

## МОДЕЛЬ ОЦІНКИ ПРОГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ ХЕМОКІНУ CD54 У ПРОГРЕСУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

**Риков С.О.** <https://orcid.org/0000-0002-3495-7471>

**Рибачук О.В.** <https://orcid.org/0009-0005-7410-9310>

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

*epkophthalmology@gmail.com*

**Актуальність.** Цукровий діабет (ЦД) – це хронічний метаболічний розлад, що характеризується гіперглікемією внаслідок резистентності до інсуліну та/або порушення секреції інсуліну. Діабетична ретинопатія (ДР) є найпоширенішим нейроваскулярним ускладненням ЦД, найчастішою причиною нових випадків сліпоти серед дорослих віком 20–74 років. Критичним кроком у патогенезі ДР є адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин, що опосередковується специфічними молекулами адгезії. Серед ключових учасників цього процесу – кластер диференціювання хемокін CD54. Існують тісні зв'язки між станом гематоретинального бар'єру та експресією CD54. Вивчення взаємовідносин між CD54 та перебігом ДР є актуальним питанням сучасної офтальмології.

**Ціль:** у розробці моделі оцінки прогностичної значимості CD54 сироватки крові у розвитку та прогресуванні ДР у хворих на ЦД 2 типу.

**Матеріали та методи.** Проведено відкрите одноцентрове одномоментне спостережне дослідження із залученням дорослих хворих на ЦД 2 типу та ДР. Дослідження проведено у 82-ох пацієнтів з ДР (148 очей) (чоловіків 28 осіб та жінок 54 особи, середній вік  $64,41 \pm 1,18$  років, середній стаж діабету  $15,54 \pm 0,83$  років, середній рівень HbA1c  $9,17 \pm 0,22$  %). Офтальмологічне обстеження включало візометрію, периметрію, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію. Концентрацію CD54 в сироватці крові визначали імуноферментним аналізом. Статистичний аналіз включав дискримінантний аналіз. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0.05$ .

**Результати.** Показано, провідну роль серед головних кластерів формування ДР I стадії грають концентрація CD54 в сироватці крові, вміст HbA1c (стан компенсації діабету) та гострота зору, а у перебігу ДР III стадії головну роль займають вже інсулінотерапія та стаж діабету. Для формування II стадії ДР характерний збалансований внесок змінних (кластерів) (концентрація CD54, HbA1c, гострота зору, вік, стаж вид терапії).

**Висновок.** Моделі оцінки ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу адекватні, мають достовірну у інформативність у 65,8 % ( $p=0.0001$ ) або 76,8 % ( $p=0.003$ ) залежно від виду обраної моделі.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2 типу; CD54; прогнозування; математична модель.

**Актуальність.** Цукровий діабет (ЦД) – це хронічний метаболічний розлад, що характеризується гіперглікемією внаслідок резистентності до інсуліну та/або порушення секреції інсуліну, пов'язане з глобальними світовими проблемами охорони здоров'я цього століття [1]. Діабетична ретинопатія (ДР) є найпоширенішим нейроваскулярним ускладненням ЦД 2 типу, головною причиною нових випад-

ків сліпоти серед дорослих віком 20–74 років [2]. Критичним кроком у патогенезі ДР є адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин, що опосередковується специфічними молекулами адгезії [3, 4]. Серед ключових учасників цих процесів – кластер диференціювання хемокін CD54 [5]. Існують тісні зв'язки між станом гематоретинального бар'єру та експресією CD54 [6]. В останній час в клінічній офталь-

мології для оцінки прогностичної значущості різних біологічних маркерів прогресування ДР все більше застосовується математичне моделювання [8].

**Мета роботи.** Розробити модель оцінки прогностичної значимості CD54 у розвитку та прогресуванні ДР у хворих на ЦД 2 типу.

## МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Проведено відкрите одномоментне вибіркове спостережне дослідження із залученням дорослих хворих на ЦД 2 типу та ДР. Критеріями включення були інформована згода на участь у дослідженні, наявність верифікованого ЦД 2 типу, відповідність протоколу ETDRS (кольорова фотографія очного дна) [8]. Критеріями виключення були вагітність, лактація, ЦД 1 типу, інша ендокринна патологія, тиреоїдна орбітопатія, гострі інфекційні захворювання, онкологічні та психічні захворювання, декомпенсація коморбідної патології, хронічна хвороба нирок термінальної стадії, протейнурія, пошкодження зорового нерва, глаукома, зріла катаракта. Діагноз ЦД 2 типу встановлювався відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». Діагноз ДР виставляли відповідно до Наказу МОЗ України від 22.05.2009 №356 в редакції Наказу МОЗ України від 05.08.2009 №574.

Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008). Згода на проведення наукових досліджень була оформлена та видана комісією з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Дослідження проведено у 82-ох пацієнтів з ДР (148 очей) (чоловіків 28 та жінок 54, середній вік  $64,41 \pm 1,18$ , середній стаж діабету  $15,54 \pm 0,83$  років, середній рівень HbA1c –  $9,17 \pm 0,22$  %), яких залежно від стадії ДР розділили на 3 групи: пацієнти з ДР I стадії (непроліферативна ДР (НПДР)), пацієнти з ДР II стадії (препроліферативна ДР (ППДР)) і пацієнти з ДР III стадії (проліферативна ДР (ПДР)). Вид антидіабетичної терапії включав в

себе призначення дієти, пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) або інсулінотерапії (у поєднанні з дієтою та прийомом метформіну). Всі пацієнти проходили стандартне інструментальне офтальмологічне дослідження, що включало візометрію (Haag-Streit, Swiss, Refractor RT-5100, Nidek, Japan, CP-770, Nidek, Japan), рефрактометрію (ARK-1000 OPD-Scan II, Nidek, Japan), дослідження внутрішньоочного тиску (NT-530, Nidek, Japan) та полів зору (Humphrey Field Analyzer model 540i, Carl Zeiss Meditec), гоніоскопію (лінза Гольдмана, Volk USA), біомікроскопію (SL 120, SL 130 Zeiss), офтальмоскопію (лінзи Volk Double aspheric та трьохдзеркальною лінзою Гольдмана), оптико-когерентну томографію Optical Coherence Tomography 3D OCT-1000 (протокол Retina3D, RetinaRaster, також в режимі «Angio», протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm), дослідження очного дна на фундус-камері.

Вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c) визначали методом високошвидкісної колонкової рідинної хроматографії, концентрацію CD54 в сироватці крові – імуноферментним аналізом (ІФА) («Bender MedSystem GmbH», [www.eBioscience.com](http://www.eBioscience.com)).

Математична обробка результатів дослідження включала дискримінантний аналіз (пакет «Statgraphics 19», Statgraphics Technologies Inc. USA). Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В межах моделі дискримінантного аналізу було класифіковано 6 пацієнтів з ДР I стадії (1 група), 64 пацієнта з ДР II стадії (2 група) та 12 пацієнтів з ДР III стадії (3 група). Модель дискримінації 3-х груп описували двома функціями дискримінації (ФД) – ФД1 та ФД2. Розподіл об'єктів на площині, утворений цими функціями, представлено на рисунку 1.

Величину вкладу окремої змінної у ФД визначали за значенням стандартизованих коефіцієнтів для ФД1 та ФД2 (див. табл. 1), за допомогою яких можна визначити які змінні роблять конкретний внесок у формування певної стадії ДР. Параметри побудованої моде-

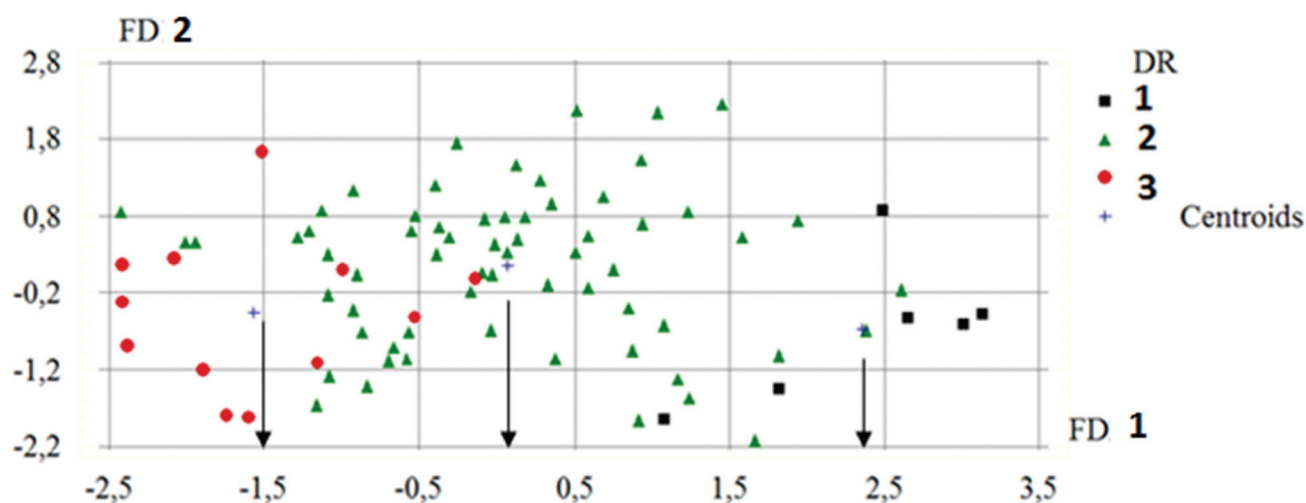


Рис. 1. Координати центроїдів дискримінантної моделі відповідно до стадії діабетичної ретинопатії (вертикальні стрілки)

лі представлені у таблиці 1. Як впливає з рис. 1 та табл. 1, при аналізі положення координат центроїдів (центрів розподілу груп) на умовній «вісі тяжкості ДР» центроїд ДР I стадії знаходиться в області позитивних значень (2,36), центроїд ДР II стадії має координату (0,07), а центроїд III стадії ДР знаходиться в області негативних значень (- 1,56) (рисунок 1, вказано стрілками). Судячи із стандартизованих коефіцієнтів для ФД1 (табл. 1), максимальний внесок у локацію групи 1 дає концентрація CD54 (0,45), вміст HbA1c (0,46), а також гострота зору (0,89). Мінімальний внесок вносить вік (0,003). Таким чином, провідну роль серед головних кластерів формування ДР I стадії грають концентрація CD54 в сироватці крові, вміст HbA1c та гострота зору. Координата центру групи 3 займає крайнє ліве (- 1,56) місце розташування на осі X (ФД1). Таке положення визначається внеском у ФД1 наступних змінних: інсулінотерапія (- 0,55) та стаж (- 0,31). Центр групи 2 (0,07) займає на осі X проміжне положення. Це передбачає збалансований внесок змінних з негативним і позитивним знаком стандартизованих коефіцієнтів дискримінації. Показано, що дискримінація груп пацієнтів за ФД1 має високий рівень статистичної значущості  $p=0.0001$ .

Положення об'єктів на вісі Y вносить додаткову інформацію про роль змінних, що станов-

лять інтегральну суму ФД2. При дискримінації пацієнтів з ДР за ФД2 в моделі координати центрів груп (координати центроїдів) 1 та 3 знаходяться в негативній ділянці вісі Y (- 0,67 та - 0,47 відповідно). Основний внесок у положення цих груп дають концентрація CD54 (- 0,10) та наявність інсулінотерапії з коефіцієнтом дискримінації (- 0,55). Координати центру 2 групи (координати центроїдів) знаходяться в позитивній ділянці (0,15) за рахунок внеску у інтегральну суму ФД2 змінної HbA1c (0,71), віку (0,62) та стажу ЦД (0,28). Показано, що дискримінація груп пацієнтів за ФД2 має рівень статистичної значущості  $p=0,27$ .

Проведений аналіз дозволяє створити математичний алгоритм для оцінки прогнозу розвитку ДР у хворих на ЦД 2 типу. В основі складання прогнозу перебігу ДР лежить обчислення функцій класифікації (ФК), які були отримані за результатами побудови вищезгаданої моделі. Ухвалення прогностичного рішення щодо перебігу ДР здійснюється в кілька етапів. На 1-му етапі досліджують концентрацію в сироватці крові CD54 та вміст HbA1c. Далі хворому присвоюються коди антидіабетичної терапії (Тер) (ПЦЗП – 0, інсулінотерапія – 1), визначається стаж діабету, вік хворого та гострота зору. На 2-му етапі за отриманими клінічними та лабораторними даними одночасно підраховуються ФК1, ФК 2 та ФК3, і

Таблиця 1

**Параметри моделі дискримінації груп хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії**

| Набір змінних в моделі | Стандартизовані коефіцієнти функції дискримінації (ФД) |       | Інформативність (%) та статистична значимість моделі, Р | Координати центроїдів на площині по вісях Х; Y |              |               |
|------------------------|--------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------|---------------|
|                        | ФД1                                                    | ФД2   |                                                         | ДР І стадія                                    | ДР ІІ стадія | ДР ІІІ стадія |
| Модель                 |                                                        |       |                                                         |                                                |              |               |
| Концентрація CD54      | 0,45                                                   | -0,10 | 65,8%                                                   |                                                |              |               |
| HbA1c                  | 0,46                                                   | 0,71  | $P_{\phi 1} = 0.0001$                                   | 2,36                                           | 0,07         | -1,56         |
| Вік                    | 0,003                                                  | 0,62  | $P_{\phi 2} = 0.27$                                     | -0,67                                          | 0,15         | -0,47         |
| ЦД стаж                | - 0,31                                                 | 0,28  |                                                         |                                                |              |               |
| Вид терапії            | - 0,55                                                 | -0,47 |                                                         |                                                |              |               |
| Гострота зору          | 0,89                                                   | 0,04  |                                                         |                                                |              |               |

**Примітки:** ДР – діабетична ретинопатія, Р – рівень статистичної значущості

за результатами обчислення ФК обирається рішення приналежності до тієї групи, що відповідає найбільшому численному значенню одної з 3-х ФК. На 3-му етапі порівнюють ФК1 з ФК2 або ФК2 з ФК3. Прогностичне рішення приймається як вибір тієї ФК, яка має більше значення. Так, якщо  $ФК1 > ФК2$ , то прогноз позитивний (стабілізація процесу на І або ІІ стадії) за умов адекватного управління діабетом (HbA1c), комплаєнтності пацієнта. Якщо  $ФК2 > ФК3$ , то прогноз також відносно позитивний (стабілізація процесу на ІІ стадії). Якщо  $ФК1 < ФК2$  або  $ФК2 < ФК3$ , то прогноз негативний, є ймовірність прогресування патологічного процесу на наступну стадію, існує необхідність корекції антидіабетичної терапії, застосування таргетної та антипроліферативної терапії.

Формули ФК із моделі представлені нижче:

$$ФК1 = 0,19 * CD54 + 3,52 * HbA1C - 3,82 * Тер - 0,05 * Стаж + 0,72 * Вік + 26,4 * ГЗ - 105,4 \quad (1),$$

$$ФК2 = 0,17 * CD54 + 3,30 * HbA1C - 2,04 * Тер + 0,08 * Стаж + 0,77 * Вік + 18,97 * ГЗ - 94,07 \quad (2),$$

$$ФК3 = 0,16 * CD54 + 2,71 * HbA1C + 0,37 * Тер + 0,13 * Стаж + 0,73 * Вік + 13,44 * ГЗ - 83,07 \quad (3),$$

де ФК – функція класифікації, CD54 – концентрація розчинної CD54 сироватки крові, нг\мл, HbA1c – вміст глікованого гемоглобіну, %, Тер – вид терапії: ПЦЗП – 1, інсулінотерапія – 2, Стаж ЦД, роки, Вік, роки, ГЗ – гострота зору, Од.

Представлена модель дискримінації має достовірну інформативність у 65,8 %.

Нами була також досліджена прогностична значимість CD54 у розвитку та прогресуванні ДР у хворих на ЦД 2 типу для моделі з 2-х груп. В межах цієї моделі було класифіковано 70 пацієнтів з ДР І та ІІ стадії (1 група), та 12 пацієнтів з ДР ІІІ стадії (2 група). Ми об'єднали пацієнтів з НПДР та ППДР умовно в одну групу (відсутність проліферативних змін на очному дні) для поліпшення якості моделі. Параметри побудованої моделі представлені у таблиці 2. Як впливає з даних таблиці, центроїд ДР І-ІІ стадії знаходиться в області позитивних значень (0,25), а центроїд ДР ІІІ стадії має координату області негативних значень (- 1,48).

Судячи зі стандартизованих коефіцієнтів для ФД1, свій внесок у локацію групи 1 дає вік (0,26), концентрація CD54 (0,33), вміст HbA1c (0,66), гострота зору (0,83). Положення координати центру групи 2 визначається внеском у ФД1 наступних змінних: інсулінотерапія

Таблиця 2

Параметри моделі дискримінації груп хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії (група I+II та група III)

| Набір змінних в моделі | Стандартизовані коефіцієнти функції дискримінації (ФД) | Інформативність (%) та статистична значимість моделі, P | Координати центроїдів на площині на вісі X |               |
|------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------|
|                        |                                                        |                                                         | ДР I+II стадія                             | ДР III стадія |
| Модель                 |                                                        | 76,8%                                                   | 0,25                                       | -1,48         |
| Концентрація CD54      | 0,33                                                   | Pf1 = 0.0003                                            |                                            |               |
| HbA1c                  | 0,66                                                   |                                                         |                                            |               |
| Вид терапії            | -0,65                                                  |                                                         |                                            |               |
| Вік                    | 0,26                                                   |                                                         |                                            |               |
| ЦД стаж                | -0,14                                                  |                                                         |                                            |               |
| Гострота зору          | 0,83                                                   |                                                         |                                            |               |

**Примітки:** ДР – діабетична ретинопатія, P – рівень статистичної значущості

(- 0,65) та стаж (- 0,14). Показано, що дискримінація груп пацієнтів за ФД1 має високий рівень статистичної значущості  $p=0.0003$ .

Ухвалення прогностичного рішення щодо перебігу ДР для цієї моделі здійснюється аналогічним способом. Прогностичне рішення приймається як вибір тієї ФК, яка має більше значення. Так, якщо  $ФК1 > ФК2$ , то прогноз позитивний (стабілізація процесу на I-II стадії) за умов адекватного управління діабетом (HbA1c), комплаєнтності пацієнта. Якщо  $ФК1 < ФК2$ , то прогноз негативний, існує ймовірність прогресування патологічного процесу на наступну стадію, виникає необхідність корекції антидіабетичної терапії, застосування вже специфічної (таргетної та/або антипроліферативної) терапії.

Формули ФК із моделі представлені нижче:

$$ФК1 = 0,17 \cdot CD54 + 3,26 \cdot HbA1C - 1,44 \cdot Тер + 0,13 \cdot Стаж + 0,79 \cdot Вік + ГЗ \cdot 16,56 - 93,6 \quad (4),$$

$$ФК2 = 0,16 \cdot CD54 + 2,69 \cdot HbA1C - 0,83 \cdot Тер + 0,16 \cdot Стаж + 0,75 \cdot Вік + ГЗ \cdot 11,7 - 83,1 \quad (5),$$

де ФК – функція класифікації, CD54 – концентрація розчинної CD54 сироватки крові, нг/мл, HbA1c – вміст глікованого гемоглобіну,

%, Тер – вид терапії: ПЦЗП – 1, інсулінотерапія – 2, Стаж ЦД, роки, Вік, роки, ГЗ – гострота зору, Од.

Представлена модель дискримінації має підвищену достовірну інформативність вже у 76,8 % ( $p=0.0003$ ).

### ОБГОВОРЕННЯ

В літературі існують дослідження, присвячені вивченню зв'язку між CD54 та ДР. У проспективному когортному дослідженні були представлені докази щодо збільшення експресії молекул судинної та клітинної адгезії у пацієнтів з ЦД 2 типу, зокрема CD54 [9]. Метою одного систематичного огляду та мета-аналізу було дослідити зв'язок між рівнем CD54 та ДР [10], аби надати докази та підґрунтя щодо подальших експериментальних і клінічних досліджень для розуміння ролі CD54 у розвитку ДР і в розробці нових терапевтичних підходів щодо лікування ДР через деактивацію (деескалацію) CD54. Пошук було проведено в електронних базах даних відповідних статей, опублікованих до грудня 2017 року, включено стандартну середню різницю (standard deviation mean – SMD) і їх 95% ДІ, а потім об'єднано з моделлю випадкових ефектів (random effects model).

Для вивчення джерел неоднорідності були застосовані аналіз підгруп і метарегресійний аналіз, а зміщення публікацій було розраховано для оцінки якості об'єднаних досліджень. Загалом у цей мета-аналіз було включено 11 статей, що містять 428 пацієнтів із ДР та 789 здорових осіб. Результати показали значне підвищення рівня CD54 у групі ДР порівняно з контрольною групою (SMD: 1,20, 95% ДІ 0,83 - 1,57,  $p < 0,001$ ).

Таржетна антиCD54-терапія знайшла своє віддзеркалля в експериментальних роботах щодо пошуку нових терапевтичних підходів для лікування ДР. Так системне введення інгібітора протеїну судинної адгезії-1 (VAP-1) RTU-1096 в експерименті зменшує підвищену регуляцію молекул адгезії лейкоцитів CD54 у сітківці після лазерної фотокоагуляції. Поточні дані вказують на те, що інгібування VAP-1 може бути потенційною терапевтичною стратегією для запобігання набряку макули, вторинному після лазерної фотокоагуляції розсіювання, у пацієнтів з ішемічними захворюваннями сітківки, такими як ДР [11]. Показано, що інтравітреальна доставка miR-146a пригнічує індуковану гіперглікемією регуляцію CD54 і зменшує мікросудинний витік і функціональні дефекти сітківки ока [12].

Тому враховуючи суттєве значення CD54 у патогенезі ДР для оцінки комплексного впливу CD54 та інших чинників прогресії ДР в практичній роботі ми рекомендуємо використовувати представлені математичні моделі, оскільки їхня інформативність досить висока (до 76,8%). Розроблені моделі оцінки прогностичної значущості CD54 у прогресуванні ДР адекватні, мають високий ступінь вірогідності, прості у виконанні та можуть широко використовуватись в практичній роботі офтальмологів та ендокринологів на амбулаторно-поліклінічному етапі та в стаціонарі. При цьому маркери адгезивної дисфункції можуть додатково допомогти ідентифікувати людей на етапі переддіабету, а також контролювати клінічний перебіг захворювання. Зокрема, раннє виявлення біологічних маркерів може допомогти мінімізувати ризик розвитку та прогресування судинних ускладнень, а також зменшити

рівень захворюваності, а математичне моделювання допоможе клініцистам контролювати клінічний перебіг та ефективність лікування діабету. Перевірені практикою циркулюючі біомаркери ДР можуть бути використані для визначення пріоритетності клінічного скринінгу пацієнтів із високим ризиком розвитку ускладнень, що загрожують зору.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, розроблені нами моделі оцінки ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу адекватні, мають достовірну у інформативність у 65,8 % ( $p=0.0001$ ) або 76,8 % ( $p=0.003$ ) залежно від виду обраної моделі.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

**Джерело фінансування.** Робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, є фрагментом НДР кафедри «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер держреєстрації 0120U105324).

## REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. Available on: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org) (accessed on 2 March 2023)
2. The American Diabetes Association (ADA) "Standards of Care in Diabetes" 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes —2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl.1):S231–S243. DOI: 10.2337/dc24-S012
3. Murata M, Noda K, Kawasaki A, et al. Soluble vascular adhesion protein-1 mediates spermine oxidation as semicarbazide-sensitive amine oxidase: possible role in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2017;42:1674–83. DOI: 10.1080/02713683.2017.1359847

4. Yoshida S, Murata M, Noda K, et al. Proteolytic cleavage of vascular adhesion protein-1 induced by vascular endothelial growth factor in retinal capillary endothelial cells. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62:256–64. DOI: 10.1007/s10384-017-0555-4
5. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, et al. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):159–195. DOI: 10.1900/RDS.2015.12.159
6. Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001;158:147–52. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63952-1
7. Kyrlyuk ML, Mogilevskyy SYu, Serdiuk VM. Evaluation of the Prognostic Significance of Adipose Tissue Hormones in the Development of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(Issue Supplement\_1, April-May):A412–A413. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.841
8. Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):190–195. DOI: 10.1159/000501372
9. Jain A, Saxena S, Khanna VK, Shukla RK, Meyer CH. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus. *Mol Vis*. 2013 Aug; 4(19):1760-8. PMID: 23922493; PMCID: PMC3733909
10. Yang Yao, Junhui Du, Rong Li, et al. Association between ICAM-1 level and diabetic retinopathy: a review and meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal*. March 2019;95(1121):162–168. DOI: 10.1136/postgradmedj-2018-136102
11. Matsuda T, Noda K, Murata M, et al. Vascular adhesion protein-1 blockade suppresses ocular inflammation after retinal laser photocoagulation in mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. June 2017;58:3254–3261. DOI:10.1167/iovs.17-21555
12. Ye EA, Steinle JJ. MiR-146a suppresses STAT3/VEGF pathways and reduces apoptosis through IL-6 signaling in primary human retinal microvascular endothelial cells in high glucose conditions. *Vision Res*. 2017;139:15–22. DOI: 10.1016/j.visres.2017.03.009

## Article history:

Received: 12.02.2025

Revision requested: 15.02.2025

Revision received: 05.03.2025

Accepted: 25.03.2025

Published: 30.03.2025

## A MODEL FOR EVALUATING OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE CHEMOKINE CD54 IN THE PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

*Rykov S.O., Rybachuk O.V.**Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**ophthalm.optom@nmu.ua*

**Background.** Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia due to insulin resistance and/or impaired insulin secretion. Diabetic retinopathy (DR) is the most common neurovascular complication of DM, the most frequent cause of new cases of blindness among adults aged 20–74 years. A critical step in the pathogenesis of DR is the adhesion of leukocytes to endothelial cells, which is mediated by specific adhesion molecules. Among the key participants in this process is the cluster of differentiation chemokine CD54. There are tight connections between the state of the hematoretinal barrier and CD54 expression. Studying the relationship between CD54 and the course of DR is an actual issue of modern ophthalmology.

**Aim:** was to make a model for assessing the prognostic significance of serum CD54 in the development and progression of DR in patients with type 2 diabetes.

**Materials and methods.** An open observational study was conducted among adult patients with T2D and DR. The inclusion of patients in groups with DR was occurred in accordance with the ETDRS (2019) protocol. Research methods: ophthalmological (visometry, Humphrey perimetry, refractometry, tonometry, biomicroscopy, gonioscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography, including in Angio mode, photography of the fundus with a fundus camera). The study was conducted in 82 patients with DR (148 eyes) (28 men and 54 women, average age  $64.41 \pm 1.18$  years, average duration of diabetes  $15.54 \pm 0.83$  years old, average HbA1c level  $9.17 \pm 0.22\%$ ). The concentration of CD54 in blood serum was determined by enzyme immunoassay. Statistical analysis included discriminant analysis. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** It is shown that the blood serum CD54 concentration, HbA1c content (diabetes compensation state) and visual acuity play a leading role among the main clusters of the formation of DR stage I, while insulin therapy and the duration of diabetes play a major role in the course of DR stage III. The formation of the DR stage II is characterized by a balanced contribution of variables (clusters) (blood serum CD54 concentration, HbA1c, visual acuity, age of patients, standing of diabetes, type of antidiabetic therapy).

**Conclusion.** Models for assessing the risk of progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes are adequate, with a statistically significant value of 65.8% ( $p = 0.0001$ ) or 76.8% ( $p = 0.003$ ), depending on the type of chosen model.

**Key words:** diabetic retinopathy; type 2 diabetes; CD54; forecasting; mathematical model.