

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА



ПАНЧЕНКО ЮЛІА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 617.735-02:616.379-008.64-037-08

**ДІАБЕТИЧНА МАКУЛОПАТІЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ
(ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ, ФАКТОРИ РИЗИКУ, ПРОГНОЗУВАННЯ
РОЗВИТКУ І РЕЦИДИВІВ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ)**

14.01.18 – «Офтальмологія»

222 – «Медицина»

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, МОЗ України

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Могілевський Сергій Юрійович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, МОЗ України, професор кафедри офтальмології

Офіційні опоненти:

член-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор
Веселовська Зоя Федорівна, ПВНЗ «Київський медичний університет»,
завідувач кафедри хірургічних хвороб № 2

доктор медичних наук, професор **Путієнко Олексій Олексійович**,
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова НАМН
України», завідувач відділу вітреоретинальної та лазерної хірургії

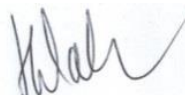
доктор медичних наук, професор **Сакович Василь Микитович**,
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
професор кафедри офтальмології

Захист відбудеться «10» вересня 2020 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аудиторія 401.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «30» липня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент



Н. С. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. У 2014 році в світі проживало 422 млн людей, хворих на цукровий діабет (ЦД). Його поширеність склала 8,5% серед дорослого населення. В останні 30 років число хворих на діабет невпинно зростає, особливо швидкими темпами в країнах із низьким і середнім рівнем доходу. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), за останні 25 років кількість пацієнтів із ЦД збільшилася більш ніж у 4 рази, і прогнозується зростання числа пацієнтів до 2045 року на 32% (з 425 млн осіб у 2017 р. до 627 млн у 2045 р.). За даними ВООЗ (2018 рік), а також сучасних досліджень, діабет стає важливою причиною сліпоти, ниркової недостатності, макро- і мікроангіопатій, ампутації нижніх кінцівок та інших довгострокових негативних наслідків, які суттєво впливають на якість життя (Маньковський БМ, 2014; Тронько НД с соавт., 2015, 2019; Бездітко ПА, Карлійчук МА, 2018; Веселовская ЗФ с соавт., 2018; Глобальный доклад по диабету, 2018; Алифанов ИС, Сакович ВН, Алифанова ТА, 2019).

Серед літніх людей із ЦД близько 90% пацієнтів хворі на ЦД2. У США поширеність ЦД2 у населення віком 65 років і далі становить 33%, а предіабету – 50%, первинна захворюваність ЦД2 досягає максимальних показників в осіб віком від 65 до 79 років (LeRoith D et al., 2019).

Діабетична ретинопатія (ДР) – неспецифічне судинне ускладнення ЦД як першого, так і другого типу, яке нерідко призводить до слабкозорості і сліпоти (Алифанов ИС, Сакович ВН, Алифанова ТА, 2019). За даними ВООЗ, серед основних причин слабкозорості ДР становить 1%, серед причин сліпоти – також 1%. У світі серед основних причин сліпоти в людей віком понад 50 років ДР становить 13% (Варивончик ДВ, 2016). У пацієнтів, хворих на діабет, шанси осліпнути в 25 разів більші, ніж у решти населення (Балашевич ЛИ, Измайлов АС, 2012). До факторів ризику прогресування ДРП дослідники відносять тривалість ЦД, гіперглікемію, порушення ліпідного обміну, артеріальну гіпертензію, діабетичну нефропатію, метаболічний синдром, вагітність, стать і вік пацієнта, недотримання дієти, низьку фізичну активність, а також виконану факоемульсифікацію катаракти (ФЕК) (Балашевич ЛИ, Измайлов АС, 2012; Луценко ЛА, 2014; Walker J, Рыков СА, Сук СА, Саксонов СГ., 2013).

Однією з основних причин зниження центрального зору в пацієнтів із ДР і ЦД2 є діабетична макулопатія (ДМП). Є дані про те, що ДМП як одна з форм ДР може проявлятися на будь-якій її стадії та характеризується загалом тими самими клінічними ознаками (Walker J et al., 2013). ДМП з можливим розвитком діабетичного макулярного набряку (ДМН) може бути у пацієнтів з початковими змінами на очному дні (Ram K, Mark A, 2012).

Основним симптомом ДМП є ДМН, який розвивається у 20% пацієнтів після 10 років ЦД. ДМН може бути першим симптомом ДР або виникати на будь-якій стадії її розвитку. У розвинених країнах найбільш поширеною причиною втрати центрального зору в людей віком до 50 років є ДМН (Бикбов ММ с соавт., 2014; De Smet MD et al., 2013). Багаторічними дослідженнями встановлено, що ризик розвитку ДМН вищий у пацієнтів із ЦД2 (Величко ПБ, 2013; Фабрикантов ОВ, Гурко ТС, 2014; Danis RP et al., 2008). Згідно з результатами міжнародного дослідження WESDR, у пацієнтів із ЦД2

зі стажем захворювання до 5 років ДМН реєструють у 3% випадків, а за тривалості 20 років і більше – у 28%. Спостереження протягом 10 років показали, що ДМН проявився в кожного четвертого пацієнта з ЦД2, який отримувач ін'єкції інсуліну, і в 13,9 % пацієнтів, які отримували інші види цукрознижувальної терапії. Також було встановлено, що частота ДМН збільшується з прогресуванням ДР і може сягати 70% при проліферативній ДР (ПДР) (Сидорова МВ, 2006; Балашевич ЛІ, Измайлов АС, 2012; Фабрикантов ОВ, Гурко ТС, 2014; Danis RP et al., 2008).

Відомими ланками патогенезу ДМП є набряк сітківки в області жовтої плями в результаті збільшення проникності ретинальних судин і ретинальна ішемія в результаті капілярної та артеріальної неперфузії сітківки. Причина виникнення ДМН – підвищення проникності гемато-ретинального бар'єру (ГРБ) внаслідок дисфункції ендотелію судин сітківки при ЦД2. Також має значення співвідношення гідростатичного онкотичного тиску між плазмою всередині капілярів і міжклітинними просторами сітківки. Особливу роль у виникненні та мірі вираженості ДМН відіграють чинники зростання, що активують ангиогенез і призводять до розвитку типових патологічних змін при ДР і ДМП. До таких відносять: гормон росту, інсуліноподібний фактор росту I (IGF-1), нейротрофічний фактор пігментного епітелію, фактор росту фібробластів (β FGF), трансформуючий фактор росту (TGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF) і низку інших (Пасечникова НВ с соавт., 2010; Романенко ІА, Черкасова ВВ, Егоров ЕА, 2010; Величко ПБ, 2013, 2014; Фабрикантов ОВ, Гурко ТС, 2014; Путиєнко АА, Элхадж Емхамед Али, 2016; Walker J, Рыков СА, Сук СА, Саксонов СГ, 2013). У виникненні ДМН значну роль відіграють зміни склоподібного тіла і зокрема задньої гіалоїдної мембрани (ЗГМ). Змінена ЗГМ перешкоджає метаболізму сітківки, викликає і підтримує набряк макули. Неповне самостійне відшарування скловидного тіла також може утворювати тангенціальні макулярні тракції, що пояснює стійкість ДМН до лазеркоагуляції й інтравітреальних ін'єкцій кортикостероїдів і анти-VEGF препаратів.

Традиційними методами лікування ДМП є консервативний та лазерний, а також інтравітреальне введення анти-VEGF препаратів і глюкокортикостероїдів, навіть пролонгованої дії у вигляді імплантів. На жаль, лазерні методи лікування ДМН найбільш ефективні лише на ранніх стадіях ДМН і обмежуються товщиною сітківки в зоні набряку (Величко ПБ, 2013, 2014; Фабрикантов ОВ, Гурко ТС, 2014).

Для лікування більш важких і стійких до консервативного і лазерного методів, а також інтравітреальної анти-VEGF терапії та терапії глюкокортикостероїдами, форм ДМП, а також при ДМП з формуванням епімакулярної мембрани та змінами ВПМ, з наявністю тангенціальних або осьових тракцій сітківки – вітреомакулярного синдрому, змінами скловидного тіла, з частковим гемофтальмом, з центральними преретинальними та субгіалоїдальними крововиливами, з наявністю фіброваскулярних мембран сітківки та ризиком тракційного відшарування сітківки застосовують хірургічне лікування: вітректомію з ендолазеркоагуляцією сітчастої оболонки, тампонадою вітреальної порожнини газо-повітряною сумішшю або силіконом, видаленням ЗГМ і, за необхідності, з пілінгом внутрішньої пограничної мембрани сітківки (ВПМ) (Балашевич ЛІ с соавт., 2004, 2007, 2012; Уманец НН с

соавт., 2011; Величко ПБ, 2013, 2014; Керимов МИ, 2017; Бикбов ММ, 2018; Зайнуллин РМ, 2018; Kim SJ et al., 2009; Raczynska D et al., 2018). Навіть після виконання найсучасніших хірургічних втручань можливий розвиток рецидивів ДМП і ДМН у найближчі та віддалені терміни спостереження. Є дані, що їх частота варіює від 6,6% до 20,8% через 1 місяць та від 20,8% до 83,3% через 1 рік після вітреоретинальних операцій (Фабрикантов ОВ и соавт., 2014; Величко ПБ и соавт., 2015; Файзрахманов РР и соавт., 2015; Зайнуллин РМ, 2015, 2018; Бикбов ММ и соавт., 2018).

На думку Л.Й. Балашевича зі співавт. (2012), лікування ДР та ДМП вирішує різні завдання і повинно проводитися з використанням різних методів та виконуватися незалежно один від одного.

Доречно згадати роботи академіка М. Д. Тронька і професора К. П. Зака (2019 р.), член-кореспондента НАМН України, професора З. Ф. Веселовської (2015 р.), в яких великого значення надано клінічній патофізіології, а також іншим фундаментальним дослідженням у вивченні етіології і патогенезу цукрового діабету та його ускладнень в людини, без чого не можливе створення більш ефективних специфічних способів їх профілактики, попередження та лікування.

Отже, в пацієнтів з ДМП та ДМН та з їх рецидивами після вітректомії суттєво знижується центральний зір та порушуються інші зорові функції, розвивається слабкозорість, сліпота, знижується якість життя, можлива інвалідизація. Дослідження нових ланок патогенезу, факторів ризику, прогнозування розвитку ДМП и ДМН, а також їх рецидивів після хірургічного лікування пацієнтів з ДР та ЦД2 є актуальною проблемою сучасної офтальмології. Її вирішенню і присвячене наше дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і є фрагментом науково-дослідної роботи «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держреєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.), в якій дисертант була співвиконавцем.

Мета дослідження – підвищити ефективність хірургічного лікування діабетичної макулопатії у пацієнтів із діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення нових ланок її патогенезу, визначення факторів ризику і прогнозування розвитку та прогресування, а також рецидивів після хірургічного лікування.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості розвитку та прогресування діабетичної макулопатії та діабетичного макулярного набряку у пацієнтів із діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу.
2. Дослідити ефективність різних видів вітреоретинальних втручань в лікуванні діабетичної макулопатії при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу.
3. Дослідити особливості, клінічний перебіг та характер розподілу рецидивів діабетичної макулопатії залежно від застосованих методів хірургічного лікування.
4. Розробити на підставі отриманих результатів проект робочої класифікації рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування пацієнтів із діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу.

5. Визначити реактивність тромбоцитів за умов відсутності діабетичної макулопатії і діабетичного макулярного набряку на ранніх стадіях діабетичної ретинопатії (немає діабетичної ретинопатії, без змін на очному дні, початкова стадія непроліферативної діабетичної ретинопатії), а також простежити зв'язок з розвитком і прогресуванням діабетичної макулопатії при помірній і важкій стадіях непроліферативної діабетичної ретинопатії.

6. Визначити зв'язок реактивності тромбоцитів з розвитком і прогресуванням діабетичної макулопатії та діабетичного макулярного набряку при проліферативній діабетичній ретинопатії.

7. З'ясувати патогенетичну роль ендотеліну-1 у розвитку діабетичної макулопатії та діабетичного макулярного набряку у пацієнтів із діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу і його значення для рецидивів після хірургічного лікування.

8. Визначити патогенетичну роль фактора некрозу пухлин-альфа ($TNF\alpha$) і поліморфізму *rs1800629* гена фактора некрозу пухлин-альфа в розвитку діабетичної макулопатії та діабетичного макулярного набряку та їх значення для рецидивів після хірургічного лікування.

9. Виявити патогенетичну роль тромбоцитарного фактора росту (*PDGF-BB*) і поліморфізму *rs1800818* гена тромбоцитарного фактора росту в розвитку діабетичної макулопатії та діабетичного макулярного набряку та їх значення для рецидивів після хірургічного лікування.

10. На підставі отриманих результатів розробити математичні моделі прогнозування розвитку та прогресування діабетичної макулопатії та діабетичного макулярного набряку та їх рецидивів після хірургічного лікування в пацієнтів із діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу.

Об'єкт дослідження: діабетична макулопатія (МКБ-10: H 36.0).

Предмет дослідження: етіологія, патогенез, фактори ризику, прогнозування розвитку та прогресування ДМП, а також її рецидивів після хірургічного лікування; ефективність, характер та частота операційних і післяопераційних ускладнень внаслідок різних технологій вітреоретинальних втручань; особливості клінічного перебігу, терміни виникнення та характер розподілу рецидивів ДМП після хірургічного лікування; реактивність тромбоцитів (Тц) за наявності та за відсутності ДМП при різних стадіях ДР; ET1, $TNF\alpha$, поліморфізм *rs1800629* гена *TNF\alpha*, *PDGF-BB*, поліморфізм *rs1800818* гена *PDGFB* та їх патогенетична роль у розвитку та прогресуванні ДМП та її рецидивів після хірургічного лікування; математичні моделі прогнозування розвитку і прогресування ДМП та ДМН та їх рецидивів після хірургічного лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні, офтальмологічні (візометрія (таблиця Сівцева, SZP 350 проектор тестових знаків Zeiss), периметрія (Humphrey HFA II-I, HFA II-750 і аналізатор поля зору Zeiss), рефрактометрія (RK 600 Reichart авторефкератометр, ACCUREF-9001 Japan), тонометрія (TOPCON CT-80, AT 155 автоматичний безконтактний тонометр Reichart), біомікроскопія (SL 120, SL 130 Zeiss), гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія в т. ч. у режимі *Angio* (Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (протокол Retina3D, RetinaRaster)), фотографування очного дна фундус-камерою (TOPCON TRS-NW7SF),

флюоресцентна ангіографія (TOPCON TRS-NW7SF)); дослідження реактивності Тц шляхом визначення їх агрегації з агоністами рецепторів: аденозиндифосфатом (АДФ), адреналіном, колагеном, ангіотензином-2 (Ан-2), фактором активації тромбоцитів (ФАТ) турбидиметричним методом; дослідження вмісту в крові пацієнтів з ДМП ендотеліну-1 (ЕТ1), фактору некрозу пухлин-альфа (TNF α) і тромбоцитарного фактору росту-BB (PDGF-BB) методом імуноферментного аналізу; дослідження поліморфізмів *rs1800629* гена *TNF α* і *rs1800818* гена *PDGFB* методом полімеразної ланцюгової реакції; статистичні й математичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Уточнено дані щодо ефективності виконання сучасних хірургічних втручань у лікуванні ДМП і ДМН: вітректомії, вітректомії з пілінгом ВПМ, вітректомії з пілінгом ВПМ та етапом панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК), вітректомії з пілінгом ВПМ, етапом ПРЛК та ФЕК. Ефективність втручань склала через 1 місяць 60,7%, 82,4%, 85,2% та 68,12%, а через 1 рік – 76,0%, 75,0%, 73,1% та 73,5% відповідно. Ефективність хірургічного лікування ДМП залежала від стадії ДР і склала 72,5% при початковій НПДР, 77,2% при вираженій НПДР та 66,3% при ПДР.

Розширено наукові дані про рецидиви ДМП після вітреоретинальних втручань. За своїм характером та клінічним перебігом рецидиви розподілено на ранні перехідні (виникали на 1-3 місяці та згодом зникали), ранні стійкі (виникали на 1-3 місяці та потім залишалися на 6-12 місяців) та пізні (виникали за 6-12 місяців та не регресували). Найбільш частими були ранні стійкі рецидиви, які при різних методах хірургічного лікування склали від 16,1% до 25,6%. Більша кількість і тяжкість рецидивів ДМП була характерна для пацієнтів із ПДР, де абсолютну більшість – 93,4% – склали ранні стійкі та пізні рецидиви.

Вперше встановлено, що в пацієнтів за відсутності ДМП і з ранніми стадіями ДР (немає ДР, без змін на очному дні, початкова стадія НПДР) визначалась гіперреактивність Тц на адреналін і колаген. Фактором ризику прогресування ДМП при НПДР було підвищення реактивності пуринових рецепторів, а стереотипними чинниками ДМН – гіперреактивність АТ₁- і ФАТ-рецепторів Тц.

Вперше встановлено, що прогресування ДМП та ДМН у пацієнтів із ПДР обумовлювала гіперреактивність пуринових рецепторів Тц на тлі гіперреактивності АТ₁- і ФАТ-рецепторів. За наявності домінуючої реактивності Тц до колагену зафіксовано обмеження розвитку ДМН.

Уточнено наукові дані щодо патогенного значення багаторазового зростання вмісту ЕТ1 у крові пацієнтів із ДМП: мінімальний рівень гормону був відмічений при початковій НПДР, максимальний – при ПДР. Високий вміст ЕТ1 визначав ранні стійкі рецидиви ДМП після хірургічного лікування.

Доповнено уявлення про патогенне значення зростання вмісту TNF α у крові при помірній і вираженій НПДР та ПДР. Високий рівень TNF α визначав рецидиви ДМП після вітреоретинальних втручань незалежно від їх виду. Найбільший вплив TNF α мав на виникнення ранніх перехідних та ранніх стійких рецидивів.

Вперше встановлено, що у пацієнтів з української популяції з розвитком ДМП мав асоціацію поліморфізм *rs1800629* гена *TNF α* : у носіїв мінорної алелі *A* ризик розвитку ДМП збільшено, а генотип *A/A* визначав її рецидиви після хірургічного лікування у

96,9%. Патогенетичним фактором рецидивів ДМП був високий вміст у крові $TNF\alpha$ у носіїв алелі *A* поліморфізму *rs1800629* гена *TNF\alpha*, що було асоційоване з більшою ЦТС до і через 1 рік після хірургічного лікування у порівнянні з носіями алелі *G*.

Уточнено наукові дані щодо патогенної ролі зростання вмісту PDGF-BB у крові пацієнтів із ДМП при помірній та вираженій НПДР та при ПДР ($p < 0,001$). Вперше встановлено, що високий вміст PDGF-BB до початку хірургічного лікування визначав рецидиви ДМП: точність прогнозу регресійної моделі розвитку рецидивів залежно від початкового рівня PDGF-BB становила 89,8% ($p < 0,001$), що доводило його патогенетичне значення.

Доповнено наукові дані про те, що у пацієнтів з української популяції з ДМП її ризик зменшував поліморфізм *rs1800818* гена *PDGFB*; він мав асоціацію з рецидивами ДМП після хірургічного лікування: їх ризик у носіїв мінорної алелі *C* був суттєво менше.

Вперше встановлено, що в носіїв алелі *C* виявлено менший вміст PDGF-BB порівняно з носіями алелі *T*, що пояснювало протективний ефект поліморфізму *rs1800818* гена *PDGFB* для розвитку рецидивів ДМП після хірургічного лікування.

Вперше доказово за допомогою математичного моделювання встановлено патогенетичні чинники ризику ДМН, якими виявилися зростання агрегації Тц під впливом Ан-2, ФАТ та колагену. Етіологічними чинниками рецидивів ДМП після хірургічного лікування були поліморфізми *rs1800818* гена *PDGFB* і *rs1800629* гена *TNF\alpha*, а патогенетичними – збільшення вмісту в крові PDGF-BB і $TNF\alpha$. Значущими чинниками ризику рецидивів ДМН визначено генотипи поліморфізмів *rs1800818* гена *PDGFB* і *rs1800629* гена *TNF\alpha*, вміст у крові PDGF-BB, а також ЦТС до хірургічного лікування.

Практична значимість отриманих результатів. Розроблено проект робочої класифікації рецидивів ДМП після хірургічного лікування хворих на ДР та ЦД2, що включав в себе види рецидивів, терміни їх появи після оперативного втручання, клінічний перебіг і тактику лікування.

Розроблені нові критерії діагностики розвитку і прогресування ДМП і ДМН у пацієнтів із ДР та ЦД2, засновані на визначенні механізмів активації тромбоцитарної ланки гемостазу. У пацієнтів із ДМП при помірній стадії НПДР зростання реакції Тц на Ан-2 до $72,7 \pm 1,0\%$ (Min-Max 65-67%) було пов'язано з наявністю ДМН. Гіперреактивність Тц стосовно Ан-2 і ФАТ, відповідно $77,2 \pm 1,6\%$ (Min-Max 70-81%) і $65,8 \pm 0,8\%$ (Min-Max 63-68%) була індикатором розвитку ДМН при НДПР; підвищення активності пуринових рецепторів ($P2Y_{12}$ і $P2Y_1$) на рівні $70,7 \pm 1,2\%$ (Min-Max 66-74%) було причиною прогресування ДМП при переході від важкої стадії НПДР до ПДР. Факторами ризику ДМН при ПДР було зростання активності пуринових рецепторів до $84,9 \pm 0,9\%$ (Min-Max 78-92%) на фоні підвищеної реактивності Тц до Ан-2 і ФАТ, відповідно, $81,1 \pm 0,8\%$ (Min-Max 77-86%) і $70,6 \pm 1,5\%$ (Min-Max 56-78%). Домінуюча реактивність Тц до колагену стосовно ефекту інших агоністів на рівні $78,6 \pm 1,3\%$ (Min-Max 69,0-85,0%) була індикатором відсутності ДМН.

Рівень у крові до хірургічного лікування ET1 більший за 2,417 фмоль/мл прогнозував ранні стійкі рецидиви ДМП через 1 рік після операції. Критичний вміст у крові до хірургічного лікування PDGF-BB для прогнозування рецидивів через 1 рік був більший за 51,8 нг/мл.

Створено регресійну математичну модель прогнозу ймовірності розвитку рецидивів ДМП після хірургічного лікування з точністю прогнозування 86,3%. Значущими предикторами ризику ДМН у післяопераційному періоді були генотипи поліморфізмів *rs1800818* гена *PDGFB* і *rs1800629* гена *TNFA*, вміст у крові PDGF-BB і ЦТС до хірургічного лікування.

В операційному середовищі програми Excel створено калькулятор прогнозу перебігу післяопераційного періоду, який включав розраховані результати індексу прогресування макулярного набряку (ІПМН) та його інтерпретацію (прогресуючий, стабільний, регресуючий), а також можливий розвиток рецидивів ДМП після хірургічного лікування та їх види (ранні перехідні, ранні стійкі та пізні).

Впровадження в практику. Наукові та практичні положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрах офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, Запорізького державного медичного університету МОЗ України, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Отримані результати дослідження були впроваджені в практичну діяльність КНП «Міська клінічна лікарня № 14 ім. проф. Л. Л. Гіршмана» (м. Харків), КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро), КНП «Чернігівська обласна лікарня» (м. Чернігів), КНП «Міська лікарня № 3» (м. Запоріжжя), медичних офтальмологічних центрів ТОВ ОК «Новий зір» (м. Київ), ТОВ «Візуз» (м. Запоріжжя), ТОВ «ОПТИМАЛ-М» (м. Вінниця), «ЛАЗЕР Плюс» (ТОВ «Маріуполь Сапфір», м. Маріуполь), «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою роботою здобувача. Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить здобувачці.

Формулювання наукової проблеми, мета і завдання дослідження, методологія роботи обговорені й остаточно сформовані разом із науковим консультантом д.мед.н., професором Могілевським С. Ю.

Здобувач самостійно здійснила інформаційний і патентний пошуки, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Автор провела самостійно обстеження пацієнтів із ДР та ЦД2 та клінічне спостереження, виконала 313 вітреоретинальних втручань у зв'язку з ДМП у пацієнтів із ДР та ЦД2. Лікування та спостереження за пацієнтами в післяопераційний період також проводила дисертант самостійно. Здобувач самостійно створила електронну базу даних пацієнтів, що спостерігались у дослідженні.

Біохімічні, імуноферментні та молекулярно-генетичні дослідження були виконані в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України (директор – д.мед.н., професор Натрус Л. В.).

Статистичну обробку результатів клінічних та молекулярно-генетичних

досліджень здобувач виконала самостійно. Математичні моделі прогнозування рецидивів ДМП при ДР та ЦД2, засновані на результатах проведених клінічних, біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень були розроблені особисто дисертантом.

Остаточні положення наукової новизни, практичної значимості, а також висновки дисертації були обговорені з науковим консультантом д.мед.н., професором Могілевським С. Ю.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації в співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були обговорені на VII науково-практичній конференції дитячих офтальмологів із міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити» (Київ, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції офтальмологів, присвяченій 80-річчю заснування Товариства офтальмологів України (Вінниця, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер'18, '19» (Київ, 2018, Київ, 2019); 17th Congress of Black Sea Ophthalmological Society (Istanbul, Turkey, 2019); науково-практичній конференції «Глаукома. Цукровий діабет – очні ускладнення. Міждисциплінарний підхід» (Київ, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2019» (Одеса, 2019); European Society of Ophthalmology (Nice, France, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Шевальовські читання'19» (Київ, 2019); 19th EURETINA (Paris, France, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання офтальмології» (Івано-Франківськ, 2019); Integration of Education, Science and Business in the Modern Environment: Winter Debates: «Way Science» abstracts of the 1st International Scientific and Practical Internet Conference (Дніпро, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 43 наукові праці, серед яких 18 статей в виданнях, що відповідають «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук», 4 статті – у закордонних виданнях, з наряду, з якого підготовлена дисертація, 7 – у журналах, проіндексованих у базі даних SCOPUS, 10 – одноосібних; 19 робіт – у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, у тому числі іноземних.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 280 сторінках комп'ютерного тексту та побудована за загальноприйнятою схемою і містить: анотації, вступ, 9 розділів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (містить 505 найменування, займає 53 сторінки), 2 додатки. Дисертація проілюстрована 102 таблицями та 43 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічні дослідження відбувались у Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока», яка є клінічною базою кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, і в медичному офтальмологічному центрі «ЛАЗЕР

Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів).

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження було схвалено комісією з питань етики НМАПО імені П. Л. Шупика. Висновки етичної експертизи в наявності.

Під нашим спостереженням перебувало 508 пацієнтів (508 очей; 268 чоловіків, 240 жінок). Вік пацієнтів, включених у дослідження, склав від 39 до 80 років. Тривалість ЦД2 в пацієнтів – від одного до 36 років. У 423 пацієнтів ЦД2 компенсований, у 52 – субкомпенсований, у 33 – декомпенсований. 428 пацієнтів із компенсованим і субкомпенсованим діабетом приймали таблетовані цукрознижуючі препарати, 80 пацієнтів із декомпенсованим діабетом перебували на поєднанні таблетованих цукрознижуючих препаратів та інсулінотерапії.

Із загального числа пацієнтів у 361-го (361 очей) вивчено особливості ДМП. 313 пацієнтам (313 очей) з їх числа було проведено хірургічне лікування.

Всі пацієнти пройшли загальні обстеження: загальні аналізи крові та сечі, рівні глюкози в крові, глікованого гемоглобіну (HbA1c), коагулограму, ліпидограму, RW, HbSAg, а також ЕКГ, флюорографію; відбулися консультації лікарів ЛОР, стоматолога, терапевта, ендокринолога.

Показами до хірургічного лікування були ДМП з прогресуючим зниженням гостроти зору, змінами поля зору в центральних і парацентральных відділах, змінами якості зору на фоні НПДР та ПДР з наявністю рефрактерного ДМН, у тому числі до анти-VEGF терапії (5 загрузочних ін'єкцій) або ДМН з наявністю тангенціальних тракцій, які з'явилися внаслідок неповного відшарування задньої гіалоїдної мембрани скловидного тіла та формуванню епіретинальних мембран та наявністю тангенціальних та осевих тракцій сітківки і загрозою тракційного відшарування сітківки, а також наявністю гемофтальма, преретинальних та субгіалоїдальних крововиливів після невдалого консервативного та лазерного лікування.

313 пацієнтів (313 очей), яким було проведено хірургічне лікування, склали 4 групи спостереження:

1-а група – 78 пацієнтів (78 очей), яким виконали трипортову закриту субтотальну вітректомію 25+ (ЗСВ);

2-а група – 85 пацієнтів (85 очей), яким виконали ЗСВ і був додатково проведений пілінг внутрішньої пограничної мембрани (ВПМ);

3-я група – 81 пацієнтів (81 око), яким виконали ЗСВ, пілінг ВПМ та додатково проведений етап панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК) сітківки;

4-а група – 69 пацієнтів (69 очей), яким виконали ЗСВ, пілінг ВПМ, етап ПРЛК та додатково виконали факоемульсифікацію катаракти (ФЕК).

За ступенем ДР 313 пацієнтів (313 очей) на ЦД2 з ДМП, яким було проведено хірургічне втручання, було розподілено на три групи:

1-а група (n=40) – з початковою НДПР;

2-а група (n=92) – з помірною або тяжкою НПДР;

3-я група (n=181) – з ПДР.

Між пацієнтами різних груп за методами лікування значущих відмінностей не було: $\chi^2=0,366$, $p=0,999$.

Ефективність різних видів вітреоретинальних втручань у лікуванні ДМП ми оцінювали за такими критеріями: 1) зменшення ЦТС та МО в найближчі та віддалені строки спостереження; 2) підвищення МКГЗ в найближчі та віддалені строки спостереження; 3) частота та характер рецидивів ДМП та ДМН в найближчі та віддалені строки спостереження.

У цих пацієнтів було здійснено порівняння ефективності різних видів вітреоретинальних втручань у лікуванні ДМП при ДР та ЦД2, а також досліджено особливості, клінічний перебіг та характер розподілу рецидивів ДМП залежно від застосованих методів хірургічного лікування. На підставі отриманих результатів був розроблений проект робочої класифікації рецидивів ДМП після хірургічного лікування.

У крові 313 пацієнтів до хірургічного втручання методом імуноферментного аналізу було визначено рівень PDGF-BB, TNF α і ET1 і проведено аналіз генетичних поліморфізмів *rs1800818* гена *PDGFB* і *rs1800629* гена *TNF α* методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. У якості контролю для цих досліджень було залучено 95 осіб відповідної статі та віку, які не мали патології органа зору та ЦД2.

У 92 пацієнтів (92 ока) був проведений аналіз порушення реактивності Тц та досліджено їх роль у розвитку та прогресуванні ДМП та ДМН. Були розроблені математичні моделі прогнозування ризику ДМН при ДР на основі аналізу порушення реактивності Тц. Для визначення провідних детермінант ризику ДМН був здійснений статистичний аналіз із використанням методів побудови багатofакторних нейромережових та логістичних регресійних моделей.

Діагноз ЦД2 встановлював лікар-ендокринолог відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», затвердженого Наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. за № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічної допомоги при цукровому діабеті 2 типу».

Для оцінки порушення реактивності Тц *in vitro*, спостереження проводилося за 92 хворими (92 ока) на ЦД2 із різними стадіями ДР.

У крові всіх 313 пацієнтів із ДМП, ДР та ЦД2 методом імуноферментного аналізу до хірургічного втручання було визначено рівень PDGF-BB (“Human PDGF-BB Quantikine ELISA Kit”; R&D Systems; USA), TNF α (Bender Medsystems, Австрія) і ET1 (Biomedica Immunoassays, Австрія), а також виконані молекулярно-генетичні дослідження: визначали рівень PDGF-BB, TNF α і ET1 і проводили аналіз генетичних поліморфізмів *rs1800818* гена *PDGFB* і *rs1800629* гена *TNF α* .

Статистичний аналіз результатів досліджень проводили за допомогою пакету програм MedStat (Лях Ю. Є., Гур'янов В. Г., 2004-2012), MedCalc v. 17.6 (MedCalc SoftWare bvba, 1993-2017) та пакету побудови й аналізу нейромережових моделей Statistica Neural Networks v.4.0 B (StatSoft Inc., 1999). Для проведення точкової оцінки кількісних показників величин розраховували середню арифметичну ознаку ($\bar{X}$), або

її медіану (Me), та відповідну стандартну похибку (m). Для якісних характеристик використовували показник частоти ознаки (%) та його стандартну похибку (m %). При аналізі міжгрупових розбіжностей у випадку двох груп застосовували критерій Стюдента (для нормального закону розподілу кількісних характеристик), критерій Вілкоксона (у випадку відмінності закону розподілу від нормального), метод кутового перетворення Фішера (для порівняння частоти якісних ознак). При порівнянні трьох і більше груп враховували поправку на множинні порівняння, при порівнянні упорядкованих градацій – критерій хі-квадрат для виявлення тренду. У всіх випадках відмінність вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Для виявлення зв'язку між ознаками застосовували кореляційний аналіз: розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона – R (у випадку нормального закону розподілу) або показник рангової кореляції Спірмена (у випадку відмінності закону розподілу від нормального).

Розробку математичних моделей виконували з використанням багатофакторних логістичних регресійних аналізів в обчислювальному середовищі GLZ комп'ютерної програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Список незалежних змінних для побудови регресійних рівнянь прогнозу рецидивів був сформований на підставі принципу доступності й достовірності даних, які можна отримати в початковому періоді спостереження пацієнтів при включенні їх у програму цього дослідження. Такими змінними були: вік, стать, ступінь тяжкості та тривалість ЦД2, ступінь компенсації гіперглікемії за рівнями глюкоземії і глікованого гемоглобіну (HbA1c), стадія та тяжкість ДР за шкалою EDTRS, центральна товщина сітківки (ЦТC0), вміст у крові ET1, TNF α , PDGF-BB, а також генотипи *rs1800818* гена *PDGFB* і *rs1800629* гена *TNF α* (індикаторне значення дикої гомозиготи становило «101», гетерозиготи – «102» і мінорної гомозиготи – «103»). При розробці багатофакторних регресійних моделей на першому етапі проводили відбір значущих предикторів із зазначеного списку незалежних змінних. Відбір здійснювали на підставі інтервальної оцінки β -коефіцієнтів щодо достовірності їх відхилення від нульової гіпотези ($p < 0,05$).

Відсоток впливу обраних показників регресії на залежну змінну розраховували за формулою:

$$d_k = \frac{\beta_k^2 * 100\%}{\sum_{i=1}^n \beta_i^2} \quad (1),$$

де d_k – відсоток впливу даного показника; β_k – β -коефіцієнт даної незалежної змінної регресійного рівняння; в знаменнику – сума квадратів β -коефіцієнтів усіх незалежних змінних.

Відбір статистично значущих незалежних змінних регресійних рівнянь (предикторів) здійснювали в режимі покрокового виключення. Розраховували коефіцієнти регресії (β), їх стандартні помилки (SE) та значущість їх відмінностей від нульової гіпотези за критерієм t для лінійних чи Wald-статистики (Wald) для логістичних моделей. Для оцінки адекватності побудованих лінійних моделей використовували коефіцієнти множинної кореляції (R) і детермінації (R^2), а також критерій Фішера (F). Про адекватність логістичних моделей судили за кривими операційних характеристик (ROC), при цьому розраховували площу під ROC-кривою – AUC. Модель вважали адекватною при статистично значущій відмінності AUC від 0,5. Для логістичних моделей розраховували Wald-статистику, коефіцієнти

максимальної правдоподібності ($-2 \cdot \log$) та χ^2 .

Результати дослідження та їх обговорення.

Були досліджені особливості розвитку ДМП та ДМН у пацієнтів із різними стадіями ДР та ЦД2. При обстеженні 361 пацієнта із ДР і ЦД2 було встановлено, що частота ДМП склала 72,6%, частота ДМН – 46,0%. Частота ДМН серед пацієнтів із ДМП склала 63,4%. Частота ДМП і ДМН статистично залежала від стадії ДР; при помірній і важкій НПДР та ПДР в абсолютної більшості пацієнтів була виявлена ДМП, яка більш ніж у половини випадків супроводжувалася ДМН. Частота ДМП залежала від тривалості ЦД2 (відзначено наявність позитивного тренда, $p < 0,01$). Частота ДМН також залежала від тривалості ЦД2, проте ця залежність не була статистично значущою (відзначено відсутність тренда, $p = 0,37$). У дослідженні переважали жінки, в яких частіше виникала ДР при ЦД2: співвідношення чоловіки-жінки склало 2:1. Однак частота ДМП і ДМН у пацієнтів не залежала від статі ($p > 0,2$). Частота ДМП і ДМН залежала від віку пацієнтів: мінімальні показники у віковій групі 51-60 років і максимальні – 61-70 років ($p < 0,005$). Частота ДМП і ДМН не відрізнялася в групах із НПДР і ПДР.

Наступним етапом була досліджена ефективність сучасних вітреоретинальних втручань у лікуванні ДМП шляхом проведення серії послідовних парних порівнянь результатів та вивчення особливостей рецидивів. Ефективність різних видів вітреоретинальних втручань у лікуванні ДМП оцінювали за такими критеріями: зменшення ЦТС та МО, підвищення МКГЗ, частота та характер рецидивів ДМП та ДМН в найближчі та віддалені строки спостереження.

Аналізуючи результати, ми констатували, що виконання ЗСВ та ЗСВ з пілінгом ВПМ є ефективним методом лікування ДМП при ДР та ЦД2. Ці технології дозволили статистично значущо зменшити ЦТС та МО та у високому відсотку випадків підвищити МКГЗ, що було відмічено на всіх термінах спостереження. Ефективність ЗСВ та ЗСВ з пілінгом ВПМ через 1, 3, 6 місяців та 1 рік склала 67,9% та 82,4%, 80,8% та 82,4%, 76,9% та 75,3%, 76,0% та 75,0% відповідно та статистично не відрізнялась. Додаткове виконання пілінгу ВПМ у ряді випадків призвело до гірших функціональних результатів у віддалені строки спостереження та не забезпечило переваг в плані профілактики рецидивів ДМП.

Далі було проведено попарне порівняння груп пацієнтів, яким виконали ЗСВ з пілінгом ВПМ та ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК. Встановлено, що виконання ЗСВ з пілінгом ВПМ та ЗСВ з пілінгом ВПМ та етапом ПРЛК є ефективним методом лікування ДМП при ДР та ЦД2. Їх виконання дозволило статистично значущо зменшити ЦТС та МО та у високому відсотку випадків підвищити МКГЗ, що зафіксовано на всіх термінах спостереження. Ефективність ЗСВ з пілінгом ВПМ та ЗСВ з пілінгом ВПМ та етапом ПРЛК через 1, 3, 6 місяців та 1 рік склала 82,4% та 85,2%, 82,4% та 85,2%, 75,3% та 72,1%, 75,0% та 73,1% відповідно та статистично не відрізнялась. Виконання додатково етапу ПРЛК не дало переваг у лікуванні ДМП у порівнянні з ЗСВ з пілінгом ВПМ, про що свідчили результати спостереження протягом року після втручань. Виконання етапу ПРЛК було фактором ризику додаткових дефектів поля зору в найближчі та віддалені строки після втручання.

На наступному етапі дослідження ми проаналізували ефективність в групі ЗСВ з пілінгом ВПМ, етапом ПРЛК у порівнянні з групою з ЗСВ, пілінгом ВПМ, етапом ПРЛК і ФЕК. Ми констатували, що виконання цих методів також було ефективним при лікуванні ДМП, та дозволило статистично значущо зменшити ЦТС та МО та у високому відсотку випадків підвищити МКГЗ, що було на всіх термінах спостереження. Ефективність ЗСВ з пілінгом ВПМ, етапом ПРЛК та ЗСВ з пілінгом ВПМ, етапом ПРЛК і ФЕК через 1, 3, 6 місяців та 1 рік склала 85,2% та 68,12%, 85,2% та 78,26%, 72,1% та 89,29%, 73,1% та 73,85% відповідно та статистично не відрізнялась. ФЕК, як етап комбінованого лікування ДМП у пацієнтів з ДР та ЦД2, при такому обсягу досліджень і термінах спостереження стала фактором ризику розвитку ДМН у ранні терміни після втручання. Її виконання не впливало негативно на віддалені результати хірургічного лікування.

Після виконання різних видів вітреоретинальних втручань та аналізу їх ефективності була проаналізована частота рецидивів ДМП та ДМН у пацієнтів з ДР та ЦД2, їх види, терміни виникнення, клінічний перебіг та проведена їх систематизація.

Загальна частота рецидивів протягом року після операції склала 29,7%, відтак ефективність хірургічного лікування ДМП у пацієнтів з ДР та ЦД2 склала 70,3%. У післяопераційний період за 1-й місяць спостереження рецидиви були зафіксовані у 23,0%, на 3-му місяці – у 18,2%, на 6-му місяці – у 10,2% і за рік спостереження – у 24,9% (рис. 1).

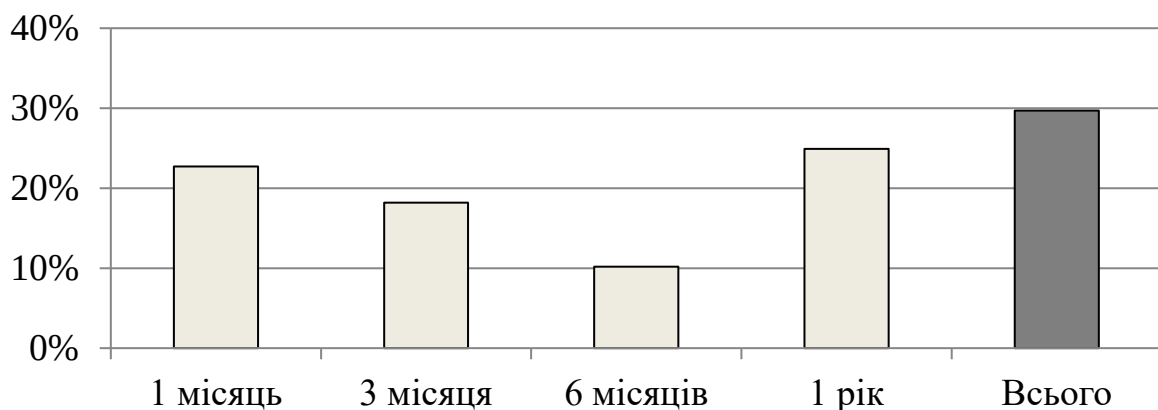


Рис. 1 Частота рецидивів ДМП протягом року після хірургічного лікування (Всього), а також протягом спостереження (через 1, 3, 6 місяців і 1 рік)

Далі було простежено, як саме розподіляються рецидиви ДМП після хірургічного лікування залежно від терміну їх появи. Рецидиви ми поділили на три види: ранні перехідні – ті, що виникали на 1-3 місяці та згодом зникали; ранні стійкі – ті, що виникали на 1-3 місяці та потім залишалися і були зафіксовані на 6 місяці і 1 році спостереження; пізні – ті, що виникали через 6 місяців і 1 рік. Аналіз показав деякі відмінності між застосованими методами хірургічного лікування ДМП. Ранні перехідні рецидиви склали 6,4%, 2,4%, 1,2% та 7,3% відповідно та статистично не відрізнялись ($\chi^2=5,081$; $p=0,166$). Зокрема, найбільш частими виявилися ранні стійкі рецидиви, які за різними методами лікування склали від 16,1% до 25,6%. Пізніх ускладнень не виявлено в пацієнтів, яким було виконано ЗСВ та ЗСВ з пілінгом

ВПМ, ПРЛК і ФЕК. У останньому випадку різниця між групами статистично значуща ($\chi^2=15,639$; $p=0,001$). Отже, при виконанні ЗСВ, а також при виконанні ЗСВ з пілінгом ВПМ, ПРЛК і ФЕК всі рецидиви були ранніми, з яких більшість (77,3% і 80,0%) мали стійкий характер. При виконанні ЗСВ з пілінгом ВПМ, а також при виконанні ЗСВ з пілінгом ВПМ і ПРЛК більшість рецидивів були ранні стійкі та пізні (91,3% та 95,7%).

Таблиця 1

**Частота рецидивів ДМП за методами лікування в динаміці спостереження
(за всіма групами пацієнтів)**

Період нагляду	ЗСВ	ЗСВ+пілінг ВПМ	ЗСВ+пілінг ВПМ+ПРЛК	ЗСВ+пілінг ВПМ+ПРЛК+ФЕК	χ^2	p
1 місяць	28,2%	17,6%	14,8%	31,9%	9,367	0,025
3 місяці	19,2%	17,6%	14,8%	21,7%	1,276	0,735
6 місяців	10,3%	10,6%	9,9%	10,8%	0,038	0,998
1 рік	24,4%	24,7%	26,9%	26,2%	0,179	0,981

Примітки:

1. n – загальна кількість пацієнтів із застосованим методом лікування;
2. χ^2 – критерій Пірсона;
3. p – вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь.

Різниця у кількості рецидивів діабетичної макулопатії при використанні різних методів хірургічного лікування у жоден із термінів спостереження не була статистично значущою ($p>0,7$). У пацієнтів 1-ї групи кількість рецидивів діабетичної макулопатії протягом спостереження у різні терміни коливалася від 0% до 16,7%, у пацієнтів 2-ї групи – від 13,3% до 37,5%, а в пацієнтів 3-ї групи – від 50,0% до 86,7%. Отже, на ефективність хірургічного лікування ДМП впливала важкість ДР: найгірші показники були при проліферативній стадії.

Важливим питанням, що виникало при аналізі частоти та структури рецидивів ДМП, було з'ясування наявності ДМН (табл. 2).

Таблиця 2

**Частота ДМН за наявності рецидивів ДМП (n) залежно від методів лікування
(з урахуванням усіх груп пацієнтів)**

Показники	ЗСВ	ЗСВ+пілінг ВПМ	ЗСВ+пілінг ВПМ+ПРЛК	ЗСВ+пілінг ВПМ+ПРЛК+ФЕК	χ^2	p
Рецидиви ДМП	n=25	n=23	n=23	n=22	5,66	0,129
ДМН є	84,0 %	95,6 %	100,0 %	95,4 %		
ДМН немає	16,0 %	4,3 %	0,0 %	4,6 %		

Примітки:

1. n – загальна кількість пацієнтів, пролікованих певним методом;
2. χ^2 – критерій Пірсона;
3. p – вірогідність відмінностей міжгрупових зіставлень.

Аналіз показав, що у більшості випадків рецидивів ДМП у пацієнтів виникав також і ДМН (у 84,0-100,0% випадків ДМП). При цьому за частотою ДМН різниці між методами лікування не встановлено ($p=0,129$).

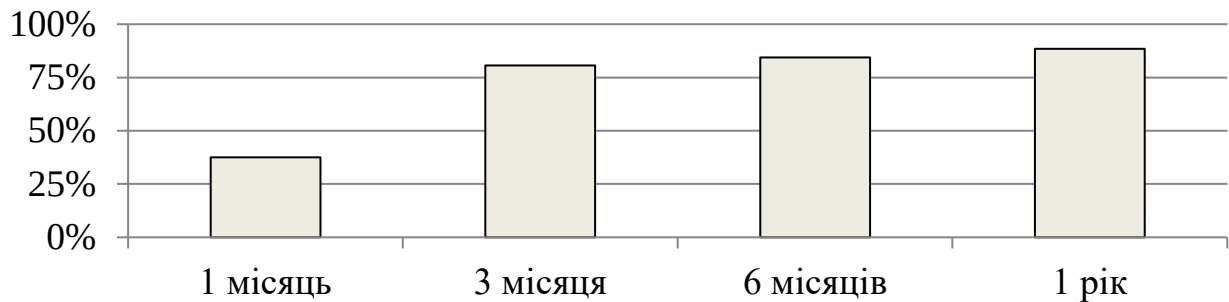


Рис. 2 Частота ДМН (%) за наявності рецидивів ДМП протягом спостереження (через 1, 3, 6 місяців і 1 рік); різниця між показниками через 1 місяць щодо решти значуща ($p < 0,001$); різниці між показниками 3, 6 місяців та 1 року не значущі ($p > 0,05$ для всіх порівнянь)

Звертала увагу статистично значуща різниця частоти ДМН через 1 рік після операції між групами за різними методами лікування: мінімальна частота зафіксована при застосуванні тільки ЗСВ, максимальна – при застосуванні ЗСВ і пілінгу ВПМ, проміжні дані – при інших комбінаціях. Аналіз структури ДМН у групах пацієнтів за термінами спостереження виявив, що частота ДМН у пацієнтів із ДМП збільшувалася від 1-ї до 3-ї групи за 1, 6 місяців та 1 рік після операції; через 3 місяці ДМН встановлено у всіх пацієнтів 1-ї, майже половини пацієнтів 2-ї та більшості пацієнтів 3-ї груп ($p < 0,001$).

Також нами була проаналізована залежність наявності або відсутності рецидивів ДМП після вітреоретинальних втручань від показників ЦТС та ступеня вираженості ДР (балів за шкалою ETDRS) до операції. Виявилося, що розвиток рецидивів характерний для груп із суттєво високими значеннями як ЦТС0, так і балів ETDRS до операції ($p < 0,005$), що дозволило приймати ці показники як можливі предиктори при визначенні ймовірності розвитку рецидивів ДМП після вітреоретинальних втручань (табл. 3).

Таблиця 3

**Величини ЦТС0 і балів ETDRS, які передували рецидивам ДМП;
Me (Q1; Q3)**

Показники	Наявність рецидивів		U	p
	є	немає		
ЦТС0	350,0 (310,0; 450,0)	307,0 (280,0; 388,5)	7419,0	<0,001
Бали ETDRS	74,0 (58,0; 77,0)	67,5 (48,0; 76,0)	8148,5	0,004

Примітки:

1. U – міжгрупові відмінності за критерієм Mann-Whitney (парні порівняння);
2. p – вірогідність відмінностей (беремо до уваги, якщо $p < 0,05$).

При диференціюванні рецидивів за їх клінічною характеристикою була визначена значуща залежність від балів ETDRS ($p = 0,008$). Слід зазначити, що величини ЦТС0 і балів ETDRS були меншими при ранніх перехідних рецидивах і більшими – при більш тяжких, ранніх стійких і пізніх рецидивах. Отримані дані мали певний інтерес у плані прогнозування виникнення рецидивів ДМП. Це було перевірено шляхом проведення однофакторного логістичного регресійного аналізу, в якому були використані клінічні

дані всіх 313 пацієнтів. В якості залежної (результуючої) змінної були використані індикаторні значення біноміальної змінної наявності (=1) або відсутності (=0) рецидивів. В якості предикторів – безперервні значення маркерів: ЦТС0 і бали ETDRS.

Таблиця 4

Вплив величин ЦТС0 і балів на наявність рецидивів ДМП (результати однофакторного логістичного регресійного аналізу)

Показник	$\beta \pm SE$	W	95% BI	p
ЦТС0	0,002 $\pm$ 0,001	4,72	0,001-0,004	0,030
Бали ETDRS	0,017 $\pm$ 0,006	7,02	0,004-0,029	0,008

Примітки:

1. $\beta \pm SE$ – бета-коефіцієнт регресійного рівняння та його стандартна похибка;
2. W – Wald-статистика;
3. 95% BI – 95% вірогідний інтервал;
4. p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези.

Встановлення, за його результатами, впливу ЦТС0 та балів ETDRS на наявність рецидивів ДМП, надало можливість визначити їх межові значення для виникнення рецидивів і точність такого прогнозу. Вони склали 356,0 мкм і 70 балів відповідно. Аналогічний розрахунок було проведено для дослідження впливу ЦТС0 і балів ETDRS на розвиток ДМН через 1 рік після оперативних втручань, для чого був проведений однофакторний логістичний регресійний аналіз. Критична величина показника ЦТС0 склала 389 мкм ($p < 0,001$), балів ETDRS – 71,5 ($p < 0,001$). Отже, було встановлено, що обидва показники мали значення для формування ДМН в післяопераційному періоді. Для підвищення точності прогнозу ми також використали двофакторну логістичну регресійну модель, яка уточнила і підтвердила отримані дані.

Далі ми дослідили патогенетичну значущість та вплив рецидивів ДМП на ефективність її хірургічного лікування. Це було вирішено шляхом розрахунку багатфакторних логістичних регресійних моделей при аналізі даних всіх 313 пацієнтів. Як результуючу змінну ми використали значення ЦТС через 1 рік спостереження (ЦТС1р). Результат вибору статистично значущих предикторів для регресійних рівнянь розрахунку ЦТС1р продемонстровано на діаграмах Парето (рис. 3). Значущими для визначення ЦТС1р виявилися всі види рецидивів.

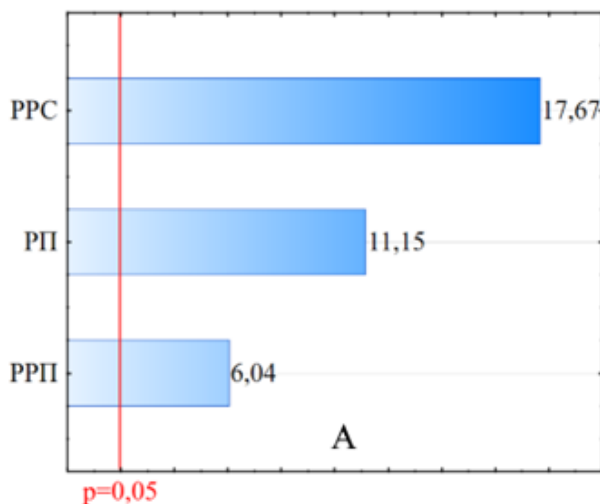


Рис. 3 Діаграма Парето для предикторів регресійних рівнянь розрахунку ЦТС1р: рецидивів за різними видами (А) і рецидивів за термінами спостереження (Б). Рецидиви: РРС – ранні стійкі, РП – пізні, РРП – ранні перехідні; Р1-Р12 – рецидиви 1, 3, 6 і 12 місяців спостереження. За горизонтальною віссю – значення t-коефіцієнта (Ст'юдента); неперервною вертикальною лінією зображена межа значущості відмінності від нульової гіпотези при $p=0,05$

Розрахунки коефіцієнтів регресії для значущих предикторів, їх статистичні властивості, що демонструють вірогідність впливу на результуючий показник ЦТС1р, наведені в табл. 5.

Таблиця 5

**Вплив рецидивів ДМП за клінічними видами на ЦТС1р
(результати багатфакторного регресійного аналізу)**

Вид рецидиву	$\beta \pm SE$	W	95% BI	p	d
ранні перехідні	71,29 $\pm$ 11,72	36,98	48,31-94,27	<0,001	16,8%
ранні стійкі	104,04 $\pm$ 5,85	316,37	92,58-115,51	<0,001	35,9%
Пізні	119,42 $\pm$ 10,64	126,03	98,57-140,26	<0,001	47,3%

Примітки:

1. β , SE – бета-коефіцієнт регресійного рівняння та його стандартна похибка;
2. W – Wald-статистика;
3. 95% BI – 95% вірогідний інтервал;
4. p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези;
5. d – відсоток впливу предиктора на розрахунок ЦТС1р.

Для схематизації рецидивів ДМП після хірургічного лікування розроблено проект робочої класифікації, представлений у табл. 6.

Таблиця 6

Проект робочої класифікації рецидивів ДМП після хірургічного лікування

Види рецидивів	Терміни появи рецидиву після оперативного втручання (місяці)	Клінічний перебіг	Тактика лікування
Ранні перехідні	1-3	Після виникнення в подальшому зникають	Додаткове лікування не потрібне
Ранні стійкі	1-3	Після виникнення і далі залишаються до 6-12 місяців	1. Лікування основного захворювання (ЦД2) та його ускладнень із боку інших органів та систем організму. 2. Розширення об'єму лазерного втручання та застосування інших його видів. 3. Введення глюкокортикостероїдів у субтеноновий простір. 4. Інстиляції непафенаку.
Пізні	6-12	Після виникнення і далі залишаються та самостійно не регресують	

Наступним завдання дослідження було встановлення провідних детермінантів ДМП і ризику ДМН у пацієнтів із ЦД2 на підставі аналізу активності рецепторів Тц. Дотепер немає переконливої інформації щодо значущості Тц у патогенезі ДМП і розвитку ДМН. У зв'язку з цим ми дослідили активність рецепторів Тц (кластери функціонально активних рецепторів), що наблизило нас до розуміння механізмів стимуляції Тц при розвитку ДМП і відкрило можливості її прогнозування. Проведені дослідження ролі порушень реактивності тромбоцитів у розвитку ДМП та ДМН у пацієнтів із ДР та ЦД2 встановили, що за відсутності ДМП і ДМН на ранніх стадіях ДР (без змін на очному дні і легкій стадії НПДР) проявлялась гіперреактивність Тц на адреналін і колаген. Фактором ризику прогресування ДМП при НПДР було підвищення реактивності пуринових рецепторів Тц до АДФ. Стереотипним чинникам ДМН при НПДР виступала гіперреактивність Тц стосовно Ан-2 і ФАТ. Фактором ризику прогресування ДМП при ПДР була гіперреактивність Тц на АДФ. Розвиток ДМН був обумовлений подальшим зростанням активності пуринових рецепторів на тлі підвищеної реактивності Тц до Ан-2 і ФАТ. За наявності домінуючої реактивності Тц до колагену виявлено обмеження розвитку ДМН.

При аналізі зв'язку ET1 із ДМП та рецидивами при її хірургічному лікуванні з використанням різних варіантів вітреоретинальних втручань при використанні варіаційного математичного аналізу було показано, що значення вмісту ET1 у крові пацієнтів із ДМП до лікування відрізнялися від нормального (тест Колмогорова-Смірнова $p < 0,001$; тест χ^2 $p < 0,001$).

Отже, подальший аналіз було проведено з використанням методів непараметричної статистики (для множинних порівнянь використовували критерій Kruskal-Wallis, для парних – критерій Mann-Whitney). Загальною закономірністю було чітке багаторазове підвищення вмісту в крові ET1 у групах пацієнтів відповідно до тяжкості ДР. У 1-й групі пацієнтів вміст ET1 перевищував контрольний у 2,9 раза, у 2-й – у 3,7 раза та у 3-й – у 4,6 раза ($p < 0,001$). Вміст ET1 (фмоль/мл) у контролі та групах пацієнтів (Me (Q1; Q3)) представлено в табл. 7.

Таблиця 7

Вміст ET1 (фмоль/мл) у контролі та групах пацієнтів; Me (Q1; Q3)

Показник	Контроль	1-а	2-а	3-я
ET1, фмоль/мл	0,578 (0,396; 0,754)	1,685 (1,454; 1,960)	2,114 (1,845; 2,369)	2,663 (2,321; 3,026)
H, p	H=302,63; $p < 0,001$			

Примітки:

1. H – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні порівняння);
2. p – вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь (беремо до уваги, якщо $p < 0,05$).

Максимальний рівень ET1 виявлено в пацієнтів 3-ї групи, які мали ПДР, мінімальний – у пацієнтів 1-ї групи з початковою НПДР (рис. 4).

Багаторазове збільшення вмісту у крові ET1 можна вважати патогенетичним чинником розвитку ДМП, що підтверджує ключове значення ЕДФ для формування судинних порушень при ЦД2. У зв'язку з цим наступною задачею дослідження було з'ясування зв'язку ET1 із рецидивами при хірургічному лікуванні ДМП.

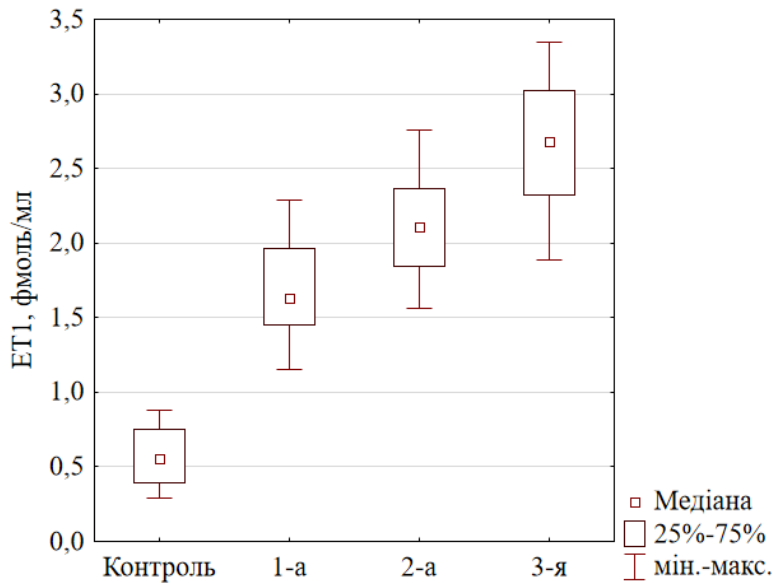


Рис. 4 Вміст ET1 у контролі та групах пацієнтів; представлені, як Me та Q1 (25%) і Q3 (75%); мінімальні (мін.) та максимальні (макс.) значення; при парних порівняннях за критерієм Mann-Whitney (U) різниця між групами вірогідна при $p < 0,001$

Зв'язок вмісту ET1 у групах пацієнтів залежно від застосованого методу хірургічного лікування відповідав загальній тенденції: рівень ET1 поступово та значущо зростав від 1-ї до 3-ї групи при всіх методах лікування ($p < 0,001$). Початковий вміст ET1 не відрізнявся залежно від методів хірургічного втручання, також не було статистичної різниці між вмістом ET1 у кожній із груп за різних методів лікування ($p > 0,5$). Виняток склав лише вміст ET1 у 2-й групі в пацієнтів, яким провели всі хірургічні маніпуляції (ЗСВ, пілінг ВПМ, ПРЛК і ФЕК). Він перевищував показники пацієнтів цієї групи, яких лікували іншими методами, у 1,1-1,2 раза ($p < 0,001$).

Вміст ET1 за наявності всіх рецидивів за групам показав тенденцію до збільшення, але статистичної значущості такі розбіжності набували лише в пацієнтів із ранніми стійкими рецидивами ($p < 0,001$). При ранніх перехідних і пізніх рецидивах така тенденція статистичної значущості не мала: $p = 0,068$ і $p = 0,075$, відповідно. Отже, на підставі аналізу цих даних можна зробити припущення, що високий вміст ET1 відіграє певну роль у розвитку рецидивів ДМП, особливо ранніх стійких при вираженій НПДР та при ПДР.

Аналіз вмісту ET1 за методами лікування за наявності або відсутності рецидивів показав відсутність зв'язку ($p > 0,1$ для всіх порівнянь).

Для з'ясування впливу вмісту ET1 в крові на наявність ранніх стійких рецидивів ДМП після хірургічного лікування і розрахунку критичної (сигнальної) концентрації ET1 в крові, при якій цей вид рецидивів розвивався, ми виконали однофакторний логістичний регресійний аналіз (використані дані 313 пацієнтів із ДМП). В якості залежної (результуючої) змінної використані індикаторні значення біномінальної змінної наявності ($=1$) або відсутності ($=0$) рецидивів протягом року спостереження; в якості незалежних змінних – безперервні значення ET1 (вміст у крові). Критичний рівень вмісту ET1 у крові до хірургічного лікування, при якому ймовірний розвиток ранніх стійких рецидивів ДМП, склав 2,417 фмоль/мл.

Завданням наступного етапу дослідження було з'ясування зв'язку вмісту у крові $TNF\alpha$ та поліморфізму його рецептора з ДМП та її рецидивами після хірургічного лікування за використання різних варіантів вітреоретинальних втручань.

Варіаційний статистичний аналіз показав, що розподіл значень вмісту в крові

TNF α відрізнявся від нормального (тест Колмогорова-Смірнова $p=0,005$; тест χ^2 $p<0,001$). Тому аналіз проведено з використанням методів непараметричної статистики (множинні порівняння – критерій Kruskal-Wallis, парні – Mann-Whitney). Вміст TNF α (пг/мл) у контролі та групах пацієнтів (Me (Q1; Q3)) наведено в табл. 7.

Таблиця 7

Вміст TNF α (пг/мл) у контролі та групах пацієнтів; Me (Q1; Q3)

Контроль, n=95	1-а	2-а	3-я
15,95 (9,95; 21,54)	19,52 (16,30; 22,61)	31,20 (25,39; 37,01)	53,99 (42,31; 66,27)
H=315,79; $p<0,001$			

Примітки:

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

Загалом у пацієнтів було виявлено різницю підвищення вмісту у крові TNF α за групами, тобто – відповідно до тяжкості ретинопатії (рис. 5).

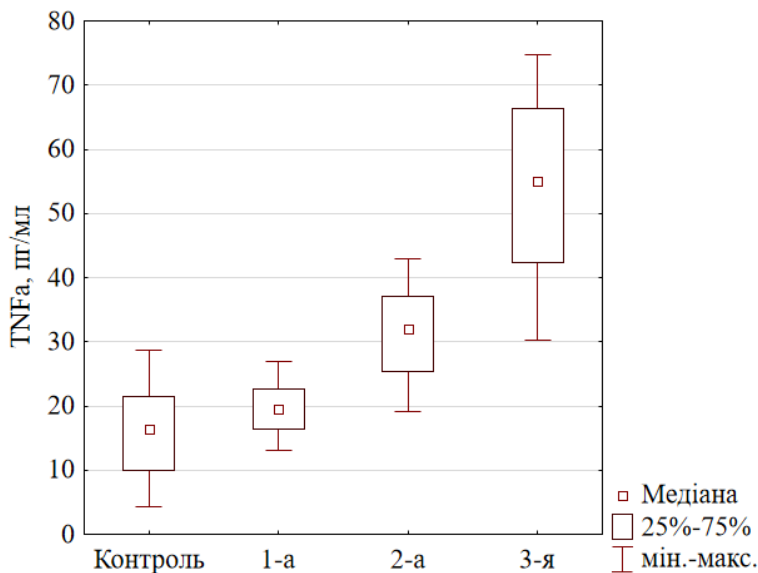


Рис. 5 Вміст TNF α у контролі та групах пацієнтів; дані представлені, як Me та Q1 (25%) і Q3 (75%); мінімальні (мін.) та максимальні (макс.) значення; при парних порівняннях за критерієм Mann-Whitney (U) різниця між контролем та 1-ю групою вірогідна при $p=0,005$; між іншими групами – при $p<0,001$

У 1-й групі пацієнтів вміст TNF α перевищував контрольний у 1,2 раза ($p=0,005$). У 2 та 3 групах вміст цитокіну прогресивно зростає у порівнянні з контролем у 2,0 і 3,4 раза відповідно ($p<0,001$). Максимальний рівень TNF α був зафіксований у пацієнтів 3 групи, які мали ПДР, мінімальний – у пацієнтів 1 групи при початковій НПДР.

Отримані дані відповідають тим, що знаходимо в літературі з цієї проблеми – вміст TNF α пов'язаний із тяжкістю ДР.

Далі нами було з'ясовано, чи пов'язаний рівень TNF α із застосованим методом та рецидивами хірургічного лікування ДМП. Такі результати показали, що зі збільшенням вмісту TNF α у крові пов'язані рецидиви ДМП тільки при НПДР; при ПДР такого зв'язку вже не було. Можливо, що в останньому випадку на перший план виходили не протизапальні, а ангіогенні цитокіни, що узгоджується з думкою інших дослідників.

При порівнянні вмісту TNF α у групах пацієнтів (1, 2 і 3) з різними клінічними видами рецидивів ДМП; Me (Q1; Q3) було встановлено, що у 2 та 3 групах спостереження найбільші значення вмісту TNF α виявлено при ранніх перехідних та ранніх стійких рецидивах ($p=0,003$; $p=0,042$ відповідно). Абсолютний вміст TNF α

був найбільшим у 3 групі ($p < 0,05$), що відповідало загальній закономірності.

При вивченні значення поліморфізму *rs1800629* гена *TNFA* при хірургічному лікуванні ДМП визначено найбільший вплив початкового рівня *TNFA* на виникнення ранніх і стійких рецидивів ДМП після різних видів вітреоретинальних втручань. В українській групі пацієнтів із ДМП розподіл генотипів і алелей *rs1800629* гена *TNFA* пов'язуємо з розвитком захворювання ($p = 0,012$ та $p = 0,002$ відповідно). Генотипи, що мали мінорну алель *A*, підвищували ризик розвитку ДМП у 2,0 раза (за домінантною моделлю успадкування $ВШ = 2,00$; $ВІ\ 1,23-3,24$; $p = 0,004$). Мінорний генотип *A/A* поліморфізму *rs1800629* гена *TNFA* визначав розвиток рецидивів ДМП: у 96,9% носіїв цього генотипу в післяопераційний період виявлено рецидиви. У носіїв гетерозиготи *G/A* ризик розвитку рецидивів ДМП був підвищений ($ВШ\ 3,76$; 95% $ВІ\ 2,27-6,27$), натомість у носіїв предкової гомозиготи *G/G* – зменшений ($ВШ\ 0,02$; 95% $ВІ\ 0,01-0,06$). Частота рецидивів ДМП не залежала від стадії ДР, застосованих видів вітреоретинальних втручань і термінів спостереження. Наявність мінорної алелі *A* поліморфізму *rs1800629* гена *TNFA* було асоційоване з більшою ЦТС як до хірургічного втручання, так і протягом 1 року спостереження: у носіїв мінорної алелі *A* ЦТС була завжди вищою, ніж у носіїв предкової алелі *G* (у 1,1-1,5 раза; $p < 0,001$), причому у носіїв алелі *A* ЦТС не знижувалася. Аналіз даних дозволив встановити, що патогенетичним фактором, що сприяє розвитку рецидивів ДМП, був високий вміст у крові *TNFA* у носіїв ризикової мінорної алелі *A* поліморфізму *rs1800629* гена *TNFA*.

З метою виявлення патофізіологічних змін регуляторних молекулярних факторів, що мають стосунок до розвитку та прогресування ДМП, перспективним було дослідження проагрегантного стану Тц, який ініціює тромбози і геморагії судин сітківки, ішемію нейросенсорних клітин і глії, розвиток запалення й акумуляцію інтерстиціальної рідини. Була показана роль проагрегантного статусу Тц при ДМП. Ми звернули увагу на важливий регуляторний поліпептид – тромбоцитарний фактор росту, який є трансмембранним глікопротеїдом із мітогенними властивостями. Отже, завданням на цьому етапі дослідження було визначення впливу PDGF на ДМП та її рецидиви після різних видів вітреоретинальних втручань.

Як показав статистичний аналіз вибірки, розподіл значень вмісту PDGF-BB у крові пацієнтів відрізнявся від нормального: тест Колмогорова-Смірнова $p = 0,032$; тест χ^2 $p < 0,001$. Тож для аналізу було обрано методи непараметричної статистики.

Таблиця 8

Вміст PDGF-BB (нг/мл) у контролі та групах пацієнтів; Me (Q1; Q3)

Контроль	1-а	2-а	3-я
27,55 (20,18; 33,47)	27,81 (22,09; 33,13)	45,28 (38,99; 50,78)	61,72 (56,85; 72,89)
H=321,09; $p < 0,001$			

Примітки:

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

Порівняння значень у контрольній та 1-й групах пацієнтів показало відсутність статистичної різниці ($p = 0,262$), натомість різниці між вмістом PDGF-BB у контролі та інших групах пацієнтів, а також між усіма групами пацієнтів були статистично

значущі ($p < 0,001$). Максимальний рівень PDGF-BB встановлено в пацієнтів із ПДР, мінімальний – при початковій НПДР. Вміст PDGF-BB у крові пацієнтів із ПДР (3-я група) перевищував значення у контролі у 2,2 рази ($p < 0,001$).

Порівняльний аналіз вмісту PDGF-BB у крові пацієнтів показав його збільшення відповідно до тяжкості ДР (рис. 6).

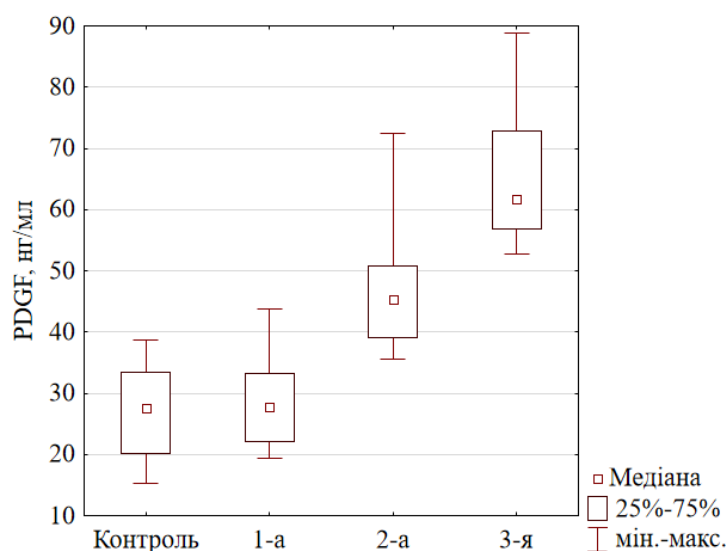


Рис. 6 Вміст PDGF-BB (нг/мл) у контролі та групах пацієнтів; представлені Me; Q1 (25%), Q3 (75%); мінімальні та максимальні значення; за критерієм Mann-Whitney (U, парні порівняння) вірогідність різниць між контролем та 1-ю групою склала $p = 0,262$; між контролем та 2-ю і 3-ю групами, а між усіма групами пацієнтів $p < 0,001$

Аналіз вмісту PDGF-BB у групах пацієнтів залежно від застосованого методу хірургічного лікування показав, що початковий вміст PDGF-BB був однаковим при різних методах хірургічного втручання. При цьому виявлено загальну закономірність: рівень PDGF-BB був вищим у пацієнтів із помірною або тяжкою НПДР і ПДР та не відрізнявся від контрольних значень при початковій НПДР. Отримані дані дозволили провести розрахунок критичного вмісту PDGF-BB у крові (нг/мл) до хірургічного лікування, при якому ймовірний розвиток рецидивів ДМП. Для цього було застосовано таку формулу:

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

де PDGF – вміст у крові PDGF-BB (нг/мл); $P_{\text{меж}}$ – значення межевої ймовірності.

Встановлено, що критичний рівень PDGF-BB у крові до хірургічного лікування, при якому ймовірний розвиток рецидивів ДМП протягом одного року після операції, перевищував 51,8 нг/мл з точністю 89,8 %.

Аналіз розподілу генотипів і алелей поліморфізму *rs1800818* гена *PDGFB* показав значуще збільшення частоти предкового гомозиготного генотипу *T/T* (у 1,4 рази; $p_{\text{Fet}} = 0,033$) у групі пацієнтів порівняно з контролем. Зменшення частот гетерозиготного генотипу *T/C* та мінорного генотипу *C/C* (у 1,2 та 1,5 рази відповідно) у порівнянні з контролем було статистично не значущим ($p_{\text{Fet}} = 0,240$ та $p_{\text{Fet}} = 0,170$ відповідно). Мультиплікативна модель показала статистично значущо більшу частоту предкової алелі *T* (у 1,2 рази) та меншу частоту мінорної алелі *C* (у 1,3 рази; $p_{\text{Fet}} = 0,024$ для обох алелей) у пацієнтів порівняно з контролем.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що вміст PDGF-BB у крові пацієнтів із ДМП і ЦД2 був підвищеним при помірній та вираженій НПДР (2-

а група) та при ПДР (3-я група) у порівнянні з контролем у 1,6 та 2,2 раза відповідно ($p < 0,001$). За наявності рецидивів ДМП вміст PDGF-BB у крові до початку хірургічного лікування був значущо вищим (у 1,3-1,4 раза; $p < 0,001$), ніж за їх відсутності. Регресійна модель розрахунку ймовірності розвитку рецидивів залежно від початкового рівня PDGF-BB у крові мала задовільні характеристики за точності прогнозу 89,8% ($p < 0,001$), що доводило патогенетичне значення PDGF-BB як для розвитку ДМП, так і для рецидивів її лікування. Критичний рівень PDGF-BB для розвитку рецидивів хірургічного лікування ДМП складає 51,8 нг/мл. Поліморфізм *rs1800818* гена *PDGFB* мав асоціацію з ДМП: мінорна алель *C* зменшувала ризик ДМП у 1,5 раза, а в носіїв генотипів *T/C* і *C/C* (домінантна модель успадкування) зафіксовано зменшення ризику порівняно з носіями генотипу *T/T*. Стратифікація пацієнтів не виявила зв'язку поліморфізму із стадією ДР та застосованими комплексами методів хірургічного лікування. Поліморфізм *rs1800818* гена *PDGFB* мав асоціацію з рецидивами ДМП після хірургічного лікування: ризик рецидивів у носіїв мінорної алелі *C* був суттєво зменшений. В носіїв алелі *C* вміст PDGF-BB менший у порівнянні з носіями алелі *T*, що мало статистичну значущість і для пацієнтів, і для контролю ($p < 0,001$) та могло пояснювати протективний ефект поліморфізму *rs1800818* гена *PDGFB* для розвитку рецидивів ДМП.

Останнім етапом роботи було створення математичних моделей прогнозування ризику ДМН і розвитку ДМП та її рецидивів після хірургічного лікування.

Для визначення провідних детермінант розвитку ДМН у пацієнтів з ДР та ЦД2 на основі дослідження механізмів активації Тц проведено математичний аналіз із використанням методів побудови логістичних регресійних та багатофакторних нейромережових моделей. Нелінійна нейромережева модель прогнозування ризику ДМН ґрунтувалася на аналізі агрегації, індукованої Ан-2, ФАТ та колагеном. Чутливість моделі склала 77,1% (95% ВІ 64,5%-86,8%), специфічність – 78,1% (95% ВІ 62,4%-89,4%); прогностичність позитивного результату тесту – 83,9% (95% ВІ 74,3%-90,4%), прогностичність негативного результату – 69,6% (95% ВІ 58,4%-78,8%).

За значимістю предикторів для прогнозу ймовірності розвитку рецидивів ДМП після хірургічного лікування (за абсолютними значеннями β -коефіцієнтів) показники розподілилися таким чином: *rs1800629* гена *TNF α* |3,439| > *rs1800818* гена *PDGFB* |-1,120| > PDGF-BB |0,139| > *TNF α* |0,062|. Ймовірність розвитку рецидивів ДМП прямо залежала від поліморфізму *rs1800629* гена *TNF α* , вмісту в крові PDGF-BB і *TNF α* та зворотно – від поліморфізму *rs1800818* гена *PDGFB*. Створено регресійну математичну модель прогнозу ймовірності розвитку рецидивів ДМП з точністю прогнозування 86,3%.

Предиктори за значимістю для прогнозу прогресування ДМН після хірургічного лікування (за абсолютними значеннями β -коефіцієнтів) розподілилися таким чином: *rs1800818* гена *PDGFB* |-8,525| > *rs1800629* гена *TNF α* |2,700| > PDGF-BB |0,029| > ЦТС0 |-0,005|. Ступінь прогресування ДМН прямо залежав від індикаторного значення *rs1800629* гена *TNF α* і вмісту в крові PDGF-BB та навпаки – від індикаторного значення *rs1800818* гена *PDGFB* і значення показника ЦТС0.

Також нами був запропонований для подальшого практичного використання індекс прогресування ДМН (ІПМН), що характеризував перебіг (прогресування або

регресування) макулярного набряку та становив середнє арифметичне значення швидкості зміни показників ЦТС упродовж 1-го року спостереження після початку хірургічного лікування ДМП.

На підставі встановленого розподілу поєднань генотипів *rs1800818* гена *PDGF-BB*; *TNFA* і *rs1800629* гена *TNFA* щодо упорядкованого ІПМН, розрахованого за розробленим регресійним рівнянням, здійснено статистичний аналіз фактичних значень ІПМН пацієнтів із ДМП за цими генотипами.

За значеннями ІПМН встановлено перебіг ДМН у післяопераційний період:

- регресуючий (ІПМН нижче за -1,10) при генотипах *CC-GG*, *CC-GA* і *TC-GG*;
- стабільний (ІПМН від -1,10 до 1,13) – *TC-GA* і *TC-AA*;
- прогресуючий (ІПМН вище за 1,13) – *TT-GG*; *TT-GA* і *TT-AA*.

Створений калькулятор прогнозу перебігу післяопераційного періоду в пацієнтів із ДМП, ДР та ЦД2. У відповідні комірки електронної таблиці вносили дані ЦТС0, рівень вмісту у крові *TNFA* і *PDGF-BB*, а також генотипи *rs1800629* гена *TNFA* і *rs1800818* гена *PDGFB*. Прогноз перебігу післяопераційного періоду включав розраховані результати ІПМН та його інтерпретацію (прогресуючий, стабільний, регресуючий), а також можливий розвиток рецидивів ДМП після хірургічного лікування та їх види (ранні перехідні, ранні стійкі та пізні).

Отже, проведені дослідження містять нові, науково-обґрунтовані результати, які дозволили розв'язати важливу науково-прикладну проблему сучасної офтальмології. Була розроблена нова наукова концепція ДМП і ДМН у хворих на ЦД2 та їх рецидивів після сучасних вітреоретинальних втручань, запропоновано проект робочої класифікації. На підставі проведених клінічних, офтальмологічних, біохімічних, імунологічних, молекулярно-генетичних та статистичних досліджень, встановлені нові етіологічні та патогенетичні чинники ДМП. Побудова математичних моделей визначила з позицій доказової медицини наявність зв'язку досліджених маркерів з розвитком патологічного процесу та обґрунтувала новий науковий напрямок – математичне прогнозування розвитку ДМП і ДМН та їх рецидивів після хірургічного лікування.

ВИСНОВКИ

1. Діабетична ретинопатія – найбільш поширене ускладнення ЦД2, її ознаки проявляються за 10-15 років від його початку, а за 30 років 90% пацієнтів страждають на ДР. Діабетична макулопатія з можливим розвитком діабетичного макулярного набряку – одна з найбільш несприятливих форм діабетичної ретинопатії, яка складає 23 випадки на 100 пацієнтів; її частота варіює від 3% до 70%. Для лікування важких та стійких до консервативного і лазерного лікування форм діабетичної макулопатії застосовують хірургічне лікування, але і після нього можливі рецидиви. Дослідження нових ланок етіології, патогенезу, факторів ризику, а також прогнозування розвитку діабетичної макулопатії та її рецидивів після хірургічного лікування є актуальною проблемою сучасної офтальмології.

2. Встановлено, що частота діабетичної макулопатії та діабетичного макулярного набряку у пацієнтів із діабетичною ретинопатією та ЦД2 склала 72,6 % и 46,0 % відповідно, не відрізнялась при помірній, важкій непроліферативній

діабетичній ретинопатії та проліферативній діабетичній ретинопатії і не залежала від віку пацієнтів, окрім групи 51-60 років ($p < 0,01$). Частота діабетичної макулопатії залежала від тривалості ЦД2, а частота діабетичного макулярного набряку – не залежала. Частота діабетичного макулярного набряку у пацієнтів із діабетичною макулопатією склала 63,0%.

3. Виконання вітректомії, вітректомії з пілінгом внутрішньої пограничної мембрани, вітректомії з пілінгом внутрішньої пограничної мембрани та етапом панретинальної лазеркоагуляції, вітректомії з пілінгом внутрішньої пограничної мембрани, етапом панретинальної лазеркоагуляції та факоемульсифікації катаракти в лікуванні діабетичної макулопатії і діабетичного макулярного набряку виявилось ефективним через 1 місяць у 60,7%, 82,4%, 85,2% та 68,12%, а через 1 рік – у 76,0%, 75,0%, 73,1% та 73,5% відповідно. Частота рецидивів діабетичної макулопатії через 1 рік після різних видів оперативних втручань склала 24,0-27,0% і не залежала від технології операції. Ефективність хірургічного лікування діабетичної макулопатії залежала від стадії ДР і склала 72,5% при початковій непроліферативній діабетичній ретинопатії; 77,2% при вираженій непроліферативній діабетичній ретинопатії та 66,3% при проліферативній діабетичній ретинопатії.

4. Рецидиви діабетичної макулопатії було розподілено на три види: ранні перехідні (виникали на 1-3 місяці, а далі зникали), ранні стійкі (виникали на 1-3 місяці та потім лишалися до 6-12-го місяця) та пізні (виникали через 6-12 місяців). Найбільш частими були ранні стійкі рецидиви, які з урахуванням різних методів лікування склали від 16,1% до 25,6%. При застосуванні тільки вітректомії, а також при виконанні вітректомії, пілінгу внутрішньої пограничної мембрани, панретинальної лазеркоагуляції і факоемульсифікації катаракти всі рецидиви були ранніми, з яких більшість (77,3% і 80,0% відповідно) мали стійкий характер. При застосуванні вітректомії з пілінгом внутрішньої пограничної мембрани, а також вітректомії, пілінгу внутрішньої пограничної мембрани і панретинальної лазеркоагуляції виявлено більшість ранніх стійких та пізніх рецидивів (91,3% та 95,7%). При початковій непроліферативній діабетичній ретинопатії частіше проявлялись ранні перехідні рецидиви (10,0%), а при проліферативній діабетичній ретинопатії – пізні (7,2%). Більша кількість і тяжкість рецидивів була у пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією, де абсолютну більшість (93,4%) склали ранні стійкі та пізні рецидиви. Кількість пізніх рецидивів у пацієнтів 3-ї групи перевищувала відповідну в пацієнтів 1-ї та 2-ї груп у 2,3 раза ($p = 0,001$).

5. У пацієнтів за відсутності діабетичної макулопатії і діабетичного макулярного набряку з ранніми стадіями ДР (без змін на очному дні і легкій стадії непроліферативної діабетичної ретинопатії) зафіксовано гіперреактивність тромбоцитів на адреналін і колаген. Фактором ризику прогресування діабетичної макулопатії при непроліферативній діабетичній ретинопатії було підвищення реактивності пуринових рецепторів тромбоцитів до АДФ. Стереотипними чинниками діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії були гіперреактивність тромбоцитів стосовно Ан-2 і ФАТ.

6. Фактором ризику прогресування діабетичної макулопатії при проліферативній діабетичній ретинопатії встановлена гіперреактивність тромбоцитів

на АДФ. Розвиток діабетичного макулярного набряку був обумовлений подальшим зростанням активності пуринових рецепторів на тлі підвищеної реактивності тромбоцитів до Ан-2 і ФАТ. За наявності домінуючої реактивності тромбоцитів до колагену зафіксовано обмеження розвитку діабетичного макулярного набряку.

7. Виявлено багаторазове збільшення (у 2,9-4,6 раз; $p < 0,001$) вмісту ендотеліну-1 у крові пацієнтів із діабетичною макулопатією: максимальний рівень гормону був відзначений при проліферативній діабетичній ретинопатії, мінімальний – при початковій непроліферативній діабетичній ретинопатії, що не залежало від застосованих методів хірургічного лікування. Високий вміст ендотеліну-1 мав значення для формування ранніх стійких рецидивів при вираженій непроліферативній діабетичній ретинопатії та проліферативній діабетичній ретинопатії.

8. Встановлено збільшення вмісту $TNF\alpha$ у крові пацієнтів із діабетичною макулопатією, при помірній і вираженій непроліферативній діабетичній ретинопатії та більшою мірою – при проліферативній діабетичній ретинопатії у порівнянні з контролем у 2,0 та 3,4 рази відповідно ($p < 0,001$). Рівень $TNF\alpha$ впливав на рецидиви діабетичної макулопатії після хірургічного лікування незалежно від методу. Найбільший вплив $TNF\alpha$ мав на виникнення ранніх перехідних та ранніх стійких рецидивів. У пацієнтів з української популяції з діабетичною макулопатією поліморфізм *rs1800629* гена *TNF\alpha* мав асоціацію з розвитком захворювання ($p = 0,012$): у носіїв мінорної алелі *A* ризик розвитку діабетичної макулопатії збільшено, а генотип *A/A* визначав її рецидиви після хірургічного лікування у 96,9%. Носійство мінорної алелі *A* поліморфізму *rs1800629* гена *TNF\alpha* було асоційоване з більшою ЦТС до і через 1 рік після хірургічного лікування у порівнянні з носіями алелі *G*. Патогенетичним фактором, що сприяв розвитку рецидивів діабетичної макулопатії, був високий вміст у крові $TNF\alpha$ у носіїв алелі *A*.

9. Встановлено збільшення вмісту PDGF-BB у крові пацієнтів із діабетичною макулопатією при помірній та вираженій непроліферативній діабетичній ретинопатії та при проліферативній діабетичній ретинопатії у порівнянні з контролем у 1,6 та 2,2 рази ($p < 0,001$). При рецидивах діабетичної макулопатії вміст PDGF-BB до початку хірургічного лікування був вищим (у 1,3-1,4 рази; $p < 0,001$), ніж за їх відсутності. Регресійна модель розрахунку ймовірності розвитку рецидивів залежно від початкового рівня PDGF-BB мала точність прогнозу 89,8% ($p < 0,001$), що доводило патогенетичне значення PDGF-BB. Поліморфізм *rs1800818* гена *PDGFB* зменшував ризик діабетичної макулопатії та мав асоціацію з рецидивами діабетичної макулопатії: ризик рецидивів у носіїв мінорної алелі *C* був суттєво менше. Носії алелі *C* мали менший вміст PDGF-BB у порівнянні з носіями алелі *T*, що мало статистичну значущість і для пацієнтів, і для контролю ($p < 0,001$) та пояснювало протективний ефект поліморфізму *rs1800818* гена *PDGFB* для розвитку рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування.

10. Для визначення провідних детермінант розвитку діабетичного макулярного набряку у пацієнтів із діабетичною макулопатією, діабетичною ретинопатією та ЦД2 на основі дослідження механізмів активації тромбоцитів проведено математичний аналіз із використанням методів побудови багатофакторних нейромережових та логістичних регресійних моделей. Нелінійна

нейромережева модель прогнозування ризику діабетичного макулярного набряку ґрунтувалася на аналізі агрегації, індукованої Ан-2, ФАТ та колагеном.

11. Значущими чинниками розвитку рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування були генотипи поліморфізмів *rs1800818* гена *PDGFB* і *rs1800629* гена *TNFα* та вміст у крові PDGF-BB і *TNFα*, діабетичного макулярного набряку – генотипи поліморфізмів *rs1800818* гена *PDGFB* і *rs1800629* гена *TNFα*, вміст у крові PDGF-BB і ЦТC0. ППМН дозволив розподілити можливі поєднання генотипів на три групи: які сприяють регресії (CC-GG; CC-GA; TC-GG), зі стабільним значенням (TC-GA і TC-AA) або які сприяють прогресії (TT-GG; TT-GA і TT-AA) діабетичного макулярного набряку.

12. Створено в операційному середовищі програми Excel калькулятор прогнозу перебігу післяопераційного періоду, який включав розраховані результати ППМН та його інтерпретацію (прогресуючий, стабільний, регресуючий), а також можливий розвиток рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування та їх види (ранні перехідні, ранні стійкі та пізні).

13. Розроблено проект робочої класифікації рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування пацієнтів із ДР та ЦД2, що складалась з таких розділів: види рецидивів, терміни виникнення, клінічний перебіг і тактика лікування.

14. Отримані результати дослідження впроваджені в навчальний процес кафедр офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, Запорізького державного медичного університету МОЗ України, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», а також в практичну роботу КНП «Міська клінічна лікарня № 14 ім. проф. Л. Л. Гіршмана» (м. Харків), КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро), КНП «Чернігівська обласна лікарня» (м. Чернігів), КНП «Міська лікарня № 3» (м. Запоріжжя), медичних офтальмологічних центрів ТОВ ОК «Новий зір» (м. Київ), ТОВ «Візус» (м. Запоріжжя), ТОВ «ОПТИМАЛ-М» (м. Вінниця), «ЛАЗЕР Плюс» (ТОВ «Маріуполь Сапфір», м. Маріуполь), «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Могилевский СЮ, Панченко ЮА. Особенности диабетической макулопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Архів офтальмології України. 2018; 6 (2 (11)):28-32. *(Здобувачу належить ідея дослідження, участь у аналізі літератури, отриманих даних клінічних досліджень, у статистичній обробці отриманих результатів, написання статті).*

2. Могилевський СЮ, Панченко ЮО, Зябліцев СВ, Натрус ЛВ. Порухення агрегації тромбоцитів як фактор розвитку діабетичної макулопатії та діабетичного макулярного набряку у хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію при цукровому діабеті 2 типу. Архів офтальмології України. 2018; 6 (3):26-31 *(Здобувачем*

проведено збір, обробка, узагальнення матеріалу, написання і оформлення статті).

3. Могілевський СЮ, Панченко ЮО, Зяблицев СВ. Роль порушень реактивності тромбоцитів в прогресуванні діабетичної макулопатії та виникненні діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 4 (1 (146)):107-11. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми дослідження, статистична обробка даних та аналіз отриманих результатів, описані результати дослідження, участь у формулюванні висновків).*

4. Могілевський СЮ, Панченко ЮО, Зяблицев СВ, Зяблицев ДС. Вплив системних та локальних чинників цукрового діабету 2 типу на функціональний стан тромбоцитів при діабетичній макулопатії у хворих з проліферативною діабетичною ретинопатією. Офтальмологічний журнал. 2018; 6:23-9. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми дослідження, статистична обробка даних та аналіз отриманих результатів, формування бази даних, участь у формулюванні висновків).*

5. Панченко ЮО, Могілевський СЮ, Зяблицев СВ, Чернобривцев ОП. Нові прогностичні чинники розвитку діабетичної макулопатії при цукровому діабеті 2 типу. Medical Science of Ukraine. 2018; 14 (3-4):60-5. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми дослідження, статистична обробка даних, описані результати дослідження, написання статті).*

6. Панченко ЮО, Могілевський СЮ. Вплив вітреоретинальних втручань на клінічний перебіг діабетичної макулопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Архів офтальмології України. 2019; 7 (1):78-83. *(Здобувачеві належить ідея дослідження, аналіз отриманих даних, формулювання висновків, написання статті).*

7. Панченко ЮО. Эффективность закрытой субтотальной витректомии в сочетании с панретиальной лазеркоагуляцией в лечении диабетической макулопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Архів офтальмології України. 2019; 7 (2):38-44.

8. 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. *(Здобувачу належить ідея дослідження, участь у аналізі наукової літератури стосовно проблеми дослідження, проведення клінічних спостережень, участь у статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті).*

9. Панченко ЮО, Могілевський СЮ, Зяблицев СВ. Вплив тромбоцитарного фактору росту (PDGF) на розвиток рецидивів при хірургічному лікуванні діабетичної макулопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Архів офтальмології України. 2019; 7 (3):18-23. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробка, узагальнення матеріалу, написання і оформлення статті).*

10. Могілевський СЮ, Панченко ЮО, Зяблицев СВ. Зв'язок ендотеліну-1 з розвитком рецидивів при хірургічному лікуванні діабетичної макулопатії при цукровому діабеті 2 типу. Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. 2019; 3:34-42. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробка, узагальнення матеріалу, написання і оформлення статті).*

11. Панченко ЮО. Фактор некрозу пухлин-альфа (TNF α) і рецидування діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих на цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологія. 2019; 2:65-76.

12. Панченко ЮО, Могілевський СЮ. Частота та значення діабетичного макулярного набряку у структурі рецидивів при хірургічному лікуванні діабетичної макулопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 3 (152):171-7. *(Здобувачу належить ідея дослідження, участь у аналізі наукової літератури стосовно проблеми дослідження, формування бази даних клінічних спостережень, участь у статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті).*

13. Могілевський СЮ, Панченко ЮО, Зябліцев СВ. Нові чинники ризику рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2019; 5:9-17. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробка, узагальнення матеріалу, написання і оформлення статті).*

14. Панченко ЮО. Значення поліморфізму *rs1800629* гена *TNFα* у виникненні рецидивів при хірургічному лікуванні діабетичної макулопатії при цукровому діабеті 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2019; 6:15-22.

15. Панченко ЮО. Зв'язок поліморфізму *rs1800818* гена *PDGFB* з рецидивами діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих при цукровому діабеті 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4 том 1 (153):138-42.

16. Панченко ЮО. Ранні стійкі рецидиви діабетичної макулопатії після хірургічного лікування і вміст ендотеліну-1 у хворих на цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4 (154, том 2):177-81.

17. Панченко ЮО Хірургічне лікування діабетичної макулопатії у пацієнтів з цукровий діабет 2 типу: ефективність, ускладнення, рецидиви. Medical Science of Ukraine. 2019; 15 (3-4):32-8.

18. Панченко ЮО, Могілевський СЮ, Зябліцев СВ. Прогнозування рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2020; 1:3-9. *(Здобувачу належить ідея дослідження, участь у аналізі наукової літератури стосовно проблеми дослідження, створення бази клінічних спостережень, участь у статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті).*

19. Панченко ЮА. Витрэктомия в лечении макулопатии у больных сахарным диабетом 2 типа: отдаленные результаты. Офтальмология. Восточная Европа. 2019; 9 (1):51-61.

20. Panchenko Yu. Possibilities and effectiveness of cataract phacoemulsification, closed subtotal vitrectomy and panretinal laser coagulation in diabetic maculopathy treatment in patients with type 2 diabetes. East European Science Journal. 2019; 7 (47, part 2):50-6.

21. Panchenko Yu. Effectiveness off different methods of surgical treatment of diabetic maculopathy in patients with type 2 diabetes. American Science Journal. 2019; 2 (28):27-34.

22. Панченко ЮА. Особенности и виды рецидивов диабетической макулопатии в различные сроки после хирургического лечения у больных сахарным диабетом 2 типа. Офтальмология. Восточная Европа. 2019; 3:313-23.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

23. Могілевський СЮ, Панченко ЮО. Визначення факторів розвитку макулярного діабетичного набряку. В: Риков СО, редактор. Матеріали VII наук.-практ. конф. дитячих офтальмол. з міжнар. участю. Своє дитинство треба бачити; 2018 Черв

14-15; Київ; 2018, с. 85-7. *(Здобувачу належить ідея дослідження, участь у аналізі наукової літератури стосовно проблеми дослідження, створення бази даних, участь у статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, формулювання висновків)*

24. Могілевський СЮ, Панченко ЮО. До питання прогресування діабетичної макулопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. офтальмол., присвяч. 80-річчю заснування Товариства офтальмологів України; 2018 Вер 12-13; Вінниця; 2018, с. 115-6. *(Здобувачу належить ідея дослідження, створення бази даних, участь у статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, формулювання висновків, написання тез)*

25. Могілевський СЮ, Панченко ЮО. Діабетична макулопатія у хворих на цукрової діабет 2 типу. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'18; 2018 Жов 18-19; Київ; 2018, с. 57-8. *(Здобувачу належить ідея дослідження, участь у аналізі наукової літератури, створення бази даних, участь у статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написання тез)*

26. Панченко ЮО. Роль порушень агрегації тромбоцитів у розвитку діабетичної макулопатії у хворих на цукрової діабет 2 типу. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'18; 2018 Жов 18-19; Київ; 2018, с. 63-4.

27. Могілевський СЮ, Панченко ЮО. Функціональний стан тромбоцитів і діабетична макулопатія у хворих на цукрової діабет 2 типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018; 4 (64):100-1. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробка, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).*

28. Могілевський СЮ, Панченко ЮО. Прогнозування ризику макулярного набряку при діабетичній ретинопатії на підставі визначення агрегації тромбоцитів. Матеріали наук. –практ. конф. Глаукома. Цукровий діабет – очні ускладнення. Міждисциплінарний підхід. Міжнар. наук.-практ. журн. Офтальмологія. 2019; 1 (09):105-7. *(Здобувачу належить ідея дослідження, участь у аналізі наукової літератури, створення бази даних, участь у статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написання тез).*

29. Панченко ЮО. Можливості комбінованого лікування – вітректомія та вітректомія з панретинальною лазеркоагуляцією у лікуванні діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали наук. –практ. конф. Глаукома. Цукровий діабет – очні ускладнення. Міждисциплінарний підхід. Міжнар. наук.-практ. журн. Офтальмологія. 2019; 1 (09):115-7.

30. Panchenko Iu, Mogilevskyy S, Denysyuk L. Efficacy of surgical treatment of diabetic maculopathy. Materials of 17th Congress of Black Sea Ophthalmological Society; 2019 Apr 19-21; Istanbul, Turkey, Bahcesehir University Besiktas Campus; 2019, p. 45.

31. Могілевський СЮ, Панченко ЮО, Зябліцев СВ. Порушення реактивності тромбоцитів як фактор ризику діабетичної макулопатії при легкій і помірній стадіях діабетичної ретинопатії. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2019. 2019 Трав 23-24; Одеса; 2019, с. 137-9. *(Здобувачу належить ідея дослідження, участь у аналізі наукової літератури, створення бази даних, участь у статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написання тез).*

32. Панченко ЮО. Ефективність хірургічного лікування діабетичної макулопатії у хворих на цукровий діабет. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2019. 2019 Трав 23-24; Одеса; 2019, с. 140-2.

33. Panchenko I. Role of platelet reactivity disorders in development of diabetic macular edema in non-proliferative diabetic retinopathy. European Society of Ophthalmology. 2019 June 13-16; Nice, France; 2019, p. 151.

34. Mogilevskyy S, Panchenko I, Ziablytsev S. Functional state of platelets in diabetic maculopathy in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. European Society of Ophthalmology. 2019 June 13-16; Nice, France; 2019, p. 151-2. *(Здобувачу належить ідея дослідження, участь у аналізі наукової літератури, створення бази даних, участь у статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написання тез).*

35. Панченко ЮА. Диабетическая макулопатия у больных начальной непролиферативной диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2 типа. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Шевальовські Читання'19. 2019 Черв 20-21; Київ; 2019, с. 31-4.

36. Panchenko Iu. Математичне моделювання розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку при діабетичній ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. 19th EURETINA. 2019 Sep 05-08; Paris, France; 2019, p. 40.

37. Panchenko Iu. Vitrectomy in diabetic maculopathy treatment in patients with type 2 diabetes: long-term results. 19th EURETINA. 2019 Sep 05-08; Paris, France; 2019, p. 105.

38. Панченко ЮО. Тромбоцитарний фактор росту і рецидивування діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали Всеукраїнська наук.-практ. конф. Актуальні питання офтальмології. 2019 Жов 9-10; Івано-Франківськ; 2019, с. 78-9.

39. Могілевський СЮ, Панченко ЮО. Новий метод математичного моделювання діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'19; 2019 Жов 18-19; Київ; 2019, с. 58-60. *(Здобувачу належить ідея дослідження, створення бази даних, участь у статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, формулювання висновків).*

40. Панченко ЮА. Отдаленные результаты витрэктомии в сочетании с панретинальной лазеркоагуляцией в лечении диабетической макулопатии у больных диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2 типа. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'19; 2019 Жов 18-19; Київ; 2019, с. 68-71.

41. Панченко ЮО. Особливості рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Integration of Education, Science and Business in the Modern Environment: Winter Debates: «Way Science» abstracts of the 1st International Scientific and Practical Internet Conference; 2020 Feb 6-7; Dnipro; 2020, с. 536-9.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації.

42. Чернобровцев ОП, Зяблицев СВ, Панова ТІ, Панченко ЮО. Ендотеліальна дисфункція при цукровому діабеті 2-го типу. Огляд. Medical Science of Ukraine. 2019; 15

(1-2):80-6. *(Здобувачу належить ідея дослідження, участь у аналізі наукової літератури стосовно проблеми дослідження, участь у статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, формулювання висновків).*

43. Зяблицев СВ, Чернобровцев ОП, Зяблицева МВ, Гіршов АА, Панченко ЮО. Зв'язок сироваткових рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції з ускладненнями цукрового діабету 2-го типу. Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. 2019; 4 (68):51-61. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробка, узагальнення матеріалу, написання і оформлення статті).*

АНОТАЦІЯ

Панченко Ю. О. Діабетична макулопатія у хворих на цукровий діабет 2 типу (питання патогенезу, фактори ризику, прогнозування розвитку і рецидивів після хірургічного лікування). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.18 – «Офтальмологія» (222 – «Медицина»). – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної офтальмології – підвищенню ефективності хірургічного лікування ДМП у пацієнтів з ДР та ЦД2 на підставі вивчення нових ланок її патогенезу, визначення факторів ризику і прогнозування розвитку і прогресування, а також рецидивів після хірургічного лікування. Проведено дослідження ефективності сучасних вітреоретинальних втручань лікування ДМП; особливості клінічного перебігу, терміни виникнення, характер і розподіл рецидивів ДМП, значення ДМН в структурі рецидивів у пацієнтів із ДР і ЦД2 в залежності від методу операції. Запропоновано проект робочої класифікації рецидивів ДМП після хірургічного лікування. Встановлено роль порушення реактивності тромбоцитів у розвитку ДМП і ДМН при ДР і ЦД2. Фактором ризику прогресування ДМП було підвищення реактивності пуринових рецепторів Тц до АДФ. Стереотипними чинниками ДМН при НПДР і ПДР виступала гіперреактивність Тц стосовно Ан-2 і ФАТ. Встановлено зв'язок ендотеліну-1, змісту *TNFα* в крові і поліморфізму *rs1800629* гена *TNFα*, а також фактора росту тромбоцитів (*PDGF-BB*) і поліморфізму *rs1800818* гена *PDGFB* з рецидивами ДМП після хірургічного лікування пацієнтів із ДР і ЦД2. Розроблено математичні моделі прогнозування ДМП після хірургічного лікування і, на їх основі, калькулятори, у пацієнтів з ДР і ЦД2.

Ключові слова: діабетична макулопатія, цукровий діабет 2 типу, хірургічне лікування, рецидиви, реактивність тромбоцитів, ендотелін-1, *TNFα*, *PDGF-BB*, *rs1800818*, *rs1800629* гена *TNFα*, прогнозування.

АННОТАЦИЯ

Панченко Ю. А. Диабетическая макулопатия у больных сахарным диабетом 2 типа (вопросы патогенеза, факторы риска, прогнозирования развития и рецидивов после хирургического лечения). – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 – «Офтальмология» (222 – «Медицина»). – Национальная

медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗО Украины, Киев, 2020.

Диссертация посвящена решению актуальной проблемы современной офтальмологии – повышению эффективности хирургического лечения диабетической макулопатии (ДМП) у пациентов с диабетической ретинопатией (ДР) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) на основании изучения новых звеньев ее патогенеза, определения факторов риска и прогнозирования развития и прогрессирования, а также рецидивирования после хирургического лечения.

Изучена эффективность современных витреоретинальных вмешательств в лечении ДМП; особенности клинического течения, сроки возникновения, характер и распределение рецидивов ДМП, значение ДМО в структуре рецидивов у пациентов с ДР и СД2 в зависимости от метода операции. Предложен проект рабочей классификации рецидивов ДМП после хирургического лечения. Установлена роль нарушения реактивности тромбоцитов в развитии ДМП и ДМО при ДР и СД2. Фактором риска прогрессирования ДМП было повышение реактивности пуриновых рецепторов Тц к АДФ. Стереотипным факторам ДМН при НПДР выступала гиперреактивность Тц к Ан-2 и ФАТ. Установлена связь эндотелина-1, содержания $TNF\alpha$ в крови и полиморфизма *rs1800629* гена *TNF\alpha*, а также фактора роста тромбоцитов (PDGF-BB) и полиморфизма *rs1800818* гена *PDGFB* с рецидивами ДМП после хирургического лечения пациентов с ДР и СД2. Разработаны математические модели прогнозирования ДМП после хирургического лечения и, на их основе, калькуляторы, у пациентов с ДР и СД2.

Ключевые слова: диабетическая макулопатия, сахарный диабет 2 типа, хирургическое лечение, рецидивы, реактивность тромбоцитов, эндотелин-1, $TNF\alpha$, *PDGF-BB*, *rs1800818*, *rs1800629* гена *TNF\alpha*, прогнозирование.

ANNOTATION

Panchenko Y.O. Diabetic maculopathy in patients with type 2 diabetes (issues of pathogenesis, risk factors, prognostication of development and relapses after surgical treatment). – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for a doctor in medical sciences degree in the specialty 14.01.18 – «Ophthalmology» (222 – «Medicine»). – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is dedicated to solving of a challenging problem of the current ophthalmology – to improve the quality of surgical treatment of diabetic maculopathy (DMP) in patients with diabetic retinopathy (DR) and type 2 diabetes (T2D) on the ground of studying the new elements of its pathogenesis, determining risk factors and prognostication of development and progression, as well as relapses after the surgical treatment.

The data about the effectiveness of the contemporary surgical interventions: vitrectomy, vitrectomy with inner limiting membrane (ILM) peeling, vitrectomy with ILM peeling and panretinal laser coagulation (PRLC) stage, vitrectomy with ILM peeling, PRLC stage and cataract phacoemulsification (PHACO) in the treatment of DMP and DME was effective after 1 month in 60,7%, 82,4%, 85,2% and 68,12% cases, and after 1 year – у 76,0%, 75,0%, 73,1% and 73,5% cases, respectively, were made more specific. The effectiveness of DMP surgical

treatment depended upon the DR stage and amounted to 72.5 % in primary NPDR; 77.2 % in severe NPDR, and 66.3 % in PDR.

The scientific data about the DMP relapses after the vitreoretinal interventions were amplified. By their character and clinical course the relapses were divided into early transitional (occurred in the month 1-3 and disappeared later), early persistent (occurred in the month 1-3 and then remained for 6-12 months) and late (occurred after 6-12 months and not regressed). The early persistent relapses were the most frequent ones, which depending on different methods of surgical treatment ranged from 16.1 % to 25.6 %. The higher quantity and severity of DMP relapses were characteristic for the patients with PDR, where the absolute majority (93.4%) were early persistent and late relapses.

It was identified for the first time that in patients, who do not have DMP and who are on the early stages of DR (no DR, no changes in the fundus of the eye, the primary stage of NPDR), PL hyperreactivity to adrenalin and collagen was detected. The risk factors of DMP progression associated with NPDR included the increase of purine receptor reactivity, the stereotypical factors of DME included AT₁- and PAF-receptors hyperreactivity.

It was identified for the first time that the DMP and DME progression in patients with PDR caused hyperreactivity of PL purine receptors in the setting of AT₁- and PAF-receptors hyperreactivity. In the presence of dominant PL reactivity to collagen the development of DME was limited.

The scientific data about the pathogenic significance of repeated increase of ET1 level in the blood of the patients with DMP: the minimal hormone level was observed with the primary NPDR and the maximal level was observed with PDR, were made more specific. The high ET1 level defined the early persistent relapses of DMP after the surgical treatment.

New information was added to the idea about the pathogenic significance of the increase of blood TNF α in the setting of moderate to severe NPDR and PDR. High TNF α level defined DMP relapses after vitreoretinal interventions regardless of their type. The highest effect of TNF α was observed on the occurrence of the early persistent relapses.

It was identified for the first time that in the Ukrainian patient cohort the gene TNF α rs1800629 polymorphism was associated with DMP development. The genotypes with the minor A allele increased the risk of DMP development (per dominant inheritance model with odds ratio [OR]. The minor A/A genotype of gene TNF α rs1800629 polymorphism defined the development of DMP relapses after the surgical treatment (in 96,9% of cases). High TNF α level in the blood of the carriers of allele A of gene PDGFB rs1800818 polymorphism was a pathogenetic factor of DMP relapses and it was associated with the higher central retinal thickness (CRT) before the surgical intervention as well as during 1 year of follow up compared to the allele G carriers.

The scientific data regarding the role of the PDGF-BB level in the blood of the patients with DMP in the setting of moderate to severe NPDR and PDR ($p < 0.001$) were made more specific. It was identified for the first time that the high blood level of PDGF-BB before the surgical treatment defined the relapses of DMP: the regression model of relapses development depending on the initial level of PDGF-BB had the prognostic accuracy of 89,8% ($p < 0,001$), which proved its pathogenetic significance.

New information was added to the scientific data about the association of gene PDGFB rs1800818 polymorphism with DMP in the Ukrainian patients: a minor allele C diminished

the risk of DMP. It was identified for the first time that gene *PDGFB rs1800818* polymorphism was associated with DMP relapses after the surgical treatment: the relapse risk in the minor allele *C* carriers was substantially diminished (OR=0,07; PI 0,04-0,12; $p<0,001$).

It was identified for the first time that the allele *C* carriers had lesser PDGF-BB level compared to the allele *T* carriers, what explained the protective effect of gene *PDGFB rs1800818* polymorphism regarding the development of DMP relapses.

Pathogenic factors of DME risk were demonstratively identified for the first time with the help of the mathematical modeling and these risks appeared to be the increase of PL aggregation due to angiotensin-2 (An-2), PAF and collagen influence. The etiological factors of DMP relapses were polymorphisms of gene *PDGFB rs1800818* and gene *TNF α rs1800629*, and the pathogenetic factors were increases of the blood levels of PDGF-BB and TNF α . The significant factors of DME relapses after the surgical interventions were the genotypes of polymorphisms of gene *PDGFB rs1800818* and gene *TNF α rs1800629*, blood level of PDGF-BB and CRT before the surgical intervention.

A project of the working classification of the DMP relapses after surgical treatment in patients with DR and T2D was developed. It included the types of relapses, the terms of the relapses occurrence after the surgical treatment, clinical source, and treatment methods.

Mathematical models of prognostication of DMP after surgical treatment were developed, as well as a calculator of prognosis in the Excel operating environment.

Keywords: diabetic maculopathy, type 2 diabetes, surgery, relapse, platelet reactivity, endothelin-1, TNF α , PDGF-BB, rs1800818, gene TNF α rs1800629, forecast.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДФ	– адеонзиндифосфат;
Ан-2	– ангіотензин-2;
АПФ	– ангіотензин-перетворюючий фермент;
ВІ	– вірогідний інтервал;
ВПМ	– внутрішня погранична мембрана сітківки;
ВШ	– відношення шансів;
ГРБ	– гемато-ретинальний бар'єр;
ДМН	– діабетичний макулярний набряк;
ДМП	– діабетична макулопатія;
ДР	– діабетична ретинопатія;
ЕДФ	– ендотеліальна дисфункція;
ЕТ1	– ендотелін-1;
ЗГМ	– задня гіалоїдна мембрана;
ЗСВ	– закрыта субтотальна вітректомія;
ІЛ	– інтерлейкін;
ІПМН	– індекс прогресування макулярного набряку;
ІРМА	– інtrarетинальні мікросудинні аномалії;
КПГ	– кінцеві продукти глікозилювання;
МКГЗ	– максимальна корегована гострота зору;
МН	– макулярний набряк;
МО	– макулярний об'єм;

НПДР	– непроліферативна діабетична ретинопатія;
ОКТ	– оптична когерентна томографія;
ПДР	– проліферативна діабетична ретинопатія;
ПРЛК	– панретинальна лазерна коагуляція сітківки;
РАС	– ренін-ангіотензинова система;
САС	– симпато-адреналова система;
Тц	– тромбоцит;
ФАТ	– фактор активації тромбоцитів;
ФЕК	– факоемульсифікація катаракти;
ЦД	– цукровий діабет;
ЦД2	– цукровий діабет 2-го типу;
ЦТС	– центральна товщина сітківки;
-2*log	– коефіцієнт максимальної правдоподібності (Likelihood);
AUC	– площа під діаграмою операційної характеристики (для логістичних регресійних моделей);
ETDRS	– шкала тяжкості діабетичної ретинопатії (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group);
F	– критерій Фішера;
f	– частота (у таблицях);
Fet2	– двосторонній точний метод Фішера;
H	– критерій тесту Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks;
HbA1c	– глікований гемоглобін;
Me	– медіана варіаційного ряду;
n	– кількість спостережень (у таблицях);
p	– вірогідність відмінностей від нульової гіпотези;
PDGF-BB	– тромбоцитарний фактор росту-BB;
<i>PDGFB*</i>	– ген тромбоцитарного фактор росту-BB;
Q1, Q3	– 1-й і 3-й квартилі варіаційного ряду;
R	– коефіцієнт множинної кореляції;
R ²	– коефіцієнт детермінації;
ROC	– діаграма операційної характеристики;
t	– критерій Ст'юдента;
TNF α	– фактор некрозу пухлин-альфа;
<i>TNFα</i>	– ген фактора некрозу пухлин- α ;
U	– критерій Mann-Whitney;
VEGF	– фактор росту судинного ендотелію;
Wald	– критерій Wald-статистики;
$\beta \pm SE$	– коефіцієнт регресії та його стандартна похибка;
χ^2	– критерій хі-квадрат Пірсона.