

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика  
Міністерство охорони здоров'я України



Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Сук Святослав Анатолійович**

УДК 617.735-005.2-007.281-06:616.379-008.64]-092-07-08-037

**ДІАБЕТИЧНИЙ МАКУЛЯРНИЙ НАБРЯК ПРИ НЕПРОЛІФЕРАТИВНІЙ  
ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ І ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ  
(СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ,  
ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ)**

14.01.18 – Офтальмологія

22 «Охорона здоров'я»

Реферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ – 2025

Дисертацією є рукопис.

**Офіційні опоненти:**

**Веселовська Зоя Федорівна**, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедру хірургічних хвороб №2 Приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет».

**Гудзь Андрій Степанович**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри офтальмології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

**Сакович Василь Микитович**, доктор медичних наук, професор, асистент кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України.

Захист відбудеться «19» вересня 2025 р., о 15 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 в приміщенні аудиторії № 401 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за адресою: 04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за адресою: 04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05,  
кандидат медичних наук, доцент



Наталія ЛАВРИК

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

### Обґрунтування вибору теми дослідження.

Через високу поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу в світі діабетичний макулярний набряк (ДМН) є однією з головних причин порушення зору у цього контингенту пацієнтів та може виникати на будь-якій стадії діабетичної ретинопатії (ДР), навіть до видимих змін у судинах сітківки. Макулярний набряк в цілому присутній у 25% хворих на ЦД, залишається клінічною ознакою, найбільш тісно асоційованою із втратою зору. Дані Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) показали, що після 15 років відомої тривалості ЦД поширеність ДМН становить 25% у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Також слід зазначити, що на перебіг ЦД та його ускладнень, у тому числі діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку, впливають перенесена пандемія COVID-19, а також наслідки повномасштабного військового вторгнення.

Характерними ланками патогенезу ушкодження сітківки при ЦД є хронічне неспецифічне запалення, вивільнення низки різних цитокінів, факторів адгезії, що приводить до мікросудинної дисфункції, ураження гематоретинального бар'єру (ГРБ) та утворення ДМН. ДР і ДМН виникають внаслідок взаємодії та перекриття судинних і нейрональних процесів, викликаних гіперглікемією. Невідомо, чи виникають спочатку дефекти судин або нервових клітин. До недавнього часу ні одна уніфікована гіпотеза не пов'язувала ці механізми та не виявила явного зв'язку між будь-яким з цих механізмів, що обумовлює необхідність наукових досліджень в цьому напрямку.

Незважаючи на прогрес технології оптичної когерентної томографії (ОКТ) та ОКТ-ангіографії, широке використання анти-VEGF терапії, принаймні 31,6–65,6% пацієнтів з ДМН, за даними літератури, показали недостатню відповідь на лікування навіть після багаторазових ін'єкцій анти-VEGF препаратів.

Вищевикладене вказує на те, що дослідження нових патогенетичних

механізмів розвитку ДМН із комплексним залученням як судинних, так і гліальних компонентів сітківки, дослідження нових даних за допомогою ОКТ та ангіо-ОКТ, розробки нових діагностичних та прогностичних критеріїв, та розробки математичних моделей прогнозування є актуальною проблемою сучасної офтальмології.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Робота була виконана в рамках науково-дослідних робіт кафедри офтальмології НУОЗ України імені П. Л. Шупика: «Клініко-імунологічне обґрунтування нових методів діагностики та лікування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з непроліферативною і препроліферативною діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2 типу» (№ державної реєстрації 0115U005363), «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ державної реєстрації 0116U002821), «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (№ державної реєстрації 0120U105324).

**Мета дослідження:** підвищити ефективність діагностики та прогнозування діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу шляхом дослідження особливостей клінічного перебігу, проявів за даними ОКТ та ангіо-ОКТ, розробки нових діагностичних та прогностичних критеріїв, дослідження нових патогенетичних чинників ДМН, і на підставі отриманих результатів – розробки математичних моделей прогнозування.

### **Завдання дослідження:**

1. Дослідити частоту та особливості клінічного перебігу різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу.
2. Дослідити особливості різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу за даними ОКТ.

3. Дослідити особливості різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу за даними ангіо-ОКТ.

4. Проаналізувати отримані результати і на їх підставі систематизувати ознаки різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу.

5. На підставі отриманих результатів розробити коефіцієнт мікроциркуляції сітківки для прогнозування клінічного перебігу різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу.

6. Дослідити вміст кластерину в сироватці крові у пацієнтів з ДМН, НПДР та ЦД2 та провести аналіз його зв'язку із морфологічним станом макулярної ділянки сітківки.

7. Дослідити вміст фракталкіну в сироватці крові у пацієнтів з ДМН, НПДР та ЦД2 та провести аналіз його зв'язку з морфологічним станом макулярної ділянки сітківки.

8. Дослідити вміст молекули міжклітинної адгезії-1 в сироватці крові у пацієнтів з ДМН, НПДР та ЦД2 та провести аналіз його зв'язку з морфологічним станом макулярної ділянки сітківки.

9. Розробити математичні моделі оцінки ризику розвитку та прогресування ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу з урахуванням клінічного перебігу діабету, ДР, вмісту кластерину, фракталкіну та молекули міжклітинної адгезії-1 в сироватці крові.

*Об'єкт дослідження:* діабетична ретинопатія (МКХ: Н36.0).

*Предмет дослідження:* макулярний набряк при непроліферативній діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу, клініка, діагностика, прогнозування, офтальмологічний статус, особливості ДМН за даними ОКТ та ангіо-ОКТ, вміст кластерину, фракталкіну і розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 в сироватці крові та їхній вплив на розвиток та прогресування ДМН, розробка нових моделей прогнозування ДМН із НПДР при ЦД 2 типу.

*Методи дослідження:* загальноклінічні; офтальмологічні (візометрія, клінічна рефрактометрія, статична периметрія, пневмотонометрія,

біомікроскопія переднього та заднього відрізка ока, офтальмоскопія, гоніоскопія, оптична когерентна томографія, ОКТ-ангіографія, фотографування очного дна); біохімічні (імуноферментний аналіз для визначення концентрації кластерину, фракталкіну і розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 в сироватці крові, високошвидкісна рідинна хроматографія – для визначення глікозильованого гемоглобіну); статистичні методи та методи математичного моделювання.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Доповнені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу ДМН різних стадій із НПДР при ЦД 2 типу у пацієнтів із української популяції за даними ОКТ. При ДМН всіх стадій встановлено статистично значущу залежність НКГЗ та МКГЗ від середньої товщини центральної зони сітківки у квадранті 6\*6 ( $p<0,01$ ), мінімальної товщини сітківки у фовеа, середньої товщини сітківки в центрі макули ( $p<0,01$ ), середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару через ( $p<0,01$ ), середньої товщини шару гангліонарних клітин ( $p<0,01$ ), середньої товщини шару нервових волокон ( $p<0,01$ ).

Розширено наукові дані щодо клінічного перебігу ДМН різних стадій із НПДР при ЦД 2 типу у пацієнтів із української популяції за даними ангіо-ОКТ. Достеменно встановлено залежність НКГЗ і МКГЗ від показників ангіо-ОКТ, а саме від середньої площі поверхні поверхневої та глибокої фовеальної аваскулярної зони та щільності судинного малюнка поверхневого та глибокого сплетіння при ДМН всіх стадій ( $p\leq 0,01$ ) при ЦД 2 типу.

Уперше встановлено, що запропонований коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення на 40% при ДМН1, при ДМН 2 у 2 рази, при ДМН 3 в 3 рази у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ( $N=277,47$ ;  $p<0,01$ ), коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення у 2 рази при ДМН1 та в 3 рази при ДМН 2 і ДМН 3 у порівнянні з групою контролю та

пацієнтами із ДМН 0 ( $N=320,53$ ;  $p<0,01$ ). При збільшенні коефіцієнта мікроциркуляції в обох капілярних сплетіннях центральної зони сітківки знижувалися показники НКГЗ та МКГЗ на кожній стадії ДМН ( $p\leq 0,05$ ).

Представлено новий напрямок наукових досліджень у клінічній офтальмології та оновлену патогенетичну концепцію розвитку ДМН на основі комплексної оцінки мікрогліальної активації, антиапоптотичної активності та стану ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляції та ішемії.

Уперше показано, що у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДМН вірогідно збільшуються шанси виникнення не низької товщини NFL+GCL+IPL та NFL із зростанням рівня кластерину крові на кожен 1 мкг/мл при середньому ступеню вираженості зв'язку ( $AUS=0.682$ ,  $p=0.005$ ).

Продемонстровано нові дані щодо вірогідного ( $p=0,004$ ) збільшення шансів наявності не низького та високого значення  $S_{\text{міжкапілярна}}$  із зростанням рівня фракталкіну на кожен 1 нг/мл при високому ступеню вираженості зв'язку ( $AUC=0.777$ ,  $p<0.001$ ;  $AUC=0.721$ ,  $p=0,004$  відповідно). При цьому показано, що шанси високого значення area thickness вірогідно ( $p=0,03$ ) зменшуються у 10 разів на кожен 1 нг/мл фракталкіну при середньому ступеню вираженості зв'язку ( $AUS=0.677$ ,  $p=0.009$ ).

Уперше встановлено, що вміст s-ICAM-1 в сироватці крові у пацієнтів з ДМН 0 статистично значно ( $p=0,01$ ) вищий, ніж в об'єднаній групі пацієнтів ДМН 1-ДМН 3. Уперше виявлено, що шанси наявності не низького значення товщини NFL вірогідно ( $p=0,04$ ) зменшуються із збільшенням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл при середньому ступеню вираженості зв'язку ( $AUC=0.650$ ,  $p=0,033$ ). При цьому виявлено негативну вірогідну кореляцію між концентрацією sICAM-1 та вмістом сироваткового кластерину ( $\rho=(-)0.253$ ,  $p=0.0344$ ). Доведено, що вміст sICAM-1 в крові вірогідно негативно корелює із volume macula ( $\rho=(-)0.248$ ;  $p=0.0249$ ) та товщиною area thickness ( $\rho=(-)0.239$ ;  $p=0$ ).

Уперше визначено математичні шанси виникнення не низького та високого

значення показників стану макули та загального високого ризику погіршення стану макулярної ділянки сітківки залежно від концентрації кластерину, фракталкіну та sICAM-1 в сироватці крові у пацієнтів із ЦД 2 типу.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Впроваджено в практику метод підрахунку коефіцієнта мікроциркуляції для визначення стану мікроциркуляторного русла центральної зони сітківки в поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях, завдяки якому можна оцінювати прогресування діабетичного макулярного набряку при ЦД 2 типу, який розраховували за співвідношенням площі фовеолярної аваскулярної зони до капілярної щільності у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях відповідно. При отриманні КМ ПКС вище, ніж 0,076, і КМ ГКС вище, ніж 0,025, можна прогнозувати погіршення мікроциркуляції центральної зони сітківки та прогресування діабетичного макулярного набряку.

Для оцінювання ризику розвитку та прогресування ДМН при ЦД 2 типу на підставі результатів дисперсійного та регресійного аналізу встановлено порогові значення вмісту кластерину, фракталкіну та sICAM-1 в сироватці крові. Для хворих із ЦД 2 типу визначені шанси виникнення не низького та високого значення інструментальних показників стану макули та загального високого ризику погіршення стану макули залежно від концентрації кластерину, фракталкіну та sICAM-1 в крові.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику математичну оцінку прогнозу виникнення та розвитку ДМН при ЦД 2 типу із урахуванням вмісту фракталкіну, кластерину, sICAM-1 сироватки крові та стажу ЦД 2 типу. Максимальна інформативність найбільш оптимальної моделі становить 77,5% ( $p=0,002$ ).

**Впровадження в практику.** Основні теоретичні здобутки, отримані в результаті дослідження, впроваджено в навчальний процес та наукову роботу кафедри офтальмології НУОЗУ імені П. Л. Шупика, кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила

Галицького МОЗ України, кафедри офтальмології Харківського національного медичного університету, кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університету, кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, кафедри офтальмології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Практичні рекомендації, розроблені на підставі проведеного дослідження, впроваджено в лікувальну роботу Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока», КП «Дніпропетровська клінічна офтальмологічна лікарня», КП «Волинська обласна клінічна лікарня», медичного центру «Офтальміка» (м. Харків), офтальмологічного центру «Ukrainian Vision Center» (м. Київ), ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс» (м. Львів).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є особистою науковою працею здобувача.

Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить здобувачеві.

Мету, завдання та методологію дослідження розроблено дисертантом.

Дисертант самостійно провів інформаційний та патентний пошук, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Клінічні спостереження та обстеження пацієнтів автор проводив самостійно на базі Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока», м. Київ, Україна.

Імунологічні дослідження було зроблено на базі клініко-діагностичної лабораторії ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», м. Київ, Україна (зав. відд. Дашук Т. І.).

Дисертант особисто створив комп'ютерну базу даних пацієнтів та провів аналіз її показників.

Автор розробив та впровадив у практику метод підрахунку коефіцієнта

мікроциркуляції для визначення стану мікроциркуляторного русла центральної зони сітківки в поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях та прогресування діабетичного макулярного набряку при ЦД 2 типу.

Математичні моделі прогнозування ДМН при непроліферативній діабетичній ретинопатії та ЦД 2 типу на основі результатів клінічних та імунологічних досліджень було розроблено особисто здобувачем.

Статистичну обробку результатів клінічних, імунологічних та лабораторних досліджень виконано здобувачем самостійно.

Узагальнення результатів дослідження, формулювання положень наукової новизни, практичної значущості та висновків дисертації виконано здобувачем самостійно.

Автор висловлює щиру подяку член-кореспонденту НАМН України д.мед.н., професору, заслуженому лікарю України Н. В. Пасечніковій, член-кор. НАМН України, д.мед.н., професору, заслуженому лікарю України С. О. Рикову, д.мед.н., професору, заслуженому лікарю України С. Ю. Могілевському, д.мед.н., професору М. Л. Кирилюку за консультативну допомогу при виконанні різних етапів дисертації.

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

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи було представлено та заслухано на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2019» (2019, Київ); науковій конференції 17th congress of the Black Sea Ophthalmological Society (2019, Istanbul, Turkey); науково-практичній конференції «Шевальовські читання 2019» (2019, Запоріжжя); науковій конференції «ENDO 2020 – The Endocrine Society's Annual Meeting & Expo» (2020, San Francisco, California, USA); науковій конференції «ENDO 2022 – The Endocrine Society's Annual Meeting & Expo» (2022, Atlanta, Georgia, USA); VI міжнародній науково-практичній конференції «Наукові дебати

та перспективні орієнтири наукового розвитку» (2024, Париж-Вінниця: La Fedeltà & UKRLOGOS Group LLC); VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Інформаційні технології та автоматизація навчання в сучасних умовах» (2024, Мюнхен, Німеччина); науково-практичній міждисциплінарній конференції «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності» (2025, Київ); опубліковано та заслухано в наукових виданнях: J Endocr Soc. 2020 April-May, Vol 4, Issue Suppl\_1; Офтальмологія. 2021; 3 (14); J Endocr Soc. 2022 Nov 1; 6 (Suppl\_1).

**Публікації.** Основні результати дисертації опубліковано у 32 роботах, відповідно до Наказу МОН України №1220 від 23.09.2019 року «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук», в тому числі, а саме: 2 монографії, 17 статей відповідно «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», (з них 6 – входять до наукометричної бази SCOPUS), 1 патент України на винахід, 12 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, у тому числі іноземних, 1 стаття – огляд літератури та 1 деклараційний патент України.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційне дослідження викладено грамотною українською мовою на 372 сторінках комп'ютерного тексту, побудовано за загальноприйнятою схемою; робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, розділу обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та додатків, відповідає встановленим вимогам оформлення. Список літератури займає 26 сторінок та включає 246 джерел. Дисертацію ілюстровано 144 таблицями та 52 рисунками, 9 формулами.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### Дизайн. Матеріал і методи дослідження.

Дослідження було проспективним, когортним, неінтервенційним, за типом «випадок-контроль».

Першим етапом нашого дослідження було встановлення частоти діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу у пацієнтів з української популяції. Загалом було обстежено 786 пацієнтів (1489 очей) з української популяції, які народились та постійно проживали в Україні. У цих пацієнтів досліджували характер і частоту розвитку ДМН.

Із цієї групи пацієнтів 583 пацієнтам (1129 очей) проводилося різноманітне лікування ДМН згідно протоколів лікування для окремої стадії набряку. Дані пацієнти були виключені з подальшого дослідження.

Другим етапом, основним, нашого дослідження було вивчення і спостереження особливостей клінічного перебігу, даних зорових функцій, даних ОКТ та ангіо-ОКТ, проведення імунологічних досліджень у 203 пацієнтів (360 очей) досліджуваної групи з ДМН з НПДР при ЦД2, в яких лікування не проводилося через відмову пацієнтів.

Гормонально-метаболічні дослідження вмісту кластерину, фракталкіну та sICAM проведені у 82 пацієнтів (145 очей) з досліджуваної групи, розділених на 4 групи відповідно до ступеня тяжкості діабетичного макулярного набряку. Середній вік пацієнтів склав  $65,25 \pm 10,85$  років, середня тривалість діабету –  $14,0 \pm 7,05$  років (за стандартним відхиленням  $\pm SD$ ).

При визначенні ступеня тяжкості ДМН ми віддали перевагу класифікації Американської Академії Офтальмології. Відповідно до цієї класифікації ми розділили хворих з ДМН на 4 групи: 0 – ДМН відсутній; 1 – ДМН легкий; 2 – ДМН помірний; 3 – ДМН тяжкий.

Обстеження й лікування хворих з ЦД 2 типу і ДМН проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), наказів

МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р.).

Усім пацієнтам було проведено гормонально-метаболічне (HbA1c, кластерин, фракталкін, sICAM-1) та комплексне офтальмологічне обстеження.

*Критеріями включення:* пацієнти з НПДР та ЦД 2 типу; пацієнти з української популяції, які народились та постійно проживають в Україні; добровільна інформована згода на участь у дослідженні; вік – понад 35 років; чоловіки та жінки.

*Критеріями виключення:* пацієнти з проліферативною ДР; пацієнти, хворі на ЦД 1 типу; пацієнти молодші 35 років; вагітні; пацієнти, яким раніше проводилися лазерні втручання з приводу НПДР чи ДМН; пацієнти, яким раніше проводилися інтравітреальні ін'єкції з приводу ДМН; пацієнти, хворі на зрілу катаракту, глаукому, оклюзію судин сітківки, вікову макулодистрофію, центральну серозну хоріоретинопатію, патологію зорового нерву; наявність епіретинальної фіброплазії; перенесені оперативні втручання на очному яблуці чи орбіті та травма ока; наявність ендокринних захворювань, що приводять до ЦД 2 при ендокринопатіях (синдром Кушинга, диспітуїтаризм, синдром полікістозних яєчників, спадкові ендокринопатії); гострі інфекційні захворювання; захворювання крові, захворювання нирок; онкологічні захворювання, декомпенсація коморбідної патології; психічні розлади; нейродегенеративні захворювання ЦНС, тощо.

Цукрознижуюча терапія була прописана за місцем проживання лікарем-ендокринологом із урахуванням Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих» (Наказ МОЗ України від 24.07.2024 №1300) та складалася з дієти, прийому метформіну та пероральних цукрознижуючих препаратів (препарати сульфонілсечовини другої/третьої генерації), або призначення інсулінотерапії на тлі прийому метформіну. При виконанні роботи всі питання й аспекти, що

стосувалися діабетології, були проведені за консультативної участі д.мед.н., професора М.Л. Кирилюка. Всім пацієнтам виконувалися та назначалися загальні обстеження: загальний аналіз крові та сечі, вимірювання рівня глюкози крові, глікованого гемоглобіну (HbA1c), RW, HbSAg, коагулограма, ліпідограма, електрокардіограма, флюорографія; консультації суміжних спеціалістів та визначення індексу маси тіла (ІМТ).

**Офтальмологічні дослідження.** Офтальмологічне обстеження проводилося на базі амбулаторно-поліклінічного відділення «Центр лазерних методів лікування ока» КМКОЛ «Центр мікрохірургії ока», м. Київ. Методи офтальмологічних досліджень - візометрія, периметрія, тонометрія, рефрактометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, ОКТ, оптична когерентна томографія з ангиографією, фундусскопія з фотографуванням очного дна).

Оптична когерентна томографія (ОКТ), сітківки проводилась за міжнародними стандартними протоколами на спектральному оптичному когерентному томографі SOCT REVO NX (Optopol Technology S.A., Польща). Параметри ОКТ, які досліджувалися: Area thickness – середня товщина центральної області сітківки в зоні 6\*6 (у мкм); Min in fovea – мінімальна товщина сітківки в центрі макули (фовеа) (у мкм); Central sector – середня товщина сітківки у центрі макули (у мкм); Volume – середній об'єм сітківки в квадранті 6\*6 (у мм<sup>3</sup>); NFC+GCL+IPL average – сума середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (у мкм); NFC+GCL+IPL min – сума мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (у мкм).

ОКТ-ангіографія виконувалася на спектральному оптичному когерентному томографі SOCT REVO NX (Optopol Technology S.A., Польща) з використанням режимів Retina Angio 6×6 та 3×3, а також Angio Mosaic 10×10.

### **Біохімічні дослідження**

Вміст глікозильованого гемоглобіну в крові визначали методом

високошвидкісної рідинної хроматографії на аналізаторі «D-10» («Bio-Rad», Франція/США) з використанням реактивів Bio-Rad.

#### Вміст кластерину в крові

Концентрацію кластерину в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою набору для кількісного визначення кластерину людини «Human Clusterin ELISA» фірми «BioVendor» (Чехія) з використанням аналізатора «IEMS Reader MF» (Labsystems, Фінляндія). Згідно з протоколом лабораторного дослідження, у популяції здорових донорів нормальними усередненими значеннями вмісту кластерину є  $95,0 \pm 1,5$  мкг/мл (середнє  $\pm$  2SD:  $95,0 \pm 42,2$  мкг/мл, максимальна 164,5 мкг/мл).

#### Вміст фракталкіну в крові

Концентрацію фракталкіну в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою набору для кількісного визначення фракталкіну людини «RayBio® Human Fractalkine ELISA Kit Protocol» фірми «Ray Biotech, Inc» (США) з використанням аналізатора «IEMS Reader MF» (Labsystems, Фінляндія). За інструкцією, мінімальна концентрація фракталкіну (чутливість методу) становить менше 300 пг/мл. Більше того, рівень фракталкіну може бути дуже низьким в плазмі/сироватці крові здорової людини і не визначатися цим методом. За калібрувальними кривими типові результати концентрації фракталкіну людини перебувають у межах від 300 пг/мл до 100 нг/мл.

#### Вміст sICAM-1 в крові

Концентрацію sICAM-1 в сироватці крові визначали методом ІФА з використанням набору для дослідницьких цілей «Human sICAM-1 Platinum ELISA Extra Sensitive» фірми «Bender MedSystem GmbH» (Австрія) для високочутливого кількісного визначення розчинного людського ICAM-1 з використанням аналізатора «IEMS Reader MF» (Labsystems, Фінляндія). Згідно з інструкцією набору, для визначення в плазмі/сироватці крові концентрації sICAM-1 мінімальна концентрація sICAM-1 (чутливість методу) становить 0,33 нг/мл. Очікуваними значеннями (по здорових донорах) вмісту sICAM-1 є 129,9-

297,4 нг/мл (в середньому  $230,3 \pm 47,4$  нг/мл з варіацією до 400 нг/мл).

Проведено верифікацію досліджень, результати лабораторних даних співпадають із вказаними в інструкції.

### **Методи статистичних досліджень.**

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювався в пакеті MedCalc v. 18.11 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Бельгія), включав однофакторний дисперсійний і регресійний аналіз. Аналіз результатів дослідження проводився також з використанням статистичного пакету EZR v. 1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan), що представляє графічний інтерфейс до R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

При проведенні аналізу для перевірки закону розподілу кількісних ознак на нормальність використано критерій Шапіро-Уїлка. Статистичні характеристики кількісних ознак представлені на діаграмах розмаху (box plot) у вигляді медіанного значення (Me), середнього (M), 95% довірчого інтервалу (ДІ), значення першого (QI) та третього кuartилу (QIII), мінімального та максимального значення.

### **Статистичні характеристики.**

Медіана розподілу значень (Me) кількісної змінної представляє собою значення змінної, що лежить у центрі розподілу (імовірність зустріти значення менше більше Me дорівнює 0.5).

Квартилі (Quartile) є частинні значення процентилю, що поділяють розподіл кількісної змінної на чотири рівні частини.

Процентиль (Percentile) представляє собою значення змінної  $Q_p\%$ , меншим від якого буде  $p\%$  значень змінної. Так  $Q_{0\%}$  – мінімальне, а  $Q_{100\%}$  максимальне значення змінної,  $Q_{50\%}$  співпадає з медіаною розподілу.

Перший кuartиль ( $QI = Q_{25\%}$ ) є значенням змінної, меншим від якого буде 25 % (чверть) усіх значень змінної. Третій кuartиль ( $QIII = Q_{75\%}$ ) є значенням змінної, меншим від якого буде 75 % усіх значень змінної (більше від якої буде

лише 25 % усіх значень змінної). Значення другого квартилю співпадає з медіаною розподілу ( $QII = Q_{50\%} = Me$ ).

Шанс – це співвідношення ймовірності того, що станеться «Випадок», до ймовірності того, що «Випадок» не станеться, у генеральній сукупності. розраховується на вибірці як співвідношення кількості «Випадків», що спостерігалася для даної групи, до кількості «Не випадків», що спостерігалася для даної групи, виражене у відсотках (%). Для показника Ш розраховується 95% ДІ.

Відношення шансів (ВШ) (OR – Odds Ratio) – показує, у скільки разів знизилися шанси «Випадку» у групі дослідження, є відношення шансів «Випадку» у групі дослідження і групі контролю. Розраховується за відповідною формулою. При  $ВШ < 1$  можна говорити про зменшення ризику «Випадку» у групі дослідження,  $ВШ > 1$  свідчить про збільшення ризику «Випадку» у групі дослідження ( $ВШ = 1$  – ризик не змінюється). Для показника ВШ розраховується 95% ДІ.

Для більш повного представлення аналізованої величини розраховується інтервальна (вірогідний інтервал, ВІ – Confidence Interval, CI, довірчий інтервал, ДІ) оцінка цієї величини. Вірогідний інтервал задає межі, у яких із заданою ймовірністю знаходиться точне (на генеральній сукупності) значення оцінюваного параметра. Довірча ймовірність, для якої розраховується інтервальна оцінка у медичних дослідженнях, як правило, дорівнює 0.95, розраховується 95% ДІ (95% CI). При цьому потрібно зазначити, що ширина ДІ зменшується із зменшенням степені варіабельності показника, із збільшенням об'єму вибірки. Ширина ДІ збільшується із зростанням довіри до оцінки (зростанням довірчої ймовірності).

Для представлення результатів аналізу якісних ознак, наводилася частота прояву цієї ознаки у відсотках (%). При порівнянні 3-х і більше груп для виявлення відмінності у випадку кількісних ознак використовували однофакторний дисперсійний аналіз (критерій Крускала-Уолліса, якщо були

відмінності закону розподілу від нормального). Якщо критерій Крускала-Уолліса виявляв відмінність між групами, то для попарних множинних порівнянь використовували постеріорний непараметричний критерій Данна або парний критерій (Ст'юдента, Манна-Уїтні) із урахуванням поправки Бонферроні. При порівнянні ступеня варіабельності (дисперсії) для 3-х і більше груп використовували критерій порівняння Бартлета. Для порівняння якісних ознак використано критерій  $\chi$ -квадрат.

З метою спрощення подачі результатів у таблицях р-значення, що перевищували 0,9, було округлено до 1,0.

Для виявлення зв'язку між ознаками було використано кореляційний аналіз (розраховувався показник рангової кореляції Спірмена –  $\rho$ ). Для аналізу зв'язку було використано також метод побудови логістичних моделей регресії. Адекватність моделей регресії оцінювалася методом побудови кривої операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic curve – ROC-кривої) за площею під кривою (Area Under the Curve – AUC). Ступінь і напрямок зв'язку факторних та результуючої ознак оцінювалася за показником відношення шансів (ВШ) із 95% ДІ.

Оптимальне значення критичного порогу для логістичних моделей регресії розраховувалося з використанням показника Youden index J (Youden, 1950) який визначається як:

$$J = \max \{ \text{Чутливість тесту}_c + \text{Специфічність тесту}_c - 1 \} \quad (1)$$

Прогностичні характеристики логістичної моделі регресії оцінювалися за її чутливістю, специфічністю, прогностичністю позитивного значення (ППЗ+) та прогностичністю негативного значення (ПНЗ–) із відповідним 95% ДІ [2].

Для з'ясування ролі фракталкіну, кластерину і sICAM-1 у розвитку і прогресуванні ДМН було проведено багатомірний дискримінантний аналіз допомогою сертифікованої комп'ютерної програми «SPSS 9.0».

Критичний рівень статистичної значимості відмінностей було прийнято за  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В результаті проведеного дослідження та огляду 786 пацієнтів (1489 очей) було встановлено, що частота ДМН у пацієнтів з з НПДР та ЦД 2 типу з української популяції становила 41,36% (616 очей), з яких частота ДМН 1 склала на 15,31% (228 очей), ДМН 2- 13,49 % (201 очей %), ДМН 3 – 12,56 % (187 очей). Відсутність клінічних ознак ДМН, тобто ДМН 0 було зафіксовано на 873 очах (58,64 %).

Із цієї групи пацієнтів 583 пацієнтам (1129 очей) проводилося різноманітне лікування ДМН згідно протоколів лікування для окремої стадії набряку. Дані пацієнти були виключені з подальшого дослідження.

203 пацієнтів (360 очей), які відмовилися від будь-якого лікування ДМН увійшли в досліджувану групу спостереження.

В табл. 1 представлено частоту діабетичного макулярного набряку різних стадій при зверненні, через 3,6 місяців та 1 рік спостережень у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу.

При проведенні статистичного загального аналізу розвитку діабетичного макулярного набряку не було виявлено статистично значущих коливань частоти ДМН різних стадій протягом 1 року спостережень. Проте, при аналізі окремих термінів спостереження було встановлено, що частота ДМН 0 стадії при зверненні, через 3 місяці була статистично значуще більша в 4 рази ( $\chi^2_{\text{звер}}=239,3$ ,  $p<0,001$ ;  $\chi^2_{\text{3міс}}=230,8$ ,  $p<0,001$ ), через 6 місяців та 1 рік в 3 рази ( $\chi^2_{\text{6міс}}=189,7$ ,  $p<0,001$ ;  $\chi^2_{\text{1рік}}=128,8$ ,  $p<0,001$ ) ніж ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 стадій. Таким чином, спостерігається тенденція прогресування ДМН через 1 рік спостережень.

В процесі досліджень не було встановлено статистично значущої залежності частоти діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу з української популяції від статі та віку пацієнтів.

Також нами був встановлений статистично значущий зв'язок частоти ДМН різних стадій у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу з української популяції від тривалості ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження. Протягом 1 року середня

частота ДМН 0 у пацієнтів при тривалості ЦД 2 типу до 10 років – 20,04%, від 11 до 20 років – 18,9%, більше 20 років – 13,81%. Середня частота ДМН 1 у пацієнтів з тривалістю ЦД 2 типу до 10 років – 3,88%, від 11 до 20 років – 5,67%, більше 20 років – 6,37%. Середня частота ДМН 2 з тривалістю ЦД 2 типу до 10 років – 3,39%, від 11 до 20 років – 6,22%, більше 20 років – 6,51%. Середня частота ДМН 3 пацієнтів з тривалістю ЦД 2 типу до 10 років – 2,76%, від 11 до 20 років – 5,95%, більше 20 років – 6,51% ( $p<0,05$ ). При підвищенні тривалості ЦД 2 типу зменшується частота ДМН 0, та підвищується частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3. Частота ДМН 0 у пацієнтів з тривалістю більше 20 років менша на 31% та 27% ніж при тривалості до 10 років та від 11 до 20 років відповідно. Частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 у пацієнтів з тривалістю більше 20 років в 2 рази вища у порівнянні з пацієнтами до 10 років та від 11 до 20 років відповідно ( $p<0,05$ ).

В процесі досліджень встановлено статистично значущу залежність частоти діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з НПДР та ЦД2 з української популяції від ІМТ пацієнтів при всіх термінах спостереження. Протягом 1 року середня частота ДМН 0 у пацієнтів з ІМТ менш 25 кг/м<sup>2</sup> в середньому складала 20,19%, з ІМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup> – 18,89%, з ІМТ вище 30 кг/м<sup>2</sup> – 13,67%. Середня частота ДМН 1 у пацієнтів з ІМТ менш 25 кг/м<sup>2</sup> – 3,75%, з ІМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup> – 5,81%, з ІМТ вище 30 кг/м<sup>2</sup> – 6,37%. Середня частота ДМН 2 пацієнтів з ІМТ менш 25 кг/м<sup>2</sup> – 3,39%, з ІМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup> – 6,22%, з ІМТ вище 30 кг/м<sup>2</sup> – 6,51%. Середня частота ДМН 3 пацієнтів з ІМТ менш 25 кг/м<sup>2</sup> – 2,76%, з ІМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup> – 5,95%, з ІМТ вище 30 кг/м<sup>2</sup> – 6,51%. При підвищенні ІМТ зменшується частота ДМН 0 та збільшується частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3. Частота ДМН 0 у пацієнтів з ІМТ менш 25 кг/м<sup>2</sup> статистично значуще вища на 7% та 48% ніж у пацієнтів з ІМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup> та вище 30 кг/м<sup>2</sup> відповідно. Частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 у пацієнтів з ІМТ вище 30 кг/м<sup>2</sup> та ІМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup> в 2 рази вища у порівнянні з пацієнтами з ІМТ менш 25 кг/м<sup>2</sup> ( $p<0,05$ ).

При дослідженні зв'язку частоти діабетичного макулярного набряку із терапевтичним лікуванням встановлено статистично значущу залежність

частоти діабетичного макулярного набряку від терапевтичного лікування у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. Середня частота ДМН 0 при прийомі цукрознижувальних препаратів складала 38,84%, на інсулінотерапії – 13,9%, частота ДМН 1 при прийомі цукрознижувальних препаратів – 5,74%, на інсулінотерапії – 10,18%, частота ДМН 2 при прийомі цукрознижувальних препаратів – 6,22%, на інсулінотерапії – 9,9%, частота ДМН 3 при прийомі цукрознижувальних препаратів – 5,6%, на інсулінотерапії – 9,6%. При прийомі цукрознижувальних препаратів статистично значуще підвищується частота ДМН 0, а на інсулінотерапії збільшується частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3. Частота ДМН 0 у пацієнтів при прийомі цукрознижувальних препаратів статистично значуще вища в 3 рази ніж у пацієнтів на інсулінотерапії. Частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 у пацієнтів на інсулінотерапії в 2 рази вища у порівнянні з пацієнтами які приймали цукрознижувальні препарати ( $p < 0,01$ ).

При дослідженні гостроти зору у пацієнтів з ДМН встановлено, що некоригована гострота зору статистично значуще зменшувалася на 7% через 6 місяців ( $p < 0,05$ ), на 11% через 1 рік спостережень ( $p < 0,01$ ); максимально коригована гострота зору через 1 рік була статистично значуще нижча на 9% ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з даними при зверненні.

Дослідження показників ОКТ вказували на те, що через 1 рік спостерігається підвищення товщини центральної області сітківки на 2% ( $p = 0,04$ ), середньої товщини шару гангліонарних клітин на 1% ( $p = 0,04$ ), середньої товщини шару нервових волокон на 8% ( $p < 0,01$ ). Також відмічалася статистично значуще підвищення середньої товщини шару нервових волокон на 7% та 8% ( $p < 0,01$ ) через 3 та 6 місяців відповідно.

При дослідженні клінічного перебігу ДМН 0 протягом 1 року було встановлено, що НКГЗ та МКГЗ статистично значуще залежить від середньої товщини центральної області сітківки в квадранті 6\*6 ( $p < 0,01$ ), мінімальної товщини сітківки в фовеа, середньої товщини сітківки у центрі макули ( $p < 0,01$ ), середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і

внутрішнього пограничного шару через 3 та 6 місяців спостережень ( $p<0,01$ ), мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при термінах спостереження 3 та 6 місяців ( $p<0,01$ ), середньої товщини шару гангліонарних клітин при термінах спостереження 3 та 6 місяців ( $p<0,01$ ), середньої товщини шару нервових волокон при термінах спостереження 3 та 6 місяців ( $p<0,01$ ).

При дослідженні клінічного перебігу ДМН 1 протягом 1 року було виявлено достеменні відмінності некоригованої гостроти зору протягом 1 року спостережень. Через 1 рік спостерігалось зниження НКГЗ на 8% на очах з ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу ( $p=0,001$ ). Аналіз показників ОКТ виявив достеменні відмінності середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару, середньої товщини шару гангліонарних клітин, середньої товщини шару нервових волокон. Через 1 рік NFL+GCL+IPL average знизився на 5% ( $H=43,41$ ;  $p<0,01$ ), GCL збільшився на 1% ( $H=34,01$ ;  $p<0,01$ ), NFL знизився на 6% ( $H=28,07$ ;  $p<0,01$ ). Також проведений аналіз протягом 1 року спостережень виявив статистично значущу залежність гостроти зору від середньої товщини центральної області сітківки в квадранті 6\*6 ( $p<0,01$ ), мінімальної товщини сітківки в фовеа ( $p<0,01$ ), середньої товщини сітківки у центрі макули ( $p<0,01$ ), середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару ( $p<0,01$ ), мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару ( $p<0,01$ ), середньої товщини шару гангліонарних клітин ( $p<0,01$ ), середньої товщини шару нервових волокон ( $p<0,01$ ). Також встановлено статистично значущий зв'язок між гостротою зору та рівнями глюкози ( $p<0,01$ ) через 3 та 6 місяців спостережень і ІМТ через 1 рік ( $p<0,01$ ).

При дослідженні клінічного перебігу ДМН 2 протягом 1 року встановлено, що НКГЗ достеменно зменшилася на 13% через 1 рік спостережень на очах з ДМН 2 ( $p<0,01$ ). Упродовж року були виявлені достеменні коливання середньої

товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару та мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару на очах з ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. Через 1 рік показник NFL+GCL+IPL average знизився на 2%, NFL+GCL+IPL min на 3% ( $p<0,01$ ). НКГЗ статистично значуще залежить від середньої товщини центральної області сітківки в квадранті 6\*6 через 3 та 6 місяців спостережень ( $p<0,01$ ), мінімальної товщини сітківки в фовеа через 3, 6 місяців та 1 рік спостережень ( $p<0,01$ ), середньої товщини сітківки у центрі макули через 3 та 6 місяців спостережень ( $p<0,01$ ), середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару через 3, 6 місяців та 1 рік спостережень ( $p<0,01$ ), мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару через 3, 6 місяців та 1 рік спостережень ( $p<0,01$ ), середньої товщини шару гангліонарних клітин при термінах спостереження 3 та 6 місяців ( $p<0,01$ ), середньої товщини шару нервових волокон при термінах спостереження 3, 6 місяців та 1 рік спостережень ( $p<0,05$ ), ІМТ через 1 рік спостережень ( $p<0,01$ ).

При дослідженні клінічного перебігу ДМН 3 протягом 1 року встановлено достеменне зменшення МКГЗ на 16% через 1 рік спостережень ( $p<0,01$ ). Достеменно встановлено через 1 рік спостережень підвищення середньої товщини центральної області сітківки в квадранті 6\*6 на 3% ( $p<0,01$ ), мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару на 3% ( $p<0,01$ ), середньої товщини шару нервових волокон на 4% ( $p<0,01$ ). Встановлено достеменний зв'язок гостроти зору із середньою товщиною центральної області сітківки в квадранті 6\*6 при ДМН 3 ( $p<0,01$ ), мінімальною товщиною сітківки в фовеа ( $p<0,01$ ), середньою товщиною сітківки у центрі макули ( $p<0,01$ ), середньою товщиною шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару ( $p<0,01$ ), мінімальною товщиною шару нервових волокон, шару

гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару ( $p < 0,01$ ), середньою товщиною шару гангліонарних клітин ( $p < 0,01$ ), товщиною шару нервових волокон ( $p < 0,05$ ), рівнем глікованого гемоглобіну ( $p < 0,01$ ).

Достеменно встановлена залежність НКГЗ і МКГЗ від показників ангіо-ОКТ, а саме від середньої площі поверхні поверхневої та глибокої фовеальної аваскулярної зони та щільності судинного малюнка поверхневого та глибокого сплетіння при ДМН всіх стадій ( $p \leq 0,01$ ) у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Для розробки способу оцінки мікроциркуляції центральної області сітківки ми використовували метод ОКТ – ангіографії. Спочатку ми отримували знімки поверхневого та глибокого сплетіння судин макулярної зони сітківки, після чого знімки транспортували в програму для обробки растрової графіки (Adobe Photoshop), де проводили бінаризацію отриманих знімків, після чого підраховували кількість білих і чорних пікселів, які відповідали капілярній та міжкапілярній зонам сітківки і на основі цього оцінювали капілярну щільність (КЩ) центральної зони сітківки. Для одержання площі ФАЗ в редакторі растрової графіки після бінаризації знімків до них застосовували алгоритм виділення суміжних по кольору пікселів, в результаті чого виділяють зону із градієнтом сірих пікселів, по якій судять про площу ФАЗ.

Визначення коефіцієнта, відповідно якому, судять про стан мікроциркуляції центральної зони сітківки здійснювали наступним чином: на 20 здорових добровольцях (40 очей) по даним ОКТ – ангіографії розраховували показники співвідношення площі ФАЗ до КЩ у поверхневому та глибокому капілярному сплетінні сітківки відповідно. У всіх випадках вказаний показник у поверхневому капілярному сплетінні не перевищував 0,076 (середнє значення 0,033) та у глибокому капілярному сплетінні – 0,025 (середнє значення 0,017).

У пацієнтів із НІДР та ЦД 2 типу з української популяції коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення на 40% при ДМН1, при ДМН 2 в 2 рази, при ДМН 3 в 3 рази у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ( $N=277,47$ ;  $p < 0,01$ ).

У пацієнтів із НПДР та ЦД 2 типу з української популяції коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні мав достеменно підвищення в 2 рази при ДМН1 та в 3 рази при ДМН 2 і ДМН 3 у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ( $N=320,53$ ;  $p<0,01$ ).

На рис. 1 показані бінаризовані знімки ПКС, розділені по групах відповідно до стадії ДМН, де ми можемо бачити розширення фовеолярної аваскулярної зони та зниження капілярної щільності при прогресуванні ДМН.

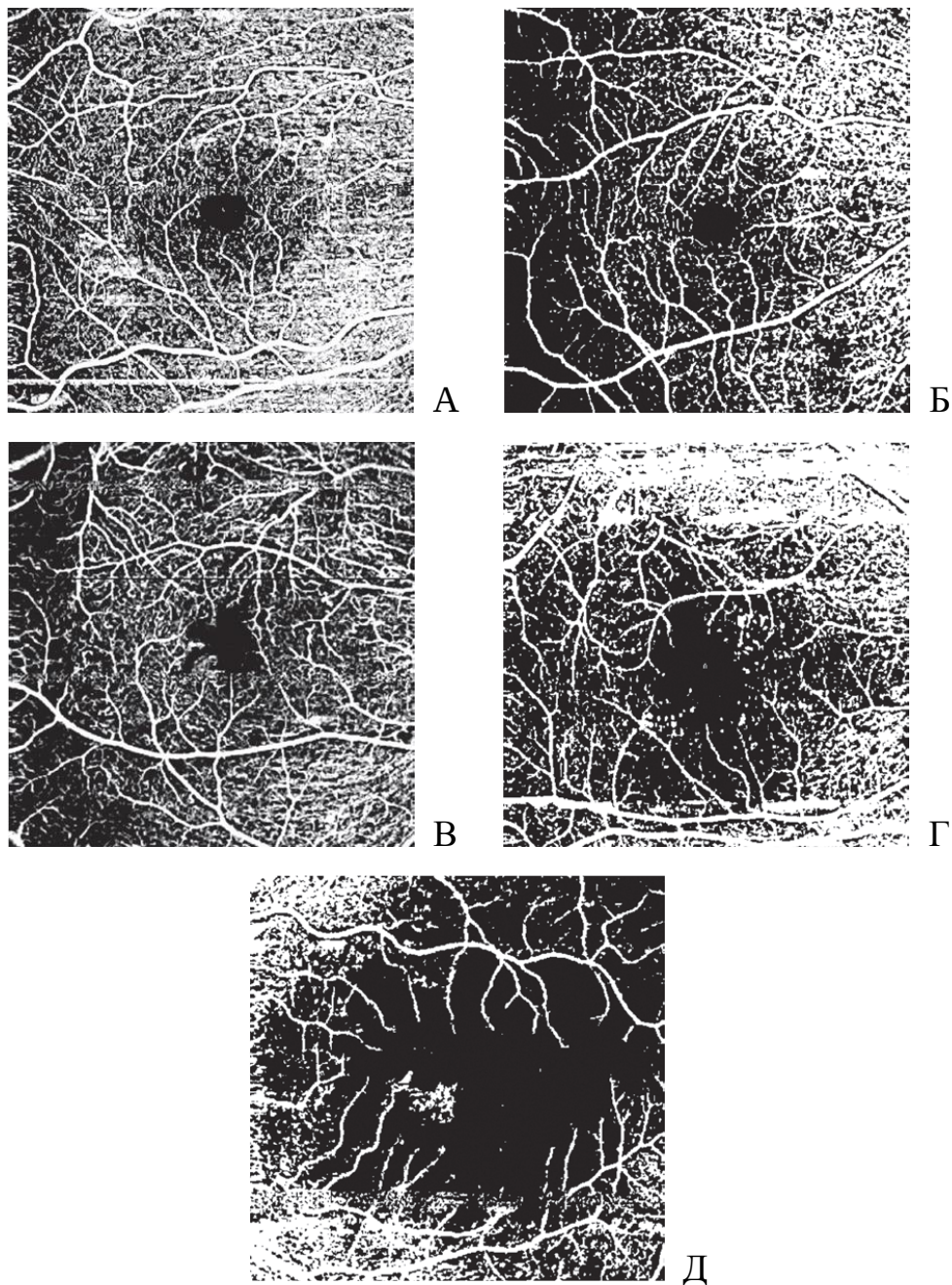


Рис. 1. Бінаризовані знімки ПКС, розділені по групах: А – бінаризоване

зображення ПКС контрольної групи; Б – бінаризоване зображення ПКС групи ДМН 0; В – бінаризоване зображення ПКС групи ДМН 1; Г – бінаризоване зображення ПКС групи ДМН 2; Д – бінаризоване зображення ПКС групи ДМН 3.

При проведенні порівняння ступеню варіабельності (дисперсії) показників рівню кластерину в крові для пацієнтів 4-ох груп нами не виявлено статистично значимої відмінності між групами ( $p=0,84$  за критерієм Бартлета).

При проведенні аналізу виявлено вірогідне зростання ( $p=0,02$ ) шансів наявності не низького значення товщини NFL+GCL+IPL із збільшенням рівня кластерину ( $B_{SH} = 1,04$  (95% ДІ 1,01 – 1,08)) на кожен 1 мкг/мл.

Для визначення порогового значення рівня кластерину використано ROC-аналіз. На рис. 2 представлена крива операційних характеристик цього тесту. Площа під ROC-кривою  $AUC=0,68$  (95% ДІ 0,57 – 0,78,  $p=0,005$ ), що свідчить про середній ступінь вираженості зв'язку рівня кластерину із ризиком виникнення не низького значення товщини NFL+GCL+IPL макули.

Встановлено, що саме при значенні рівня кластерину  $>77,2$  мкг/мл прогнозується шанс наявності не низького значення товщини NFL+GCL+IPL, у протилежному випадку – прогноз сприятливий. При обраному оптимальному порозі чутливість тесту становить 59,6% (95% ДІ 45,8% – 72,4%), специфічність – 75,0% (95% ДІ 53,3% – 90,2%), прогностичність позитивного значення (ППЗ+)=85,0% (95% ДІ 73,3% – 92,1%), прогностичність негативного значення (ПНЗ–)=43,9% (95% ДІ 34,6% – 53,6%).

Встановлено, що при значенні рівня кластерину  $>77,37$  мг/мл прогнозується ризик наявності не низького значення NFL, у протилежному випадку – прогноз сприятливий. При обраному оптимальному порозі чутливість тесту становить 56,7% (95% ДІ 43,2% – 69,4%), специфічність – 76,2% (95% ДІ 52,8% – 91,8%), прогностичність позитивного значення (ППЗ+)=87,2% (95% ДІ 75,4% – 93,8%), прогностичність негативного значення (ПНЗ–)=38,1% (95% ДІ 29,7% – 47,2%).

Проведений кореляційний аналіз показав, що вміст кластерину в крові вірогідно негативно корелює із концентрацією sICAM-1 сироватки (показник рангової кореляції Спірмена  $\rho=(-)0,223$ ,  $p=0,0437$ ).

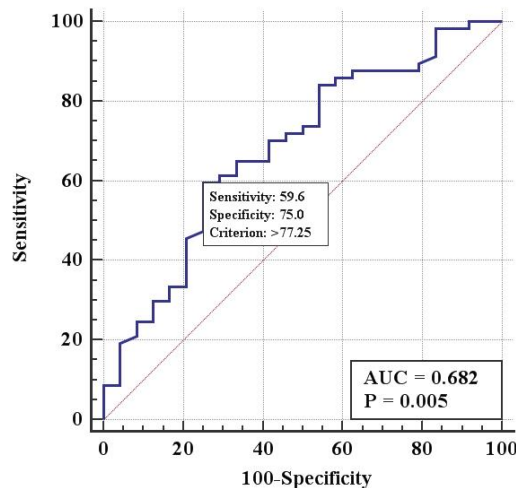


Рис. 2. Крива операційних характеристик однофакторної логістичної моделі регресії прогнозування ризику наявності не низького значення товщини NFL+GCL+IPL за рівнем кластерину крові.

При проведенні порівняння вже ступеню варіабельності (дисперсії) показників рівню фракталкіну в крові для пацієнтів 4-ох груп нами не виявлено статистично значимої відмінності між групами ( $p=0,06$  за критерієм Бартлета). У той же час слід зазначити, що варіабельність показника (стандартне відхилення  $SD=0,64$  нг/мл) для умовно об'єднаної групи ДМО 2-3 було статистично значимо вище, ніж в іншій умовно об'єднаній групі ДМО 0-1 (стандартне відхилення  $SD=0,31$  нг/мл) ( $p=0,003$ ,  $F=4,3$ , дисперсія вище більше, ніж в 4 рази).

При проведенні аналізу виявлено вірогідне зниження ( $p=0,03$ ) ризику високого значення area thickness із збільшенням рівня фракталкіну на кожен 1 нг/мл (ВШ = 0,11 (95% ДІ 0,01 – 0,78)). Шанси високого значення area thickness зменшуються у 10 разів на кожну 1 нг/мл.

Для визначення порогового значення рівня фракталкіну використано ROC-аналіз. На рис. 3 представлено криву операційних характеристик цього тесту. Площа під ROC-кривою  $AUC=0,67$  (95% ДІ 0,56 – 0,78), що свідчить про

середній ступінь вираженості зв'язку рівня фракталкіну з ризиком високого значення area thickness. Оптимальний поріг тесту визначався за показником Jouden Index (Youden, 1950).

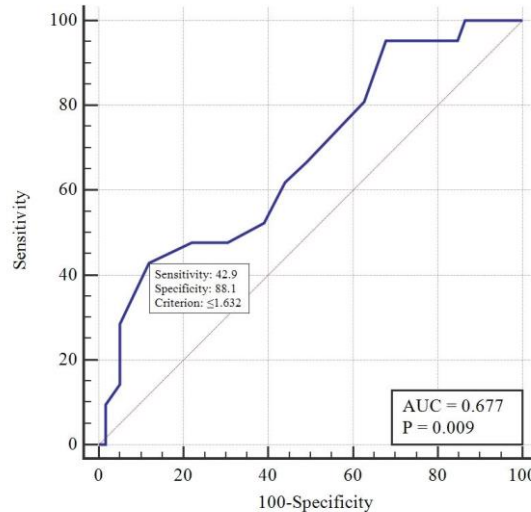


Рис. 3. Крива операційних характеристик однофакторної логістичної моделі регресії прогнозування ризику високого значення area thickness за рівнем фракталкіну крові.

Встановлено, що при значенні рівня фракталкіну  $\leq 1,632$  нг/мл прогнозується ризик високого ( $\geq 354$  мкн) значення area thickness, у противному випадку – прогноз сприятливий. При обраному оптимальному порозі чутливість тесту становить 42,9% (95% ДІ 21,8% – 70,2%), специфічність – 88,4% (95% ДІ 77,1% – 95,1%), ППЗ=56,2% (95% ДІ 35,4% – 75,1%), ПНЗ=81,2% (95% ДІ 74,7% – 86,4%).

При проведенні аналізу виявлено зменшення ( $p=0,04$ ) ризику не низького значення товщини NFL із збільшенням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл (ВШ = 0,99 (95% ДІ 0,98 – 1,00)).

Для визначення порогового значення рівня sICAM-1 використано ROC-аналіз. На рис. 4 представлена крива операційних характеристик цього тесту. Площа під ROC-кривою  $AUC=0,65$  (95% ДІ 0,54 – 0,75), що свідчить про середній ступінь вираженості зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком не низького значення NFL. Встановлено, що при значенні рівня  $sICAM \leq 587,7$  нг/мл

прогнозується ризик не низького значення NFL, у противному випадку – прогноз сприятливий.

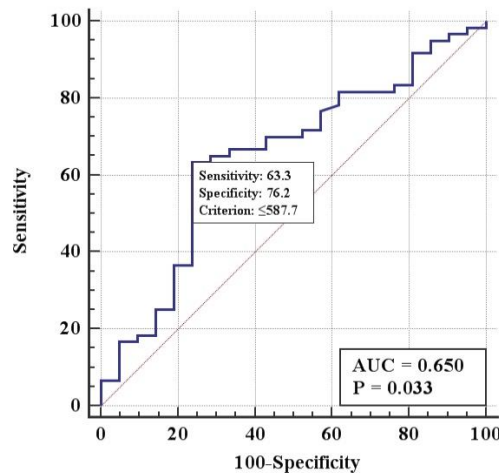


Рис. 4. Крива операційних характеристик однофакторної логістичної моделі регресії прогнозування ризику не низького значення NFL за рівнем sICAM-1.

При обраному оптимальному порозі чутливість тесту становить 63,3% (95% ДІ 49,9% – 75,4%), специфічність – 76,2% (95% ДІ 52,8% – 91,8%), прогностичність позитивного значення (ППЗ+)=88,4% (95% ДІ 77,5% – 94,4%), прогностичність негативного значення (ПНЗ–)= 42,1% (95% ДІ 32,6% – 52,3%).

Встановлено, що при значенні рівня sICAM≤571,3 нг/мл прогнозується ризик не низького значення area thickness, у противному випадку – прогноз сприятливий. При обраному оптимальному порозі чутливість тесту становить 60,3% (95% ДІ 46,6% – 73,0%), специфічність – 78,3% (95% ДІ 56,3% – 92,5%), прогностичність позитивного значення (ППЗ+)=87,5% (95% ДІ 75,8% – 94,0%), прогностичність негативного значення (ПНЗ–)=43,9% (95% ДІ 34,8% – 53,5%).

Встановлено, що при значенні рівня sICAM≤571,3 нг/мл прогнозується ризик не низького значення volume macula, у противному випадку – прогноз сприятливий. При обраному оптимальному порозі чутливість тесту становить 59,3% (95% ДІ 45,7% – 71,9%), специфічність – 77,3% (95% ДІ 54,6% – 92,2%), прогностичність позитивного значення (ППЗ+)=87,5% (95% ДІ 75,9% – 94,0%),

прогностичність негативного значення (ПНЗ–)=41,5% (95% ДІ 32,6% – 50,9%).

Для з'ясування ролі фракталкіну, кластерину і sICAM-1 у розвитку і прогресуванні ДМН було проведено багатомірний дискримінантний аналіз сукупності цих показників у хворих з ЦД 2 типу.

Дослідження варіабельності рівня кластерину у пацієнтів з ДМН показало її залежність від типу цукрознижувальної терапії. Порівняння середніх значень цього показника (М) у пацієнтів з ДМН залежно від типу цукрознижувальної терапії та без урахування форми ДМН виявив статистично значущі відмінності: ТТер (1)  $87,08 \pm 3,15$  мкг/мл; [95% ДІ 82,63 - 91,54 мкг/мл]; ТТер (2)  $74,79 \pm 2,98$  мкг/мл [95% ДІ 70,58 - 78,99 мкг/мл] ( $p=0,006$ ).

Поглиблений аналіз причин варіабельності вихідних даних фракталкіну виявив такі закономірності. Тип цукрознижувальної терапії (ТТер) ЦД або асоційовані з ним вікові та метаболічні характеристики хворих на ЦД впливають на рівень фракталкіну. Порівняння середніх значень цього показника (М) у пацієнтів з ДМН залежно від типу терапії та без урахування форми ДМН виявив статистично значущі відмінності: ТТер (1)  $1,81 \pm 0,09$  нг/мл [95% ДІ 1,67 - 1,94 нг/мл]; ТТер (2)  $2,11 \pm 0,08$  нг /мл [95% ДІ 1,98-2,23 нг/мл] ( $p=0,02$ ). Внесок фракталкіну в ФД1 обумовлений показниками саме підгрупи ТТер(2) (інсулінотерапія) хворих на ЦД 2 типу.

Порівняння середніх значень рівня sICAM-1 в крові у пацієнтів з ДМН залежно від типу терапії та без урахування форми ДМН виявив статистично значущі відмінності: ТТер (1)  $536,3 \pm 9,5$  нг/мл [95% ДІ 522,7 - 549,9 нг/мл]; ТТер (2)  $578,5 \pm 9,1$  нг/мл [95% ДІ 565,7 - 591,3 нг/мл] ( $p=0,002$ ).

На наступному етапі аналізу було проведено пошук дискримінантних моделей для прикладного їх використання в прогнозуванні розвитку ДМН. Розглядалися дві групи пацієнтів з ЦД 2 типу: без ДМН (група 0) і з ДМН незалежно від тяжкості (група 1+2+3). Результати пошуку більш ефективних моделей та структура моделей наведено в табл. 1.

Таблиця 1

**Параметри моделей дискримінації обстежених груп хворих з ЦД 2 типу без ДМН (гр 0) і з ДМН (гр 1+2+3)**

| Набір змінних в моделі | Стандартизовані коефіцієнти функцій дискримінації (ФД) | Інформативність (%) і статистична значимість дискримінантних функцій (p) | Координати центроїдів положення груп на площині по осі X |
|------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <i>Модель 3</i>        |                                                        | 65,0%                                                                    |                                                          |
| Фракталкін             | - 0,11                                                 | ФД1 (p=0,02)                                                             | Гр 0 (0,85)                                              |
| Кластерин              | 0,31                                                   | ФК <sub>ДМН(0)</sub> = 83,3%                                             | Гр 1+2+3 (-0,15)                                         |
| sICAM-1                | 1,05                                                   | ФК <sub>ДМН(1+2+3)</sub> = 61,7%                                         |                                                          |
| ICA                    |                                                        |                                                                          |                                                          |
| <i>Модель 4</i>        |                                                        | 77,5%                                                                    |                                                          |
| Фракталкін             | - 0,13                                                 | ФД1 (p =0,002)                                                           | Гр 0 (1,14)                                              |
| Кластерин              | 0,21                                                   | ФК <sub>ДМН(0)</sub> = 75,0%                                             | Гр 1+2+3 (-0,20)                                         |
| sICAM-1                | 0,88                                                   |                                                                          |                                                          |
| Тривалість ЦД          | - 0,67                                                 | ФК <sub>ДМН(1+2+3)</sub> = 77,9%                                         |                                                          |

Модель 3 описує дискримінацію груп без ДМН і з ДМН без урахування форми тяжкості захворювання з ефективністю 65% (p=0,02). Внесок в формування ДМН дає зниження рівня кластерину, підвищення рівня фракталкіну і зниження рівня sICAM-1.

Додавання в набір вихідних даних інформації щодо тривалості ЦД підвищує інформативність цієї моделі до 77,5% (p=0,002). Виходячи з показників моделі 4, «позитивний» внесок в розвиток ДМН дає тривалість ЦД, що може вказує на її роль промоутера розвитку ДМН на тлі збільшення рівня фракталкіну, як індикатора ступеня відповіді нейроглії на неспецифічне низькоградуальне запалення. Протилежний за спрямованістю «негативний» (протекторний) внесок

в розвиток ДМН дає більш високий рівень кластерину (антиапоптотична активність) на тлі високого рівня sICAM-1 (індикатор стану мікроциркуляції).

Функції класифікації:

Модель 3.

$$\Phi K1_{\text{ДМН}(0)} = -107,399 + 8,23473 * \Phi p + 0,558618 * K_{\text{Л}} + 0,252003 * s\text{ICAM} \quad (2)$$

$$\Phi K2_{\text{ДМН}(1+2+3)} = -95,1158 + 8,4412 * \Phi p + 0,540849 * K_{\text{Л}} + 0,232629 * s\text{ICAM} \quad (3)$$

Модель 4.

$$\begin{aligned} \Phi K2_{\text{ДМН}(0)} = & -107,436 + 8,26971 * \Phi p + 0,559227 * K_{\text{Л}} + 0,251256 * s\text{ICAM} + \\ & + 0,0374847 * \text{ТривЦД} \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} \Phi K3_{\text{ДМН}(1+2+3)} = & -95,7866 + 8,5899 * \Phi p + 0,543438 * K_{\text{Л}} + 0,229456 * s\text{ICAM} + \\ & + 0,15938 * \text{ТривЦД} \end{aligned} \quad (5)$$

Подальші пошуки по оптимізації дискримінантного аналізу склалися в комбінуванні груп з ДМН. Об'єднання групи ДМН1 з групою ДМН2 і наступною побудовою моделі дискримінації за трьома групами: ДМН0, ДМН (1 +2) і ДМН3 не дали поліпшення результату.

Об'єднання груп ДМН2 і ДМН3 і побудова моделі за трьома групами: ДМН0, ДМН1 і ДМН2+3 привели до наступних результатів (табл. 3): в прогресування ДМН надають свій внесок тривалість ЦД, наявність ДР, зниження рівнів кластерину на тлі підвищення рівня фракталіну і зниження вмісту sICAM-1.

Функції класифікації моделі 5:

$$\begin{aligned} \Phi K1_{\text{ДМН}(0)} = & -111,278 + 8,57411 * \Phi p + 0,562616 * K_{\text{Л}} + 0,257994 * s\text{ICAM} - \\ & - 0,139202 * \text{ТривЦД} + 7,72433 * \text{ДР} \end{aligned} \quad (6)$$

$$\begin{aligned} \Phi K2_{\text{ДМН}(1)} = & -101,108 + 8,5887 * \Phi p + 0,544401 * K_{\text{Л}} + 0,235155 * s\text{ICAM} + \\ & + 0,0261057 * \text{ТривЦД} + 10,1873 * \text{ДР} \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} \Phi K3_{\text{ДМН}(2+3)} = & -105,68 + 9,06663 * \Phi p + 0,552074 * K_{\text{Л}} + 0,241348 * s\text{ICAM} - \\ & - 0,102963 * \text{ТривЦД} + 11,8493 * \text{ДР} \end{aligned} \quad (8)$$

Таблиця 3

**Параметри моделей дискримінації досліджуваних груп з ЦД  
(без ДМН<sub>0</sub> (Гр<sub>0</sub>), ДМН<sub>1</sub> (гр<sub>1</sub>), ДМН<sub>2+3</sub>(Гр<sub>2</sub>+Гр<sub>3</sub>))**

| Набір<br>змінних в моделі | Стандартизовані<br>коефіцієнти<br>функцій<br>дискримінації<br>(ФД) |       | Інформативність<br>(%)<br><br>і статистична<br>значимість<br>дискримінантних<br>функцій (p) | Координати<br>центроїдів<br>положення груп<br>на площині<br>по осі X |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                           | ФД1                                                                | ФД2   |                                                                                             |                                                                      |
| <i>Модель 5</i>           |                                                                    |       | 62,5%                                                                                       |                                                                      |
| Тривалість ЦД             | 0,23                                                               | 0,95  |                                                                                             | Гр <sub>0</sub> (-1,65; -0,04)                                       |
| ДР (стадія)               | 0,77                                                               | -0,60 | ФД1 (p=0,0001)                                                                              | Гр <sub>1</sub> (0,23; 0,74 )                                        |
| Фрактакін                 | 0,11                                                               | -0,26 | ФД2 (p=0,025)                                                                               | Гр <sub>2+3</sub> (0,31; -0,24)                                      |
| Кластерин                 | -0,11                                                              | -0,15 | ФК <sub>ДМН(0)</sub> = 58,3%                                                                |                                                                      |
| sICAM-1                   | -0,50                                                              | -0,38 | ФК <sub>ДМН(1)</sub> = 70,6%                                                                |                                                                      |
|                           |                                                                    |       | ФК <sub>ДМН(2+3)</sub> = 60,8%                                                              |                                                                      |

Розрахунок (прогнозування) розвитку і прогресування ДМН відбувається наступним чином. На 1-му етапі вимірюють концентрації фрактакіну, кластерину і sICAM-1 в крові, з'ясовують тривалість діабету і стадію ДР.

На 2-му етапі за отриманими даними підраховують функціональні класи (ФК) ФК1, ФК2 або ФК3 в залежності від обраної моделі і формули. На 3-му етапі порівнюють ФК1 з ФК2 або ФК2 з ФК3 і визначають яка з них більше.

Прогностичне рішення приймають як вибір тієї ФК, яка має більше значення. Так, якщо  $ФК1 > ФК2$ , то прогноз - можлива певна стабілізація патологічного процесу. У разі, якщо  $ФК1 < ФК2$  або  $ФК2 < ФК3$ , то прогноз - існує ймовірність прогресування патологічного процесу від більш легкої форми ДМН до більш тяжкої.

## Клінічний приклад 1.

У хворого К., 58 років, (амбулаторна карта № 12153) з ЦД 2 типу після проведення клініко-лабораторного та інструментального обстеження був визначений набір змінних у математичній моделі алгоритму прогресування ДМН:  $\Phi_p = 1,685$  нг/мл;  $\Phi_k = 89,7$  мкг/мл,  $sICAM-1-603,8$  нг/мл, форма ДМН – 1.

Розрахунок  $\Phi_K$ :

$$\Phi K1 = 107,399 + 8,23473 * 1,685 + 0,558618 * 89,7 + 0,252003 * 603,8;$$

$$\Phi K2 = -95,1158 + 8,4412 * 1,685 + 0,540849 * 89,7 + 0,232629 * 603,8;$$

$$\Phi K1 = 108,444 > \Phi K2 = 108,082.$$

Висновок: У хворого можлива стабілізація патологічного процесу.

## Клінічний приклад 2.

У хворой В., 65 років, (амбулаторна карта № 10752) з ЦД 2 типу після проведення клініко-лабораторного та 25 інструментального обстеження було визначено набір змінних у математичній моделі алгоритму прогресування ДМН:  $\Phi_p = 2,198$  нг/мл;  $\Phi_k = 67,7$  мкг/мл,  $sICAM-1-603,8$  нг/мл, форма ДМН – 2.

Розрахунок  $\Phi_K$ :

$$\Phi K1 = -107,399 + 8,23473 * 2,198 + 0,558618 * 67,7 + 0,252003 * 511,3;$$

$$\Phi K2 = -95,1158 + 8,4412 * 2,198 + 0,540849 * 67,7 + 0,232629 * 511,3;$$

$$\Phi K1 = 67,461 < \Phi K2 = 78,082.$$

Висновок: У хворой можливе прогресування/відсутність стабілізації ДМН.

Рекомендації: поліпшення глікемічного контролю, оптимізація цукрознижувальної терапії та місцевої терапії.

Власні дослідження показали, що застосування представленого алгоритму надає можливість спрогнозувати перебіг ДМН, інформативність щодо якого становить 65 % ( $p=0,02$ ).

З огляду на викладене, отримані результати вносять нові дані в патогенез ДМН (рисунок 6) та дозволяють сформулювати нову патогенетичну концепцію протидії діабетичному пошкодженню нейросудинної одиниці сітківки ока шляхом додаткового залучення в перспективі в лікувальний процес для

запобігання негативного впливу sICAM-1 на ендотеліальну функцію препаратів кластерину та фракталкіну як чинників протидії дегенерації ендотеліальних клітин (судинний компонент захисту) та перицитів (гліальний компонент захисту).

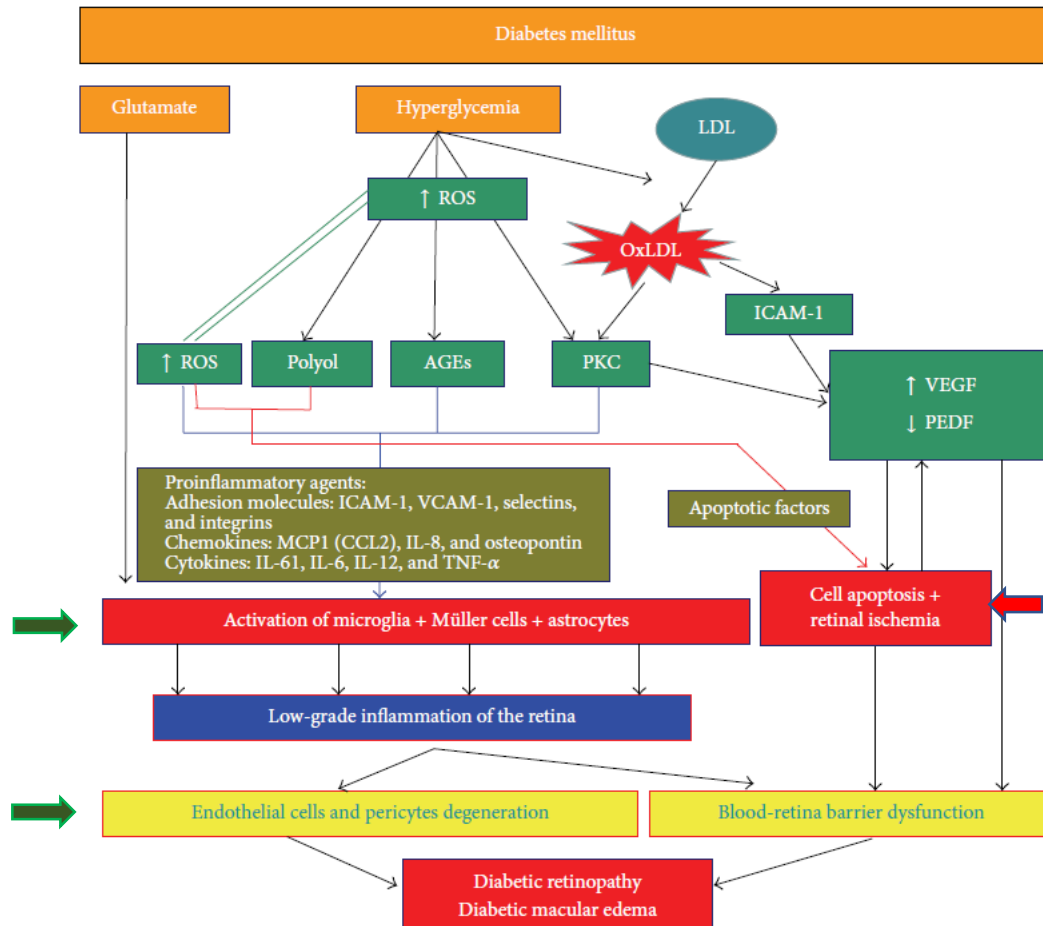


Рис. 5. Патогенез діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку (Romero-Aroca P. et al., 2016). Стрілками вказано місце кластерину (зеленою) та фракталкіну (червоною).

Питання щодо можливості розробки та застосування препаратів кластерину та фракталкіну як факторів антипроникності та антиапоптозу в клінічній практиці для лікування ДМН є актуальним і перспективним. Розроблені дискримінантні моделі прогнозування розвитку ДМН ефективні в прикладному їх використанні, що підтвердилось у розробці способу оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих з НПДР та ЦД 2 типу.

Таким чином, проведене дослідження дозволило вирішити ще одну актуальну проблему сучасної офтальмології, а саме ранню діагностику та прогнозування розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу у пацієнтів з української популяції шляхом дослідження особливостей клінічного перебігу, розробки нових методів оцінки за допомогою ОКТ та ангіо- ОКТ, дослідження ролі нових патогенетичних чинників, а також на підставі отриманих результатів – розробки сучасних математичних моделей прогнозування ДМН. Слід зазначити, що всі наші дослідження були проведені з урахуванням негативного впливу на клінічний перебіг як цукрового діабету 2 типу, так і його ускладнень, таких як ДР та ДМН, наслідків пандемії COVID-19 та впливу військового стану, пов'язаного з повномасштабною війною росії проти нашої держави.

## **ВИСНОВКИ**

1. Через високу поширеність ЦД 2 типу у світі діабетичний макулярний набряк є однією з головних причин порушення зору в пацієнтів. На клінічний перебіг ЦД 2 типу, його важкість, а також частоту й характер його ускладнень вплинули перенесена пандемія COVID-19, а також наслідки повномасштабного військового вторгнення на територію України. Дослідження нових показників ОКТ та ангіо-ОКТ є надзвичайно важливим для діагностики та прогнозування клінічного перебігу та подальшого лікування ДМН. Вивчення патогенетичної ролі нових чинників впливу на нейрональний (гліальний) та судинний компоненти сітківки ока в комплексній оцінці розвитку ДМН при НПДР у пацієнтів на ЦД 2 типу з української популяції є актуальною проблемою сучасної офтальмології.

2. Встановлено, що частота ДМН при НПДР та ЦД 2 типу у пацієнтів з української популяції становила 41,36% (616 очей), із яких частота ДМН 1 становила на 15,31% (228 очей), ДМН 2 13,49 % (201 очей %), ДМН 3 – 12,56

% (187 очей). Відсутність клінічних ознак ДМН (ДМН 0) було зафіксовано на 873 очах (58,64 %).

3. Встановлено, що в досліджуваній групі спостереження 203 пацієнтів (360 очей) при НПДР та ЦД 2 типу у пацієнтів з української популяції на етапі зверненні частота ДМН 0 в середньому становила 55,56%, ДМН 1 – 15,0%, ДМН 2 – 15,56%, ДМН 3 – 13,89%; через 3 місяці – частота ДМН 0 – 55,0%, ДМН 1 – 15,56%, ДМН 2 – 15,56%, ДМН 3 – 13,89%; через 6 місяців – частота ДМН 0 – 52,22%, ДМН 1 – 15,56%, ДМН 2 та ДМН 3 – 16,11%; через 1 рік – частота ДМН 0 – 48,21%, ДМН 1 – 17,56%, ДМН 2 – 17,26%, ДМН 3 – 16,96%. Протягом 1 року спостереження зафіксовано тенденцію до збільшення відсотка більш тяжких стадій ДМН ( $p < 0,01$ ).

4. Встановлений статистично значущий зв'язок ( $p < 0,05$ ) частоти ДМН різних стадій при НПДР та ЦД 2 типу у пацієнтів з української популяції від тривалості ЦД, ІМТ пацієнтів, виду терапевтичного лікування цукрового діабету при всіх термінах спостереження.

5. Встановлено, що при ДМН 0 протягом 1 року НКГЗ та МКГЗ статистично значуще залежали від середньої товщини центральної зони сітківки в квадранті 6\*6 ( $p < 0,01$ ), мінімальної товщини сітківки у фовеа, середньої товщини сітківки у центрі макули ( $p < 0,01$ ), середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару через 3 та 6 місяців спостережень ( $p < 0,01$ ), мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при термінах спостереження 3 та 6 місяців ( $p < 0,01$ ), середньої товщини шару гангліонарних клітин при термінах спостереження 3 та 6 місяців ( $p < 0,01$ ), середньої товщини шару нервових волокон при термінах спостереження 3 та 6 місяців ( $p < 0,01$ ).

6. Достеменно встановлено залежність НКГЗ і МКГЗ від показників ангіо-ОКТ – середньої площі поверхні поверхневої та глибокої фовеальної

аваскулярної зони та щільності судинного малюнка поверхневого та глибокого сплетіння при ДМН всіх стадій ( $p \leq 0,01$ ) при НПДР та ЦД 2 типу.

7. Уперше розроблено спосіб підрахунку коефіцієнта мікроциркуляції для поверхневого та глибокого капілярних сплетінь, відповідно до якого оцінюють стан мікроциркуляції центральної зони сітківки та прогресування діабетичного макулярного набряку при ЦД 2 типу. Встановлено, що розроблений коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення на 40% при ДМН1, при ДМН 2 – у 2 рази, при ДМН 3 – у 3 рази в порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ( $N=277,47$ ;  $p < 0,01$ ), коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення у 2 рази при ДМН1 та в 3 рази при ДМН 2 і ДМН 3 у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ( $N=320,53$ ;  $p < 0,01$ ).

8. Встановлено негативний сильний кореляційний зв'язок між гостротою зору та коефіцієнтом мікроциркуляції у поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях при ДМН різних стадій у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. При збільшенні коефіцієнта мікроциркуляції в обох капілярних сплетіннях центральної зони сітківки знижується показник НКГЗ та МКГЗ на кожній стадії ДМН ( $p \leq 0,05$ ).

9. У пацієнтів із ДМН при НПДР та ЦД 2 типу вірогідно ( $p=0,02$ ) збільшуються шанси виникнення не низької товщини NFL+GCL+IPL ( $>115$  мкн) та NFL ( $>31$  мкн) із зростанням рівня кластерину крові на кожен 1 мкг/мл ( $ВШ=1,04$  (95% ДІ 1,01–1,08) та  $ВШ=1,04$  (95% ДІ 1,01–1,08) відповідно). Зв'язок рівня кластерину із не низькою товщиною NFL+GCL+IPL та NFL має середній ступень вираженості ( $AUC=0.682$ ,  $p=0.005$ ). Порівняння значень кластерину у пацієнтів з ДМН залежно від типу цукрознижувальної терапії виявив вірогідно більший рівень кластерину крові у хворих, які отримують ПЦЗП у порівнянні з групою хворих, які отримують інсулінотерапію ( $p=0,006$ ).

10. У пацієнтів із НПДР та ЦД 2 типу вірогідно зростає (в 4 рази,  $p=0,003$ ) дисперсія рівнів фракталкіну крові при збільшенні тяжкості ДМН. У

них вірогідно ( $p=0,004$ ) збільшуються шанси наявності не низького значення  $S_{\text{міжкапілярна}} (>25,3 \text{ мм}^2)$  та високого значення  $S_{\text{міжкапілярна}} (\geq 27,5 \text{ мм}^2)$  із зростанням рівня фракталкіну на кожен 1 нг/мл ( $\text{ВШ}=32,5$  (95% ДІ 3,1 – 335) та  $\text{ВШ}=9,7$  (95% ДІ 1,9–48,8) відповідно.) Зв'язок рівня фракталкіну із не низьким значенням та високим значенням  $S_{\text{міжкапілярна}}$  має досить високу узгодженість ( $\text{AUC}=0.777$ ,  $p<0.001$ ;  $\text{AUC}=0.721$ ,  $p=0,004$  відповідно). Шанси високого значення  $\text{area thickness} (\geq 354 \text{ мкн})$  вірогідно ( $p=0,03$ ) зменшуються у 10 разів на кожен 1 нг/мл ( $\text{ВШ}=0,11$  (95% ДІ 0,01–0,78)). Зв'язок рівня фракталкіну із високим значенням  $\text{area thickness}$  має середній ступінь вираженості ( $\text{AUC}=0.677$ ,  $p=0.009$ ). Порівняння значень фракталкіну у пацієнтів з ДМН залежно від типу терапії виявило статистично значуще збільшення його рівня в крові в групі, де застосовували інсулінотерапію ( $p=0,02$ ).

11. При ДМН, НПДР та ЦД 2 типу виявлено вірогідне ( $p=0,01$ ) зменшення середнього значення sICAM-1 для групи ДМН 0 у порівнянні із умовно об'єднаною ДМН 1–ДМН 3. Концентрація sICAM-1 сироватки крові вірогідно негативно корелювала із вмістом кластерину сироватки крові ( $\rho=(-)0.253$ ;  $p=0,0344$ ), із  $\text{volume macula}$  ( $\rho=(-)0.248$ ;  $p=0.0249$ ) та товщиною  $\text{area thickness}$  ( $\rho=(-)0.239$ ;  $p=0.0309$ ). Із збільшенням рівня sICAM на кожен 1 нг/мл ( $\text{ВШ}=0,99$  (95% ДІ 0,98–1,00)) вірогідно ( $p=0,04$ ) зменшуються шанси наявності не низького значення товщини  $\text{area thickness} (>284 \text{ мкн})$ . Зв'язок концентрації sICAM-1 із товщиною  $\text{area thickness}$  має середній ступінь вираженості ( $\text{AUC}=0.653$ ,  $p=0,016$ ). Вірогідно ( $p=0,03$ ) зменшуються шанси наявності не низького значення  $\text{volume macula} (>8,03 \text{ мм}^3)$  із збільшенням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл ( $\text{ВШ} = 0,99$  (95% ДІ 0,98 – 1,00)). Зв'язок концентрації sICAM-1 із  $\text{volume macula}$  має середній ступінь вираженості ( $\text{AUC}=0.653$ ,  $p=0,017$ ). Шанси наявності не низького значення товщини NFL ( $>31 \text{ мкн}$ ) вірогідно ( $p=0,04$ ) зменшуються із збільшенням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл ( $\text{ВШ} = 0,99$  (95% ДІ 0,98 – 1,00)). Зв'язок концентрації sICAM-1 із товщиною NFL має середній ступінь вираженості ( $\text{AUC}=0.650$ ,  $p=0,033$ ). Порівняння значень sICAM-1 у

пацієнтів з ДМН залежно від типу терапії виявило статистично значуще збільшення його вмісту в крові пацієнтів, яким призначали інсулінотерапію ( $p=0,002$ ). Цієї закономірності не виявлено у групи пацієнтів без ДМН.

12. Основні теоретичні здобутки отримані в результаті дослідження впровадженні в навчальний процес та наукову роботу кафедр офтальмології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, Дніпровського державного медичного університету, Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України. Практичні рекомендації впроваджені в лікувальну роботу КМКОЛ «Центр мікрохірургії ока», КП «Дніпропетровська клінічна офтальмологічна лікарня», медичному центрі «Офтальміка» м. Харків, офтальмологічному центрі «Ukrainian Vision Center» м. Київ.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано до впровадження в практику метод підрахунку коефіцієнта мікроциркуляції для визначення стану мікроциркуляторного русла центральної зони сітківки в поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях, завдяки якому можна оцінювати прогресування діабетичного макулярного набряку при ЦД 2 типу, який розраховували за співвідношенням площі фовеолярної аваскулярної зони (у  $\text{мм}^2$ ) до капілярної щільності (у  $\text{мм}^2$ ) у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях відповідно. При отриманні КМ ПКС вище, ніж 0,076, і КМ ГКС вище, ніж 0,025, можна прогнозувати погіршення мікроциркуляції центральної зони сітківки та прогресування діабетичного макулярного набряку.

2. Пороговим значенням вмісту кластерину сироватки крові є 77,0 мкг/мл. При обраному оптимальному порозі для товщини  $NFL+GCL+IPL$  ( $>115$ ) мкн чутливість тесту становить 59,6%, специфічність – 75,0%, а для товщини  $NFL$  ( $>31$  мкн) чутливість тесту становить 56,7%, специфічність 76,2%. При більших за поріг рівнях кластерину сироватки крові ймовірність

шансів виникнення не низького значення товщини NFL+GCL+IPL та товщини NFL макули становить 85,0-87,2%, а при менших – 43,9%.

3. Пороговим значенням вмісту фракталкіну сироватки крові для *не низького значення*  $S_{\text{міжкапілярна}}$  ( $>25,3 \text{ мм}^2$ ) є 2,077 нг/мл при чутливості тесту 57,1% і специфічності 89,7%. При більших, ніж поріг концентраціях фракталкіну сироватки крові ймовірність виникнення шансів не низького значення  $S_{\text{міжкапілярна}}$  становить 91,1%, при менших – 55,9%, а ймовірність шансів виникнення високого значення  $S_{\text{міжкапілярна}}$  ( $>27,5 \text{ мм}^2$ ) – 66,7%, а при менших – 85,2%. Пороговим значенням вмісту фракталкіну сироватки крові для *високого значення* ( $\geq 354 \text{ мкн}$ ) *area thickness* визначено  $\leq 1,632 \text{ нг/мл}$  при чутливості тесту 42,9% і специфічності 88,4%. При менших за поріг рівнях фракталкіну сироватки крові ймовірність шансів виникнення високого значення *area thickness* становить 56,2%, при більших – 81,2%.

4. Пороговим значенням вмісту sICAM-1 сироватки крові для *не низького значення товщини NFL* ( $>31 \text{ мкн}$ ) визначено вміст  $\leq 587,7 \text{ нг/мл}$  при чутливості тесту 63,3%, специфічності 76,2%. При менших за поріг рівнях sICAM-1 ймовірність шансів виникнення не низького значення *товщини NFL* становить 88,4%, при більших – 42,1%. Пороговим значенням вмісту sICAM-1 сироватки крові для *не низького значення area thickness* ( $>284 \text{ мкн}$ ) визначено вміст  $\leq 571,3 \text{ нг/мл}$  при чутливості тесту 60,3%, специфічності 78,3%. При менших за поріг рівнях sICAM-1 ймовірність шансів виникнення не низького значення *area thickness* становить 87,5%, при більших – 41,5%. Пороговим значенням вмісту sICAM-1 сироватки крові для *не низького значення volume macula* ( $>8,03 \text{ мм}^3$ ) визначено вміст  $\leq 571,3 \text{ нг/мл}$  при чутливості тесту 59,3% та специфічності 77,3%. При менших за поріг рівнях sICAM-1 ймовірність шансів виникнення не низького значення *volume macula* становить 87,5%, при більших – 43,9%.

5. Максимальна інформативність найбільш оптимальної моделі математичної оцінки прогнозу виникнення та розвитку ДМН при НПДР та ЦД 2

типу із урахуванням вмісту фракталіну, кластерину, sICAM-1 сироватки крові та стажу ЦД 2 типу становить 77,5% ( $p=0,002$ ).

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Пасечникова Н. В., Сук С. А., Кузнецова Т. А., Пархоменко О. Г. Диабетическая макулопатия. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения [Монография]. К.: Издательство ООО «Карбон ЛТД», 2010; 154 с. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми, використані рисунки власних клінічних випадків та досліджень, участь у написанні розділів).*

2. Walker J, Рыков С. А., Сук С. А., Саксонов С. Г. Диабетическая ретинопатия. Просто о сложном [Монография]. К.: Издательство ООО «Бизнес-Логика», 2013; 320 с. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми дослідження, використані рисунки власних клінічних випадків, участь у написанні розділів та формулюванні висновків та рекомендацій).*

3. Сук С. А., Кирилюк М. Л., Рыков С. О. Показники sICAM-1 в крові у хворих на цукровий діабет II типу при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку. Офтальмологічний журнал. 2019; 5:18-21. doi:10.31288/oftalmolzh201951821. *(Фахове видання, яке індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus. Здобувачем визначено гіпотезу дослідження, його мету і завдання, розроблено методологію дослідження, самостійно проведено обстеження пацієнтів).*

4. Кирилюк М. Л., Сук С. А., Рыков С. О., Могілевський С. Ю. Роль кластерину у розвитку діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2019; 3:22-8. doi:[10.22141/2309-8147.7.2.2019.169686](https://doi.org/10.22141/2309-8147.7.2.2019.169686) *(Фахове видання, яке індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus. Здобувачем визначено гіпотезу дослідження, завдання, та методологію, проведено обстеження пацієнтів здійснено*

статистичний аналіз даних).

5. Риков С. О., Кирилюк М. Л., Сук С. А. Роль sICAM-1 у розвитку діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019; 2 (66):46-54. *(Фахове наукове видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України. Здобувачем особисто проведено збір, узагальнення матеріалу, формування бази даних, статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів, описано результати дослідження, участь у формулюванні висновків).*

6. Сук С. А., Риков С. О., Кирилюк М. Л. Роль кластерину як антиапоптичного фактору глії у розвитку діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2019; 7 (2): 32-37. *(Фахове наукове видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України. Здобувачем особисто проведено збір, узагальнення матеріалу, формування бази даних, статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів, описано результати дослідження, участь у формулюванні висновків).*

7. Сук С. А., Риков С. О., Кирилюк М. Л. Аналіз зв'язку вмісту фракталкіну в крові зі станом сітківки у хворих з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичний макулярний набряком. Офтальмологія. 2019; 1 (9): 20-34. DOI 10.30702/Ophthalmology.2019/09.072033 1 (9): 20-34. *(Фахове наукове видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України. Здобувачем проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми дослідження, здійснено статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів, описано результати дослідження, участь у формулюванні висновків).*

8. Кирилюк М. Л., Сук С. А., Риков С. О., Могілевський С. Ю. Роль фракталкіну в розвитку діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019; 15 (1):10-5. DOI:10.22141/2224-0721.15.1.2019.158686 *Фахове наукове видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України. Здобувачем особисто проведено збір,*

*узагальнення матеріалу, формування бази даних, статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів, описано результати дослідження, участь у формулюванні висновків).*

9. Патент на винахід №123490 Україна, A61B3/00 G01N33/50. «Спосіб оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу» Кирилюк М. Л., Сук С. А. (UA); заявник і патентовласник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (UA). – № u201910714; Заявл. 30.10.2019; Опубл. 25.08.20. Бюл. № 11. *(Здобувачу належить ідея патенту, проаналізовано наукову літературу стосовно розробки патенту, здійснено статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів).*

10. Сук С. А., Кирилюк М. Л., Рыков С. А. Содержание sICAM-1 в крови при диабетическом макулярном отёке у пациентов с сахарным диабетом 2 типа во взаимосвязи с данными инструментальных методов исследования глазного дна. Офтальмология. Восточная Европа. 2020; 10 (1):65-73. *(Міжнародне видання, яке індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus. Дисертантом визначено мету і завдання, розроблено методологію дослідження, проведено обстеження пацієнтів, здійснено статистичний аналіз даних).*

11. Сук С. А. Оцінка стану мікроциркуляції центральної зони сітківки при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2023; 11 (2):32-5. DOI:10.22141/2309-8147.11.2.2023.325 *(Фахове наукове видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України. Здобувачу належить ідея дослідження, проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми дослідження, здійснено статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів, описано результати дослідження, участь у формулюванні висновків).*

12. Кирилюк М. Л., Сук С. А. Математичне модулювання оцінки ймовірності розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у

хворих на цукровий діабет 2 типу. Медична наука України. 2023; 4:30-6. DOI: 10.32345/2664-4738.4.2023.04 (*Фахове наукове видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України. Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення статті*).

13. Кирилюк М. Л., Сук С. А. Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль гліального компонента (огляд літератури та власні дані). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023; 19 (6):433-7. DOI:10.22141/2224-0721.19.6.2023.1312 (*Фахове видання, яке індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus. Дисертантом визначено гіпотезу дослідження, його мету і завдання, проведено обстеження пацієнтів, підготовлено до обробки і здійснено статистичний аналіз даних і підготовлено статтю до друку*).

14. Сук С. А. Особливості вмісту кластерину, фракталкіну та ICAM-1 в сироватці крові пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу залежно від типу цукрознижувальної терапії. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):48-53. DOI: 10.22141/2309-8147.11.3.2023.344. (*Фахове наукове видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України*).

15. Сук С. А. Особливості розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Архів офтальмології України. 2024; 12(2): 100-105. DOI:10.22141/2309-8147.12.2.2024.378 (*Фахове наукове видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України. Здобувачу належить ідея дослідження, проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми дослідження, здійснено статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів, описано результати дослідження, формулювання висновків*).

16. Сук С. А. Особливості розвитку і клінічного перебігу легкого діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Медична наука України. 2024; 20 (3): 34-43. DOI:10.32345/2664-4738.3.2024.05 (*Фахове наукове*

видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України).

17. Сук С. А. Особливості розвитку помірного діабетичного макулярного набряку пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в найближчі терміни спостереження. Архів офтальмології України. 2024; 12 (3): 163-169. DOI:10.22141/2309-8147.12.3.2024.390. *(Фахове наукове видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України).*

18. Сук С. А. Діагностичні маркери тяжкого діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД2. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2024; 20 (8): 613-621. DOI:10.22141/2224-0721.20.8.2024.1469. *(Фахове наукове видання, яке індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus).*

19. Сук С. А., Венедіктова О. А. Прогнозування зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. Медична наука України. 2025; 21 (1): 27-36. DOI:10.32345/2664-4738.1.2025.04 *(Фахове наукове видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України. Здобувачу належить ідея дослідження, проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми дослідження, здійснено статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів, описано результати дослідження, формулювання висновків).*

20. Сук С. А., Могілевський С. Ю., Ковтун М. І., Жупан Б. Б. Новий метод оцінки мікроциркуляції сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025; 21(2): 167-173. DOI:10.22141/2224-0721.21.2.2025.1515 *(Фахове наукове видання, яке індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus. Дисертантом визначено гіпотезу дослідження, його мету і завдання, розроблено методологію дослідження, проведено обстеження пацієнтів, здійснено статистичний аналіз даних).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

21. Сук С. А., Рыков С. А., Могилевский С. Ю., Денисюк Л. И. Новые патогенетические механизмы в развитии диабетического макулярного отека у

пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Збірник праць «Рефракційний пленер 2020». Київ, 2019; 118-119. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).*

22. Svyatoslav Suk. The state of microcirculation of the central retinal region at different stages of diabetic macular edema. Abstract book of 17th congress of the Black Sea Ophthalmological Society, 19-21 April 2019, Istanbul, Turkey. 46.

23. Svyatoslav Suk, Sergey Rykov, Sergey Mogilevskyy, Lyubov Denisuk. Method of diagnostics of the microcirculation of the central region of the retina with diabetic macular edema. Abstract book of 17th congress of the Black Sea Ophthalmological Society, 19-21 April 2019, Istanbul, Turkey. 46-47. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).*

24. Риков С. О., Денисюк Л. І., Сук С. А. Сучасні можливості ОКТ-ангіографії в діагностиці макулярного набряку у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу. Збірник праць науково-практичної конференції офтальмологів України «Шевальовські читання 2019».-Запоріжжя. 2019. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).*

25. Kyryliuk M. L., Suk S. A. MON-668 The Content of Serum Clusterin in Patients with Diabetic Macular Edema Depending on the Kind of Glucose Lowering Therapy, Journal of the Endocrine Society, Volume 4, Issue Supplement\_1, April-May 2020, MON-668, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.049>. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).*

26. Денисюк Л. І., Сук С. А., Кирилюк М. Л., Венедіктова О. А., Ряба О. П. Вміст sICAM-1 в крові у хворих із цукровим діабетом 2-го типу залежно від ступеня тяжкості макулярного набряку. Офтальмологія. 2021; 3 (14):75-6. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).*

27. Kyryliuk M, Suk S. ODP246 The Content of Blood Chemokine Fractalkine

in Patients with Type 2 Diabetes and Diabetic Macular Edema Depending on The Type of Glucose Lowering Therapy. J Endocr Soc. 2022 Nov 1; 6(Suppl 1):A334–5. DOI: 10.1210/jendso/bvac150.694. PMCID: PMC9624588. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).*

28. Mogilevskyuy Sergey, Suk Sviatoslav. Diabetic macular edema and microcirculation state of the macular zone of the retina in type 2 diabetes. Debats scientifiques et orientations prospectives du developpement scientifique: с avec des materiaux de la VI conference scientifique et pratique internationale, Paris, 1er Mars 2024. Paris-Vinnytsia: La Fedelta & UKRLOGOS Group LLC, 2024, 431:434. DOI 10.36074/logos-01.03.2024.092 *(Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).*

29. Suk Sviatoslav. Прогнозування розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу. The VIII International Scientific and Practical Conference "Information technologies and automation of learning in modern conditions", February 26-28, 2024, Munich, Germany, 171:173.

30. Сук С. А. Роль типу цукрознижувальної терапії у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу на особливості вмісту ісам-1, кластерину, фракталкіну у сироватці крові. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: Київ, 2025: 134-136.

31. Сук С. А., Могилевський С. Ю., Денисюк Л. І., Венедіктова О. А. Оцінка мікроциркуляції макулярної ділянки сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу за допомогою нового методу. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: Київ, 2025: 137-139. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).*

32. Сук С. А., Могилевський С. Ю., Денисюк Л. І., Венедіктова О. А.

Зв'язок коефіцієнта мікроциркуляції в прогнозуванні зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: Київ, 2025: 140-142. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

33. Патент на корисну модель 135239 Ф Україна, МПК А 61 В3/10. Спосіб діагностики стану сітківки ока при діабетичному макулярному набряку (UA); заявник і патентовласник Сук С. А. – № 201900136; Заявл. 04.01.2019; Опубл. 25.06.2019. Бюл. № 12. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу стосовно розробки патенту, створено базу пацієнтів, здійснено статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів).*

Кирилюк М. Л., Сук С. А. Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль прозапальних та судинних факторів. Огляд літератури. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022; 18 (3):180-3. DOI: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1166 *(Фахове наукове видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України. Здобувачем особисто проведено збір, узагальнення матеріалу, написання статті).*

## АНОТАЦІЯ

Сук С. А. Діабетичний макулярний набряк при непроліферативній діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2 типу (сучасні аспекти етіології, патогенезу, клініки, діагностики та прогнозування) – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.18 – «Офтальмологія». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2025.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної офтальмології – підвищення ефективності діагностики та прогнозування діабетичного макулярного набряку (ДМН) при непроліферативній діабетичній

ретинопатії (НПДР) за цукрового діабету (ЦД) 2 типу шляхом дослідження особливостей клінічного перебігу, проявів за даними оптичної когерентної томографії (ОКТ) та ангіо-ОКТ, розробки нових діагностичних та прогностичних критеріїв, дослідження нових патогенетичних чинників ДМН, і на підставі отриманих результатів – розробки математичних моделей прогнозування.

Слід зазначити, що всі наші дослідження були проведені з урахуванням негативного впливу на клінічний перебіг як цукрового діабету 2 типу, так і його ускладнень, таких як ДР та ДМН, наслідків пандемії COVID-19 та впливу військового стану, пов'язаного з повномасштабною війною росії проти нашої держави.

Розширено наукові дані щодо клінічного перебігу ДМН різних стадій тяжкості при НПДР та ЦД 2 типу у пацієнтів з української популяції і за даними ОКТ та ангіо-ОКТ.

Представлено новий напрямок наукових досліджень у клінічній офтальмології та оновлену патогенетичну концепцію розвитку ДМН на основі комплексної оцінки мікрогліальної активації, антиапоптотичної активності та стану ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляції та ішемії.

Впроваджено в практику метод підрахунку коефіцієнта мікроциркуляції для визначення стану мікроциркуляторного русла центральної зони сітківки в поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях, завдяки якому можна оцінювати прогресування діабетичного макулярного набряку при ЦД 2 типу,

Розроблені дискримінантні моделі прогнозування розвитку ДМН ефективні в прикладному їх використанні, що підтвердилось у розробці способу оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих з НПДР та ЦД 2 типу.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, діабетичний макулярний набряк, цукровий діабет 2 типу, коефіцієнт мікроциркуляції, фракталкін, кластерин, sICAM-1, діагностика, прогнозування, математичне моделювання.

## ANNOTATION

*Suk S. A. Diabetic Macular Edema in Non-Proliferative Diabetic Retinopathy and Type 2 Diabetes Mellitus (Current Aspects of Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis, and Prognosis) – Qualification scientific paper, manuscript.*

The thesis is presented for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.18 – Ophthalmology. – P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation addresses a current issue in modern ophthalmology – improving the effectiveness of diagnosis and prognosis of diabetic macular edema (DME) in non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) by investigating the features of the clinical course, manifestations based on optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography (OCTA), developing new diagnostic and prognostic criteria, identifying novel pathogenetic factors of DME, and, based on the obtained results, creating mathematical models for prognosis.

**Aim** of the study is to improve the effectiveness of diagnosis and prognosis of diabetic macular edema (DME) in non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) by studying the features of the clinical course, manifestations based on OCT and OCT angiography data, developing new diagnostic and prognostic criteria, investigating novel pathogenetic factors of DME, and – based on the obtained results – developing mathematical models for prognosis.

### **Scientific novelty of the obtained results.**

The scientific understanding of the clinical course of various stages of diabetic macular edema (DME) in NPDR and T2DM based on OCT data has been expanded. At all stages of DME, a statistically significant correlation was found between both best-corrected visual acuity (BCVA) and maximum corrected visual acuity (MCVA) and the following OCT parameters: average central retinal thickness in the 6×6 mm quadrant ( $p<0.01$ ), minimum foveal thickness, average retinal thickness in the central macular area ( $p<0.01$ ), average thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL),

ganglion cell layer (GCL), and inner limiting membrane ( $p<0.01$ ), as well as individual thicknesses of the GCL and RNFL ( $p<0.01$ ).

The scientific data on the clinical course of different DME stages in NPDR and T2DM based on OCT angiography have also been expanded. A reliable correlation was found between BCVA/MCVA and OCT-A parameters, particularly with the average surface area of the superficial and deep foveal avascular zones and the vascular density of the superficial and deep capillary plexuses at all DME stages ( $p\leq 0.01$ ) in patients with type 2 diabetes mellitus.

For the first time, it was established that the developed microcirculation coefficient in the superficial capillary plexus was significantly elevated – by 40% in DME stage 1, 2 times in DME stage 2, and 3 times in DME stage 3 – compared to the control group and patients with DME stage 0 ( $H=277.47$ ;  $p<0.01$ ). The microcirculation coefficient in the deep capillary plexus was also significantly elevated – 2 times in DME stage 1 and 3 times in stages 2 and 3 – compared to the control group and DME 0 patients ( $H=320.53$ ;  $p<0.01$ ). An increase in the microcirculation coefficient in both plexuses of the central retinal zone was associated with decreased BCVA and MCVA at each DME stage ( $p\leq 0.05$ ).

For the first time, it was found that the serum level of soluble ICAM-1 (sICAM-1) in patients with DME stage 0 was statistically significantly higher ( $p=0.01$ ) than in the combined group of patients with DME stages 1–3. A significant negative correlation was identified between sICAM-1 and serum clusterin levels ( $p=0.0309$ ). A comparative analysis of clusterin, fractalkine, and sICAM-1 levels in blood based on the type of antihyperglycemic therapy revealed a significantly higher level of clusterin in patients receiving oral hypoglycemic agents compared to those on insulin therapy ( $p=0.006$ ), along with statistically significant increases in fractalkine ( $p=0.02$ ) and sICAM-1 ( $p=0.002$ ) in the insulin therapy group. A limited role and relative deficiency of clusterin were observed in cases of severe DME.

It has been proven that the duration of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a risk factor for the development of diabetic macular edema (DME) in the context of

increased fractalkine levels, which serve as an indicator of the neuroglial response to nonspecific low-grade inflammation. In contrast, the anti-apoptotic activity of clusterin demonstrated a protective effect against the progression of DME, particularly in the presence of elevated levels of the microcirculatory and ischemic marker sICAM.

The most optimal mathematical models for evaluating the diagnostic significance of blood levels of clusterin, fractalkine, and sICAM-1 in the formation and progression of DME were developed for the first time using discriminant analysis. The maximum diagnostic informativeness of the model was 77.5% ( $p=0.002$ ), making it suitable for implementation in clinical practice.

### **Practical significance of the obtained results.**

A newly developed coefficient of microcirculation in the central retinal zone covering both superficial and deep capillary plexuses was implemented into clinical practice. This coefficient allows for the assessment of DME progression in patients with T2DM, which was calculated from the ratio of the area of the foveal avascular zone area (in  $\text{mm}^2$ ) to the vascular density (in  $\text{mm}^2$ ) in the superficial (SCP) and deep capillary plexuses (DCP), respectively. Values exceeding 0.076 for the superficial plexus and 0.025 for the deep plexus predict impaired microcirculation in the central retinal zone and progression of DME.

Threshold serum concentrations of clusterin, fractalkine, and sICAM-1 were developed and introduced into clinical practice based on dispersion and regression analyses. These thresholds allow for the assessment of the risk of DME development and progression in T2DM patients.

In patients with T2DM, the odds of having non-low or high macular condition indices and the overall high risk of macular deterioration were determined based on the blood concentrations of clusterin, fractalkine, and sICAM-1.

Mathematical models for predicting DME development in T2DM based on four indicators (fractalkine, clusterin, sICAM-1, and disease duration) were created and introduced into practice. The most optimal model demonstrated a maximum informativeness of 77.5% ( $p=0.002$ ).

**Keywords:** diabetic retinopathy, diabetic macular edema, type 2 diabetes mellitus, microcirculation coefficient, fractalkine, clusterin, sICAM-1, diagnosis, prediction, mathematical modeling.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧОК

|                |                                                                                                                         |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Area thickness | – середня товщина центральної зони сітківки у квадранті 6*6 (у мкм);                                                    |
| NFL            | – nerve fibre layer (шар нервових волокон);                                                                             |
| NFL+GCL+IPL    | – комплекс середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (у мкм); |
| sICAM-1        | – soluble Cell Adhesion Molecule 1 (розчинна молекула міжклітинної адгезії-1);                                          |
| Q1, Q3         | – 1-й і 3-й квартилі варіаційного ряду;                                                                                 |
| ГКС            | – глибоке капілярне сплетіння сітківки;                                                                                 |
| ДМН            | – діабетичний макулярний набряк;                                                                                        |
| ДР             | – діабетична ретинопатія;                                                                                               |
| КМ             | – коефіцієнт мікроциркуляції;                                                                                           |
| КЩ             | – капілярна щільність;                                                                                                  |
| МКГЗ           | – максимальна коригована гострота зору;                                                                                 |
| НКГЗ           | – некоригована гострота зору;                                                                                           |
| НПДР           | – непроліферативна діабетична ретинопатія;                                                                              |
| ОКТ            | – оптична когерентна томографія;                                                                                        |
| ПКС            | – поверхневе капілярне сплетіння сітківки;                                                                              |
| ТТер           | – тип цукрознижувальної терапії;                                                                                        |
| ТТер1 (ПЦЗП)   | – пероральні цукрознижувальні препарати;                                                                                |
| ТТер2          | – інсулінотерапія;                                                                                                      |
| ФАЗ            | – фовеолярна аваскулярна зона;                                                                                          |
| ФД             | – функції дискримінації;                                                                                                |
| ФК             | – функції класифікації;                                                                                                 |
| ЦД2            | – цукровий діабет 2 типу.                                                                                               |