьому світі оцінювалася в 103,12 мільйона [241]. У 2021 р. глобальна поширеність ДР оцінювалася в 10,5% (536,6 млн. осіб) і, як очікується, збільшиться до 12,2% (783,2 млн. осіб) у 2045 р. [234].

У 2020 році головними глобальними причинами сліпоти серед людей віком 50 років і старше була катаракта (15,2 мільйона випадків), глаукома (3,6 мільйонів), недостатньо скоригована помилка рефракції (2,3 мільйони), вікова макулярна дегенерація (1,8 мільйонів) і діабетична ретинопатія (0,86 мільйонів) [132].

При початковому діагнозі ЦД більше 25% пацієнтів вже мають ранню стадію ДР, а 60% хворих із тривалістю ЦД 2 типу більше 20 років мають ураження очного дна різного ступеня тяжкості [269]. За даними різних авторів при НПДР розвиток ДМН відмічається у 3-38% пацієнтів, при препроліферативній ДР – у 20-63%, а при ПДР – кількість збільшується понад 70% [234]. Разом з цим існує й думка про незалежність розвитку ДМН від ступеню ДР [43, 46]. Необхідно зазначити, що більшість пацієнтів з ДР не мають жодних симптомів доки не розвинеться діабетична макулопатія з можливим розвитком ДМН або проліферативна ДР.

Виходячи з таких міркувань, першочергової задачею роботи стало встановлення зв'язку ДМН і стадії ДР та особливостей розвитку ДМН на різних стадіях ДР. Теоретичним посиленням цієї роботи став ґрунтовний аналіз механізмів розвитку ДМН і, перед усім, – гіпоксії (зниження напруги кисню в сітківці), яка призводить до активації фактора росту ендотелію судин

(VEGF) та гіперпроникності капілярів сітківки з підвищенням внутрішньосудинного тиску [104].

Хоча відомо, що VEGF відіграє певну роль у розвитку ДМН, патологічні процеси, що призводять до виникнення цього захворювання, є дуже складними та включають і інші судинні прозапальні фактори [172]. Показано, що і патологічний ангиогенез, і хронічне запалення беруть участь у патогенезі цього захворювання, проте все ще остається відкритим питання – судинні зміни є причиною, чи наслідком запалення [210].

Навіть за умов активного лікування за допомогою анти-VEGF терапії, частина очей демонструє стійкий ДМН, коли товщина сітківки зменшується менш ніж на 10-25% після 6 місяців лікування [229]. Цей факт підтверджує необхідність пошуку нових патогенетичних біомаркерів та, відповідно, можливих напрямків терапії, особливо на ранніх стадія захворювання. Рівень недіагностованого ЦД2 перевищує 50% у всьому світі, отже впровадження ефективного скринінгу захворювання та його ускладнень шляхом виявлення нових біомаркерів є важливою задачею сучасної офтальмології [196].

За останні кілька років багато діагностичних інструментів виявилися корисними для виявлення та моніторингу ознак, що характеризують ДМН [94]. Серед офтальмологічних на першому плані – дослідження ОКТ з визначенням ЦТС та інших морфометричних показників, що дозволяє об'єктивно оцінити ступень набряку [148, 233]. У нашому дослідженні ми зупинилися на визначенні саме ЦТС, як об'єктивного критерію діагностики макулярного набряку.

У нещодавньому дослідженні E. Turkseven Kumral et al. (2022) не було виявлено істотної різниці в товщині макулярної ділянки між групами НПДР (n=65) і ПДР (n=57) [245]. Разом з тим, очі, які мали ДМН та ПДР продемонстрували більш високий рівень дифузного типу макулярного набряку з більшим пара- та перифовеальним розширенням, що

супроводжувалося більшими кістами, ніж очі з ДМН та НПДР. Дезорганізація внутрішніх шарів сітківки, порушення еліпсоїдної зони та епіретинальної мембрани були більш помітними в очах з ПДР. Крім того, була більш помітна макулярна ішемія та гірші початкові вимірювання гостроти зору в очах з ПДР, ніж у тих, що мали НПДР [245].

За результатами наших досліджень ЦТС по групах поступово зростала ($p < 0,001$), що було пов'язано із зниженням гостроти зору. При цьому збільшення ЦТС обумовлювало збільшення ризику ДМН ($ВШ=1,02$ на кожний мкм) як за даними однофакторного, так і багатфакторного регресійного аналізу [64, 80].

Серед загально-клінічних показників більшою мірою були пов'язані з розвитком ДМН такі параметри перебігу ЦД, як глікемія, артеріальний тиск та вміст у крові ліпідів [105]. Крім того, пацієнти з ДМН характеризувалися високою поширеністю серцево-судинних факторів ризику, які погано контролюються. Ці супутні захворювання погіршують прогноз і негативно впливають на наявні ДР та ДМН [105]. За нашими даними вміст у крові глюкози та глікованого гемоглобіну з ризиком виникнення ДМН пов'язаний не був.

Для прогнозу ДМН непогану значущість показали наявність симптомів діабетичної периферичної нейропатії, вміст у крові сечової кислоти, використання інсуліну та його дозування, вміст білка у сечі та тривалість захворювання [175]. За останнім показником наші результати збігалися з наведеними – тривалість діабету увійшла у багатфакторну модель прогнозу ДМН, але знак такого зв'язку виявився негативним (b -коефіцієнт моделі $-0,20 \pm 0,06$ ($p = 0,001$)). На наш погляд, це могло пояснюватися відносно низьким ризиком ДМН у літніх пацієнтів, оскільки якщо є висока ймовірність ДМН, то він формується на ранніх стадіях ДР.

Щодо віку пацієнтів, то показаний його від'ємний вплив на результати лікування ДМН у пацієнтів з ДР та ЦД афліберсептом [197]. У

якості критеріїв лікування була використана ОКТ з порівнянням значень центральної фовеальної товщини та середні зміни гостроти зору після початкової та трьох послідовних ін'єкцій препарату. Зниження центральної фовеальної товщини було відмічено у всіх пацієнтів, але більшою мірою – у молодих (віком 40-50 років). Найгірші результати визначено у пацієнтів віком більше 70 років ($P=0,003$, коваріаційний аналіз). Вік пацієнтів корелював із середнім зниженням CFT і середнім покращенням гостроти зору ($r=-0,183$, $P=0,002$ для CFT; $r=-0,682$, $P<0,001$ для гостроти зору, Pearson кореляція). У наших дослідженнях вік не показав достеменного зв'язку з ризиком ДМН, що могло пояснюватися молодшим віком пацієнтів з ПДР та тлі більшої тривалості у них ЦД 2 типу.

Особливістю нашого дослідження було встановлення більш молодшого віку у пацієнтів з ПДР, які на 6,2-6,4 років були молодшими за пацієнтів з НПДР. При цьому тривалість діабету найдовшою була саме у цих пацієнтів ($p<0,001$). Це прямо вказувало на наявність у деяких пацієнтів факторів схильності до розвитку запалення у сітківки за умов ЦД, що на наш погляд більшою мірою може бути пов'язано із залученням факторів регуляції (медіаторів) запалення і, в першу чергу, регуляторів проникності судинної стінки – селектинів [64].

Також у нашому дослідженні показана відсутність зв'язку ДМН зі стадією ДР. Частота ДМН серед пацієнтів з ДР складала 62,1%, при цьому статистичної різниці у частоті ДМН при різних стадіях ДР виявлено не було.

За нашими даними ризик ДМН визначали тривалість діабету, МГЗК і ЦТС, що було підтверджено у багатофакторному регресійному аналізі.

Незважаючи на прогрес у дослідженнях патогенезу та лікуванні ДР та ДМН, визначення більш специфічних і чутливих біомаркерів є важливим для прогнозування та полегшення раннього виявлення таких ускладнень ЦД2 [177]. Системні біомаркери, що пов'язані з патологічним

процесом і ризиком ДР, включають маркери запалення, такі як С-реактивний білок, гомоцистеїн та кінцеві продукти посиленого глікування (AGE) [228, 240, 256]. Збільшення ангіогенних факторів, таких як тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор некрозу пухлин- α (TNF α) і гормон ендотелію – ендотелін-1 (ET1) впливає на розвиток ДР та діабетичної макулопатії, що пов'язане з ускладненнями їх хірургічного лікування [46].

Дослідження ролі L-селектину

Відомо, що важливим фактором судинної регуляції за умов ЦД2 є система молекул міжклітинної адгезії і, у тому числі, сімейство селектинів – L-, E- та P-селектини [192]. Під дією P- та E-селектинів здійснюється часткова затримка лейкоцитів з неповною зупинкою на поверхні ендотелію, так званий ролінг. Розчинний L-селектин (sCD62L або sLECAM-L) являє собою глікопротеїн, що експресується на лімфоцитах, нейтрофілах, моноцитах та інших мієлоїдних клітинах і опосередковує ефект їх ролінгу уздовж судинної стінки [205]. Також L-селектин сприяє трансендотеліальній міграції нейтрофілів, що відбувається через TNF-активовані ендотеліальні моношари [205].

Дослідження у хворих на ЦД2 показали зниження рівню L-селектину в сироватці крові, що супроводжувалося й зниженням поверхневої експресії L-селектину лейкоцитами [183]. В той же час, проведені експериментальні дослідження показали збільшення вмісту L-селектину у спинному мозку щурів з діабетом, що супроводжувалося збільшенням міграції нейтрофілів та сприяло розвитку діабетичної нейропатії [191]. Також у дітей з ЦД 1 типу відсоток Т-лімфоцитів, що експресують L-селектин, був підвищеним, особливо за наявності судинних ускладнень [201].

Отже, метою даного фрагменту дослідження стало встановлення ролі L-селектину у розвитку ДР та ДМН.

Нами було встановлено, що вміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів з ДР та ЦД2 був достеменно збільшеним у всіх групах, з максимумом при ПДР, та добре корелював з показниками, що відображали тяжкість ЦД2 та ДР. Вміст L-селектину при розподілі за наявністю ДМН був вищим тільки при помірній НПДР і не відрізнявся при інших стадіях ДР. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту L-селектину з розвитком ДМН було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину ($ВШ=1,09$; 95% ВІ 1,05-1,14, на кожен одиницю зростання) [67, 79].

В плані обговорення отриманих результатів необхідно зазначити, що поліморфноядерні нейтрофіли відіграють важливу роль у патогенезі діабетичних судинних ускладнень, що пов'язано з десквамацією L-селектину [158]. За даними K. Karadayi et al. (2003) вміст L-селектину в сироватці крові у пацієнтів з ДР та ЦД2 був значно більшим, ніж у контрольній групі ($36,5 \pm 18,1$ нг/мл проти $11,4 \pm 7,5$ нг/мл; $p < 0,001$) [158]. Також була значна різниця між пацієнтами з ЦД2 з ДР та без такої ($36,5 \pm 18,1$ нг/мл проти $24,2 \pm 13,5$ нг/мл; $p < 0,05$).

Отримані результати повністю узгоджувалися з нашими даними та підтверджували значення L-селектину при ДР. Крім того, рівень L-селектину значно корелював з HbA1c ($r=0,93$; $p < 0,001$) і з тривалістю діабету ($r=0,44$; $p < 0,001$). У нашому дослідженні також була встановлена сильна кореляція з рівнем HbA1c, але не з тривалістю діабету [64, 79].

Крім нейтрофілів, доведена і роль лімфоцитів у розвитку ДР: показана активація лімфоцитів та збільшення їх адгезії до ендотелію, підвищення рівню мРНК L-селектину у лімфоцитах та вмісту циркулюючого L-селектину [182].

Таким чином, отримані нами результати підтвердили існуючі уявлення про те, що рівень L-селектину підвищуються при поганому глікемічному контролі та впливає на активність ендотеліальних клітин,

спричиняючи мікросудинні ускладнення [97].

Дослідження ролі Е-селектину

Вивчення багатьох циркулюючих ангіогенних біомаркерів показало їх незалежну прогностичну цінність для розвитку ЦД2 та його ускладнень, так Е-селектин був пов'язаний з ретинопатією, нефропатією і серцево-судинними захворюваннями та може вважатися предиктором їх розвитку [135, 136].

Рівень розчинного Е-селектину був значно вищим у пацієнтів з ЦД2 порівняно з контрольною групою, хоча за стадіями ДР різниці виявлено не було [161]. Збільшення вмісту у крові пацієнтів з ДР та ЦД2 Е-селектину та інших судинних факторів дозволило довести роль ендотеліальної дисфункції у виникненні ДР, а поступове збільшення Е-селектину по мірі розвитку стадій ДР показало його значення для її прогресування [230].

Крім того, було показано, що розчинні молекули адгезії і, в тому числі Е-селектин, при ЦД2 були пов'язані як з діабетичною мікро-, так і з макроангіопатією, при цьому відносний внесок молекул адгезії був більшим при мікроангіопатіях, що не залежало від віку, статі, тривалості діабету, артеріального тиску, вмісту глікованого гемоглобіну, холестерину і статусу куріння [184].

Разом з цим існують дані про відсутність статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів з різними стадіями ДР та у залежності від методу лікування і тривалості діабету за вмістом маркерів дисфункції ендотелію, зокрема, Е-селектину [222]. При обстеженні невеликої групи пацієнтів (56 осіб) з ДР та ЦД2 не спостерігалось вірогідного підвищення рівня розчинного Е-селектину порівняно з контрольною групою [123]. Також не було виявлено кореляції між рівнем Е-селектину та розвитком або стадією ДР. Отже, на даний час не можна вважати остаточно визначеною роль Е-селектину у розвитку ДР та ДМН при ЦД2.

У наших дослідженнях була конкретизована роль Е-селектину у

розвитку ДМН при ДР різного ступеню у пацієнтів з ЦД2 типу. Вміст у крові Е-селектину був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР, з максимумом при ПДР, що прямо корелювало з показниками, які відображали глікемічний контроль, набряк сітківки та погіршення гостроти зору [81].

Вміст Е-селектину за наявності ДМН був вищим, що зберігалось для всіх стадій ДР. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту Е-селектину з розвитком ДМН та можливість його використання у якості біомаркера ДМН, було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН (ВШ=1,19; 95% ВІ 1,12-1,26) із зростанням вмісту Е-селектину.

Оцінка ключових системних факторів ризику прогресування ДР при ЦД2 майже 100 тис. пацієнтів з Північній Каліфорнії показала, що найсильніший вплив мав вміст у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c), а також артеріальний тиск і вміст у крові загального холестерину [238]. Позитивна кореляція Е-селектину з вмістом HbA1c, що була отримана у нашому дослідженні, показвала, що зв'язок Е-селектину з прогресуванням ДР може реалізуватися через механізми ендотеліальної дисфункції, що погіршуються при поганому глікемічному контролі.

З іншого боку, у пацієнтів з ЦД2 та ДР різних стадій, не було встановлено кореляції між рівнем Е-селектину та вмістом у крові HbA1c або тривалістю діабету ($r=0,10$; $p>0,05$ та $r=-0,12$; $p>0,05$, відповідно) [123].

В цьому плані слід обговорити встановлену нами наявність негативної кореляції вмісту у крові Е-селектину і тривалості діабету ($r=-0,431$; $p<0,05$) у пацієнтів з ПДР. [16, 81, 106]. Остання є найбільш віддаленою стадією ДР і наявність зв'язку високого вмісту Е-селектину з меншою тривалістю діабету може свідчити про більшу швидкість розвитку ПДР у осіб з надвисоким Е-селектином.

На підтвердження цієї думки свідчило і повідомлення про те, що у

пацієнтів з ПДР сироваткові та внутрішньоочні концентрації адгезивних молекул і, у тому числі Е-селектину, були значно вищими ніж у контрольній групі [87, 88]. Суттєве підвищення вмісту Е-селектину залежно від стадії ДР було відмічено при ЦД2 із найбільшим приростом при ПДР [101, 161].

У пацієнтів з ЦД 1 типу в дослідженні контролю діабету та його ускладнень (DCCT), саме збільшення вмісту у крові Е-селектину на початковому рівні (ще до розвитку ускладнень) прогнозувало підвищений ризик розвитку ДР протягом 16 років спостереження [206]. Високі рівні маркерів запалення, переважно Е-селектину, були важливими предикторами макроальбумінурії у пацієнтів з ЦД 1 типу [180]. Також, на великій вибірці пацієнтів з ЦД 1 типу було показано, що розчинний Е-селектин мав позитивний зв'язок з ДР, альбумінурією та серцево-судинними захворюваннями [225].

Концепцію важливої ролі Е-селектину як біомаркера пошкодження судин підтвердило довготривале дослідження молодих пацієнтів з ДР та ЦД2 [244]. Встановлено, що протягом 1-3 років на кожен 1% підвищення HbA1c, вміст у крові Е-селектину збільшувався на 6,8% ($P < 0,0001$). Також Е-селектин підвищувався на 3,7% і 4,2% на кожні 10 мм рт.ст. підвищення систолічного і діастолічного артеріального тиску та, крім того, Е-селектин був вищим на 15,5% у пацієнтів з мікроальбумінурією ($P < 0,01$).

За результатами досліджень нами було встановлено, що вміст у крові Е-селектину був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР з максимумом при ПДР, що прямо корелювало з показниками, які відображали глікемічний контроль, набряк сітківки та погіршення гостроти зору. Також вміст Е-селектину за наявності ДМН був вищим, ніж без такого, що зберігалось для всіх стадій ДР. Можливість використання Е-селектину у якості біомаркера ДМН було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту Е-селектину ($BS=1,19$; 95% BI 1,12-1,26). Важливе практичне значення мало

встановлення межового значення вмісту у сироватці крові Е-селектину для прогнозування ДМН, яке склало 37,8 нг/мл.

Щодо обговорення механізмів зв'язку підвищення вмісту Е-селектину з ДР, то можна зазначити, що сироватка пацієнтів з ЦД2 *in vitro* індукувала значно вищу експресію Е-селектину, утворення активних форм кисню та активність NADH-оксидази у ендотеліальних клітинах коронарної артерії людини, ніж сироватка пацієнтів контрольної групи [265]. Враховуючи встановлений зв'язок Е-селектину з патологічним глікуванням білків при ЦД2, можна припустити, що метаболічні діабетичні фактори здатні збільшувати ендотеліальну експресію Е-селектину.

Таким чином, отримані нами результати не тільки підтвердили ключове значення Е-селектину для розвитку ДМН на всіх стадіях ДР, але й дозволили вважати його біомаркером розвитку ДМН з визначенням прогностичного порогу (37,8 нг/мл).

Дослідження ролі Р-селектину

На сьогодні встановлено важливе значення при ДР запальних і протромбогенних змін, які впливають на стан гемато-ретинального бар'єру, серед яких найбільше значення мають посилення експресії молекул ендотеліальної адгезії і, у тому числі, Р-селектину, адгезія лейкоцитів до ендотелію, вивільнення запальних хемокінів, цитокінів і факторів проникності судин, погіршення контактів між ендотеліальними клітинами та інфільтрація лейкоцитів у нейросітківку [209].

Розчинний Р-селектин (CD62, PADGEM, GMP-140), представляє собою глікопротеїд щільних гранул тромбоцитів, що міститься також у тільцях Вейбеля-Паладе ендотеліальних клітин [170]. Після стимуляції ендотелію запальними чинниками, Р-селектин транслоцирується на поверхню клітини та забезпечує залучення (рекрутінг) нейтрофілів через прямий зв'язок з вуглеводними залишками лейкоцитарних глікопротеїнів [179]. При ДР вміст Р-селектину в плазмі крові збільшувався відповідно до

її стадії, що було пов'язане з активацією моноцитів та рівнем капілярної оклюзії сітківки [194].

У наших дослідженнях показано, що вміст у крові Р-селектину був достеменно збільшеним, що при розподілі за стадіями ДР зберігалось тільки для ПДР. Збільшення вмісту Р-селектину прямо корелювало з вмістом у крові глікованого гемоглобіну та набряком сітківки. За наявності ДМН вміст Р-селектину був вищим тільки у пацієнтів з ПДР. Натомість, нами було встановлено наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту Р-селектину з розвитком ДМН була підтверджено у регресійному аналізі, а за даними ROC-аналізу його вміст у крові міг вважатися маркером розвитку ДМН при ПДР (більший за 128,7 нг/мл) [68, 251].

У склоподібному тілі, яке було отримано під час вітректомії у пацієнтів з ПДР, була виявлена підвищена прокоагулянтна та ангіогенна активність, що сильно корелювало із показниками прозапального каскаду [114]. Так, була виявлена достовірна лінійна кореляція рівню Р-селектину з D-димером та інтерлейкіном-8. У наших дослідженнях вміст Р-селектину прямо корелював з рівнем глікованого гемоглобіну та ЦТС, а значно збільшувався саме при ПДР. Такі дані дозволяють припустити активну участь Р-селектину у різних патогенетичних механізмах ДР, що максимальною мірою проявлялося при її проліферативній стадії.

Також у імуногістохімічному дослідженні було виявлено прямий зв'язок між активацією експресії у тканинах ока потужного прозапального інтерлейкіна – фактору некрозу пухлин- α (TNF- α) та молекул адгезії судинних клітин і, в тому числі, Р-селектину при ПДР [176], що також підтверджувало висунуте припущення. Показаний прямий зв'язок активації тромбоцитів і збільшення вмісту у крові Р-селектину з розвитком васкулопатії і ускладнень при ЦД2 [98], а також при гестаційному ЦД [221].

Серед пацієнтів-афроамериканців з ЦД2 в багатофакторних моделях, скоригованих на вік, стать та інші традиційні фактори ризику, більш високі

рівні Р-селектину були пов'язані з ДР (ВШ=1,11; 95% ВІ 1,02-1,21; P=0,02) та ПДР (ВШ=1,23; 95% ВІ 1,03-1,46; P=0,02) [202]. Такі результати цілком збігалися з нашими щодо зв'язку Р-селектину з розвитком будь-якої стадії ДР та суттєве збільшення ризику ПДР, коли рівень Р-селектину значно збільшений. На думку авторів, як і на нашу, це підтверджувало патогенетичну роль збільшення вмісту у крові Р-селектину при ПДР. Необхідно тільки зазначити, що зв'язок Р-селектину у афроамериканців був більшим, ніж у наших дослідженнях, що були проведені у пацієнтів з української популяції (при ПДР ВШ склало 1,11 та 1,02, відповідно). Це могло вказувати на наявність міжнаціональних відмінностей.

Таким чином, отримані нами результати також підтвердили значення Р-селектину для розвитку ДМН і обґрунтували його значення як біомаркера розвитку ПДР з визначенням прогностичного порогу (128,7 нг/мл).

Значення селектинів для прогнозу ДР і ДМН при ЦД2

ЦД залишається найбільшою неінфекційною пандемією у світі [122, 177, 241]. Серед осіб із ЦД глобальна поширеність ДР становить 22,27% (95% СІ 19,73%-25,03%), а ДМН – 4,07% (95% СІ 3,42%-4,82%). У 2020 році кількість таких пацієнтів у всьому світі становила 103,12 млн. для ДР і 18,83 млн. для клінічно значущого ДМН. Як ДР, так і ДМН є однією з основних причиною слабкозорості та сліпоти у дорослих працездатного віку [122, 241]. Це обґрунтовує важливу задачу сучасної медицини, зокрема – патофізіології ДР і ДМН для виявлення специфічних біомаркерів та прогнозу їх розвитку [177].

На сьогоднішній день існує декілька прогностичних моделей точного передбачення ризику розвитку ДР при ЦД 2 типу (ЦД2), які використовують прості для вимірювання предиктори, що підвищує як медичну, так і економічну ефективність лікування [133]. Підтвердженими факторами ризику розвитку та прогресування ДР є поганий глікемічний

контроль, системна артеріальна гіпертензія, тривалість діабету, дисліпідемія та мікроальбумінурія, а також підвищення ригідності аорти.

Крім загальних демографічних, клінічних та біохімічних чинників, встановлено важливе значення прозапальних та ангіогенних факторів, показників оксидативного стресу, факторів росту. Показано, що такі фактори, як гормон ендотелію – ендотелін-1 (ET1), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор некрозу пухлин- α (TNF α) впливають на розвиток ДР і діабетичної макулопатії та пов'язані з результатами їх хірургічного лікування [46].

Поряд з цим, встановлено важливе значення при ДР запальних і протромбогенних змін, які впливають на стан гемато-ретинального бар'єру. Найбільше значення мають посилення експресії молекул ендотеліальної адгезії і, у тому числі, селектинів, адгезія лейкоцитів до ендотелію, вивільнення запальних хемокінів, цитокінів і факторів проникності судин, погіршення контактів між ендотеліальними клітинами та інфільтрація лейкоцитів у нейросітківку [209].

Важливими факторами судинної регуляції є система молекул міжклітинної адгезії і, у тому числі, сімейство, під дією яких здійснюється затримка лейкоцитів на поверхні ендотелію (ролінг) [106]. Враховуючи суперечливі дані літератури, можна вважати остаточно невизначеною роль селектинів у розвитку ДР та ДМН при ЦД2. З іншого боку, сучасне розуміння патогенетичної ролі селектинів, як важливих чинників мікросудинних ускладнень, визначає необхідність дослідження їх ролі та місця для прогнозу прогресування ДР і ДМН.

Нами було встановлено, що вміст у крові L-селектину був статистично збільшеним у всіх пацієнтів з ДР, але за наявності ДМН він був статистично більшим тільки у пацієнтів з легкою НПДР [251]. Таке підвищення вмісту LS відображало залучення поліморфноядерних нейтрофілів, які відіграють важливу роль у патогенезі діабетичних

судинних ускладнень на початковому етапі [158].

Вміст у крові Е-селектину, подібно до такого L-селектину, також суттєво збільшувався. У багатьох дослідженнях були отримані подібні результати – суттєве підвищення вмісту ES залежало від стадії ДР з найбільшим приростом при ПДР [101, 161]. Збільшення вмісту Е-селектину мало тісний прямий зв'язок із прогресуванням ДР та виникненням ДМН, що було підтверджено нами як у одно-, так і у багатофакторному аналізі, причому на ризик виникнення ДМН найбільший вплив мав саме Е-селектин у порівнянні з іншими селектинами. Ця прогностична модель при межевому рівні Е-селектину рівному або більшому за 37,8 нг/мл мала задовільні характеристики (чутливість – 89,8%, специфічність – 80,0%).

Таким чином, на даний момент не викликає сумнівів тісний зв'язок прогресування ДР і виникнення ДМН із збільшенням вмісту у крові Е-селектину, який обґрунтовано може вважатися інформативним прогностичним біомаркером судинних ускладнень при ЦД2.

Також у даному дослідженні встановлено значне збільшення вмісту Р-селектину у пацієнтів з ПДР. При цьому його вміст мав значення як для прогресування ДР, так і для виникнення ДМН як незалежний предиктор.

Серед загальних факторів ризику ДР мали значення тривалість діабету, індекс маси тіла, індекс резистентності до інсуліну (НОМА-IR), рівень в крові глюкози натще, HbA1c, тригліцеридів, загального холестерину і вітаміну D [254]. За нашими даними, для прогресування ДР серед клінічних показників мала значення більша тривалість діабету ($p=0,001$). Рівень HbA1c мав від'ємне значення бета-коефіцієнту ($-0,214\pm0,006$), що могло відображати особливість даної когорти пацієнтів, які мали компенсований ЦД2, знаходилися під наглядом ендокринолога та отримували цукрознижувальну терапію. Проте такі чинники як глюкоземія, вік, чоловіча стать, яких було відмічено у інших

прогностичних моделях, не увійшли в якості незалежних предикторів у нашу модель ($p > 0,2$).

Не заперечуючи важливість загальноклінічних прогностичних чинників, необхідно зазначити, що застосування біомаркерів, які мають важливе значення для патогенезу судинних ускладнень, є не менш ефективним. Так, отримана нами багатofакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику стадії ДР, яка включила крім тривалості діабету і вмісту HbA1c вміст у крові селектинів, мала високу прогностичну здатність: точність прогнозування легкої НПДР склала 86,2%, помірної або тяжкої НПДР – 88,6% і ПДР – 100%.

Щодо оцінки ризику ДМН, то наші дослідження показали значення зростання тривалості діабету, ЦТС та вмісту у крові глікованого гемоглобіну і селектинів. Зворотний зв'язок ризику ДМН визначено з віком пацієнта та гостротою зору. Стать та вміст у крові глюкози значимого впливу на ДМН не мали. При цьому, найбільш тісний зв'язок ризику ДМН за даними ROC-аналізу виявлено з показниками ЦТС ($AUC=0,89$; 95% ВІ 0,82-0,94) та ES ($AUC=0,89$; 95% ВІ 0,83-0,94). Якщо перше є досить очікуваним, то визначення ролі селектинів у виникненні ДМН та можливість їх використання як біомаркерів прогнозу є досить цікавою знахідкою даного дослідження. Тим більш, що отримана багатofакторна модель ризику ДМН мала досить гарні показники: $AUC=0,97$, чутливість – 93,2%, специфічність – 92,3%.

Враховуючи, що сучасна діагностика ДМН та прогнозування відповіді на лікування базується переважно на оцінці даних офтальмологічних досліджень, переважно ОКТ [131], не виключено, що додавання у панель діагностики селектинів, які мають безпосереднє відношення до механізмів ДМН, суттєво покращить ефективність його прогнозу, а вміст селектинів у крові може розглядатися як критерій ефективності різних методів лікування ДМН.

Таким чином, отримані результати підтвердили сучасну концепцію щодо значення збільшення вмісту у крові селектинів за умов ЦД2, що підтверджено, наприклад, для L-селектину [97]. Отже, селектини впливають на основні патогенетичні механізми мікросудинних ускладнень, а їх рівні у крові можна вважати предикторами прогресування ДР і виникнення ДМН.

ВИСНОВКИ

1. Міжнародна діабетична федерація (IDF) оцінила світову популяцію хворих на цукровий діабет у 463 мільйони у 2019 році та прогнозувала збільшення кількості хворих до 700 мільйонів у 2045 році. Серед таких осіб глобальна поширеність ДР складає 22,27% (Teo Z.L., et al., 2021; Lin K.Y., et al., 2021), а ДМН – 4,07% (DeFronzo R.A., et al., 2015). До 2045 року прогнозується, що цифри зростуть до 160,50 і 28,61 млн., відповідно. Селектини відіграють одну із ключових ланок в патогенезі ДР, оскільки під їх впливом відбувається не тільки залучення лейкоцитів та індукція запального процесу, але й активація окиснювального стресу, формування тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів, порушення гемореологічних властивостей, ініціація неоваскуляризації внаслідок ішемічного ушкодження та інші. Дослідження ролі селектинів в діагностиці та прогресуванні ДР при ЦД2 є актуальним для сучасної офтальмології.

2. Встановлено, що при порівнянні груп пацієнтів за стадіями ДР наймолодшими були пацієнти з ПДР (на 6,2-6,4 років; $p=0,002$). При цьому у цих пацієнтів тривалість діабету була найдовшою (12 років; $p<0,001$). Частота ДМН серед пацієнтів з ДР складала 62,1%. Достеменною різницею частоти ДМН у групах пацієнтів з різними стадіями ДР виявлено не було ($p>0,2$). Однофакторний регресійний аналіз виявив зниження ($p<0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням МГЗК (ВШ=0,05; 95% ВІ 0,01-0,22) та збільшення ($p<0,001$) ризику при зростанні ЦТС (ВШ=1,02; 95% ВІ 1,01-1,03). Багатофакторний регресійний аналіз відібрав 3 значущих фактори ризику ДМН: тривалість діабету, МГЗК і ЦТС. Модель, що була побудована на виділених ознаках, адекватна ($\chi^2=45,4$; $p<0,001$) при чутливості 88,1% (95% ВІ 77,1%-95,1%) і специфічності 75,0% (95% ВІ 57,8%-87,9%).

3. Вміст у крові L-селектину був достеменно збільшеним при всіх

стадіях ДР у порівнянні з контролем у 2,0-3,2 рази ($p < 0,05$) з максимумом при ПДР. Він прямо корелював з показниками тяжкості ЦД та показниками, які підтверджували наявність ДМН. За наявністю ДМН вміст L-селектину був статистично вищим тільки при помірній НПДР і не відрізнявся при інших стадіях ДР. Виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину (ВШ=1,09; 95% ВІ 1,05-1,14 на кожную одиницю зростання, нг/мл).

4. Вміст у крові E-селектину був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР (у 1,2-1,3 рази; $p < 0,01$) з максимумом при ПДР, що прямо корелювало з показниками, які відображали глікемічний контроль, набряк сітківки та погіршення гостроти зору. За наявністю ДМН вміст E-селектину був вищим, ніж без такого (у 1,3 рази; $p < 0,001$) при всіх стадіях ДР. У регресійному аналізі виявлено збільшення ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту E-селектину (ВШ=1,19; 95% ВІ 1,12-1,26). При критичному рівні E-селектину 37,8 нг/мл модель мала задовільні критерії ефективності – $AUC=0,89$ (95% ВІ 0,83-0,94) з чутливістю 89,8% і специфічністю 80,0%.

5. Вміст у крові P-селектину був достеменно збільшеним у порівнянні з контролем (у 1,3 рази; $p < 0,001$), що при стратифікації за стадіями зберігалось тільки для ПДР. Збільшення вмісту P-селектину прямо корелювало з рівнем глікованого гемоглобіну та ЦТС. Тільки у пацієнтів з ПДР вміст P-селектину за наявністю ДМН був вищим, ніж без такого (у 1,2 рази; $p < 0,001$). Виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту P-селектину (ВШ=1,02; 95% ВІ 1,01-1,03). Модель мала задовільні критерії ефективності ($AUC=0,85$; 95% ВІ 0,68-0,95) тільки при ПДР з межею рівнем прогнозу 128,7 нг/мл (чутливість тесту 77,8%, специфічність 69,2%).

6. Побудована модель прогнозу прогресії ДР, у який тривалість діабету та вміст у крові селектинів мали позитивний вплив. Модель

адекватна ($R^2_{\text{adjust}}=0,84$; $F=97,9$; $p<0,001$), що свідчило про дуже сильний зв'язок обраних факторів зі стадією ДР. Розрахований індекс Y є кількісним відображенням ступеню тяжкості ДР: при значенні $Y<1,5$ прогнозувалася легка НПДР (точність прогнозування 86,2%), при значенні $1,5\leq Y<2,35$ – помірна або тяжка НПДР (точність прогнозування 88,6%), при значенні $Y\geq 2,35$ – ПДР (точність прогнозування 100%).

7. На різних стадіях ДР селектини мали різні зв'язки з розвитком ДМН: L-селектин – при легкій НПДР, P-селектин – при ПДР, тоді як E-селектин – при всіх стадіях ДР. Побудована регресійна модель прогнозу ДМН, у який ризик підвищували збільшення ЦТС та вмісту у крові ES. Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,97$ (95% ВІ 0,92-0,99), що свідчило про дуже сильний зв'язок ДМН з обраними факторами; чутливість моделі становила 93,2% (95% ВІ 83,5%-98,1%), специфічність – 92,3% (95% ВІ 83,0%-97,5%).

8. Розроблені наукові положення дисертації впроваджені в навчальний процес на кафедрах офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, кафедрі офтальмології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, кафедрі офтальмології Дніпровського державного медичного університету. Практичні розробки впроваджені в діяльність медичного центру ТОВ «Медичний цент «Очі клінік» (м. Київ), медичного центру ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс» (м. Львів), медичному центрі ТОВ ОКТАР «Центр оптичної реабілітації ОКТАР» (м.Полтава), Національній дитячій спеціалізованій лікарні МОЗ України «ОХМАТДИТ» (м.Київ)

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендовано до застосування в клінічній практиці у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та діабетичним макулярним набряком оскільки:

1. Підтверджено значення та рекомендовано враховувати для визначення ризику ДМН у пацієнтів з ЦД2 та ДР тривалості діабету, МГЗК і ЦТС.

2. Визначено межовий рівень у сироватці крові Е-селектину: значення вище 37,8 нг/мл прогнозують ДМН з чутливістю 89,8% і специфічністю 80,0%.

3. Визначено межовий рівень у сироватці крові Р-селектину: значення вище 128,7 нг/мл прогнозують ДМН при ПДР з чутливістю 77,8% і специфічністю 69,2%.

4. Визначено регресійну модель прогнозу ДМН, у якій визначають ЦТС та вміст у крові Е-селектину. Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,97$ (95% ВІ 0,92-0,99), що свідчило про дуже сильний зв'язок ДМН з обраними факторами; чутливість моделі становила 93,2%, специфічність – 92,3%.

Список використаних джерел

1. Аліфанов ІС, Сакович ВМ. Прогностичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Офтальмол. журн. 2022;6:19-23. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202261923>.
2. Аліфанов ІС, Сакович ВН, Аліфанова ТА. Інвалідність внаслідок офтальмологічних ускладнень цукрового діабету. Офтальмол. журн. 2019;6:34-38. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh201963438>.
3. Анатичук ЛІ, Пасечнікова НВ, Науменко ВО, Задорожний ОС, Храменко НІ, Назаретян РЕ, Кобилянський РР. Температура та щільність теплового потоку очної поверхні очей хворих на діабетичну ретинопатію (пілотне дослідження). Офтальмол. журн. 2019;6:3-6. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh2019638>.
4. Бахрїтдінова Ф.А., Кангілбаєва Г.Е., Набієва І.Ф., Журабекова А.З. Прогнозування перебігу діабетичної ретинопатії на підставі гемодинамічних даних. Офтальмол. журн. 2021;4:26-31.
5. Бездітко ПА, Горбачова ОВ. Епідеміологія і частота цукрового діабету і діабетичної ретинопатії. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2006;4(6):76-80.
6. Безкоровайна ІМ, Воскресенська ЛК, Ряднова ВВ, Добрянська ВО. Залежність патологічних змін очного дна від типу цукрового діабету. Світ медицини та біології. 2014;3(45):13-17.
7. Бенца ТМ. Діабетична ретинопатія у практиці сімейного лікаря. Ліки України. 2015;2(188):13-16
8. Биховець МЮ, Риков СО, Натрус ЛВ. Роль метаболічних порушень і генотипу в розвитку діабетичної ретинопатії (огляд літератури). Архів офтальмології України. 2018;6(3).
9. Борисов СО, Костєв ФІ, Борисов ОВ, Дехтяр ЮМ, Віт ВВ,

Молчанюк НІ, Михейцева ІМ, Коломійчук СГ, Ахмед Амаїєд. Вплив цукрового діабету II типу, ускладненого пієлонефритом, на ультраструктурні зміни хоріоїдеї, сітківки та нефронів в експерименті. Офтальмол. журн. 2022;3:32-38.

10. Варивончик ДВ, Риков СО, Гудзь АС. Наукове обґрунтування Національної стратегії боротьби зі сліпотою в Україні на період до 2030 року. Архів офтальмології України. 2015;2(3):6-13.

11. Власенко МВ. Цукровий діабет: діагностика і моніторинг. Ліки України. 2013;9-10:17-18.

12. Водяник ВВ. Експресія CD34 у тканинах сітківки та вплив блокади тирозинових протеїніназ при діабетичній ретинопатії. Архів офтальмології України. 2023;2(11):13-19. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.323>.

13. Ганюк ВМ, Петренко ОВ, Натрус ЛВ, Прусак ОІ. Морфофункціональні та структурні зміни еритроцитів пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією та різною тривалістю цукрового діабету 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2021; 5:21-27. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202152127>.

14. Ганюк ВМ. Вміст аргінази-1 у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію з різною тривалістю цукрового діабету залежно від генотипу CYP2E1. Архів офтальмології України. 2023;1(11). <http://www.mif-ua.com/archive/article/52670>.

15. Гудзенко КА, Могілевський СЮ. Предиктори ризику виникнення діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу та первинної відкритокутової глаукоми при їх клінічному поєднанні. Офтальмол. журн. 2021;3:3-9. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh2021339>.

16. Гудзь АС, Захаревич ГЄ, Панченко ЮО, Могілевський СЮ, Бушуєва ОВ, Петренко ОВ. Зв'язок поліморфізмів rs2010963 та rs699947 гена VEGFA з розвитком та прогресуванням діабетичної ретинопатії в

пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: заключні результати. Архів офтальмології України. 2022;2(10). <http://www.mif-ua.com/archive/article/51975>.

17. Гудзь АС, Максимців МЛ. Вплив цукрового діабету 2-го типу на стан центральної зони сітківки у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(8):557-562.

18. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, Цехмістер ЯВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics). Київ: Вістка. 2018:208.

19. Діабет в Україні. Diabetes Atlas. 10th edition, IDF, 2022. <https://diabetesatlas.com.ua/ua/v-ukrayini-2-mln-325-tys-lyudey-z-diabetom>.

20. Дорогой АП. Тривалість життя, потенційні втрати трудового потенціалу й повікова смертність при цукровому діабеті: динаміка показників. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2007;3(9):14-19.

21. Жердьова НМ, Медведовська НВ, Маньковський БМ. Взаємозв'язок між діабетичною ретинопатією та когнітивними порушеннями у хворих на цукровий діабет II типу. Офтальмол. журн. 2017;2:8-11.

22. Жерносеков ДД. Адгезивні білки в процесі запалення. Біополімери і клітини. 2007;6(23):483-488.

23. Завгородня НГ, Михальчик СВ. Застосування коротких каротиноїдів для антиоксидантної терапії у хворих на діабетичну ретинопатію. Запорізький медичний журнал. 2014; 6(87):81-84.

24. Золотухіна Ю. Діабетична ретинопатія: мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Тематичний номер «Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади». 2020;2(50):40-42.

25. Зябліцев СВ, Коробова АВ, Петренко ОВ, Сердюк ВН,

Могилевський СЮ. Роль порушень у системі протеолізу в розвитку діабетичної ретинопатії. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;2(54):68-73.

26. Каджарян ВГ, Капшитарь НІ. Нове у лікуванні цукрового діабету. Запорізький медичний журнал. 2014;1(82):74-79.

27. Камінський АВ. Цукровий діабет: нові погляди та старі помилки. Частина 2. Профілактика цукрового діабету 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2012;6:50-53.

28. Карлійчук МА, Бездітко ПА, Пінчук СВ. Структурні особливості решітчастої пластинки склери як чинник розвитку ретинальної нейродегенерації при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. 2023;1(11). <http://www.mif-ua.com/archive/article/52671>.

29. Кирилюк М.Л., Іщенко В.А. Патогенез діабетичної ретинопатії: огляд літератури. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(7):567-575.

30. Кирилюк МЛ, Іщенко ВА. Прогностична значущість кластерів метаболічного синдрому в оцінці ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019;1(65):61-65.

31. Кирпач Г. Роль оксидативного стресу в розвитку ускладнень цукрового діабету і практичні аспекти його корекції. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Тематичний номер «Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади». 2021;1(53).

32. Коробов КВ. Прогресування початкових стадій діабетичної непроліферативної ретинопатії та маркери глікування при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022;1(10). <http://www.mif-ua.com/archive/article/51741>.

33. Королюк О. Нейродегенерація за діабетичної ретинопатії. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2019;17(462).

34. Королук О. Патогенез і сучасні принципи лікування діабетичної ретинопатії. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2019;6(451).

35. Кошинець ОБ, Вадюк РЛ. Наш досвід лікування діабетичної проліферативної ретинопатії у пацієнта з гемофтальмом (випадок із практики). Офтальмологічний журнал. 2022;3:54-57.
<http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202235457>.

36. Кресюн НВ. Вплив лікування із застосуванням дельталіцину на клінічні функціональні та морфологічні прояви діабетичної ретинопатії. Запорізький медичний журнал. 2014; 6(87):76-80.

37. Леус НФ. Метаболічні механізми розвитку та перспективи медикаментозного лікування діабетичної ретинопатії. Офтальмологічний журнал. 2003;5:75-80.

38. Литвиненко СС. Гемофтальм після оперативного лікування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. 2021;3(9):15-21.

39. Малачкова НВ, Кирилюк МЛ, Комаровська ІВ. Зв'язок рівня резистину в крові пацієнтів з діабетичною ретинопатією при цукровому діабеті II типу у поєднанні з ожирінням. Офтальмологічний журнал. 2017;4:9-13.

40. Мальцев ЕВ. Фундаментальні аспекти розвитку і лікування діабетичної ретинопатії. Одеса: Астропринт, 2018. 220 с.

41. Медична допомога при діабеті 2 типу в Україні: Точки Розриву та Висновки. The World Bank. 2018. Washington DC: World Bank. License: Creative Commons Attribution CC BY 3.0 IGO [Internet]. Available on: <https://openknowledge.worldbank.org/server/api/core/bitstreams/78177b15-12bb-5c74-b86d-efe4d2b967ad/content>.

42. Михейцева ІМ, Молчанюк НІ, Мохаммад Абдулхаді, Коломійчук СГ, Супрун ОО. Ультраструктурні зміни елементів хоріоретинального комплексу щурів після моделювання деприваційної

осьової міопії, діабетичної ретинопатії та при їх поєднанні. Офтальмологічний журнал 2021;4:72-78. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202147278>.

43. Могилевский СЮ, Панченко ЮА. Особенности диабетической макулопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Архів офтальмології України. 2018; 6 (2 (11)):28-32.

44. Могілевський СЮ, Бушуєва ОВ. Прогнозування розвитку діабетичної ретинопатії на основі визначення поліморфних локусів rs759853 і rs9640883 гена AKR1B1. Офтальмол. журн. 2017;4(477):3-8.

45. Могілевський СЮ, Гудзь АС, Панченко ЮО, Бушуєва ОВ, Захаревич ГЕ. Нові, генетично детерміновані, фактори ризику діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу: заключне повідомлення. Архів офтальмології України. 2021; 9(3). <http://www.mif-ua.com/archive/article/51515>.

46. Могілевський СЮ, Панченко ЮО, Зяблицев СВ. Прогнозування ризику діабетичного макулярного набряку при діабетичній ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2019; 3:3-8.

47. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р., № 1118. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет тип 2». Київ;2012. 118 с.

48. Натрус ЛВ, Могілевський СЮ, Панова ТІ, Риков СО, Биховець МЮ. Нова концепція відмінностей патогенетичних механізмів прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і з різним PPAR γ генотипом. Офтальмологічний журнал 2020;5:36-42. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202053642>.

49. Наumenko ВА. Інтегральна система ранньої діагностики непроліферативної діабетичної ретинопатії. Експериментальна та клінічна

фізіологія і біохімія. 2010;2:98-103.

50. Науменко ВА. Системний підхід до ранньої діагностики діабетичної ретинопатії. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2010;1;425-434.

51. Новак ЛП, Туманова ОВ. Застосування цитиколіну в офтальмологічній практиці: нейропротекція при ішемічній оптичній нейропатії, діабетичній ретинопатії та амбліопії Архів офтальмології України 2021;9(1). <http://www.mif-ua.com/archive/article/50540>.

52. Олефір ІС, Ряднова ВВ, Воскресенська ЛК. Частота розвитку та залежність функціональних змін сітківки при регматогенному відшаруванні сітківки у пацієнтів різних вікових груп. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023; 23(4): 149 – 153. <http://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.149>

53. Паньків ВІ. Цукровий діабет: діагностичні критерії, етіологія, патогенез. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013;8(56): 53 – 64.

54. Паньків ВІ. Діабетична ретинопатія: новий підхід до медикаментозного лікування. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014;3(59):93-95.

55. Паньків ВІ. Симпозіум № 162 "Цукровий діабет: діагностичні критерії, етіологія і патогенез". Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013;8:53-64.

56. Пасєчнікова НВ, Науменко ВА, Кушнір НМ. Визначення ступеня порушення гематоретинального бар'єру при діабетичній ретинопатії за даними вітреальної флюориметрії. Офтальмологічний журнал. 2009;3:41-45.

57. Пенішкевич ЯІ, Зуб ЛС, Слободян МІ. Сучасний стан проблеми діабетичної ретинопатії Клінічна та експериментальна патологія. 2013;12,2(44):218-222.

58. Петруня АМ, Маньковский БН, Спектор АВ. Прогнозування

перебігу діабетичної ретинопатії. Український медичний альманах. 2012;3(5):9-10.

59. Пономарчук ВС, Величко ЛМ, Уманець ММ. Рівень фактора росту ендотелію судин у скловидному тілі хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію в залежності від загальноклінічного та офтальмологічного статусу. Офтальмологічний журнал 2021;4;19-25. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202141925>.

60. Пономарчук ВС, Король АР, Уманець ММ. Ефективність модифікованого поетапного методу хірургічного лікування хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію. Офтальмологічний журнал 2022;1:30-36.

61. Прокопенко ЮВ. Асоціації поліморфізмів генів ферментів фолатного циклу з умістом вітамінів групи В у пацієнтів з діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022;2(10). <http://www.mif-ua.com/archive/article/51977>.

62. Путієнко ОО, Панченко ЮО, Могілевський СЮ. Оцінка функціональних результатів, стану сітківки й зорового нерва після вітреоретинальних втручань із застосуванням газової тампонади у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію. Архів офтальмології України/ 2023;2(11). <http://www.mif-ua.com/archive/article/53097>.

63. Путієнко ОО, Погорілий ДМ, Путієнко ВО. Результати застосування афліберсепту для лікування гемофтальма після вітректомії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію. Офтальмол. журн. 2021;3:10-14. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202131014>.

64. Риков СО, Чугаєв ДІ, Зябліцев СВ. Вміст у крові селектинів як прогностичний фактор діабетичної ретинопатії та діабетичного набряку макули при цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2023;3(512):19-26. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202331926>.

65. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Прогресування

початкової діабетичної ретинопатії: зв'язок зі станом вуглеводного обміну. Архів офтальмології України. 2020;3(8). <http://www.mif-ua.com/archive/article/50200>.

66. Риков СО, Натрус ЛВ, Биховець МЮ. PPARG-залежні відмінності енергетичного субстрату у пацієнтів із різними стадіями діабетичної ретинопатії хворих на цукровий діабет II типу. Офтальмологічний журнал 2019;6:7-14. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh20196714>.

67. Риков СО, Чугаєв ДІ. Діабетичний макулярний набряк при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2-го типу і вміст у крові L-селектину. Архів офтальмології України. 2023;1(11):18-23. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.1.2023.313>.

68. Риков СО, Чугаєв ДІ. Зв'язок розвитку макулярного набряку при діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2-го типу з вмістом у крові Р-селектину. Архів офтальмології України. 2023;2(11):39-44. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.327>.

69. Риков СО, Чугаєв ДІ. Нові прогностичні чинники діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Зб. праць Наук.-практ. конф. дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнар. участю «Своє дитинство треба бачити'2023», 9-10 червня 2023 р., Київ. – С. 73-74.

70. Риков СО, Прокопенко Ю, Натрус ЛВ, Панченко ЮО. Роль поліморфізмів генів ферментів фолатного циклу у прогресуванні діабетичної ретинопатії пацієнтів на цукровий діабет 2 типу./ Офтальмол. журн. 2024;5:3-11. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh20225311>.

71. Сидорова МВ. Діабетична ретинопатія. Патогенез, клініка, лікування. К. : СМП «АВЕРС», 2006. 156 с.

72. Сірман ЯВ, Савицький ІВ. Динаміка активності ендотеліальної синтази оксиду азоту при експериментальній діабетичній ретинопатії.

<http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202064454>.

73. Спектор А.В. Імунологічні критерії прогресування перебігу діабетичної ретинопатії. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2009;1-2:260-266.

74. Стебловська ІС. Спосіб попередження ускладнень після факоемульсії катаракти у пацієнтів з діабетичною ретинопатією. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2016;3(55):100-103.

75. Тронько МД, Соколова МВ, Власенко ЛК. Досягнення цілей лікування пацієнтами із цукровим діабетом в Україні. Результати Міжнародного дослідження з вивчення практики ведення цукрового діабету (IDMPS). Ендокринологія. 2015;4(20):658-668.

76. Тронько МД, Чернобров АД. Епідеміологія цукрового діабету в Україні. Медична газета «Здоров'я України». 2015;(127). <https://health-ua.com/article/18197-epdemologiya-tcukrovogo-dabetu-v-ukran>.

77. Хуторська ЛА. Динаміка поширеності та ризик розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013;3(51):35-40.

78. Чистик Т. Чи можливо сповільнити розвиток діабетичної ретинопатії? Можливості неінвазивної терапії діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022;2(10). <http://www.mif-ua.com/archive/article/51980>.

79. Чугаєв ДІ. Зв'язок L-селектину крові з розвитком діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. В кн.: Abstract for VIII International Science Conference «Theoretical and practical methods of science development», February 27 – March 01, 2023, Milan, Italy. – P. 130-132.

80. Чугаєв ДІ. Особливості розвитку діабетичного макулярного набряку і різних стадій діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го

типу. Архів офтальмології України. – 2022;3(10):42-48.
<https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.3.2022.305>.

81. Чугаєв ДІ. Роль Е-селектину в розвитку макулярного набряку при діабетичній ретинопатії за цукрового діабету 2 типу. Медична наука України. 2023;3(19):55-64. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2023.08>.

82. Abcouwer SF, Antonetti DA. A Role for Systemic Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):2384. doi: 10.1167/iops.13-11977.

83. Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, Craid JE. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2009;9(58):2137-2147.

84. Abràmoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med*. 2018;1:39. <https://doi.org/10.1038/s41746-018-0040-6>.

85. Abu El-Asrar AM, Mohammad G, De Hertogh G, et al.. Neurotrophins and neurotrophin receptors in proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2013;8: e65472.

86. Abu-El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, Al-Jadaan IA, Geboes K. Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(8):2760-2766. <https://doi.org/10.1167/iops.03-1392>.

87. Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyńczak J, Misiuk-Hojło M. Proliferative diabetic retinopathy-The influence of diabetes control on the activation of the intraocular molecule system. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Apr;84(1):46-50. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.01.012>.

88. Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyńczak J, Misiuk-Hojło M. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: Analysis of vitreous samples. *Cytokine*.

2010;49(3):269-74. <http://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.11.004>.

89. Agouti I, Masson E, Loundou A, Jean E, Arnaud L, Abdili E, Berenger P, Lavoipierre V, Séguier J, Dignat-George F, Lacroix R, Bernit E. Plasma levels of E-selectin are associated with retinopathy in sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 2023 Mar;110(3):271-279. doi: 10.1111/ejh.13902.

90. Al-Rubeaan K, Nawaz SS, Youssef AM, Al Ghonaim M, Siddiqui K. IL-18, VCAM-1 and P-selectin as early biomarkers in normoalbuminuric Type 2 diabetes patients. *Biomark Med*. 2019 Apr;13(6):467-478. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0359>.

91. Amin R, Indiarasih TB, Sari PM, Purwanita P. Anti-RAGE (receptor advanced glycation end products) antibody improves diabetic retinopathy in rats via hypoglycemic and anti-inflammatory mechanism. *Rbmbnet*. 2022;11(3):394–399.

92. Ardisson Korat AV, Willett WC, Hu FB. Diet, lifestyle, and genetic risk factors for type 2 diabetes: a review from the Nurses' Health Study, Nurses' Health Study 2, and Health Professionals' Follow-up Study. *Curr Nutr Rep*. 2014 Dec 1;3(4):345-354. <https://doi.org/10.1007/s13668-014-0103-5>.

93. Ballantyne AJ, Loewenstein A. Exudates in diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc*. 1943;63:95.

94. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, Veritti D. Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol*. 2017;58:102-138. doi: 10.1159/000455277.

95. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:283-290.

96. Barber J, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Feb 28;52(2):1156-1163. <https://doi.org/10.1167/ iovs.10-6293>.

97. Bartol-Puyal FA, Isanta C, Verdes G, Ruiz-Moreno Ó, Calvo P, Pablo

L. Influence of inflammatory plasma biomarkers on choroidal thickness in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol.* 2023;33(1):468-482. <http://doi.org/10.1177/11206721221124691>.

98. Bavbek N, Kargili A, Kaftan O, Karakurt F, Kosar A, Akcay A. Elevated concentrations of soluble adhesion molecules and large platelets in diabetic patients: are they markers of vascular disease and diabetic nephropathy? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13(4):391-7. <http://doi.org/10.1177/1076029607303615>.

99. Behl Y, Krothapalli P, Desta T, DiPiazza A, Roy S, Graves DT. Diabetes-enhanced tumor necrosis factor- α production promotes apoptosis and the loss of retinal microvascular cells in type 1 and type 2 models of diabetic retinopathy. *Am J Pathol.* 2008;172:1411–1418.

100. Bikbova G, Oshitari T, Baba T, Yamamoto S. Neurotrophic factors for retinal ganglion cell neuropathy—with a special reference to diabetic neuropathy in the retina. *Curr Diabetes Rev.* 2014;10:166-176.

101. Blum A, Pastukh N, Socea D, Jabaly H. Levels of adhesion molecules in peripheral blood correlat with stages of diabetic retinopathy and may serve as bio markers for microvascular complications. *Cytokine.* 2018;106:76-79. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.10.014>.

102. 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;58(12):5594.

103. Brar AS, Sahoo J, Behera UC, Jonas JB, Sivaprasad S, Das T. Prevalence of diabetic retinopathy in urban and rural India: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(6):1945-1955. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2206_21.

104. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol.* 2018 Dec;66(12):1736-1750.

doi: 10.4103/ijo.IJO_1240_18.

105. Busch C, Katzmann JL, Jochmann C, Unterlauff JD, Vollhardt D, Wiedemann P, Laufs U, Rehak M. General health of patients with diabetic macular edema-The LIPSIA study. *PLoS One*. 2021 Jun 11;16(6):e0252321. doi: 10.1371/journal.pone.0252321.

106. Cappenberg A, Kardell M, Zarbock A. Selectin-Mediated Signaling-Shedding Light on the Regulation of Integrin Activity in Neutrophils. *Cells*. 2022;11(8):1310. <https://doi.org/10.3390/cells11081310>.

107. Cerani A, Tetreault N, Menard C, Lapalme E, Patel C, Sitaras N, Beaudoin F, Leboeuf D, De Guire V, Binet F, Dejda A, Rezende FA, Miloudi K, Sapieha P. Neuron-derived semaphorin 3A is an early inducer of vascular permeability in diabetic retinopathy via neuropilin-1. *Cell Metab*. 2013;18(4):505-518. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.003>. PMID: 24093675.

108. Chen Y, Schlotterer A, Kurowski L, Li L, Dannehl M, Hammes HP, Lin J. miRNA-124 Prevents Rat Diabetic Retinopathy by Inhibiting the Microglial Inflammatory Response. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2291. <https://doi.org/10.3390/ijms24032291>.

109. Chen YH, Meng J, Li H, Wei H, Bi FF, Liu S, Tang K, Guo HY, Liu W. Resveratrol exhibits an effect on attenuating retina inflammatory condition and damage of diabetic retinopathy via PON1. *Exp Eye Res*. 2019;181:356–366.

110. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-136.

111. Chew EY. Dietary Intake of Omega-3 Fatty Acids From Fish and Risk of Diabetic Retinopathy. *JAMA*. 2017;317(21):2226-2227. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.1926>.

112. Chua J, Lim CXY, Wong TY, Sabanayagam C. Diabetic retinopathy in the Asia-Pacific. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7(1):3–16.

113. Chuhaiev Dmytro. Diabetic macular edema at different stages of

diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Abstract for 2nd International Scientific and Practical Conference «Progressive Science and Achievements», March 16-18, 2023, Doha, Qatar. – P. 255-257.

114. Dan-Brezis I, Zahavi A, Axer-Siegel R, Nisgav Y, Dahbash M, Weinberger D, Ehrlich R, Livnat T. Inflammation, angiogenesis and coagulation interplay in a variety of retinal diseases. *Acta Ophthalmol.* 2020 Aug;98(5):e559-e562. <http://doi.org/10.1111/aos.14331>.

115. Daniels MC, McClain DA, Crooc ED. Transcriptional regulation of transforming growth factor β 1 by glucose: investigation into the role of the hexosamine biosynthesis pathway. *AM J Med Sci.* 2020 Feb;359(2):79-83 [doi:10.1016/j.amjms.2019.12.013](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.12.013)

116. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI, Simonson DC, Testa MA, Weiss R. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Jul 23;1:15019. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>.

117. Diabetes around the world in 2021. *IDF Diabetes Atlas.* 2022. [Internet]. Available on: <https://diabetesatlas.org/>.

118. Diabetes. WHO. 16 Sep 2022. [Internet]. Available on: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

119. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):346-54. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0283-6>.

120. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight.* 2017;2(14):e93751.

121. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report No 9. *Ophthalmology.* 1991;98:766-785.

122. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.

Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs - An Extension of the Modified Airlie House Classification: ETDRS Report Number 10. *Ophthalmology*. 2020; 127 (4S): S99-S119.

<https://doi.org/10.1016/j.opthta.2020.01.030>.

123. Ersanli D, Top C, Oncül O, Aydın A, Terekeci H. Relationship between serum soluble E-selectin levels and development of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(5):474-479. <https://doi.org/10.1080/00365510601110148>.

124. Fante RJ, Gardner TW, Sundstrom JM. Current and future management of diabetic retinopathy: a personalized evidence-based approach. *Diabetes Manag (Lond)*. 2013;3(6):481-494. <https://doi.org/10.2217/dmt.13.50>.

125. Farnoodian M, Halbach C, Slinger C, Pattnaik BR, Sorenson CM, Sheibani N. High glucose promotes the migration of retinal pigment epithelial cells through increased oxidative stress and PEDF expression. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016 Sep 1;311(3):C418-36. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00001.2016>.

126. Feenstra DJ, Yego EC, Mohr S. Modes of Retinal Cell Death in Diabetic Retinopathy. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2013;4(5):298. <https://doi.org/10.4172/2155-9570.1000298>.

127. Fischer R, Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: Role of TNF. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:610813.

128. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221-e1234. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5).

129. Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The role of inflammation

in diabetic retinopathy. *Front Immunol.* 2020;11:583687.

130. Frey T., Antonetti D.A. Alterations to the blood-retinal barrier in diabetes: Cytokines and reactive oxygen species. *Antioxid. Redox Signal.* 2011;15:1271–1284. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.3906>.

131. Gabrielle PH, Massin P, Arnould L, Couturier A, Bouché-Pillon J, Maupin E, Aho-Glele S, Bron AM, Kodjikian L, Creuzot-Garcher C. Development of a 1-year risk-prediction nomogram for good functional response with anti-VEGF agents in naive diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2020 Dec;98(8):e975-e982. <http://doi.org/10.1111/aos.14428>.

132. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health.* 2021 Feb;9(2):e144-e160. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7).

133. Ghamdi AHA. Clinical Predictors of Diabetic Retinopathy Progression; A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(3):242-7. <http://doi.org/10.2174/1573399815666190215120435>.

134. Giancardo L, Meriaudeau F, Karnowski TP, Li Y, Garg S, Tobin KW Jr, Chaum E. Exudate-based diabetic macular edema detection in fundus images using publicly available datasets. *Med Image Anal.* 2012;16(1):216-26. <https://doi.org/10.1016/j.media.2011.07.004>.

135. Goldberg MF, Jampol LM. Knowledge of diabetic retinopathy before and 18 years after the airle house symposium on treatment of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* (1987) 94(7):741–746. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(87\)33524-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(87)33524-9)

136. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3171-82.

<http://doi.org/10.1210/jc.2008-2534>.

137. Grzybowski A, Brona P, Krzywicki T, Gaca-Wysocka M, Berlińska A, Świąch A. Variability of Grading DR Screening Images among Non-Trained Retina Specialists. *J Clin Med*. 2022;11(11):3125. <https://doi.org/10.3390/jcm11113125>.

138. Gustavsson C, Agardh CD, Agardh E. Profile of intraocular tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in diabetic subjects with different degrees of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 201;91(5):445-52. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02430.x>.

139. Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia*. 2018;61(1):29–38.

140. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2

141. Hattori T, Matsubara A, Taniguchi K, Ogura Y. Aldose reductase inhibitor fidarestat attenuates leukocyte-endothelial interactions in experimental diabetic rat retina in vivo. *Curr Eye Res*. 2010;35(2):146-54. <https://doi.org/10.3109/02713680903447918>.

142. He C, Liu Y, Huang Z, Yang Z, Zhou T, Liu S, Hao Z, Wang J, Feng Q, Liu Y, Cao Y, Liu X. A specific RIP3⁺ subpopulation of microglia promotes retinopathy through a hypoxia-triggered necroptotic mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Mar 16;118(11):e2023290118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2023290118>.

143. Heitmar R, Blann AD. Oxygen saturation in retinal vessels and their correlation with endothelial microparticles in diabetes mellitus and/or cardiovascular disease. *Microvasc Res*. 2022 Jul;142:104336. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2022.104336>.

144. Herdade AS, Silva IM, Calado A, Saldanha C, Nguyen NH, Hou I, et al. Effects of diabetes on microcirculation and leukostasis in retinal and non-

ocular tissues: implications for diabetic retinopathy. *Biomolecules*. 2020;10:1583.

<https://doi.org/10.3390/biom10111583>.

145. Homeister JW, Thall AD, Petryniak B, Maly P, Rogers CE, Smith PL, Kelly RJ, Gersten KM, Askari SW, Cheng G, et al. The alpha(1,3)fucosyltransferases FucT-IV and FucT-VII exert collaborative control over selectin-dependent leukocyte recruitment and lymphocyte homing. *Immunity*. 2001;15:115–126. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(01\)00166-2](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(01)00166-2).

146. Huang XM, Yang BF, Zheng WL, Liu Q, Xiao F, Ouyang PW, Li MJ, Li XY, Meng J, Zhang TT, Cui YH, Pan HW. Cost-effectiveness of artificial intelligence screening for diabetic retinopathy in rural China. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):260.

147. Huang Z, Liang J, Chen S, Ng TK, Brelén ME, Liu Q, Yang R, Xie B, Ke S, Chen W, Huang D. RIP3-mediated microglial necroptosis promotes neuroinflammation and neurodegeneration in the early stages of diabetic retinopathy. *Cell Death Dis*. 2023;14(3):227. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05660-z>.

148. Hui VWK, Szeto SKH, Tang F, Yang D, Chen H, Lai TYY, Rong A, Zhang S, Zhao P, Ruamviboonsuk P, Lai CC, Chang A, Das T, Ohji M, Huang SS, Sivaprasad S, Wong TY, Lam DSC, Cheung CY. Optical coherence tomography classification systems for diabetic macular edema and their associations with visual outcome and treatment responses - an updated review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2022 Jun 1;11(3):247-257. doi: 10.1097/APO.0000000000000468.

149. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018 Dec;108:656-662. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.058>.

150. International diabetes federation. IDF diabetes atlas, 10th edn (2021). Brussels, Belgium. Available

at: <https://www.diabetesatlas.org> (Accessed November 14, 2022).

151. Ivetic A, Hoskins Green HL, Hart SJ. L-selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling. *Front Immunol.* 2019 May 14;10:1068. doi: 10.3389/fimmu.2019.01068.

152. Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(10):6827–6833.

153. Jokhio AH, Talpur KI, Shujaat S, Talpur BR, Memon S. Prevalence of diabetic retinopathy in rural Pakistan: A population based cross-sectional study. *Indian J Ophthalmol.* 2022 Dec;70(12):4364-4369. doi: 10.4103/ijo.IJO_126_22.

154. Joy SS, Siddiqui K. Molecular and Pathophysiological Mechanisms of Diabetic Retinopathy in Relation to Adhesion Molecules. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(5):363-371. doi: 10.2174/1573399814666181017103844.

155. Kadlubowska J, Malaguarnera L, Waz P, Zorena K. Neurodegeneration and neuroinflammation in diabetic retinopathy: potential approaches to delay neuronal loss. *Curr Neuropharmacol.* 2016; 14: 831–839.

156. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ R' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.

157. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.* 2020;37:101799.

158. Karadayi K, Top C, Gülecek O. The relationship between soluble L-selectin and the development of diabetic retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003 Jun;11(2):123-9. doi: 10.1076/ocii.11.2.123.15920.

159. Kaštelan S, Orešković I, Bišćan F, Kaštelan H, Gverović Antunica A. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochem Med* 2020;30(3):385–399.

160. Kaštelan S, Tomic M, Antunica AG, Rabatic JS. Obesity and

Retinopathy in Diabetes. *J. Mol. Genet. Med.* 2014;S1:020. doi:10.4172/1747-0862.S1-020.

161. Kasza M, Meleg J, Vardai J, Nagy B Jr, Szalai E, Damjanovich J, Csutak A, Ujhelyi B, Nagy V. Plasma E-selectin levels can play a role in the development of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Jan;255(1):25-30. doi: 10.1007/s00417-016-3411-1.

162. Kern T.S., Barber A.J. Retinal ganglion cells in diabetes. *J. Physiol.* 2008;586:4401–4408. doi: 10.1113/jphysiol.2008.156695.

163. Khalifa NEM, Loey M, Taha MHN, Mohamed HNET. Deep Transfer Learning Models for Medical Diabetic Retinopathy Detection. *Acta Inform Med.* 2019 Dec;27(5):327-332. doi: 10.5455/aim.2019.27.327-332.

164. Khan SM, Liu X, Nath S, Korot E, Faes L, Wagner SK, Keane PA, Sebire NJ, Burton MJ, Denniston AK. A global review of publicly available datasets for ophthalmological imaging: barriers to access, usability, and generalisability. *Lancet Digit Health.* 2021;3(1):e51-e66. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30240-5.

165. Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, Bek T, Ledet T, Mogensen CE, Rasmussen LM. E-selectin-inducing activity in plasma from type 2 diabetic patients with maculopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 Jan;284(1):E1-6. doi: 10.1152/ajpendo.00198.2002.

166. Kolahdouz P, Farashahi Yazd E, Tajamolian M, Manaviat MR, Sheikhhah MH. The rs3917779 polymorphism of P-selectin's significant association with proliferative diabetic retinopathy in Yazd, Iran. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Nov;253(11):1967-72. doi: 10.1007/s00417-015-3141-9.

167. Kowluru RA, Mohammad G, Sahajpal N. Faulty homocysteine recycling in diabetic retinopathy. *Eye and vision (London, England)*, 2020,7, 4.

168. Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, Kumar B. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin*

Eye Res. 2015; 48: 40–61.

169. Kung K, Chow KM, Hui EM, Leung M, Leung SY, Szeto CC, et al. Prevalence of complications among Chinese diabetic patients in urban primary care clinics: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2014;15:8.

170. Kutlar A, Embury SH. Cellular adhesion and the endothelium: P-selectin. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014 Apr;28(2):323-39. <http://doi.org/10.1016/j.hoc.2013.11.007>.

171. Langmann T. Microglia activation in retinal degeneration. *J Leukoc Biol.* 2007 Jun;81(6):1345-51. doi: 10.1189/jlb.0207114.

172. Le NT, Kroeger ZA, Lin WV, Khanani AM, Weng CY. Novel treatments for diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2021 Nov 1;21(10):43. doi: 10.1007/s11892-021-01412-5.

173. Lee P, McMeel JW, Schepens CL, Field RA. A new classification of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* (1966) 62(2):207–19. doi: 10.1016/0002-9394(66)91473-5.

174. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond).* 2015 Sep 30;2:17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2.

175. Li Z, Deng X, Zhou L, Lu T, Lan Y, Jin C. Nomogram-based prediction of clinically significant macular edema in diabetes mellitus patients. *Acta Diabetol.* 2022 Sep;59(9):1179-1188. doi: 10.1007/s00592-022-01901-3.

176. Limb GA, Chignell AH, Green W, LeRoy F, Dumonde DC. Distribution of TNF alpha and its reactive vascular adhesion molecules in fibrovascular membranes of proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1996 Feb;80(2):168-73. <http://doi.org/10.1136/bjo.80.2.168>.

177. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig.* 2021 Aug;12(8):1322-1325. doi: 10.1111/jdi.13480.

178. Lindstrom SI, Sigurdardottir S, Zapadka TE, Tang J, Liu H, Taylor

BE, et al. Diabetes induces IL-17A-Act1-FADD-dependent retinal endothelial cell death and capillary degeneration. *J Diabetes Complicat* (2019) 33:668-674. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.05.016.

179. Liu Z, Miner JJ, Yago T, Yao L, Lupu F, Xia L, McEver RP. Differential regulation of human and murine P-selectin expression and function in vivo. *J Exp Med*. 2010 Dec 20;207(13):2975-87. <http://doi.org/10.1084/jem.20101545>.

180. Lopes-Virella MF, Baker NL, Hunt KJ, Cleary PA, Klein R, Virella G; DCCT/EDIC Research Group. Baseline markers of inflammation are associated with progression to macroalbuminuria in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(8):2317-23. <http://doi.org/10.2337/dc12-2521>.

181. Luo S, Wang F, Shi C, Wu Z. A Meta-Analysis of Association between Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene (MTHFR) 677C/T Polymorphism and Diabetic Retinopathy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016; 13(8):806.

182. MacKinnon JR, Knott RM, Forrester JV. Altered L-selectin expression in lymphocytes and increased adhesion to endothelium in patients with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2004 Sep;88(9):1137-41. doi: 10.1136/bjo.2003.040329.

183. Mastej K, Adamiec R. Stezenie sL-selektyny w surowicy krwi oraz ekspresja L-selektyny na powierzchni leukocytów chorych z cukrzycą typu 2 [Serum level of sL-selectin and leukocyte surface expression of L-selectin in patients with type 2 diabetes]. *Przegl Lek*. 2011;68(3):140-5. Polish. PMID: 21812228.

184. Matsumoto K, Sera Y, Ueki Y, Inukai G, Niino E, Miyake S. Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy. *Diabet Med*. 2002 Oct;19(10):822-6. <http://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00799.x>.

185. McEver RP. Selectins: Initiators of leucocyte adhesion and signalling

at the vascular wall. *Cardiovasc. Res.* 2015;107:331–339. doi: 10.1093/cvr/cvv154.

186. McEver RP, Zhu C. Rolling cell adhesion. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010;26:363–396.

187. Mohammad G, Kowluru RA. Novel role of mitochondrial matrix metalloproteinase-2 in the development of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jun 1;52(6):3832–41. doi: 10.1167/ iovs.10-6368.

188. Nakayama LF, Gonçalves MB, Ferraz DA, Santos HNV, Malerbi FK, Morales PH, Maia M, Regatier CVS, Belfort R Jr. The Challenge of Diabetic Retinopathy Standardization in an Ophthalmological Dataset. *J Diabetes Sci Technol.* 2021 Nov;15(6):1410–1411. doi: 10.1177/19322968211029943.

189. Natrus LV. A novel concept of differences in pathogenetic mechanism of diabetic retinopathy progression between type 2 diabetes mellitus patients differing in the PPAR γ genotype. *J.ophtalmol.(Ukraine).*2020;5:36–42.

190. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy – ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;3(156):489–499.

191. Newton VL, Guck JD, Cotter MA, Cameron NE, Gardiner NJ. Neutrophils Infiltrate the Spinal Cord Parenchyma of Rats with Experimental Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Res.* 2017;2017:4729284. <http://doi.org/10.1155/2017/4729284>.

192. Nomura S, Omoto S, Yokoi T, Fujita S, Ozasa R, Eguchi N, Shouzu A. Effects of miglitol in platelet-derived microparticle, adiponectin, and selectin level in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med.* 2011;4:539–45. <http://doi.org/10.2147/IJGM.S22115>.

193. Nowak M, Wielkoszyński T, Marek B, Kos-Kudła B, Swietochowska E, Siemińska L, Kajdaniuk D, Głogowska-Szelag J, Nowak K. Blood serum levels of vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in diabetic retinopathy. *Clin Exp Med.* 2008 Sep;8(3):159–64. doi:

10.1007/s10238-008-0173-z.

194. Ogata N, Nomura S, Shouzu A, Imaizumi M, Arichi M, Matsumura M. Elevation of monocyte-derived microparticles in patients with diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 Sep;73(3):241-248. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.01.014>.

195. Ortiz-Basso T, Boietti BR, Gómez PV, Boffelli AD, Paladini AA. Prevalencia de retinopatía diabética en una zona rural de Argentina [Prevalence of diabetic retinopathy in a rural area of Argentina]. *Medicina (B Aires).* 2022;82(1):99-103.

196. Ortiz-Martínez M, González-González M, Martagón AJ, Hlavinka V, Willson RC, Rito-Palomares M. Recent Developments in Biomarkers for Diagnosis and Screening of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2022 Mar;22(3):95-115. <http://doi.org/10.1007/s11892-022-01453-4>.

197. Ozsaygili C, Duru Z, Cicek A, Ulusoy DM, Demirtas AA, Duru N. The effect of age on Aflibercept (Eylea) response in diabetic macular edema. *Retina.* 2020 Jun;40(6):1038-1043. doi: 10.1097/IAE.0000000000002504.

198. Paranova A, Iliev I, Filipponi M, et al. Insulin resistance and proliferative retinopathy: a cross-sectional, case-control study in 115 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4371-6. doi: 10.1210/jc.2003-032076.

199. Park S., Kang H.J., Jeon J.H. et al. Recent advances in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Arch Pharm Res.* 2019;42(3):252–262. doi: 10.1007/s12272-019-01130-3.

200. Patel Sh, Sternberg P. Jr. Diabetic Retinopathy and Antivascular Endothelial Growth Factor Agents. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Jun 1;135(6):568-569. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0318.

201. Pawłowski P, Urban M, Peczyńska J. Could the expression of L-selectin be an early marker of arterial hypertension and microangiopathy in the course of type 1 diabetes mellitus in juvenile patients? *Endokrynol Diabetol Chor*

Przemiany Materii Wieku Rozw. 2005;11(3):147-52. Polish. PMID: 16232368.

202. Penman A, Hoadley S, Wilson JG, Taylor HA, Chen CJ, Sobrin L. P-selectin Plasma Levels and Genetic Variant Associated With Diabetic Retinopathy in African Americans. *Am J Ophthalmol.* 2015 Jun;159(6):1152-1160.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.03.008.

203. Podestà F, Romeo G, Liu WH, Krajewski S, Reed JC, Gerhardinger C, Lorenzi M. Bax is increased in the retina of diabetic subjects and is associated with pericyte apoptosis in vivo and in vitro. *Am J Pathol.* 2000 Mar;156(3):1025-32. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64970-X.

204. Purdy M, Obi A, Myers D, Wakefield T. P- and E- selectin in venous thrombosis and non-venous pathologies. *J Thromb Haemost.* 2022 May;20(5):1056-1066. doi: 10.1111/jth.15689.

205. Rahman I, Collado Sánchez A, Davies J, Rzeniewicz K, Abukssem S, Joachim J, Hoskins Green HL, Killock D, Sanz MJ, Charras G, Parsons M, Ivetic A. L-selectin regulates human neutrophil transendothelial migration. *J Cell Sci.* 2021 Feb 8;134(3):jcs250340. <http://doi.org/10.1242/jcs.250340>. Erratum in: *J Cell Sci.* 2022 Oct 15;135(20).

206. Rajab HA, Baker NL, Hunt KJ, Klein R, Cleary PA, Lachin J, Virella G, Lopes-Virella MF; DCCT/EDIC Group of Investigators. The predictive role of markers of Inflammation and endothelial dysfunction on the course of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015 Jan-Feb;29(1):108-14. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.08.004.

207. Raman R, Ganesan S, Pal SS, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in rural India. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study III (SN-DREAMS III), report no 2. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2014;2(1):e000005.

208. Ran Z, Zhang Y, Wen X, Ma J. Curcumin inhibits high glucose-induced inflammatory injury in human retinal pigment epithelial cells through the ROS-PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2019

Feb;19(2):1024-1031. doi: 10.3892/mmr.2018.9749.

209. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012 Jan;19(1):52-9. doi: 10.4103/0974-9233.92116.

210. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2156273. doi: 10.1155/2016/2156273.

211. Rossino MG, Lulli M, Amato R, Cammalleri M, Monte MD, Casini G. Oxidative stress induces a VEGF autocrine loop in the retina: relevance for diabetic retinopathy. *Cells*. 2020;9(6):1452.

212. Rübsam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 22;19(4):942. doi: 10.3390/ijms19040942.

213. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabetes Med* (2013) 30(4):387–398. doi: 10.1111/dme.12119

214. Sabanayagam C, Yip W, Ting DS, Tan G, Wong TY. Ten Emerging Trends in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2016 Aug;23(4):209-222. doi: 10.1080/09286586.2016.1193618.

215. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.

216. Sasongko MB, Wong TY, Jenkins AJ, Nguyen TT, Shaw JE, Wang JJ. Circulating markers of inflammation and endothelial function, and their relationship to diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 2015 May;32(5):686-91. doi:

10.1111/dme.12640. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25407692.

217. Scott GI. Ocular complications of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* (1953) 37:705–15. doi: 10.1136/bjo.37.12.705.

218. Shahin RM, Abdelhakim MA, Owid Mel S, El-Nady M. A Study of VEGF Gene Polymorphism in Egyptian Patients with Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Genet*. 2015; 36(4): 315-20. doi: 10.3109/13816810.2014.881508.

219. Sharma R, Kant S, Mishra D, Srivastav T, Singh H. Association of Thr715Pro P-Selectin Gene Polymorphism in Diabetic Retinopathy in North Indian Population: A Prospective Clinical Study. *Nepal J Ophthalmol*. 2021 Jul;13(24):145-153. doi: 10.3126/nepjoph.v13i2.28372.

220. Shi Q, Cheng Y, Dong X, Zhang M, Pei C, Zhang M. Effects of rhaponticin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes through NRF2/HO-1/NF- κ B signaling. *J Biochem Mol Toxicol*. [Internet]. 2020 Jul 14;e22568. doi: 10.1002/jbt.22568. Available from: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32662907/

221. Siddiqui K, George TP, Nawaz SS, Joy SS. VCAM-1, ICAM-1 and selectins in gestational diabetes mellitus and the risk for vascular disorders. *Future Cardiol*. 2019 Sep;15(5):339-346. <http://doi.org/10.2217/fca-2018-0042>.

222. Siemianowicz K, Francuz T, Gminski J, Telega A, Syzdól M. Endothelium dysfunction markers in patients with diabetic retinopathy. *Int J Mol Med*. 2005 Mar;15(3):459-462. PMID: 15702238.

223. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: Therapeutic implications. *Br J Ophthalmol* (2012) 96(10):1285–1290. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302005.

224. Simó-Servat O, Simó R, Hernández C. Circulating Biomarkers of Diabetic Retinopathy: An Overview Based on Physiopathology. *J Diabetes Res*. 2016;2016:5263798. doi: 10.1155/2016/5263798.

225. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Ebeling P, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study group.

Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble E-selectin are associated with micro- and macrovascular complications in Type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2006 May-Jun;20(3):188-95. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.06.005.

226. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PH, Jeong W, Demirkaya N, et al.. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2016) 113(19):E2655–64. doi: 10.1073/pnas.1522014113.

227. Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):190-195. doi: 10.1159/000501372.

228. Song J, Chen S, Liu X, Duan H, Kong J, Li Z. Relationship between C-Reactive Protein Level and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Dec 4;10(12):e0144406. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0144406>.

229. Sorour OA, Levine ES, Bauml CR, Elnahry AG, Braun P, Girgis J, Waheed NK. Persistent diabetic macular edema: Definition, incidence, biomarkers, and treatment methods. *Surv Ophthalmol*. 2023 Mar-Apr;68(2):147-174. <http://doi.org/10.1016/j.survophthal.2022.11.008>.

230. Spijkerman AM, Gall MA, Tarnow L, Twisk JW, Lauritzen E, Lund-Andersen H, Emeis J, Parving HH, Stehouwer CD. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation and the progression of retinopathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2007 Sep;24(9):969-76. <http://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02217.x>.

231. Stem MS, Gardner TW. Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Curr Med Chem*. 2013; 20: 3241– 3250.

232. Storti F, Pulley J, Kuner P, Abt M, Luhmann UFO. Circulating Biomarkers of Inflammation and Endothelial Activation in Diabetic Retinopathy.

Transl Vis Sci Technol. 2021 Oct 4;10(12):8. doi: 10.1167/tvst.10.12.8.

233. Suciu CI, Suciu VI, Nicoara SD. Optical coherence tomography (angiography) biomarkers in the assessment and monitoring of diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2020 Dec 31;2020:6655021. doi: 10.1155/2020/6655021.

234. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

235. Tailor A, Granger DN. Role of adhesion molecules in vascular regulation and damage. *Curr Hypertens Rep*. 2000 Feb;2(1):78-83. doi: 10.1007/s11906-000-0063-6.

236. Takeuchi M, Sato T, Tanaka A, Muraoka T, Taguchi M, Sakurai Y, Karasawa Y, Ito M. Elevated Levels of Cytokines Associated with Th2 and Th17 Cells in Vitreous Fluid of Proliferative Diabetic Retinopathy Patients. *PLoS One*. 2015 Sep 9;10(9):e0137358. doi: 10.1371/journal.pone.0137358.

237. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2011; 30: 343– 358.

238. Tarasewicz D, Conell C, Gilliam LK, Melles RB. Quantification of risk factors for diabetic retinopathy progression. *Acta Diabetol*. 2023 Mar;60(3):363-369. <http://doi.org/10.1007/s00592-022-02007-6>.

239. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol*. 2013 Jan 15;2013:343560. doi: 10.1155/2013/343560.

240. Tawfik A, Mohamed R, Elsherbiny NM, DeAngelis MM, Bartoli M, Al-Shabrawey M. Homocysteine: A Potential Biomarker for Diabetic Retinopathy. *J Clin Med*. 2019 Jan 19;8(1):121. <http://doi.org/10.3390/jcm8010121>.

241. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Global prevalence of diabetic retinopathy and Projection of Burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.

242. Thomas RL, Dunstan FD, Luzio SD, Chowdhury SR, North RV, Hale SL, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(1):64–68.

243. Tilahun M, Gobena T, Dereje D, Welde M, Yideg G. Prevalence of diabetic retinopathy and its associated factors among diabetic patients at debre markos referral hospital, northwest Ethiopia, 2019: hospital-based cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:2179–2187.

244. Tryggestad JB, Shah RD, Braffett BH, Bacha F, Gidding SS, Gubitosi-Klug RA, Shah AS, Urbina EM, Levitt Katz LE; TODAY Study Group. Circulating adhesion molecules and associations with HbA1c, hypertension, nephropathy, and retinopathy in the Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescent and Youth study. *Pediatr Diabetes*. 2020 Sep;21(6):923-931. <http://doi.org/10.1111/pedi.13062>.

245. Turkseven Kumral E, Ercalik NY, Alpogan O, Yenerel NM, Ozcelik Kose A, Ozturk Y, Acar ZA. OCT biomarkers of treatment-naïve diabetic macular edema in patients with non-proliferative and proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Sep 21:11206721221128674. doi: 10.1177/11206721221128674.

246. Vachharajani V, Granger DN. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity. *IUBMB Life*. 2009 Apr;61(4):424-30. doi: 10.1002/iub.169.

247. Valdez-Guerrero AS, Quintana-Pérez JC, Arellano-Mendoza MG, Castañeda-Ibarra FJ, Tamay-Cach F, Alemán-González-Duhart D. Diabetic

Retinopathy: Important Biochemical Alterations and the Main Treatment Strategies. *Can J Diabetes*. 2021 Aug;45(6):504-511. doi: 10.1016/j.cjcd.2020.10.009.

248. Vannini N, Pfeffer U, Lorusso G, Noonan DM, Albini A. Endothelial cell aging and apoptosis in prevention and disease: E-selectin expression and modulation as a model. *Curr Pharm Des*. 2008;14(3):221-5. doi: 10.2174/138161208783413248.

249. Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, Hernández C, Scanlon P, Peto T, Simó R. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(4):337–347.

250. Риков СО, Чугаєв ДІ. Роль Р-селектину в розвитку діабетичного макулярного набряку. Зб. праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНР`23» за редакцією член-кореспондента НАМН України, професора С. О. Рикова, 10-11 листопада 2023 р., Київ. – С. 79-81.

251. Rykov Sergiy, Chugaev Dmytro. Study of the role of P-selectin in the development of diabetic macular edema. Abstract for 42nd congress of the ESCRS, September 6-10, 2024, Barcelona, Spain.

252. Wagener HP, Dry TJS, Wilder RM. Retinitis in diabetes. *N Engl J Med* (1934) 211(25):1131–7. doi: 10.1056/NEJM193412202112502

253. Wan L, Li J, Chen WB, Wu GQ. Beneficial effects of protocatechuic acid on diabetic retinopathy in streptozocin-induced diabetic rats. *Int J Ophthalmol*. 2023 Jun 18;16(6):855-862. doi: 10.18240/ijo.2023.06.0.

254. Wang Q, Zeng N, Tang H, Yang X, Yao Q, Zhang L, Zhang H, Zhang Y, Nie X, Liao X, Jiang F. Diabetic retinopathy risk prediction in patients with type 2 diabetes mellitus using a nomogram model. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 16;13:993423. <http://doi.org/10.3389/fendo.2022.993423>.

255. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT; Global Diabetic

Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1677-82. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.

256. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to tackle the global burden of diabetic retinopathy: from epidemiology to artificial intelligence. *Ophthalmologica*. 2020;243(1):9-20. <http://doi.org/10.1159/000502387>.

257. Xu J, Chen LJ, Yu J, Wang HJ, Zhang F, Liu Q, Wu J. Involvement of Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(2):705-717. <http://doi.org/10.1159/000491897>.

258. Xu WH, Zhuang Y, Han X, Yuan ZL. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and diabetic retinopathy risk: a meta-analysis of the Chinese population. *J Int Med Res*. 2020;48(1):300060518816834.

259. Yang J, Liu D, Liu Z. Integration of Metabolomics and Proteomics in Exploring the Endothelial Dysfunction Mechanism Induced by Serum Exosomes From Diabetic Retinopathy and Diabetic Nephropathy Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 25;13:830466. doi: 10.3389/fendo.2022.830466.

260. Yang Z, Tan TE, Shao Y, Wong TY, Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 16;13:1079217. doi: 10.3389/fendo.2022.1079217.

261. Yao Y, Li R, Du JH, Li XN, Zhao L, Long LH, Li DM, Lu SM. Tumor necrosis factor- α and diabetic retinopathy: review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018;485:210–217.

262. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al.. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* (2012) 35(3):556–64. doi: 10.2337/dc11-1909.

263. Yu Y, Chen H, Su SB. Neuroinflammatory responses in diabetic retinopathy. *J Neuroinflamm*. 2015; 12: 141.

264. Yue T, Shi Y, Luo S, Weng J, Wu Y, Zheng X. The role of

inflammation in immune system of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Front Immunol.* 2022 Dec 13;13:1055087. doi: 10.3389/fimmu.2022.1055087.

265. Yun MR, Im DS, Lee JS, Son SM, Sung SM, Bae SS, Kim CD. NAD(P)H oxidase-stimulating activity of serum from type 2 diabetic patients with retinopathy mediates enhanced endothelial expression of E-selectin. *Life Sci.* 2006 Apr 25;78(22):2608-14. <http://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.10.044>.

266. Zachariah S, Wykes W, Yorston D. Grading diabetic retinopathy (DR) using the Scottish grading protocol. *Community Eye Health.* 2015;28(92):72-3.

267. Zhan L. Frontiers in Understanding the Pathological Mechanism of Diabetic Retinopathy. *Med Sci Monit.* 2023 Jun 12;29:e939658. doi: 10.12659/MSM.939658.

268. Zhou J, Wang S, Xia X. Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2012; 37: 416– 420.

269. Zhu Y, Hu J, Du X, Fang Q, Zhou Y, Chen K. Correlation of serum delta-like ligand-4 level with the severity of diabetic retinopathy. *BMC Endocr Disord.* 2021 Aug 6;21(1):157. doi: 10.1186/s12902-021-00814-6.

270. Zong H, Ward M, Stitt AW. AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2011 Aug;11(4):244-52. doi: 10.1007/ s11892-011-0198-7.

ДОДАТКИ

Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи в науковій та практичній діяльності

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
та післядипломної освіти
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України
член-кор. НАМН України д.мед.н., професор
Науменко О.М.



202__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: патогенетична, діагностична та прогностична роль селективів (L-, P- та E-селектину) в розвитку та прогресування ДР та ДМН при ЦД2.

Установа – розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Чугаєв Дмитро Ігорович.

Джерело інформації: Чугаєв Д.І. Особливості розвитку діабетичного макулярного набряку і різних стадій діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. – 2022;3(10):42-48. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.3.2022.305>.

Риков С.О., Чугаєв Д.І., Зябліцев С.В. Вміст у крові селективів як прогностичний фактор діабетичної ретинопатії та діабетичного набряку макули при цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2023;3(512):19-26. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202331926>.

Базова установа, яка проводить впровадження: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: з 2023 навчального року.

Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів та лікарів-інтернів.

Завідувач кафедри офтальмології
та оптометрії післядипломної освіти
член-кор. НАМН України,
д.мед.н., професор

Риков С.О.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
та післядипломної освіти
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України
член-кор. НАМН України д.мед.н., професор
Ришак О.М.



202__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: патогенетична, діагностична та прогностична роль селективів (L-, P- та E-селектину) в розвитку та прогресування ДР та ДМН при ЦД2.

Установа – розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Чугаєв Дмитро Ігорович.

Джерело інформації: Чугаєв Д.І. Особливості розвитку діабетичного макулярного набряку і різних стадій діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. – 2022;3(10):42-48. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.3.2022.305>.

Риков С.О., Чугаєв Д.І., Зябліцев С.В. Вміст у крові селективів як прогностичний фактор діабетичної ретинопатії та діабетичного набряку макули при цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2023;3(512):19-26. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202331926>.

Базова установа, яка проводить впровадження: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: з 2023 навчального року.

Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій.

Завідувач кафедри офтальмології
д.мед.н., професор Жабосдов Д.Г.

Продовження додатку 1



ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького,
Орест ЧЕМЕРИС

« » _____ р.

Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: патогенетична, діагностична та прогностична роль селективів (L-, P- та E-селективу) в розвитку та прогресування ДР та ДМН при ЦД2.

2. Установа-розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Чугаєв Дмитро Ігорович.

3. Джерело інформації: Чугаєв ДІ. Особливості розвитку діабетичного макулярного набряку і різних стадій діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. – 2022;3(10):42-48. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.3.2022.305>.

Риков С.О., Чугаєв Д.І., Зяблицев С.В. Вміст у крові селективів як прогностичний фактор діабетичної ретинопатії та діабетичного набряку макули при цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2023;3(512):19-26. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202331926>.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра офтальмології ФПДО.

5. Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

6. Термін впровадження: з 2023 навчального року.

7. Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення у програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів, студентів і лікарів-інтернів.

Завідувач кафедри офтальмології ФПДО
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького,
д.мед.н., професор

Андрій ГУДЗЬ

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ «Медичний центр
«ОЧІ КЛІНІК» (м. Київ)



Жмурик Т.М.
2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження. Дослідження селектинів (L-, P- та E-селектину) в крові пацієнтів із ЦД2 для прогнозування розвитку та прогресування ДР та ДМН у пацієнтів з ЦД2.

Установа-розробник, автор. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Чугаєв Дмитро Ігорович.

Джерело інформації. Чугаєв Д.І. Особливості розвитку діабетичного макулярного набряку і різних стадій діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. – 2022;3(10):42-48. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.3.2022.305>.

Риков С.О., Чугаєв Д.І., Зябілицев С.В. Вміст у крові селектинів як прогностичний фактор діабетичної ретинопатії та діабетичного набряку макули при цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2023;3(512):19-26. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202331926>.

Базова установа, що впроваджує. ТОВ «Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК» (м. Київ).

Форми впровадження. Матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження. 2023-2024 роки.

Ефективність впровадження. Запропоновані автором рекомендації прогнозування розвитку ДР та ДМН при ЦД2 дозволили в індивідуальному порядку поліпшити діагностику та обрання тактики лікування хворих на застосованні особливостей вмісту L-, P- та E-селектину у крові пацієнтів.

Зауваження та пропозиції. Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

головний лікар

ТОВ «Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК»

д.мед.н.

Жмурик Д.В.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс» (м. Львів)



Гудзь Ю.С.
2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження. Дослідження селективів (L-, P- та E-селектину) в крові пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) для прогнозування розвитку та прогресування ДР та ДМН у пацієнтів з ЦД2.

Установа-розробник, автор. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Чугаєв Дмитро Ігорович.

Джерело інформації. Чугаєв Д.І. Особливості розвитку діабетичного макулярного набряку і різних стадій діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. – 2022;3(10):42-48. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.3.2022.305>.

Риков С.О., Чугаєв Д.І., Зяблицев С.В. Вміст у крові селективів як прогностичний фактор діабетичної ретинопатії та діабетичного набряку макули при цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2023;3(512):19-26. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202331926>.

Базова установа, що впроваджує. ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс» (м. Львів).

Форми впровадження. Матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження. 2023-2024 роки.

Ефективність впровадження. Запропоновані автором рекомендації прогнозування розвитку ДР та ДМН при ЦД2 дозволили в індивідуальному порядку поліпшити діагностику та обрання тактики лікування хворих на застосавах особливостей вмісту L-, P- та E-селектину у крові пацієнтів.

Зауваження та пропозиції. Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
заступник медичного директора
ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс»,
доктор філософії

Захаревич Г.Є.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Медичного центру ТОВ ОКТАР
«Центр оптичної реабілітації ОКТАР»
І. І. Рассулова

«16» січня 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: патогенетична, діагностична та прогностична роль селективів (L-, P- та E-селектину) в розвитку та прогресування ДР та ДМН при ЦД2.

Установа – розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Чугаєв Дмитро Ігорович.

Джерело інформації: Чугаєв Д.І. Особливості розвитку діабетичного макулярного набряку і різних стадій діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. – 2022;3(10):42-48. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.3.2022.305>.

Риков С.О., Чугаєв Д.І., Зябліцев С.В. Вміст у крові селективів як прогностичний фактор діабетичної ретинопатії та діабетичного набряку макули при цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2023;3(512):19-26. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202331926>.

Базова установа, яка проводить впровадження: Медичний центр ТОВ ОКТАР «Центр оптичної реабілітації ОКТАР».

Форми впровадження: матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: січень 2023 – березень 2024 року.

Зауваження та пропозиції: впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та прогнозування ризику виникнення ДР та ДМН у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Відповідальний за впровадження:

Лікар офтальмолог вищої
кваліфікаційної категорії



О. В. Крючко

Продовження додатку 1.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА ДИТЯЧА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЛІКАРНЯ
«ОХМАТДИТ»
(НДСЛ «Охматдит» МОЗ України)
ЄДРПОУ 01994089

01135 м. Київ
 вул. В. Чорновола 28/1

тел.239-87-71 , 239-87-61
 e-mail: office@ohmatdyt.com.ua

Акт впровадження

Пропозиція для впровадження: патогенетична, діагностична та прогностична роль селективів (L-, P- та E-селектину) в розвитку та прогресування ДР та ДМН при ЦД2.

Установа – розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Чугаєв Дмитро Ігорович.

Джерело інформації: Чугаєв Д.І. Особливості розвитку діабетичного макулярного набряку і різних стадій діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. – 2022;3(10):42-48. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.3.2022.305>.

Риков С.О., Чугаєв Д.І., Зябліцев С.В. Вміст у крові селективів як прогностичний фактор діабетичної ретинопатії та діабетичного набряку макули при цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2023;3(512):19-26. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202331926>.

Базова установа, яка проводить впровадження: Національна дитяча спеціалізована лікарня МОЗ України «ОХМАТДИТ».

Форми впровадження: матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: протягом 2023-2024 року.

Зауваження та пропозиції: Запропоновані автором рекомендації дозволять підвищити ефективність діагностики та прогнозування ДР та ДМН.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач відділення дитячої
 офтальмології та мікрохірургії ока



Олена ЗАБРОДСЬКА

В/о генерального директора

Олександр УРІН

Продовження додатку 1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: патогенетична, діагностична та прогностична роль селектинів (L-, P- та E-селектину) в розвитку та прогресування ДР та ДМН при ЦД2.

Установа – розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Чугаєв Дмитро Ігорович.

Джерело інформації: Чугаєв Д.І. Особливості розвитку діабетичного макулярного набряку і різних стадій діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. – 2022;3(10):42-48. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.3.2022.305>.

Риков С.О., Чугаєв Д.І., Зяблицев С.В. Вміст у крові селектинів як прогностичний фактор діабетичної ретинопатії та діабетичного набряку макули при цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2023;3(512):19-26. <https://doi.org/10.31288/ofthalmolzh202331926>.

Базова установа, яка проводить впровадження: Дніпровський державний медичний університет, кафедра офтальмології.

Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять та в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: протягом 2022-2024 навчального року, Протокол №10 засідання кафедри офтальмології від 15.01.2025.

Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів, студентів та лікарів-інтернів.

Відповідальний за впровадження:
Асистент кафедри офтальмології
Дніпровського державного
медичного університету
д.мед.н., професор

Саша



Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. [80] Чугаєв ДІ. Особливості розвитку діабетичного макулярного набряку і різних стадій діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. – 2022;3(10):42-48. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.3.2022.305>.
2. [67] Риков СО, Чугаєв ДІ. Діабетичний макулярний набряк при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2-го типу і вміст у крові L-селектину. Архів офтальмології України. 2023;1(11):18-23. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.1.2023.313>.
3. [81] Чугаєв ДІ. Роль E-селектину в розвитку макулярного набряку при діабетичній ретинопатії за цукрового діабету 2 типу. Медична наука України. 2023;3(19):55-64. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2023.08>.
4. [68] Риков СО, Чугаєв ДІ. Зв'язок розвитку макулярного набряку при діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2-го типу з вмістом у крові P-селектину. Архів офтальмології України. 2023;2(11):39-44. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.327>.
5. [64] Риков С.О., Чугаєв Д.І., Зябліцев С.В. Вміст у крові селектинів як прогностичний фактор діабетичної ретинопатії та діабетичного набряку макули при цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2023;3(512):19-26. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202331926>.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. [79] Чугаєв ДІ. Зв'язок L-селектину крові з розвитком діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. В кн.: Abstract for VIII Intenational Science Conference «Theoretical and practical methods of science development», February 27 – March 01, 2023, Milan, Italy.– P. 130-132. (форма участі: публікація тез)

7. [113] Chuhaiev Dmytro. Diabetic macular edema at different stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Abstract for 2nd International Scientific and Practical Conference «Progressive Science and Achievements», March 16-18, 2023, Doha, Qatar. – P. 255-257. *(форма участі: публікація тез)*
8. [69] Риков СО, Чугаєв ДІ. Нові прогностичні чинники діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Зб. праць Наук.-практ. конф. дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнар. участю «Своє дитинство треба бачити'2023», 9-10 червня 2023 р., Київ. – С. 73-74. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*
9. [250] Риков СО, Чугаєв ДІ. Роль Р-селектину в розвитку діабетичного макулярного набряку. Зб. праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНР'23» за редакцією член-кореспондента НАМН України, професора С. О. Рикова, 10-11 листопада 2023 р., Київ. – С. 79-81. *(форма участі: публікація тез, стендова доповідь)*
- 10.[251] Rykov Sergiy, Chugaev Dmytro. Study of the role of P-selectin in the development of diabetic macular edema. Abstract for 42nd congress of the ESCRS, September 6-10, 2024, Barcelona, Spain. *(форма участі: стендова доповідь)*

Додаток № 3. Апробації дисертації

Основні положення дисертаційної роботи були викладені й обговорені на:

- 42nd congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons (Barcelona, Spain, 6-10 September, 2024);
- Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2023» (Київ, Україна, 10 – 11 листопада 2023);
- XI науково – практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити 2023» (Київ, Україна, 9 – 10 червня 2023);
- 2nd International Scientific and Practical Conference «Progressive Science and Achievements» (Doha, Qatar, 16 – 18 March, 2023)
- Abstract for VIII International Science Conference «Theoretical and practical methods of science development» (Milan, Italy, 27 February – 01 March, 2023).