

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

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Литвиненко Сергій Сергійович**

УДК: 617.735-005-089:616.379-008.64:575

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

# **ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ГЕМОФТАЛЬМУ ПІСЛЯ ВІТРЕОРЕТИНАЛЬНИХ ВТРУЧАНЬ У ПАЦІЄНТІВ НА ДАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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



\_\_\_\_\_ С. С. Литвиненко  
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

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

Київ – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Литвиненко С. С.* Прогнозування і профілактика гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 22 – «Охорона здоров'я», 222 – «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2023.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології – підвищенню ефективності вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію (ДР) та цукровий діабет 2 типу (ЦД2) шляхом прогнозування розвитку операційного та післяопераційного гемофтальму на підставі вивчення ролі системи ангіопоетинів.

*Обґрунтування вибору теми дослідження.* У 2018 році захворюваність на цукровий діабет (ЦД) в світі досягла 422 млн. людей, при чому лише за останні 40 років їх кількість збільшилась в чотири рази. Прогнозована захворюваність на ЦД до 2045 року за результатами статистичного дослідження, проведеного Міжнародною федерацією діабету, збільшиться майже в 1,5 рази, через що ЦД вважається одним з головних неінфекційних захворювань ХХ-ХХІ століть. До 2030 року близько 440 мільйонів осіб у віковій групі 20-79 років будуть страждати на ЦД у всьому світі (поширеність 7,7%). Відомо, що 9 з 10 людей, що хворіють на ЦД мають ЦД 2-го типу (ЦД2).

Гемофтальм посідає одне з перших місць серед усіх інтра- та післяопераційних уражень ока через мікроциркуляторні порушення, як передніх, так і задніх сегментів ока. Частота післяопераційних крововиливів в скловидне тіло становить 7 випадків на 100 000 населення щорічно. У пацієнтів з ЦД2 та наявною діабетичною проліферативною ретинопатією (ПДР) крововилив у скловидне тіло є найбільш

розповсюдженим ускладненням після або під час вітректомії *pars plana* і спостерігається від 12% до 63%. Наявність інтравітреальних геморагій ускладнює динамічне спостереження за станом очного дна в післяопераційному періоді та гальмує репаративні процеси.

Ангіопоетини (Ang) представляють сімейство факторів росту, які у дорослому віці регулюють ендотеліальний сигнальний шлях, проникність судинної стінки та ремоделювання і ангиогенез. Ang-1 – природний активатор тирозин-протеїн кіназного рецептору-2 (TIE-2), є білком довжиною 498 амінокислотних залишків, який приблизно на 60% ідентичний своєму гомологу Ang-2. Ang-1 сприяє дозріванню судин, має стабілізуючу дію щодо новоутворених судин, знижує їх проникність і послаблює фіброз. Показано, що рівень Ang-1 у скловидному тілі при ПДР суттєво збільшений. З іншого боку, Ang-2 є негативним модулятором активності TIE-2, який індукується гіпоксією та ішемією і є конкурентним інгібітором Ang-1. Пригнічення Ang-1 з боку Ang-2 дестабілізує судинну мережу ока, підвищує чутливість до прозапальних цитокінів, які підвищують проникність вітреоретинального бар'єру.

Таким чином, у умовах діабетичної ретинопатії (ДР) та ЦД2 формується патологічне коло за участі Ang-1 і Ang-2 у формуванні вітреального гемофтальму. Виходячи з викладеного, перспективним є встановлення взаємовідносин ангіопоетинів (Ang-1 і Ang-2) при ДР різних стадій для визначення їх ролі у гемофтальмі при вітреоретинальних втручаннях.

*Мета дослідження* – підвищити ефективність вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію та цукровий діабет 2 типу шляхом прогнозування розвитку операційного та післяопераційного гемофтальму на підставі вивчення ролі системи ангіопоетинів.

*Завданнями дослідження були:*

1. Проаналізувати частоту, терміни та особливості розвитку

гемофтальму при виконанні вітреоретинальних втручань у пацієнтів з різними стадіями діабетичної ретинопатії та цукровим діабетом 2 типу.

2. Дослідити особливості розвитку гемофтальму та встановити фактори його ризику при стратифікації пацієнтів за статтю, віком, давністю захворювання, ступенем компенсації ЦД2 та балом за школою ETDRS.

3. Дослідити вміст у скловидному тілі ангіопоетинів (Ang-1 і Ang-2) у хворих на ДР та встановити зв'язок з розвитком післяопераційного гемофтальму.

4. Встановити зв'язок вмісту у скловидному тілі ангіопоетинів (Ang-1 і Ang-2) з клінічними, офтальмологічними та лабораторними показниками.

5. На підставі отриманих результатів побудувати регресійні моделі ризику розвитку післяопераційного гемофтальму.

6. Встановити ризик розвитку післяопераційного гемофтальму у залежності від вмісту у скловидному тілі ангіопоетинів (Ang-1 і Ang-2) та визначити межові рівні ангіопоетинів для розвитку гемофтальму при різних стадіях ДР.

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

*Предмет дослідження:* гемофтальм після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії; частота післяопераційного гемофтальму; фактори ризику та прогнозування післяопераційного гемофтальму; ангіопоетини (Ang-1 і Ang-2) та їх патогенетична роль у розвитку післяопераційного гемофтальму; математичні моделі прогнозування розвитку післяопераційного гемофтальму.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (тривалість ЦД2, стадія ДР, стан та компенсація вуглеводного обміну); офтальмологічні (візометрія, периметрія Humphrey, рефрактометрія, тонометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія у тому числі

у режимі *Angio*, фотографування очного дна фундус-камерою); біохімічні, хроматографічні та імуноферментні (вміст у крові глюкози, глікованого гемоглобіну та вміст у рідині скловидного тіла ангіопоетинів 1 і 2); статистичні та математичні.

Перший розділ дисертації присвячено висвітленню сучасного стану проблеми цукрового діабету, діабетичної ретинопатії та гемофтальму, у тому числі після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу, а також роль системи ангіопоетинів у цих процесах.

Другий розділ дисертації описує дизайн, матеріал та методи дослідження. В розділі представлені дані загальної характеристики хворих; перелічені методи офтальмологічного обстеження пацієнтів; описаний метод визначення вмісту ангіопоетинів; вказані методи статистичних та математичних досліджень і розробки математичних моделей.

Третій розділ дисертації присвячений аналізу клінічних та офтальмологічних показників досліджуваних пацієнтів, який дозволив встановити, що підвищення вмісту у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) та балу за школою ETDRS є факторами ризику для розвитку післяопераційного гемофтальму у пацієнтів з ПДР.

Четвертий розділ дисертації присвячений вивченню вмісту у скловидному тілі ангіопоетинів при ДР та ЦД2. Одним з висновків розділу стала наявність достеменних прямих кореляційних зв'язків вмісту у скловидному тілі ангіопоетинів з віком, тривалістю ЦД2, балом шкали ETDRS, вмістом у крові HbA1c та їх від'ємний зв'язок з МГЗК.

П'ятий розділ дисертації присвячений вивченню ризику виникнення післяопераційного гемофтальму у пацієнтів з ДР та ЦД2, що включало аналіз вивчених клінічних та офтальмологічних показників і ангіопоетинів. Для прогнозування ризику розвитку гемофтальму були

побудовані математичні моделі, що включали однофакторні моделі логістичної регресії (вік, тривалість ЦД2, наявність доопераційного гемофтальму та вміст у крові HbA1c) і багатфакторну логістичну регресійну модель з чотирма факторними ознаками: вік, стадія ДР, а також ступінь компенсації ЦД2 за вмістом у крові HbA1c та вміст у крові HbA1c.

Шостий розділ дисертації присвячено аналізу та узагальненню отриманих в роботі результатів та їх співставлення із відомими сучасними літературними даними.

*Наукова новизна отриманих результатів.* Уточнено дані щодо частоти післяопераційного гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з ДР та ЦД2. Встановлено, що протягом трьох місяців після вітректомії у 33,1% пацієнтів розвинувся післяопераційний гемофтальм, що частіше відбувалося при проліферативній діабетичній ретинопатії (39,0%). У більшості випадків (71,4%) наявність доопераційного гемофтальму супроводжувалася розвитком й післяопераційного гемофтальму.

Доповненні наукові дані щодо факторів ризику розвитку гемофтальму після вітреоретинальних втручань. Встановлено, що стать не впливала на частоту розвитку післяопераційного гемофтальму ( $p=0,844$ ); за віком пацієнти з гемофтальмом були старшими на 9,3 років ( $p<0,001$ ) та мали більший стаж ЦД2 (на три роки;  $p=0,007$ ), що при стратифікації за статтю було підтверджено для чоловіків (на сім років;  $p=0,026$ ).

Встановлено, що підвищення вмісту у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) та значення балу за школою ETDRS є факторами ризику для розвитку післяопераційного гемофтальму.

Встановлено, що вміст ангіопоетинів у скловидному тілі, що була отримана під час вітректомії, був багаторазово збільшеним у порівнянні з контролем (у 5,7-10,2 рази;  $p<0,001$ ), що більшою мірою стосувалося Ang-2. Визначено прямий корелятивний зв'язок зростання вмісту ангіопоетинів

із збільшенням віку, тривалості діабету, балу за шкалою ETDRS, вмісту у крові глікованого гемоглобіну та їх від'ємний зв'язок з гостротою зору ( $p < 0,01$ ), що вказувало на патогенетичну роль ангіопоетинів у розвитку та прогресуванні ДР при ЦД2.

Вперше встановлено, що за наявності післяопераційного гемофтальму вміст Ang-2 у скловидному тілі був більшим при всіх стадіях ДР (в 1,1-1,3 рази;  $p < 0,05$ ), ніж без гемофтальму, тоді як вміст Ang-1 був більшим тільки при ПДР (в 1,1 рази;  $p = 0,044$ ).

Встановлено, що на ризик виникнення післяопераційного гемофтальму впливали вік, стадія ретинопатії, ступінь компенсації діабету та вміст у крові глікованого гемоглобіну, що підтверджено побудовою регресійної моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму (чутливість моделі 89,7%, специфічність 84,8%).

Встановлено, що ризик післяопераційного гемофтальму був асоційований із зростанням вмісту Ang-2 у рідині скловидного тіла, яка була отримана під час вітректомії при всіх стадіях ДР, що підтверджено побудовою відповідних регресійних моделей.

*Практична значимість отриманих результатів.* Виявлено фактори ризику розвитку гемофтальму після операції вітректомії при ДР та ЦД2, до яких відносяться наявність доопераційного гемофтальму (ВШ=5,66; 95% ВІ 1,05-30,6), вік (ВШ=1,18 на кожний рік; 95% ВІ 1,10-1,26), тривалість ЦД2 (ВШ=1,06 на кожний рік; 95% ВІ 1,01-1,18), вміст у крові глікованого гемоглобіну (ВШ=1,40 на кожний відсоток; 95% ВІ 1,20-1,64).

Запропоновано і впроваджено в практику багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку післяопераційного гемофтальму, до якої увійшли чотири факторні ознаки: вік, стадія ДР, ступінь компенсації ЦД2 за вмістом у крові глікованого гемоглобіну та вміст у крові глікованого гемоглобіну з чутливістю 89,7% та специфічністю – 84,8%.

Встановлені межові рівні вмісту Ang-2 у скловидному тілі, що було

видалено під час вітректомії, що достеменно прогнозували післяопераційний гемофтальм: при початковій непроліферативній ретинопатії – більше 1246 пг/мл, при помірній або тяжкій непроліферативній ретинопатії – більше 2806 пг/мл і при проліферативній ретинопатії – більше 4610 пг/мл.

*Публікації.* Основні результати дисертації опубліковані у 8 наукових працях, які відповідають вимогам Постанови Кабінету міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зокрема 4 статті в журналах з «Переліку наукових фахових видань України, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», з них 1 видання, яке входить до наукової бази SCOPUS. 4 роботи – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, у тому числі іноземних, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

*Ключові слова:* проліферативна і непроліферативна діабетична ретинопатія, цукровий діабет 2 типу, вітректомія, гемофтальм, ангіопоедин-1, ангіопоедин-2.



### **Список публікацій здобувача за темою дисертації.**

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Риков СО, Литвиненко СС, Могілевський СЮ. Роль системи ангіопоетинів у виникненні гемофтальму після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії та цукровому діабету 2 типу. Вісник проблем біології та медицини. 2021;4:165-71.

2. Литвиненко СС. Гемофтальм після оперативного лікування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Архів офтальмології України. 2021;9(3):14-20.

3. Риков СО, Литвиненко СС. Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022;10(1):25-30.

4. Риков СО, Могілевський СЮ, Литвиненко СС, Зяблицев СВ. Ангіопоетини та прогнозування гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022;1:3-10.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Риков СО, Литвиненко СС. Роль ангіопоетину-2 у виникненні гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на проліферативну діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу. Матеріали наук. –практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса, «Чорномор'я»; 2021, с. 126-127.

6. Риков СО, Шаргородська ІВ, Біляєва ОО, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Жмурик ДВ, Барінов ЮВ, Литвиненко СС. Дослідження патогенетичних чинників розвитку діабетичної ретинопатії у хворих з синдромом діабетичної стопи. В Риков СО, редактор. «Своє дитинство треба бачити`21»: ІХ наук. –практ. конф. дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнар. участю; 2021 Черв 10-12: збірник праць; Бугаз Одеської області; 2021, с. 139-141.

7. Риков СО, Литвиненко СС. Нові фактори ризику гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук. – практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'21; 2021 Жов 28-30; Київ; 2021, с. 96-97.

8. Rykov SO, Mogilevskiy SYu, Lytvynenko SS. New risk factors for hemophthalmos after vitreoretinal surgery in cases of diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. Multidisziplinäre Forschung: Perspektiven, Probleme Und Muster. 26 November 2021; Wien, Republik Österreich; 3:87-88.

## ANNOTATION

*Lytvynenko S. S.* Prediction and prevention of hemophthalmos after vitreoretinal interventions in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in specialty 22 - "Health Care", 222 - "Medicine". – P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2023.

The dissertation is dedicated to solving the current task of modern ophthalmology - increasing the effectiveness of vitreoretinal interventions in patients with diabetic retinopathy (DR) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) by predicting the development of operative and postoperative hemophthalmos based on the study of the role of the angiotensin system.

*Justification of the choice of research topic.* In 2018, the incidence of diabetes mellitus (DM) in the world reached 422 million people, and their number has increased fourfold in the last 40 years alone. The projected incidence of diabetes mellitus by 2045, according to the results of a statistical study conducted by the International Diabetes Federation, will increase almost 1.5 times, due to which diabetes mellitus is considered one of the main non-communicable diseases of the XX-XXI centuries. By 2030, about 440 million people aged 20-79 will have DM worldwide (7.7% prevalence). It is known that 9 out of 10 people with diabetes have T2DM.

Hemophthalmos occupies one of the first places among all intra- and postoperative injuries of the eye due to microcirculatory disorders of both the anterior and posterior segments of the eye. The frequency of postoperative hemorrhages in the vitreous body is 7 cases per 100,000 population annually. In patients with T2DM and existing diabetic proliferative retinopathy (DPR), vitreous hemorrhage is the most common complication after or during pars plana vitrectomy, occurring in 12% to 63%. The presence of intravitreal hemorrhages complicates dynamic observation of the condition of the oculus fundus in the postoperative

period and slows down reparative processes.

Angiopoietins (Ang) represent a family of growth factors that in adulthood regulate the endothelial signaling pathway, vascular wall permeability and remodeling, and angiogenesis. Ang-1, a natural activator of receptor tyrosine protein kinase-2 (TIE-2), is a protein of 498 amino acid residues that is approximately 60% identical to its Ang-2 homologue. Ang-1 contributes to the maturation of vessels, has a stabilizing effect on newly formed vessels, reduces their permeability and weakens fibrosis. It was shown that the level of Ang-1 in the vitreous body is significantly increased in DPR.

On the other hand, Ang-2 is a negative modulator of TIE-2 activity that is induced by hypoxia and ischemia and is a competitive inhibitor of Ang-1. Suppression of Ang-1 by Ang-2 destabilizes the vascular network of the eye, increases sensitivity to pro-inflammatory cytokines, which increase the permeability of the vitreoretinal barrier.

Thus, in conditions of diabetic retinopathy (DR) and T2DM, a pathological circle is formed with the participation of Ang-1 and Ang-2 in the formation of vitreous hemophthalmos. Based on the above, it is promising to establish the relationship between angiopoietins (Ang-1 and Ang-2) in DR of different stages to determine their role in hemophthalmia during vitreoretinal interventions.

*The aim of the study* was to increase the effectiveness of vitreoretinal interventions in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes by predicting the development of operative and postoperative hemophthalmos based on the study of the role of the angiopoietin system.

*The tasks of the research were:*

1. To analyze the frequency, terms and features of the development of hemophthalmos during vitreoretinal interventions in patients with different stages of diabetic retinopathy and T2DM.

2. To study the features of the development of hemophthalmos and establish its risk factors when stratifying patients by gender, age, duration of the disease,

degree of T2DM compensation, and ETDRS score.

3. To investigate the content of angiopoietins (Ang-1 and Ang-2) in the vitreous fluid of patients with DR and establish a connection with the development of postoperative hemophthalmos.

4. To establish the relationship between the content of angiopoietins (Ang-1 and Ang-2) in the vitreous fluid with clinical, ophthalmological and laboratory indicators.

5. Based on the obtained results, build regression models of the risk of postoperative hemophthalmos.

6. To determine the risk of postoperative hemophthalmos depending on the content of angiopoietins (Ang-1 and Ang-2) in the vitreous fluid and to determine the threshold levels of angiopoietins for the development of hemophthalmos at different stages of DR.

*Object of research:* hemorrhage into the vitreous body (IC 10: H45.0); diabetic retinopathy (ICK 10: H36.0).

*The subject of the study:* hemophthalmus after vitreoretinal interventions in diabetic retinopathy; frequency of postoperative hemophthalmus; risk factors and prediction of postoperative hemophthalmus; angiopoietins (Ang-1 and Ang-2) and their pathogenetic role in the development of postoperative hemophthalmus; mathematical models for predicting the development of postoperative hemophthalmus.

*Research methods:* general clinical (duration of T2DM, stage of DR, condition and compensation of carbohydrate metabolism); ophthalmological (visometry, Humphrey perimetry, refractometry, tonometry, biomicroscopy, gonioscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography, including in Angio mode, photography of the fundus with a fundus camera); biochemical, chromatographic, and immunoenzymatic (blood glucose, glycated hemoglobin, and angiopoietins 1 and 2 in the vitreous fluid); statistical and mathematical.

The first chapter of the dissertation is devoted to highlighting the current state of the problem of diabetes, diabetic retinopathy and hemophthalmus, including after vitreoretinal interventions in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes, as well as the role of the angiotensin system in these processes.

In the second chapter of the thesis, the plan, material and research methods are outlined. The section presents data on the general characteristics of patients; methods of ophthalmological examination of patients are listed; the method of determining the content of angiotensins is described; refined methods of statistical and mathematical research and development of mathematical models.

The third chapter of the thesis is devoted to the analysis of clinical and ophthalmological indicators of the patient's study, which allowed to establish that the increase in glycated hemoglobin (HbA1c) in the blood and the score on the ETDRS scale are risk factors for the development of postoperative hemophthalmos with PDR.

The fourth chapter of the thesis is devoted to the study of the content of angiotensins in the vitreous body in DR and type 2 diabetes. One of the conclusions of the chapter was the presence of certain direct correlations of the content of angiotensins in the vitreous body with age, duration of diabetes mellitus 2, ETDRS score, HbA1c content in the blood and their negative relationship with maximum visual acuity with correction.

The fifth chapter of the dissertation is devoted to the study of the risk of developing postoperative hemophthalmos in patients with DR and type 2 diabetes, which included the analysis of the studied clinical and ophthalmological indicators and angiotensins. Mathematical models were constructed to predict the risk of developing hemophthalmos, including univariate logistic regression models (age, duration of type 2 diabetes, presence of preoperative hemophthalmos, and blood HbA1c) and multivariate logistic regression models with four factors: age, stage of DR, as well as the degree of compensation of type 2 diabetes according to the content of blood HbA1c and blood HbA1c.

The sixth chapter of the dissertation is devoted to the analysis and generalization of the results obtained in the work and their comparison with known modern literary data.

*Scientific novelty of the obtained results.* The data on the frequency of postoperative hemophthalmos after vitrectomy in patients with DR and T2DM have been clarified. It was shown that within three months after vitrectomy, 33.1% of patients developed postoperative hemophthalmus, which occurred more often in diabetic proliferative retinopathy (39.0%). In most cases (71.4%), the presence of preoperative hemophthalmos was accompanied by the development of postoperative hemophthalmos.

It was established that gender did not significantly affect the frequency of postoperative hemophthalmos ( $p=0.844$ ), while patients with hemophthalmos were older than patients without it by 9.3 years ( $p<0.001$ ) and had a longer history of diabetes than those without it. (for three years;  $p=0.007$ ), which was confirmed for men when stratified by gender (for seven years;  $p=0.026$ ).

It has been established that an increase in the blood content of glycosylated hemoglobin (HbA1c) and the score according to the ETDRS scale are risk factors for the development of postoperative hemophthalmos.

It was established that the content of angiopoietins in the vitreous fluid, which was obtained during vitrectomy, was many times increased compared to the control (by 5.7-10.2 times;  $p<0.001$ ), which was more related to Ang-2. A direct correlative relationship between the increase in the content of angiopoietins with increasing age, the duration of diabetes, the score on the ETDRS scale, the content of glycosylated hemoglobin in the blood and their negative relationship with visual acuity ( $p<0.01$ ) was determined, which indicated a pathogenetic role of angiopoietins in the development and progression of DR in T2DM.

For the first time, it was established that in the presence of postoperative hemophthalmus, the content of Ang-2 in the vitreous fluid obtained during vitrectomy was higher in all stages of DR (by 1.1-1.3 times;  $p<0.05$ ) than without

hemophthalmos, while the content of Ang-1 was higher only in DPR (1.1 times;  $p=0.044$ ).

For the first time, it was established that the risk of postoperative hemophthalmos was positively influenced by age, the stage of retinopathy, the degree of diabetes compensation, and the content of glycated hemoglobin in the blood, which was confirmed by building a regression model for the prognosis of postoperative hemophthalmos (model sensitivity 89.7%, specificity 84.8%).

For the first time, it was established that the risk of postoperative hemophthalmus was associated with an increase in the content of Ang-2 in the vitreous fluid, which was obtained during vitrectomy at all stages of DR, which was confirmed by the construction of appropriate regression models.

*Practical significance of the obtained results.* Risk factors for hemophthalmos after vitrectomy surgery in DR and T2DM were identified, which include the presence of preoperative hemophthalmos (OR=5.66; 95% CI 1.05-30.6), age (OR=1.18 per year; 95% CI 1.10-1.26), duration of T2DM (OR = 1.06 per year; 95% CI 1.01-1.18), glycated hemoglobin content in the blood (OR = 1.40 for each percent; 95 % VI 1.20-1.64).

A multivariate logistic regression model of the prognosis of postoperative hemophthalmos was proposed, which included four factors: age, stage of DR, the degree of compensation of T2DM according to the content of glycated hemoglobin in the blood, and the content of glycated hemoglobin in the blood with a sensitivity of 89.7% and a specificity of 84.8%.

Cutoff levels of Ang-2 content in the vitreous fluid removed during vitrectomy surgery were established that reliably predicted postoperative hemophthalmos: in initial nonproliferative retinopathy – more than 1246 pg/ml, in moderate or severe nonproliferative retinopathy – more than 2806 pg/ml and with proliferative retinopathy – more than 4610 pg/ml.

*Publications.* The main results of the work were published in 8 scientific publications. Of these, 4 works are articles in journals in accordance with the "List of



scientific professional publications of Ukraine, in which the results of dissertations for obtaining the scientific degrees of doctor and candidate of sciences can be published", including – 1 in a publication included in the Scopus database, 1 work performed alone; 4 works – theses in the materials of scientific and practical conferences, including – 1 foreign.

*Key words:* proliferative and nonproliferative diabetic retinopathy, type 2 diabetes mellitus, vitrectomy, hemophthalmos, angiopoietin-1, angiopoietin-2.

## ЗМІСТ

|  |    |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....  | 20 |
| ВСТУП .....  | 22 |
| <b>РОЗДІЛ 1</b> ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА<br>ГЕМОФТАЛЬМУ ПІСЛЯ ВІТРЕОРЕТИНАЛЬНИХ<br>ВТРУЧАНЬ У ПАЦІЄНТІВ НА ДІАБЕТИЧНУ<br>РЕТИНОПАТІЮ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ<br>(огляд літератури)..... | 31 |
| 1.1 Розповсюдженість цукрового діабету, його очних<br>ускладнень та гемофтальму; фактори ризику кровотечі<br>при цукровому діабеті 2 типу.....   | 31 |
| 1.2 Механізми пошкодження сітківки та розвитку кровотечі<br>при цукровому діабеті 2 типу. Класифікація<br>гемофтальму.....   | 43 |
| 1.3 Роль системи ангіопоетинів у розвитку гемофтальму..  | 42 |
| <b>РОЗДІЛ 2</b> ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ<br>ДОСЛІДЖЕННЯ.....  | 50 |
| 2.1 Загальна характеристика хворих та дизайн<br>дослідження.....   | 50 |
| 2.2 Методи офтальмологічного обстеження пацієнтів.....   | 54 |
| 2.3 Методи оперативного лікування.....   | 56 |
| 2.4 Визначення вмісту ангіопоетинів у скловидному тілі..   | 58 |
| 2.5 Методи статистичних та математичних досліджень.<br>Розробка математичних моделей.....  | 59 |

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| РОЗДІЛ 3 | ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ГЕМОФТАЛЬМУ ПІСЛЯ ВІТРЕОРЕТИНАЛЬНИХ ВТРУЧАНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ..... | 61  |
| РОЗДІЛ 4 | ВМІСТ У СКЛОВИДНОМУ ТІЛІ АНГІОПОЕТИНІВ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ .....                             | 69  |
| РОЗДІЛ 5 | РИЗИК ВИНИКНЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ГЕМОФТАЛЬМУ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ .....                    | 87  |
| 5.1      | Прогнозування ризику виникнення післяопераційного гемофтальму на підставі аналізу вивчених клінічних та офтальмологічних показників.....   | 87  |
| 5.2      | Ангіопоетини та прогноз післяопераційного гемофтальму у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу.....              | 91  |
|          | АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....   | 109 |
|          | ВИСНОВКИ.....  | 123 |
|          | ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....  | 126 |
|          | СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....  | 128 |
|          | ДОДАТКИ.....   | 150 |
|          | Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи у науковій та практичній діяльності.....   | 150 |
|          | Додаток № 2. Список публікацій здобувача.....  | 155 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|                |   |
|----------------|---|
| VI             | – вірогідний інтервал;  |
| VOT            | – внутрішньоочний тиск;   |
| VШ             | – відношення шансів;  |
| НПДР           | – діабетична непроліферативна ретинопатія;  |
| ПДР            | – діабетична проліферативна ретинопатія;  |
| ДР             | – діабетична ретинопатія;   |
| МГЗК           | – максимальна гострота зору з корекцією;  |
| ОКТ            | – оптична когерентна томографія;  |
| ЦД             | – цукровий діабет;  |
| ЦД2            | – цукровий діабет 2 типу;   |
| Ang-1          | – ангіопоетин 1;  |
| Ang-2          | – ангіопоетин 2;  |
| Ang-2/Ang-1    | – співвідношення вмісту ангіопоетину 2 до ангіопоетину 1;   |
| AUC            | – площа під діаграмою операційної характеристики;<br>(для логістичних регресійних моделей);                 |
| ETDRS          | – шкала балів тяжкості діабетичної ретинопатії (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group); |
| HbA1c          | – глікований гемоглобін;  |
| M±SD           | – середня та її стандартне відхилення;  |
| MD             | – середнє відхилення периметричного обстеження;   |
| Me             | – медіана;  |
| n              | – кількість спостережень (у таблицях);  |
| p              | – вірогідність відмінностей;  |
| Q1-Q3          | – 1-й і 3-й квартилі варіаційного ряду;   |
| R <sup>2</sup> | – коефіцієнт детермінації;  |
| ROC            | – діаграма операційної характеристики (для логістичних регресійних моделей);                                |

|                |  |
|----------------|--|
| t              | – критерій Ст'юдента;                                    |
| TIE-2          | – тирозин-протеїн кіназний рецептор-2;                   |
| U              | – критерій Мана-Уїтні для парного порівняння груп;       |
| VEGF           | – васкулоендотеліальний фактор росту судин;              |
| Wald           | – критерій Wald-статистики;                              |
| $\beta \pm SE$ | – коефіцієнт регресії і його стандартна похибка;         |
| $\chi^2$       | – критерій хі-квадрат Пірсона;                           |
| $-2 * \log$    | – коефіцієнт максимальної правдоподібності (Likelihood). |

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** У 2018 році захворюваність на ЦД в світі досягла 422 млн. людей, при чому лише за останні 40 років їх кількість збільшилась в чотири рази [1, 40, 81, 100]. Прогнозована захворюваність на ЦД до 2045 року за результатами статистичного дослідження, проведеного Міжнародною федерацією діабету (IDF), збільшиться майже в 1,5 рази, через що ЦД вважається одним з головних неінфекційних захворювань ХХ-ХХІ століть [61, 164]. До 2030 року близько 440 мільйонів осіб у віковій групі 20-79 років будуть страждати на ЦД у всьому світі (поширеність 7,7%) [115]. Відомо, що 9 з 10 людей, що хворіють на ЦД мають ЦД 2-го типу (ЦД2).

Найбільшу схильність до первинного ураження та його подальшого пошкодження за умов хронічної гіперглікемії при ЦД2, мають клітини, що формують високоспеціалізовані структури ока, а саме: періцити, нейроцити, ендотеліоцити, епітеліоцити та клітини скловидного тіла, що супроводжується розвитком діабетичної ретинопатії (ДР[144]. У дослідженні ACCORD Eye [168] показано, що ДР асоціюється з підвищеним ризиком інсульту, що дозволяє припустити, що мікросудинна патологія, притаманна ДР, може мати більш серйозні цереброваскулярні наслідки, які супроводжуються поширеними крововиливами [43, 124].

Гемофтальм посідає одне з перших місць серед усіх інтра- та післяопераційних уражень ока через мікроциркуляторні порушення, як передніх, так і задніх сегментів ока [87, 111, 136, 141]. Частота післяопераційних крововиливів в скловидне тіло становить 7 випадків на 100 000 населення щорічно [39]. У пацієнтів з ЦД2 та наявною проліферативною ДР (ПДР) крововилив у скловидне тіло є найбільш

розповсюдженим ускладненням після або під час вітректомії pars plana і спостерігається від 12% до 63%. У пацієнтів з ПДР кров у скловидному тілі не має тенденції до спонтанного очищення через зниження тонузу капілярів та інших мікросудинних ускладнень ЦД2 [104]. Наявність інтравітреальних геморагій ускладнює динамічне спостереження за станом очного дна в післяопераційному періоді та гальмує репаративні процеси [108, 150]. Частота ранніх геморагій знаходиться в межах 21,6-25,7% [41].

Ангіопоетини (Ang) представляють сімейство факторів росту, які у дорослому віці регулюють ендотеліальний сигнальний шлях, проникність судинної стінки та ремоделювання і ангиогенез [51, 60]. Ang-1 – природний активатор тирозин-протеїн кіназного рецептору-2 (TIE-2), є білком довжиною 498 амінокислотних залишків, який приблизно на 60% ідентичний своєму гомологу Ang-2. Ang-1 сприяє дозріванню судин, має стабілізуючу дію щодо новоутворених судин, знижує їх проникність і послаблює фіброз [80]. Є дані, що рівень Ang-1 у скловидному тілі при ПДР суттєво збільшений [165]. Експериментально доведено, що введення Ang-1 у скловидне тіло щурів з діабетом, нормалізувало вміст васкулоендотеліального фактору росту судин (VEGF), білка молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), що призводило до зниження адгезії лейкоцитів, пошкодження ендотеліальних клітин і руйнування гемато-ретинального бар'єру [29, 30].

З іншого боку, Ang-2 є негативним модулятором активності TIE-2, який індукується гіпоксією та ішемією і є конкурентним інгібітором Ang-1. Пригнічення Ang-1 з боку Ang-2 дестабілізує судинну мережу ока, підвищує чутливість до VEGF і інших запальних цитокінів, які підвищують проникність вітреоретинального бар'єру [177].

Таким чином, у умовах ДР та ЦД2 формується патологічне коло за участі Ang-1 і Ang-2 у формуванні вітреального гемофтальму. Виходячи з викладеного, на нашу думку, перспективним є дослідження взаємовідносин ангіопостинів (Ang-1 і Ang-2) при непроліферативній та проліферативній формах ДР для визначення їх ролі у виникненні гемофтальму при вітреоретинальних втручаннях.

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

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України в рамках НДР «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних та запальних захворювань ока» (номер державної реєстрації 0116U002821, термін виконання 2016-2020 роки) та «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 0120U105324, термін виконання 2020-2025 роки), в яких дисертант був співвиконавцем.

**Мета дослідження** – підвищити ефективність вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію та цукровий діабет 2 типу шляхом прогнозування розвитку операційного та післяопераційного гемофтальму на підставі вивчення ролі системи ангіопостинів.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати частоту, терміни та особливості розвитку гемофтальму при виконанні вітреоретинальних втручань у пацієнтів з різними стадіями діабетичної ретинопатії та цукровим діабетом 2 типу.

2. Дослідити особливості розвитку гемофтальму та встановити



фактори його ризику при стратифікації пацієнтів за статтю, віком, давністю захворювання, ступенем компенсації ЦД2 та балом за школою ETDRS.

3. Дослідити вміст у скловидному тілі ангіопетинів (Ang-1 і Ang-2) у хворих на ДР та встановити зв'язок з розвитком післяопераційного гемофтальму.

4. Встановити зв'язок вмісту у скловидному тілі ангіопетинів (Ang-1 і Ang-2) з клінічними, офтальмологічними та лабораторними показниками.

5. На підставі отриманих результатів побудувати регресійні моделі ризику розвитку післяопераційного гемофтальму.

6. Встановити ризик розвитку післяопераційного гемофтальму у залежності від вмісту у скловидному тілі ангіопетинів (Ang-1 і Ang-2) та визначити межові рівні ангіопетинів для розвитку гемофтальму при різних стадіях ДР.

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

*Предмет дослідження:* гемофтальм після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії; частота післяопераційного гемофтальму; фактори ризику та прогнозування післяопераційного гемофтальму; ангіопетини (Ang-1 і Ang-2) та їх патогенетична роль у розвитку післяопераційного гемофтальму; математичні моделі прогнозування розвитку післяопераційного гемофтальму.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (тривалість ЦД2, стадія ДР, стан та компенсація вуглеводного обміну); офтальмологічні (візометрія, периметрія Humphrey, рефрактометрія, тонометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія у тому числі у режимі *Angio*, фотографування очного дна фундус-камерою);

біохімічні, хроматографічні та імуноферментні (вміст у крові глюкози, глікованого гемоглобіну та вміст у рідині скловидного тіла ангіопоединів 1 і 2); статистичні та математичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уточнено дані щодо частоти післяопераційного гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з ДР та ЦД2. Встановлено, що протягом трьох місяців після вітректомії у 33,1% пацієнтів розвинувся післяопераційний гемофтальм, що частіше відбувалося при проліферативній діабетичній ретинопатії (39,0%). У більшості випадків (71,4%) наявність доопераційного гемофтальму супроводжувалася розвитком й післяопераційного гемофтальму.

Доповненні наукові дані щодо факторів ризику розвитку гемофтальму після вітреоретинальних втручань. Встановлено, що стать не впливала на частоту розвитку післяопераційного гемофтальму ( $p=0,844$ ); за віком пацієнти з гемофтальмом були старшими на 9,3 років ( $p<0,001$ ) та мали більший стаж ЦД2 (на три роки;  $p=0,007$ ), що при стратифікації за статтю було підтверджено для чоловіків (на сім років;  $p=0,026$ ).

Встановлено, що підвищення вмісту у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) та значення балу за шкалою ETDRS є факторами ризику для розвитку післяопераційного гемофтальму.

Встановлено, що вміст ангіопоединів у скловидному тілі, що була отримана під час вітректомії, був багаторазово збільшеним у порівнянні з контролем (у 5,7-10,2 рази;  $p<0,001$ ), що більшою мірою стосувалося Ang-2. Визначено прямий корелятивний зв'язок зростання вмісту ангіопоединів із збільшенням віку, тривалості діабету, балу за шкалою ETDRS, вмісту у крові глікованого гемоглобіну та їх від'ємний зв'язок з гостротою зору ( $p<0,01$ ), що вказувало на патогенетичну роль ангіопоединів у розвитку та прогресуванні ДР при ЦД2.

Вперше встановлено, що за наявності післяопераційного гемофтальму вміст Ang-2 у скловидному тілі був більшим при всіх стадіях ДР (в 1,1-1,3 рази;  $p < 0,05$ ), ніж без гемофтальму, тоді як вміст Ang-1 був більшим тільки при ПДР (в 1,1 рази;  $p = 0,044$ ).

Встановлено, що на ризик виникнення післяопераційного гемофтальму впливали вік, стадія ретинопатії, ступінь компенсації діабету та вміст у крові глікованого гемоглобіну, що підтверджено побудовою регресійної моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму (чутливість моделі 89,7%, специфічність 84,8%).

Встановлено, що ризик післяопераційного гемофтальму був асоційований із зростанням вмісту Ang-2 у рідині скловидного тіла, яка була отримана під час вітректомії при всіх стадіях ДР, що підтверджено побудовою відповідних регресійних моделей.

**Практична значимість отриманих результатів.** Виявлено фактори ризику розвитку гемофтальму після операції вітректомії при ДР та ЦД2, до яких відносяться наявність доопераційного гемофтальму (ВШ=5,66; 95% ВІ 1,05-30,6), вік (ВШ=1,18 на кожний рік; 95% ВІ 1,10-1,26), тривалість ЦД2 (ВШ=1,06 на кожний рік; 95% ВІ 1,01-1,18), вміст у крові глікованого гемоглобіну (ВШ=1,40 на кожний відсоток; 95% ВІ 1,20-1,64).

Запропоновано і впроваджено в практику багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку післяопераційного гемофтальму, до якої увійшли чотири факторні ознаки: вік, стадія ДР, ступінь компенсації ЦД2 за вмістом у крові глікованого гемоглобіну та вміст у крові глікованого гемоглобіну з чутливістю 89,7% та специфічністю – 84,8%.

Встановлені межові рівні вмісту Ang-2 у скловидному тілі, що було видалено під час вітректомії, що достеменно прогнозували

післяопераційний гемофтальм: при початковій непроліферативній ретинопатії – більше 1246 пг/мл, при помірній або тяжкій непроліферативній ретинопатії – більше 2806 пг/мл і при проліферативній ретинопатії – більше 4610 пг/мл.

**Впровадження в практику.** Наукові та практичні положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрах офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і Дніпровського державного медичного університету МОЗ України.

Отримані практичні результати дослідження були впроваджені в діяльність КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро), ТОВ «Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК» (м. Київ), медичного центру «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є науковою роботою, що виконана здобувачем особисто.

Формулювання напрямку досліджень, мети та завдань виконано спільно з науковим керівником – членом-кореспондентом НАМН України, д.мед.н., професором С. О. Риковим.

Пошук та аналіз літературних джерел та їх аналітичний огляд, а також патентний пошук дисертант виконав особисто.

Обстеження та курація хворих, ведення протоколів та первинної документації автором зроблено самостійно. Дисертант безпосередньо брав участь у виконанні 118 вітреоретинальних операцій.

Лабораторні дослідження були виконані в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини (директор – д.мед.н., професор Натрус Л.В.) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України при безпосередній участі дисертанта.

Статистична обробка кількісних результатів дослідження виконана

автором особисто. Регресійний аналіз та розробка прогностичних моделей були виконано за консультативної допомоги доцента кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України к.фіз.-мат.н., доцента Гур'янова В.Г.

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

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи були заслухані на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2021» (Одеса, 2021); IX науково-практичні конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`21»: (Бугаз Одеської області, 2021); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер`21» (Київ, 2021); міжнародній конференції «Multidisziplinäre Forschung: Perspektiven, Probleme Und Muster» (Wien, Republik Österreich, 2021).

**Публікації.** Основні результати дисертації опубліковані у 8 наукових працях, які відповідають вимогам Постанови Кабінету міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зокрема 4 статті в журналах з «Переліку наукових фахових видань України, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», з них 1 видання, яке входить до наукової бази SCOPUS. 4 роботи – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, у тому числі іноземних,

що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 127 сторінках комп'ютерного тексту. Побудована за загальноприйнятою схемою і містить анотації, вступ, 6 розділів, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел (містить 178 найменувань, займає 22 сторінки), 2 додатки. Дисертація ілюстрована 19 таблицями та 17 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### **ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ГЕМОФТАЛЬМУ ПІСЛЯ ВІТРЕОРЕТИНАЛЬНИХ ВТРУЧАНЬ У ПАЦІЄНТІВ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури)**

#### **1.1. Розповсюдженість цукрового діабету, його очних ускладнень та гемофтальму; фактори ризику кровотечі при цукровому діабеті 2 типу**

Згідно сучасним уявленням, цукровий діабет (ЦД) входить в групу метаболічних захворювань, що супроводжується постійною гіперглікемією [5, 86, 156, 157]. В 2018 році захворюваність на ЦД в світі досягла 422 млн. людей, при чому лише за останні 40 років їх кількість збільшилась в чотири рази [1, 40, 81, 100]. За даними літератури, ЦД є найрозповсюдженішим із захворювань ендокринної системи [8] і за поширеністю захворюваності займає четверте місце в світі після серцево-судинних, онкологічних і хронічних респіраторних захворювань. Спираючись на дані статистичного дослідження, проведеного Міжнародною федерацією діабету, прогнозована захворюваність на ЦД до 2045 року збільшиться майже в 1,5 рази, через що ЦД ввійшов вважається одним з головних неінфекційних захворювань ХХ-ХХІ століть за даними ВООЗ [61, 164].

За оцінками, до 2030 року близько 440 мільйонів осіб у віковій групі 20-79 років будуть страждати на ЦД у всьому світі (поширеність 7,7%), тоді як в 2010 році хворих на ЦД було 285 мільйонів осіб (поширеність 6,4%) [115].

Відомо, що 9 з 10 людей, що хворіють на ЦД мають ЦД 2-го типу (ЦД2). Його особливістю є відносна недостатність інсуліну або порушення його секреції на фоні інсулінорезистентності, що призводить до хронічної гіперглікемії [27, 59].

Найбільшу схильність до первинного ураження та його подальшого пошкодження за умов хронічної гіперглікемії, мають клітини, що формують високоспеціалізовані структури ока, а саме: періцити, нейрцити, ендотеліоцити, епітеліоцити та клітини скловидного тіла, що супроводжується розвитком діабетичної ретинопатії (ДР) [144]. У дослідженні ACCORD Eye [168] показано, що ДР асоціюється з підвищеним ризиком інсульту, що дозволяє припустити, що мікросудинна патологія, притаманна ДР, може мати більш серйозні цереброваскулярні наслідки, які супроводжуються поширеними крововиливами [43, 124].

Поширеність ДР в світі досягає 27%, з яких на долю діабетичної непроліферативної ретинопатії (НПДР) припадає 25,2%, а частка проліферативної ДР (ПДР) складає лише 1,8% [119, 152]. Варто зазначити, що протягом перших 6 місяців маніфестації ЦД2, частота зустрічі НПДР досягає 20%. Це обумовлено коливаннями глікемії в широкому діапазоні, що порушує мікроциркуляцію, в першу чергу, – сітківки [36].

Факторами ризику нетравматичних спонтанних крововиливів в скловидне тіло є оклюзія вен сітківки з їх розривом, вітреоретинальні в результаті відшарування задньої гіалоїдної мембрани, розрив макроаневризми сітківки, ексудативна вікова дегенерація жовтої плями та ДР [65, 147]. Основними причинами вітреального гемофтальму є ПДР, що виникає при ЦД2, оклюзія вен сітківки, васкуліти та хоріоїдальні васкулопатії, мікроаневризма сітківки, травма та внутрішньочерепні крововиливи [7, 148].



Гемофтальм посідає одне з перших місць серед усіх інтра- та післяопераційних уражень ока через мікроциркуляторні порушення, як передніх, так і задніх сегментів ока [87, 111, 136, 141]. Частота післяопераційних крововиливів в скловидне тіло становить 7 випадків на 100 000 населення щорічно [39].

У пацієнтів з ЦД2 та наявною ПДР крововилив у скловидне тіло є найбільш розповсюдженим ускладненням після або під час вітректомії *pars plana* і спостерігається від 12% до 63%. Варто зазначити, що у пацієнтів з ПДР кров в скловидному тілі не має тенденції до спонтанного розсмоктування через зниження тонуусу капілярів та інших мікросудинних ускладнень ЦД2 [104, 160].

Гемофтальм за етіологією доречно розділити на дві групи: травматичного та нетравматичного походження. Під час тупої травми ока найбільш розповсюдженим видом є субмакулярний крововилив з накопиченням крові між нейросенсорною сітківкою та пігментним епітелієм сітківки. У людей молодого віку більшою мірою зустрічається гемофтальм травматичного походження, тоді як частота виникнення нетравматичного гемофтальму підвищується з віком, особливо у хворих на ЦД [34].

Найпоширенішими причинами виникнення нетравматичного гемофтальму є ПДР (43,3%), заднє відшарування скловидного тіла (11,4%), проліферація судин після оклюзії вен сітківки (3,06%) і вікова дегенерація жовтої плями (2,44%) [153]. Оклюзії вен сітківки, першочергово, призводять до розвитку набряку, що підвищує її чутливість до гіпоксії з пошкодженням нейросенсорного шару та його потовщенням [139].

Окремо виділяють синдром Терсона, як наявність будь-якої внутрішньоочної кровотечі, у тому числі у скловидне тіло, субгіалоїдної, інтра- чи субретинальної, у пацієнтів із внутрішньочерепними

крововиливами внаслідок травми головного мозку або розриву внутрішньочерепної аневризми [74, 96, 154].

Наявність інтравітреальних геморагій ускладнює динамічне спостереження за станом очного дна в післяопераційному періоді та гальмує репаративні процеси [108, 150]. Частота ранніх геморагій знаходиться в межах 21,6-25,7%, а кровотеча, що виникає через три роки після вітректомії, відноситься до пізніх кровотеч і зустрічається у 8,2-8,6% [41].

Також інтраопераційними факторами ризику гемофтальму можна вважати наявність фібровастулярної мембрани, залишкову неоваскулярну мембрану, недостатню панретинальну фотокоагуляцію та післяопераційну гіпотонію [18, 71, 151, 159].

Значущими факторами в виникненні післяопераційного гемофтальму вважаються старечий вік (ВШ 1,03; 95 % ВІ 1.01-1.05), низький рівень максимально корегованої гостроти зору (ВШ 1,52; 95% ВІ 1.14-2.03). Також ризик вітреальних геморагій значно підвищується у пацієнтів, які приймають подвійну антитромбоцитарну терапію: варфарин в комбінації з антитромбоцитарним препаратом (ВШ 5,02, 95% ВІ 1,56-16,2;  $p=0,007$ ) [84].

Не менш важливим фактором ризику інтраретинальних геморагій є серпоподібна ретинопатія, як результат агрегації аномального гемоглобіну в еритроцитах, що призводить до постійної мікротравматизації судинної стінки з подальшим розвитком запалення [120]. Порушення мікроциркуляції у вигляді застою крові в прекапілярних артеріолах сітківки, гіпоксії, тромбозу призводять до локальної ішемії, стоншення ендотелію [19, 110].

При множинному регресійному аналізі виявлено, що значущими факторами у виникненні вітреальних геморагій є куріння ( $p=0,040$ ) Серед всіх пацієнтів з вітреальними геморагіями частка пацієнтів, що курять,

сягає 75%, тоді як частка некурящих досягає лише 22,2% ( $p=0,010$ ) [97].

## **1.2. Механізми пошкодження сітківки та розвитку кровотечі при цукровому діабеті 2 типу. Класифікація гемофтальму**

За рахунок процесів пасивної дифузії, глюкоза та продукти її розпаду здатні проникати в структури ока з подальшим їх накопиченням [8]. Це стає причиною порушення біохімічних процесів в структурах ока, а прогресивне накопичення продуктів глікації каталізує реакції неферментативного гліколізу. Гемодинамічно значуще звуження капілярів сітківки з оклюзією їх просвіту стає причиною незворотних змін клітинного метаболізму, дисфункції ендотелію з розвитком універсальної діабетичної мікроангіопатії [2, 99].

Пригнічення основного ферменту гліколізу - гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази стає причиною активації побічних шляхів метаболізму глюкози: поліолового та гексозамінового [3, 37].

В реакціях поліолового механізму при еуглікемії близько 1% глюкози використовується для синтезу глікозамінгліканів [5]. Хронічна гіперглікемія призводить до полегшеної дифузії глюкози за градієнтом концентрації, особливо в інсулін-незалежних тканинах, таких як нейрони, кришталик ока, ендотелій [88, 173]. Зростання внутрішньоклітинного рівня глюкози додатково активує вторинний шлях її метаболізму, що включає її проміжне перетворення в сорбітол за допомогою ферменту альдозоредуктази та відновленого нікотинамідаденіндинуклео-тидфосфату (НАДФН) [149]. Стимульоване гіперглікемією відновлення НАДФ, стає причиною накопичення окисненої форми останнього та розвитку псевдогіпоксії [38].

За участі сорбітолдегідрогенази та НАД<sup>+</sup>, сорбітол перетворюється

у фруктозо-3-фосфат - кінцевий продукт глікації [54], який у високий концентрації знижує активність  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази та вміст міоїнозитулу в нервовому волокні, що порушує аксональний транспорт [117].

В умовах гіперглікемії, надлишок глюкози в крові, що не метаболізувався, вступає в реакцію з ферментом глутамінфруктозо-6-фосфатамінотрансферазою [5]. Продуктом цієї реакції є уридиндифосфат- $\beta$ -D-N-ацетилглюкозамін, що з'єднуючись з залишками серину і треоніну набуває вираженої гліколітичної властивості. Побічними продуктами реакції є фактор росту пухлин  $\beta$  (TGF $\beta$ ), фактор росту тромбоцитів, інгібітор активатора плазміногену-1, накопичення яких створює умови для переходу НПДР в ПДР [98].

Також продукти цього шляху мають каталітичний ефект на експресію гена ангіотензиногену, активність якого корелює з активністю протеїнкінази C у клітинах сітківки, що в свою чергу, сприяє додатковій активації поліолового шляху метаболізму глюкози та проявляється прогресією вже існуючої непроліферативної ДР з розвитком проліферативної ДР [47].

Метаболічні порушення при ЦД2 проявляються дисбалансом між утворенням та утилізацією реактивних форм кисню, їх накопиченням в клітині, перекисним окисленням ліпідів й дисагрегацією білків [17, 132]. В результаті цих порушень, дестабілізується електронний трансмембранний потенціал дії мітохондріальної стінки з порушенням роботи циклу Кребса і утворення аденозинтрифосфату з накопиченням супероксидних радикалів [24, 66, 67, 121, 127]. Супероксид здатен пригнічувати активність 3-фосфатдегідрогеназу гліцеральдегіду, який накопичуючись в тканинах та структурах ока, сприяє переходу НПДР в ПДР [75, 91, 92]. Безпосередній контакт продуктів окислення зі

структурами ока, зокрема з сітківкою, призводить до розвитку хронічного запалення та прогресування ДР [21, 42, 84, 101, 125, 161, 169].

Велике патогенетичне значення має активація протеїнкінази С, яка фосфорилує серинові залишки субстратів рецепторів інсуліну, таких як фактори транскрипції, рецептори та ферменти [4, 83]. Вона має, як прямий, так й опосередкований вплив на розвиток ДР [177]. Перший обумовлений участю протеїнкінази С в ендогенній активації діацилгліцеролу: за умови тривалої гіперглікемії рівень діацилгліцеролу в судинних тканинах збільшується [143]. Через транспортери глюкози (GLUT-1, GLUT-4) та нейрональні канали TRP діацилгліцерол потрапляє в ендотеліальні клітини сітківки. Подальший гліколіз безпосередньо в структурах ока, призводить до накопичення метаболічного проміжного продукту гліцеральдегід-3-фосфату й нового синтезу діацилгліцеролу [16, 90, 106]. Другий – полягає в зв'язуванні діацилгліцеролу на плазматичній мембрані клітини, що залежить від рівня інсуліну, а в комбінації з ожирінням – додатково активує протеїнкіназу С у внутрішньоклітинних сайтах [70, 85].

Активація різних ізоформ протеїнкінази С здійснюється складними ефірами діацилгліцеролу, накопичення яких при цукровому діабеті 2 типу збільшується за рахунок порушення метаболізму вуглеводів та ліпідів [95]. Підвищення проникності капілярів, як один з компонентів типового патологічного процесу, призводить до випадіння адвентицію, зміни кровообігу в сітківці та стає предиктором розвитку проліферативної ДР [131].

Найбільш вагомим прозапальним фактором розвитку ДР вважається гіперглікемія, яка у пацієнтів з ЦД2 має хронічний характер

[48]. Вона також призводить до активації інших прозапальних механізмів: активації циклооксигенази-2 з накопиченням лейкотрієнів, синтази оксиду азоту з утворенням пероксінітриту [76, 162]. Збільшення вмісту в крові прозапальних цитокінів, факторів росту та згортання, молекул адгезії і вазоактивних молекул сприяє збільшенню проникності капілярів, зміні характеру кровообігу з проліферацією позаклітинного матриксу та потовщенням базальної мембрани [23, 26, 109].

Гіпоксія та ішемія сітківки, які викликані звуженням або повною оклюзією капілярів, провокують вивільнення цитокінів з міграцією макрофагів в зону гіпоксії. Цей каскад реакцій призводить до лейкостазу, активації адгезії Т-клітин до ендотелію, що сприяє розвитку запалення сітківки та прогресування ДР [134, 171].

Характерним для цього процесу є апоптоз перицитів, стоншення стінки капілярів, що проявляється у вигляді мікроаневризм [56]. У капілярах та венулах погіршуються реологічні властивості крові, активується тромбоутворення з пригніченням фібринолізу. Прогресування таких змін призведе до секторальної оклюзії судин і формуванню ішемічних вогнищ у вигляді м'яких ексудатів та інтратретинальних мікросудинних аномалій (IPMA) та інших проявів, характерних для НПДР [46, 118]. На цьому етапі розвитку патологічного процесу є ймовірним розвиток спонтанних мікрогеморагій, джерелом яких є пошкоджені судини мікроциркуляторного русла [128].

Стійка гіпоксія сітківки стимулює неоваскулогенез, який має патологічний характер [56]. Поряд з вогнищами хоріоїдальної неоваскуляризації у сітківці визначаються геморагії/мікроаневризми, чоткоподібність венул, фіброзна проліферація диску зорового нерва та/або сітківки [28, 103].

Безпосереднім наслідком розвитку гіпоксії і ішемії сітківки є активація фактору, що індукується гіпоксією (HIF-1 $\alpha$ ), який відноситься до факторів транскрипції і активує програму відповіді клітини на гіпоксію [52, 77]. HIF-1 індукує транскрипцію більше 70 генів, включаючи васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), ангіопетини, еритропетин, які активують ангіогенез і еритропоез [55, 171, 175].

Окремо варто зазначити, що порушення мікроциркуляції стає причиною ішемії хоріоїдних сплетінь, хоріокапілярів, що негативно позначається на метаболізмі сітківки з розвитком гіпоксії та дефіциту АТФ [138]. Цей механізм пошкодження доповнюється дією активованого ангіотензину-2, що призводить до проліферації міоцитів та ендотеліальних клітин, дегенерації нервового волокна з переходом існуючої НПДР в ПДР [64, 93, 137]. Пошкодження нервово-судинної системи сітківки на фоні хронічної гіперглікемії сприяє прогресії вже існуючої ДР через формування ауто- та паракринних сигнальних шляхів, медіаторами яких є VEGF, PDG, ангіопетини, TGF- $\beta$  [65].

VEGF представляє собою сигнальний білок, який забезпечує васкуло- та ангіогенез. При ЦД2 його патологічна активація обумовлена ушкодженням гемокапілярів внаслідок гіпоксичних та запальних процесів і порушення мікроциркуляції. В дослідженнях з інтравітральним введенням VEGF спостерігалася активація всіх ізоформ протеїнкінази С, зростання її мембранної транслокації, наслідком чого було підвищення проникності судин сітківки. Останнє на тлі гіперглікемії призводило до прогресування ДР [89, 114].

Через підвищення проникності капілярів та процесів полегшеної дифузії, накопичення продуктів глікації в структурах ока формується набряк вен сітківки та їх стискання; через первинне ушкодження

капілярів продуктами глікації, розвивається оклюзія вен сітківки або хоріоїдальної вени сітківки з підвищенням венозного тиску [25, 166]. Тривале накопичення продуктів глікації призводить до метаболічних змін та функціональних модифікацій тканини сітківки (окислювальних, гіпоксичних, запальних та нейродегенеративних процесів) [113]. На цьому етапі визначається фіброзна проліферація у скловидному тілі, як наслідок постійних мікрогеморагій. Суттєво збільшується ризик розриву новоутворених судин з розвитком гемофтальму, що частіше відбувається продовж скроневих судинних аркад та в області диску зорового нерву [63, 140].

Узагальнення сучасних даних дозволяє сформулювати основні фактори ризику пошкодження судин при ЦД2 [49]. Внаслідок утруднення просування крові крізь капіляри формується локальна циркуляторна гіпоксія, що рефлекторно знижує тонус артеріол і збільшує її кровонаповнення. Отже, при зменшенні об'єму ретинального кровообігу кровонаповнення артеріолярної частини мікроциркуляторного русла збільшується, що збільшує ризик спонтанних крововиливів. Розвиток крововиливів в скловидне тіло, як правило, розвивається після кровотечі з неоваскулярних кровоносних судин в сітківці або внаслідок розширення шарів під сітківкою [104, 158].

Повторний крововилив у порожнину скловидного тіла після операції поділяється на дві категорії: транзиторний і рецидивуючий. Транзиторним вважається крововилив, що виникає в перший день після операції (63-75% випадків). Причинами крововиливів є прогресування діабетичної ретинопатії з ретинальною неоваскуляризацією, зумовлена ішемією сітківки; неоваскулярна глаукома; тромбоз центральної вени



сітківки; екстракція катаракти, тощо [15, 107].

Гемофтальм визначають, як наявність екстравазованої крові в просторі, вистеленому задньою капсулою кришталика спереду, внутрішньою межовою мембраною (ВММ) ззаду та пігментованим епітелієм циліарного тіла збоку. Крововилив у просвіт між внутрішньою межовою мембраною і задньою гіалоїдною мембраною класифікується як субгіалоїдний. У випадку преретинального крововиливу, накопичення крові спостерігається між гіалоїдом та ВММ, що є характерним для кровотеч при ПДР. У випадку суб-ВММ крововиливів уражається простір між шаром нервових волокон сітківки та ВММ [99].

Клінічна диференціація таких крововиливів при хронічному ураженні структур ока є неможливою й вони поєднуються, як підвид крововиливів в скловидне тіло. Характерним для них є човноподібний вигляд з горизонтальним верхнім рівнем, який не зміщується з положенням, що притаманне мікроаневризмі сітківки. Якщо задній гіалоїд відшарується, субгіалоїдний крововилив зміщується з рухом ока, що характерно для ПДР [35].

За інших обставин кров диспергується та осідає в гелі з формуванням інтравітреальних геморагій. Їх особливістю є непостійність кольору, що обумовлено ступенем розпаду еритроцитів. Розповсюдження крововиливу в залежності від багатьох факторів може досягати таких анатомічних утворів, як: канал Ганновера – простір між орбікуло-антерокапсулярною та орбікуло-задньокапсулярною частинами зонулярних волокон; канал Бергера та канал Петі - простір між передньою гіалоїдною мембраною та задньою поверхнею капсул і орбікуло-задньокапсулярною частиною зональних волокон; канал Клоке і премакулярна бурса - заповнені рідиною простори в сформованому

скловидному тілі. Крововиливи в ці канали розглядаються як окремі види крововиливів у скловидне тіло [69].

Гемофтальм може супроводжуватись крововиливами у сітківку, судинну оболонку, супрахороїдальний простір. Одним з типових варіантів є гіфема – крововилив у передню камеру з судин райдужної оболонки [102].

Крововиливи в скловидне тіло може бути з його безпосереднім ушкодженням з екстравазацією крові в простір, що вистелений передньою гіалоїдною мембраною, непігментованим циліарним епітелієм і задньою гіалоїдною мембраною або опосередковано – всередині простору Бергера, каналу Петі, каналу Клоке.

Механізм супрахороїдальних інтра- та післяопераційних крововиливів обумовлений розривом циліарних артерій та крововиливом у простір між судинною оболонкою та склерою. В 0,4% випадків інтраопераційні крововиливи мають експульсивний характер. Для післяопераційних супрахороїдальних крововиливів більш притаманний уповільнений характер. Вони виникають частіше після шунтової імплантації, аніж після трабекулектомії ( $p < 0,0001$ ; ВШ 3,2) [20].

Важкість та частота виникнення крововиливів в сітківку залежить від їх локалізації. При ураженні шару нервових волокон спостерігаються полум'яноподібні крововиливи; крововиливи у простір між зовнішнім плексиформним шаром і внутрішньоядерним шаром мають точковий або плямистий вигляд. У випадку крововиливу між пігментним епітелієм сітківки і шаром фоторецепторів його класифікують як субретинальний, а у випадку обмеженому лише мембраною Бруха зона геморагії досягає лише простору перед пігментним епітелієм. Щодо диска зорового нерву, крововиливи можуть виникати перпендикулярно до нього, на над- або

безпосередньо на диску [105]. Особливо слід зазначити субмакулярний крововилив, оскільки він безпосередньо відповідає за якість зору [142].

### **1.3. Роль системи ангіопоетинів у розвитку гемофтальму**

Ангіопоетини (Ang) представляють сімейство факторів росту, які у дорослому віці регулюють ендотеліальний сигнальний шлях, проникність судинної стінки та ремоделювання, ангіогенез. В даний час у людини підтверджено існування 3 типів ангіопоетинів – Ang-1, Ang-2 і Ang-4 [51, 60].

Ang-1 – природний активатор тирозин-протеїн кіназного рецептору-2 (TIE-2), є білком довжиною 498 амінокислотних залишків, який приблизно на 60% ідентичний своєму гомологу Ang-2. Існує, принаймні, три альтернативні варіанти сплайсингу для Ang-1, два з яких не здатні активувати TIE-2 і можуть діяти в якості ендогенних супресорів його активності. Ang-1 сприяє дозріванню судин, має стабілізуючу дію щодо новоутворених судин, а саме знижує їх проникність і послаблює фіброз. Ang-1 є позитивним регулятором розвитку, ремоделювання і дозрівання кровоносних судин [80].

Ang-1 і Ang-2 секретуються гладком'язовими клітинами судин, що розвиваються, мезенхімою та перицитами та необхідні для формування зрілих кровоносних судин. Ang-1 стабілізує новоутворені кровоносні судини, тоді як активність Ang-2 залежить від експресії VEGF. При зниженні концентрації VEGF, Ang-2 порушує нормальний зв'язок між ендотеліальними клітинами, що призводить до надшвидкого підвищення проникності судин з виходом плазми і білків крові в позасудинний простір [146].

Специфічність ангіопоетинів опосередкована зв'язуванням з трансмембранним рецептором тирозинкінази. Він складається з імуноглобуліноподібних доменів, доменів епідермального фактора росту та доменів фібронектину III типу і експресується клітинами ендотелію та перицитами [62]. Відповідно до амінокислотної послідовності, цей рецептор поділяють на дві основні групи: VEGF зі специфічними Flt-4 і Flk-1/KDR рецепторами і групу Тек-рецепторів (Tie-1 і Tie-2). Мішенню дії саме Ang-1 і Ang-2 є тирозинкіназний рецептор TIE-2 (Tek) [68, 94].

За допомогою шляху Ang-1/TIE-2 в структурах ока регулюється ангіогенез, відбувається стабілізація судин із формуванням гемато-ретинального бар'єру, а також – тромбоцитарного фактора росту (PDGF) і сигнальних шляхів трансформуючого фактора росту (TGF). Через безпосередню взаємодію з інтегринами, Ang-1 і Ang-2 впливають на процеси адгезії та міграції незалежно від рецептора тирозинкінази [33, 116, 122, 176].

Ang-4 є лігандом ендотеліального рецептора тирозинкінази TIE-2. Його експресія індукується гіпоксією і визначає венозний морфогенез. Дефект дії цього ліганду проявляється в порушенні венозного дренажу. Також він є фактором росту для венозного розвитку і ремоделювання шляхом очищення внутрішньочної рідини [45].

Шлях Ang-1/TIE-2 активує P13K, FAK і секрецію протеаз плазміну і матричної металопротеїнази-2 (MMP-2). Він також підсилює адгезію і міграцію нейтрофілів і еозинофілів і регулює проникність кровоносних судин (рис. 1.1). У нервовій системі Ang-1 може підтримувати зростання нервових клітин, їх виживання і дендритну організацію [44, 72, 88].

Рівень Ang-1 у скловидному тілі при ПДР суттєво збільшений [165]. Експериментально доведено, що введення Ang-1 у скловидне тіло

щурів з діабетом, нормалізувало VEGF і рівні мРНК, білка молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), що призводило до зниження адгезії лейкоцитів, пошкодження ендотеліальних клітин і руйнування гемато-ретинального бар'єру [29, 30].

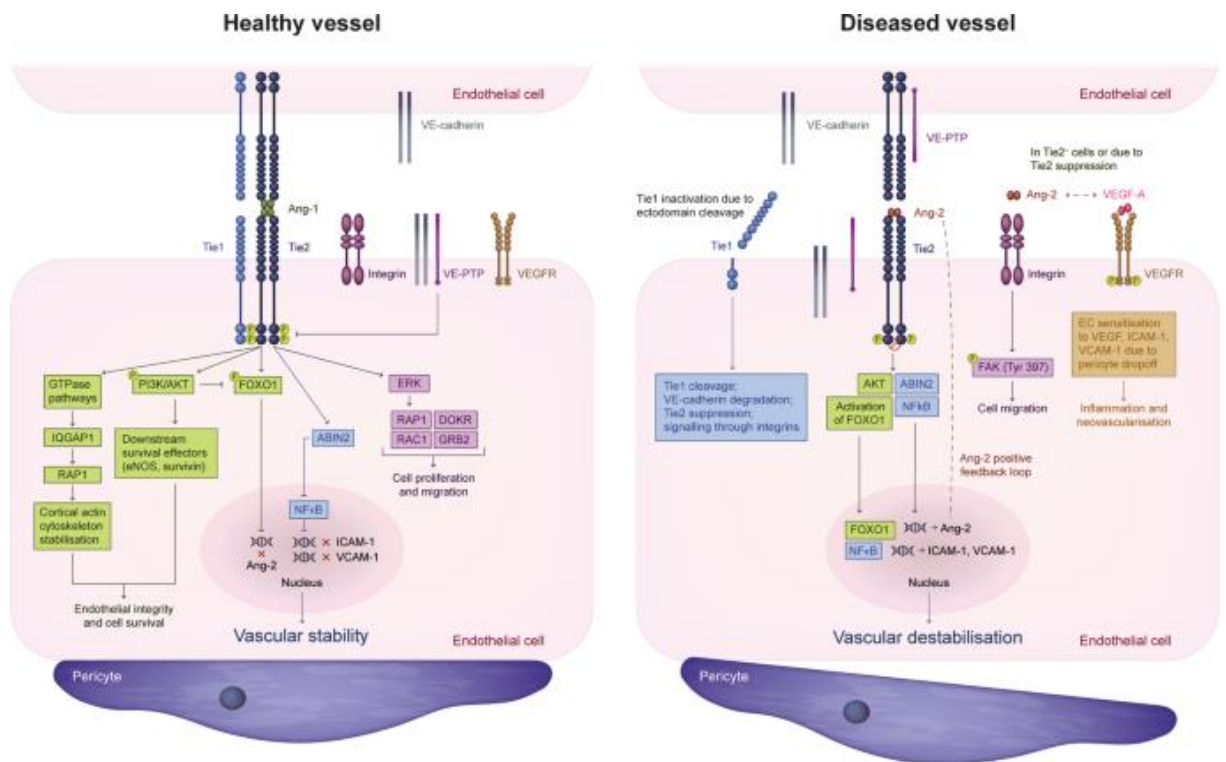


Рис. 1.1. Сигнальний шлях Ang/Tie за фізіологічних та патологічних умов (за М. А. Joussem et al., 2021 [73])

Шлях Ang/Tie регулює васкулярну стабільність як при фізіологічних, так і при патологічних станах. Рецепторні компоненти шляху Ang/Tie (Tie1 і Tie2) експресуються у ендотелії. В нормі шлях Ang-1/Tie2 активує PI3K/AKT, що індукує захисні ефекти eNOS. Tie2-опосередковане фосфорилування FOXO1 перешкоджає його ядерній транслокації, пригнічуючи транскрипцію його цільових генів, включаючи Ang-2. Інгібування NFκB пригнічує експресію генів запалення, таких як ICAM-1, VCAM-1 та E-selectin. Ang-1/Tie2 через

шляхи GTPase (Rac1/Rap1 або Iqgap1/Rap1) стабілізує активновий цитоскелет. Рекрутування адапторних білків (DOKR і GRB2) до рецептора Tie2 підтримує міграцію ендотеліальних клітин, що опосередкована PI3K. У пошкоджених судинах шлях Ang-2/Tie2 призводить до відшарування періцитів, підвищення чутливості до VEGF та інших прозапальних факторів через активацію цільових генів FOXO1, зниження регуляції Tie1 і пригнічення Tie2.

ABIN2 – A20-зв'язуючий інгібітор ядерного фактора карра В, АКТ – протеїнкіназа В, Ang – ангіопетин, Ang-1 – ангіопетин-1, Ang-2 – ангіопетин-2, DOKR – Док-споріднений білок, EC – ендотеліальна клітина, eNOS – ендотеліальна синтаза оксиду азоту, ERK – позаклітинна сигнал-регуляторна кіназа, ФАК – фокальна адгезивна кіназа, FOXO1 – білок покривки O1, GRB2 – білок, зв'язаний з рецептором фактору росту-2, ICAM-1 – молекула внутрішньоклітинної адгезії-1, Iqgap1 – IQ домен GTP-аза-активуючого протеїну-1, NFκB – ядерний фактор карра В, PI3K – фосфатидилінозитол 3-кіназа, Tie – тирозинкіназа-імуноглобулін, що гомологічний домену ендотеліального фактора росту, Тир – тирозин, VCAM-1 – молекула васкулярної клітинної адгезії-1, VE – васкулоендотеліальний кадгерин, VEGF – васкулоендотеліальний фактор росту судин, VEGF-A – васкулоендотеліальний фактор росту судин-A, VEGFR – рецептор до васкулоендотеліального фактору росту судин, VE-PTP – васкулярна ендотеліальна протеїнтирозин-фосфатаза.

Вважають, що Ang-2 є негативним модулятором активності TIE-2, який індукується гіпоксією та ішемією та призводить до інактивацію TIE-2; діє в якості конкурентного інгібітору Ang-1 і Ang-4 [177]. Пригнічення Ang-1 дестабілізує судинну мережу ока, підвищує чутливість до VEGF і інших запальних цитокінів, які підвищують проникність вітреоретинального бар'єру. З іншого боку Ang-2 в умовах

хронічного запалення, зокрема при проліферативній діабетичній ретинопатії, підвищує проникність ендотелію для запальних цитокінів на межі вітреоретиналу [79, 135]. При порівнянні двох груп пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2 типу: перших – з наявною ДР, других – без проявів ДР, визначено, що концентрація Ang-2 у сироватці крові була значно вищою у перших [129, 145].

Таким чином, у умовах цукрового діабету 2 типу формується патологічне коло за участі Ang-1 і Ang-2 в формуванні вітреального гемофтальму. Окремо слід зазначити, що одним із значущих пускових механізмів активації Ang-2 при ЦД2 виступає підвищений рівень глікованого гемоглобіну [22, 32].

За іншими даними концентрація Ang-2 в два рази перевищувала концентрацію Ang-1 в скловидному тілі при НПДР та діабетичному макулярному набряку [123]. Саме переважання Ang-2 може сприяти індукованому VEGF підвищенню проникності судин та неоангіогенезу [167].

Внаслідок потовщення та розрихлення білків міжклітинного матриксу сполученої тканини та базальної мембрани капілярів відбувається їх гіалінізація, що внаслідок гіпоксії призведе до втрати перицитів, деструкції ендотеліальних клітин, атрофії капілярів [56]. Ці патологічні процеси об'єднано у поняття вазорегресії, яка визначає формування діабетичної ретинопатії, що спочатку розвивається як НПДР, а згодом – ПДР.

Активация рецептора TIE-2 через Ang-1 підтримує стабільність судин, обмежуючи ексудацію і неоваскуляризацію. Ang-2 можна вважати конкурентним антагоністом Ang-1, який порушує нормальні процеси осі Ang1/TIE-2, що негативно впливає на стан судини, та може збільшувати ризик крововиливів в скловидне тіло у хворих на ДР [57]. Виходячи з

викладеного, перспективним є встановлення взаємовідносин Ang-1/Ang-2 при непроліферативній діабетичній ретинопатії та при проліферативній діабетичній ретинопатії для визначення їх ролі у гемофтальмі при вітреоретинальних втручаннях.

### **Резюме до розділу 1**

Таким чином, на підставі проведеного аналізу сучасної літератури з досліджуваної теми можна зробити висновок, що захворюваність на ЦД в світі досягла рівня пандемії неінфекційного характеру, перетнувши позначку в 422 млн. хворих, 90% з яких хворіють на ЦД2. Найбільш соціально-значущим ускладненням ЦД2 є ДР, 90% якої припадає на НПДР, а 10% на ПДР. Широко розповсюдженим ускладненням після вітреоретинальних втручань з приводу ДР є крововилив у скловидне тіло. Гемофтальм значно ускладнює динамічне спостереження за станом очного дна в післяопераційному періоді. Серед усіх патологічних шляхів в розвитку як НПДР, так і ПДР важливе місце належить процесам хоріоїдальної неоваскуляризації у сітківці з появою мікрогеморагій та мікроаневризм. Хронічна гіпоксія, як наслідок діабетичної ангіопатії індукує продукцію специфічних білків: HIF-1 $\alpha$ , VEGF, PDG, TGF- $\beta$ , а також ангіопоетинів – Ang-1 та Ang-2. Порушення їх взаємодії проявляється дизрегуляцією ендотеліального сигнального шляху TIE-2, підвищенням проникності судинної стінки з посиленням васкуло- та ангіогенезу. Ang-1 і Ang-2 секретуються гладком'язовими клітинами судин, що розвиваються, мезенхімою та перицитами і необхідні для формування зрілих кровоносних судин. Ang-1 є позитивним регулятором розвитку, ремоделювання і дозрівання кровоносних судин. Його взаємодія з трансмембранним рецептором тирозинкінази (TIE-2) в структурах ока активує P13K, FAK і секрецію протеаз плазміну і MMP-2,



регулює ангиогенез і стабілізує судини із формуванням гемато-ретинального бар'єру. Ang-2 є негативним модулятором активності TIE-2. Він індукується гіпоксією та ішемією, й через інактивацію TIE-2 діє в якості конкурентного інгібітору Ang-1. Пригнічення Ang-1 дестабілізує судинну мережу ока, підвищує чутливість до VEGF і запальних цитокінів, що підвищують проникність вітреоретиналу. Таким чином, складаються умови для формування патологічного кола за участі Ang-1 і Ang-2 у формуванні вітреального гемофтальму.

## РОЗДІЛ 2

### ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика хворих та дизайн дослідження

Обстеження пацієнтів здійснено у медичному центрі «ОСНІ Clinic» (товариство з обмеженою відповідальністю «Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК», м. Київ) і медичному офтальмологічному центрі «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів), які є клінічними базами кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Всі дослідження виконано у суворій відповідності до положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.). Пацієнти, яких було залучено до наукових досліджень, надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Згода на проведення наукових досліджень була видана комісією з біоетики НМАПО імені П. Л. Шупика. В наявності висновки комісії з біоетики на початку та в кінці дослідження.

У дослідженні взяли участь 118 пацієнтів (118 очей) з ЦД2 та ДР, які у залежності від тяжкості ДР були розподілені на три групи: 1-а – з початковою непроліферативною ДР (НПДР; 28 очей), 2-а – з помірною або тяжкою НПДР (49 очей) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 41 око).

#### *Критерії включення:*

- пацієнти з початковою, помірною та важкою НПДР, із зниженням центрального зору, змінами якістю зору та вираженою деструкцією скловидного тіла;

- пацієнти з помірною та важкою НПДР, із прогресуючим зниженням центрального зору, змінами якістю зору (метаморфопсії), з наявністю відносних (абсолютних) центральних скотом у зв'язку з резистентним ДМН та ДМП до лазерного лікування та анти-VEGF терапії (5 ін'єкцій афлібірцепту) та ЦД2;

- пацієнти з помірною та важкою НПДР з наявністю taut posterior hyaloid, ДМП та ДМН та ЦД2;

- пацієнти з помірною та важкою НПДР, ДМП з формуванням епімакулярної мембрани та змінами ВММ та ЦД2;

- пацієнти з помірною та важкою НПДР, ДМП з наявністю тангенціальних або осьових тракцій сітківки (вітреомакулярний синдром) та ЦД2;

- пацієнти з початковою, помірною та важкою НПДР, ДМП та змінами скловидного тіла (деструкція, наслідок крововиливів) та ЦД2;

- пацієнти з частковим гемофтальмом, ДМП при ПДР, резистентного до консервативного лікування та ЦД2;

- пацієнти з центральними преретинальними та субгіалоїдальними крововиливами, стійкими до консервативного та лазерного лікування та ЦД2;

- пацієнти з ПДР, ДМП, ДМН з наявністю неоваскуляризації, фіброваскулярних мембран сітківки та ризиком тракційного відшарування сітківки макулярної ділянки та ЦД2;

- пацієнти з ПДР, ДМП, ДМН з наявністю фіброваскулярних мембран сітківки у задньому полюсі ока та ризиком тракційного відшарування сітківки та ЦД2;

*Критерії виключення:*

- пацієнти з ішемічною ДМП при ДР різного ступеня та ЦД2;

- пацієнти з ПДР, неоваскулярною глаукомою та ЦД2;

- пацієнти з ПДР, гліозними змінами макули та ЦД2;

- пацієнти з ПДР, фовеолярним інтратретинальним гліозом та ЦД2;
- пацієнти з ПДР та застарілим тракційним відшаруванням сітківки та ЦД2;
- пацієнти з ПДР з важкими змінами переднього та заднього відрізка ока, лікування яких безперспективне, та ЦД2;
- пацієнти, хворі на цукровий діабет 1 типу;
- пацієнти молодші 39 років та старші 85-ти;
- пацієнти, які в анамнезі мали перенесену раніше травму ока;
- пацієнти, які в анамнезі мали оперативні втручання на очному яблуку та орбіті ока;
- пацієнти, які раніше перенесли тромбоз центральної вени сітківки чи її гілок;
- пацієнти, які раніше перенесли гострі чи хронічні запальні захворювання ока;
- пацієнти, які раніше перенесли центральну серозну хоріопатію;
- пацієнти з афакією чи артіфакією;
- пацієнти з первинною глаукомою;
- пацієнти з вторинною глаукомою;
- пацієнти з хронічними інфекційними хворобами та інтоксикаціями різного ґенезу;
- пацієнти, які страждають на онкологічні захворювання;
- пацієнти, які страждають на хронічні захворювання вуха, горла та носа;
- пацієнти, які страждають на хронічні захворювання зубо-щелепної області;
- пацієнти із захворюваннями крові (анеміями, лейкозами, геморагічними діатезами тощо);
- пацієнти з гострими та хронічними захворюваннями нирок;
- пацієнти, які страждають на алкоголізм;

- пацієнти, які страждають на наркоманію;
- пацієнти, які в анамнезі зазнали впливу радіаційного випромінювання;
- пацієнти, які під час роботи зазнають впливу високих температур;
- вагітні.

Вік пацієнтів склав від 44 до 84 років, чоловіків було 52 (44,1%), жінок – 66 (55,9%).

Тривалість ЦД2 загалом склала від 4 до 45 років: в 1-й групі – від 4 до 21 року, медіанне значення 10 років, міжквартильний інтервал (5,5 років – 14,5 років); в 2-й – від 4 до 45 років, медіанне значення 15 років, міжквартильний інтервал (10 років – 20 років); у 3-й – від 10 до 35 років, медіанне значення 20 років, міжквартильний інтервал (15 років – 20,25 років).

Легкій перебіг ЦД2 не був виявлений в жодного пацієнта, середня ступінь тяжкості з такими ускладненнями, як полінейропатія та нефропатія 1 ступеню – у 73 (61,9%) і тяжкій перебіг ЦД2 з наявністю нефро- та нейропатії 2-3 ступеню та макроангіопатії – у 45 (38,1%).

Внутрішньоочний тиск знаходився у межах норми та становив від 16 до 25 мм рт. ст. (в середньому –  $19,5 \pm 1,25$  мм рт. ст.).

До оперативного втручання гемофтальм був визначений на 7 очах (5,9%) пацієнтів 3-ї групи (з ПДР). Тривалість гемофтальму до операції становила від 1 до 3 місяців.

Пацієнти пройшли стандартні лабораторні обстеження з визначенням рівнів в крові глюкози та глікованого гемоглобіну (HbA1c), консультацію ендокринолога з визначенням ступенів компенсації ЦД2 за рівнем глікемії і глікованого гемоглобіну та тяжкості ЦД2 відповідно до клінічних протоколів [8]. Ступінь компенсації ЦД2 за рівнем HbA1c оцінювали за трибальною шкалою: 1 – повна компенсація (вміст HbA1c до 7%), 2 – задовільна компенсація (вміст HbA1c від 7% до 8%) і 3 –

декомпенсація (вміст HbA1c більше 8%).

Показами для проведення оперативного втручання у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп були прогресуюче зниження гостроти зору, зміни поля зору в центральних і парацентральных відділах, зміни якості зору на фоні НПДР з рефрактерним макулярним набряком або вітреомакулярним синдромом та наявністю тангенціальних тракцій, які з'явилися внаслідок неповного відшарування задньої гіалоїдної мембрани, наявність діабетичної макулопатії з формуванням епімакулярної мембрани.

Показами для проведення оперативного втручання у пацієнтів 3-ї групи спостереження були наявність прогресуючої ПДР з рефрактерним макулярним набряком, наявністю фіброваскулярних мембран, тангенціальних та осевих тракцій сітківки с загрозою її тракційного відшарування, або наявністю тракційного відшарування сітківки, а також наявність гемофтальму, преретинальних та субгіалоїдальних крововиливів.

## **2.2. Методи офтальмологічного обстеження пацієнтів**

*Дослідження центрального зору:*

- візометрія (таблиця Сівцева, SZP 350 проектор тестових знаків Zeiss).

*Дослідження периферичного зору:*

- статична периметрія Humphrey (HFA II-I, HFA II-750 і аналізатор поля зору Zeiss).

*Дослідження рефракції:*

- рефрактометрія (RK 600 Reichart авторефкератометр, ACCUREF-9001 Japan).

*Дослідження внутрішньоочного тиску:*

- тонометрія (TOPCON CT-80, AT 155 автоматичний безконтактний тонометр Reichart).

*Дослідження структур кута передньої камери ока:*

- гоніоскопія за допомогою контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана (Volk USA).

*Дослідження структур ока та оптичних середовищ:*

- біомікроскопія (SL 120, SL 130 Zeiss).

*Дослідження очного дна (сітківки, зорового нерва та судинної оболонки):*

- біомікроскопія з використанням асферичної лінзи Volk Super / Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана (Volk USA).

- спектральнодоменна оптична когерентна томографія (OCT) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (протокол Retina3D, RetinaRaster).

- дослідження очного дна на фундус-камері з фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої EDTRS системи клінічних ознак AirlieHouse на приладі TOPCON TRS-NW7SF.

*Дослідження судин сітківки:*

- спектральнодоменна оптична когерентна томографія (OCT) в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio);

- флуоресцентна ангіографія (ФАГ) на приладі TOPCON TRS-NW7SF за показами (у разі підозри на початкову ретиновітреальну проліферацію чи неоваскуляризацію, яку не було виявлено офтальмоскопічно і на фотографіях очного дна, а також у разі невідповідності зорових функцій офтальмоскопічним змінам у макулярній області або даними OCT).

*Сонографія ока:*

- ультразвукове дослідження (E-Z Scan AB 5500 Sonomed).

Рівень важкості ДР встановлювали відповідно до «Міжнародної клінічної шкали тяжкості діабетичної ретинопатії», а рівень важкості ДМП – відповідно до «Міжнародної клінічної шкали тяжкості діабетичної макулопатії» Американської академії офтальмології (2002 р.) [53, 152].

### **2.3. Методи оперативного лікування**

Пацієнтам 1-ї групи виконували трипортову закриту субтотальну вітректомію 25+ на мікрохірургічної комбінованої системі STELLARIS ELETE (QUANTEL MEDICAL). Виконували порти троакарами 25 Ga у верхньоназальному, верхньотемпоральному та нижньотемпоральному квадрантах. У нижньотемпоральний порт встановлювали ірригаційну канюлю з подачею збалансованого розчину BSS plus. Виконували вітректомію центральних та периферичних шарів склоподібного тіла з попереднім введенням тріамціналона ацетоніду для чіткішої візуалізації структур скловидного тіла. За допомогою екструзійної лінії проводили заднє відшарування склоподібного тіла, вітреотомом видаляли задню гіалоїдну мембрану, усували тангенціальні і осеві тракції сітківки. За допомогою склерокомпресії проводили вітректомію крайньої периферії сітківки. За наявності епіретинальних мембран або змін внутрішньої межової мембрани було додатково проведено видалення епіретинальної мембрани та пілінг ВММ у макулярній ділянці діаметром 2,5-3,5 мм із попереднім введенням у вітреальну порожнину барвника MembranBlue для чіткої візуалізації мембрани. Ендолазерним зондом 25 Ga виконували ендолазеркоагуляцію в місцях тракцій чи розривів, або етап ПРЛК. Етап етапом панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК) проводили ендолазером VITRA 2 з ендолазерним зондом 25 Ga. Відповідно до пігментації тканин очного дна підбирали параметри лазерного



випромінювання до отримання коагуляту середньої інтенсивності (2-3 ступеня). Параметри випромінювання підбирали в межах: потужність випромінювання – 100- 200 мВт, тривалість імпульсу – 100-200 мсек, інтервал – 100- 150 мсек. У вітреальну порожнину вводили газо-повітряну суміш 18% C3F8. Видаляли троакари та герметизували порти.

Пацієнтам 2-ї та 3-ї груп спостереження також виконували трипортову ЗСВ 25+ за тією же технологією, при необхідності із пілінгом ВММ та етапом ПРЛК за методикою, описаною вище, а також з видаленням фіброваскулярної тканини, введенням перфторорганічної сполуки, при необхідності - дренажуванням субретинальної рідини, проведенням відмежувальної лазерної коагуляції сітківки та введенням газо-повітряної суміші 18% C3F8. У після операційному періоді при неадекватній тампонаді додатково вводили у вітреальну порожнину газо-повітряну суміш.

До оперативного втручання, а також протягом перших трьох місяців всім пацієнтам проводили загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візіометрію, пневмотонометрію, периметрію, гоніоскопію, кераторефрактометрію.

Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk Super /Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана. Спектрально-доменну оптичну когерентну томографію (ОКТ) проводили на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (протокол Retina3D, RetinaRaster); також використовували ОКТ в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm). Дослідження очного дна проводили на фундус-камері з фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак AirlieHouse.

Контрольну групу пацієнтів склали 31 особа (31 око), в яких не

було цукрового діабету та інших системних і соматичних захворювань. Цим пацієнтам була виконана закрита субтотальна вітректомія з приводу макулодистрофії, фібропластичної форми, епіретинальної мембрани. У цих пацієнтів також в ході оперативного втручання був виконаний забір скловидного тіла та в ньому були досліджені показники системи ангіопоетинів.

#### **2.4. Визначення вмісту ангіопоетинів у скловидному тілі**

У рідині скловидного тіла (СТ), яка була отримана під час оперативного втручання, методом імуноферментного аналізу проводили визначення вмісту ангіопоетинів (Ang-1 та Ang-2; пг/мл) з використанням наборів реактивів «RnD Systems» (Міннеаполіс, Міннесота, США). Розраховували співвідношення вмісту ангіопоетинів (Ang-2/Ang-1).

Згідно до інструкцій фірми-виробника тест-систем для кількісного визначення ангіопоетинів застосовували принцип двосайтового імуноферментного аналізу («сандвіч»-метод).

На внутрішній поверхні лунки планшета іммобілізовані специфічні антитіла. На першому етапі в лунку додають досліджуваний зразок і, за наявності в ньому антигена, який визначаємо, останній зв'язується з іммобілізованими антитілами, утворюючи імунні комплекси. В результаті інкубації весь антиген сорбується антитілами, і кількість імунних комплексів виявляється рівною початковому вмісту антигена в розчині.

На другому етапі відбувається зв'язування імунних комплексів з імуноферментним кон'югатом, молекула якого містить антитіло, специфічне до означеного антигена. Отже, молекулу антигена фіксують з обох боків: з одного – антитілом, іммобілізованим на лунках планшета, а з іншого – антитілом, що входить до складу кон'югату («сандвіч»). Кількість отриманих «сандвічів» строго пропорційна початковій кількості антигена в

невідомому зразку.

На третьому етапі проводять кольорову реакцію, додаючи реакційну суміш хромогену і його субстрату. Інтенсивність забарвлення розчину в лунці, а отже, величина оптичної щільності, прямо пропорційна початковій концентрації антигена в невідомому зразку. Паралельно за тим самим протоколом визначають оптичну щільність у лунках зі стандартами, які являють собою зразки з відомою зростаючою концентрацією антигена, який визначають.

За оптичною щільністю стандартів у лінійних координатах будують стандартну криву і, екстраполюючи оптичну щільність невідомих проб, визначають у них концентрацію антигена.

Інтенсивність забарвлення продуктів імуноферментних реакцій кількісно вимірювали на планшетному рідері «Multiscan EX» Thermo Electron Corp. (Фінляндія) при довжині хвилі 450 нм.

## **2.5. Методи статистичних та математичних досліджень. Розробка математичних моделей**

Для статистичних досліджень використано програми MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). Після проведення тестів Колмогорова-Смірнова, Андерсона-Дарлінга і  $\chi$ -квадрат був встановлений відмінний від нормального характер розподілу більшості варіаційних рядків. Відповідно, для описової статистики кількісних даних використовували медіану (Me) та міжквартильний інтервал ( $Q_I - Q_{III}$ ). Для оцінки віку розраховували середню ( $\bar{X}$ ) та її середньоквадратичне відхилення (SD). Для порівняння змінних використовували критерії Стьюдента, Манна-Уїтні, точний Фішера та  $\kappa^2$ -квадрат Пірсона. У всіх випадках статистичного оцінювання значення  $p < 0,05$  вважали вірогідними.

Для аналізу зв'язку між кількісними ознаками використані методи

кореляційного аналізу, розраховували показник рангової кореляції Спірмена.

Математичне моделювання проводилося в пакеті EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [73].

Для виявлення факторних ознак, пов'язаних з ризиком виникнення гемофтальму, використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Адекватність логістичних моделей оцінювали за площею під ROC-кривою моделі (AUC – Area under the ROC curve), розраховували 95% вірогідний інтервал показника (95% VI). Модель вважали адекватною при статистично значимій відмінності величини AUC від 0,5.

Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% VI. При проведенні статистичного аналізу використані критерії з двосторонньої критичною областю, критичний рівень значимості прийнятий рівним 0,05.

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ГЕМОФТАЛЬМУ ПІСЛЯ ВІТРЕОРЕТИНАЛЬНИХ ВТРУЧАНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

За результатами спостереження протягом трьох місяців після операції було встановлено, що у 33,1% пацієнтів розвинувся післяопераційний гемофтальм (табл. 3.1). Частота гемофтальму по групам збільшувалася, і максимальною була у пацієнтів 3-ї групи, які мали ПДР (39,0%). Необхідно зазначити, що відмінності у групах статистичної значущості не мали ( $p=0,593$ ).

*Таблиця 3.1*

#### Розподіл пацієнтів по групам спостереження та частоті гемофтальму

| Група  | Всього пацієнтів | у тому числі з гемофтальмом | % від кількості пацієнтів у групі |
|--|------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 1-а  | 28 (23,7%)       | 8                           | 28,6                              |
| 2-а  | 49 (41,5%)       | 15                          | 30,6                              |
| 3-я  | 41 (34,7%)       | 16                          | 39,0                              |
| Всього   | 118              | 39                          | 33,1                              |
| Рівень значимості відмінності між групами, $p$ |                  | 0,593                       |                                   |

Примітка: при порівнянні використано  $\chi^2$  – критерій ксі-квадрат.

У 7 пацієнтів 3-ї групи гемофтальм мав місце до оперативного втручання. Після нього у 5 з цих пацієнтів (71,4%) було відзначено рецидив гемофтальму протягом терміну спостереження.

Розподіл за статтю (табл. 3.2) не показав значущих різниць за частотою виникнення гемофтальму у всіх пацієнтів ( $p=0,844$ ), ані при стратифікації за стадіями ДР ( $p>0,4$ ).

Таблиця 3.2

## Розподіл пацієнтів 1, 2 та 3 групи спостереження за статтю

| Стать | Разом       | у тому числі з гемофтальмом | Групи       |            |             |            |             |             |
|-------|-------------|-----------------------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|
|       |             |                             | 1-а         |            | 2-а         |            | 3-я         |             |
|       |             |                             | Всього      | у т.ч. Г   | Всього      | у т.ч. Г   | Всього      | у т.ч. Г    |
| Чол.  | 52<br>44,1% | 18<br>34,6%                 | 13<br>46,4% | 5<br>38,5% | 23<br>46,9% | 7<br>30,4% | 16<br>39,0% | 6<br>37,5%  |
| Жін.  | 66<br>55,9% | 21<br>31,8%                 | 15<br>53,6% | 3<br>20,0% | 26<br>53,1% | 8<br>30,8% | 25<br>61,0% | 10<br>40,0% |
| p     | -           | 0,844                       | -           | 0,410      | -           | >0,999     | -           | >0,999      |

Примітки:

1. Г – гемофтальм;

2. При порівнянні використано точний критерій Фішера.

Як свідчили дані табл. 3.3, за віком пацієнти різної статі суттєво не відрізнялися ( $p=0,402$ ). Однак, при порівнянні віку пацієнтів у залежності від розвитку гемофтальму виявилася певна особливість. Пацієнти, в яких розвивався гемофтальм були старшими за пацієнтів без такого на 9,3 років ( $p<0,001$ ), що однаковою мірою стосувалося як чоловіків, так і жінок.

Таблиця 3.3

Розподіл пацієнтів 1, 2 та 3 групи спостереження за віком в залежності від статі (роки,  $\bar{X} \pm SD$ )

| Стать                  | Вік у загальній групі пацієнтів | Вік серед пацієнтів без гемофтальму | Вік серед пацієнтів з гемофтальмом | $p_{\text{гемофтальм}}$ |
|------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Чол.                   | 64,0±9,6                        | 60,9±9,7                            | 70,0±6,0                           | <0,001                  |
| Жін.                   | 63,6±8,4                        | 60,6±7,9                            | 70,0±5,4                           | <0,001                  |
| $p_{\text{чол.-жін.}}$ | 0,804                           | 0,907                               | >0,999                             | -                       |
| Разом                  | 63,8±8,9                        | 60,7±8,6                            | 70,0±5,6                           | <0,001                  |

Примітка:

1.  $p_{\text{гемофтальм}}$  – порівняння за критерієм Стюдента за наявністю гемофтальму;

2.  $p_{\text{чол.-жін.}}$  – порівняння за критерієм Стюдента чоловіків та жінок.

Тривалість ЦД2 у пацієнтів (табл. 3.4) різної статі статистично значимо не відрізнялася, з медіаною 15,0 років ( $p=0,195$ ). При цьому у жінок, які не мали післяопераційного гемофтальму, тривалість ЦД2 була на 5,0 років довшою, ніж у тих жінок, які гемофтальму не мали, але ця тенденція статистичної значущості не набігала ( $p=0,118$ ). Різниця тривалості ЦД2 між чоловіками і жінками, які мали гемофтальм склала 1 рік, що статистичної значущості не мало ( $p=0,932$ ).

Таблиця 3.4

**Розподіл пацієнтів з гемофтальмом в залежності від тривалості ЦД2 (роки) та статі, Me (Q<sub>I</sub> – Q<sub>III</sub>)**

| Стать                  | ТД у загальній групі пацієнтів | ТД у пацієнтів без гемофтальму | ТД у пацієнтів з гемофтальмом | $P_{\text{гемофтальм}}$ |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Чол.                   | 15,0 (10 – 20)                 | 10,5 (5 – 20)                  | 17,5 (15 – 20)                | 0,026                   |
| Жін.                   | 15,0 (12 – 20)                 | 15,0 (10 – 20)                 | 16,0 (15 – 21)                | 0,118                   |
| $P_{\text{чол.-жін.}}$ | 0,195                          | 0,118                          | 0,932                         | -                       |
| Разом                  | 15,0 (10 – 20)                 | 14,0 (8,25 – 20)               | 17,0 (15 – 20)                | 0,007                   |

Примітки:

1. ТД – тривалість ЦД2;
2.  $p_{\text{гемофтальм}}$  – порівняння за критерієм Манна-Уїтні за наявністю гемофтальму;
3.  $p_{\text{чол.-жін.}}$  – порівняння за критерієм Манна-Уїтні чоловіків та жінок.

Але при розподілі за наявністю гемофтальму, було встановлено, що, в цілому, пацієнти з гемофтальмом мали більший стаж ЦД2: на три роки (14,0 років у пацієнтів без гемофтальму і 17,0 років у пацієнтів з гемофтальмом;  $p=0,007$ ).

При стратифікації за статтю ця тенденція була підтверджена для чоловіків (рис. 3.1): чоловіки з гемофтальмом мали довший стаж ЦД2 ніж без гемофтальму (на сім років;  $p=0,026$ ). Для жінок ця різниця склала 1,0 рік, що не мало статистичної значущості ( $p=0,118$ ).

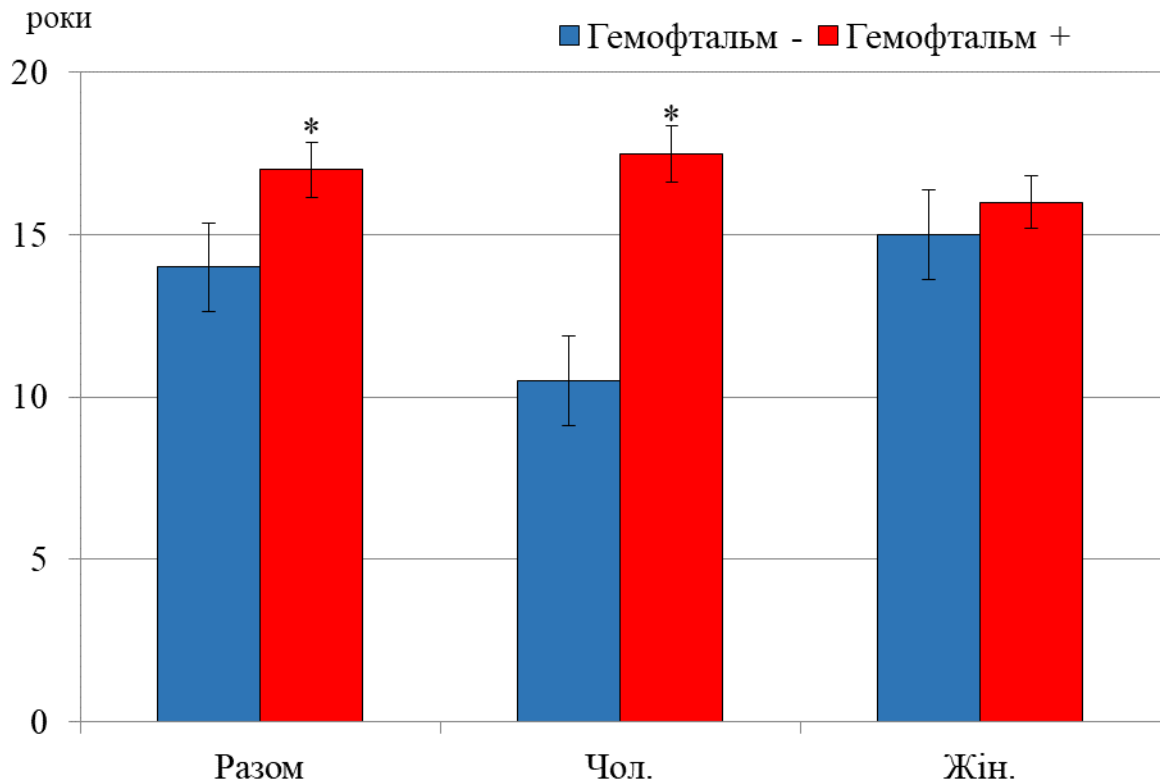


Рис. 3.1. Різниця тривалості ЦД2 (років) у чоловіків, жінок та разом у залежності від наявності гемофтальму;

\* – 0,05 при порівнянні за критерієм Манна-Уїтні.

Порівняння частоти розвитку гемофтальму у залежності від початкової стадії ДР було проведено за підрахунком балів ETDRS [53]. У пацієнтів 1-й групи бал за шкалою ETDRS до оперативного втручання склав: медіанне значення 20 балів, міжквартильний інтервал (19 балів – 20 балів); у 2-й групі – медіанне значення 55 балів, міжквартильний інтервал (49 балів – 65 балів) і у 3-й групі – медіанне значення 66 балів, міжквартильний інтервал (61 бал – 75 балів).

Як витікає з табл. 3.5, за наявністю гемофтальму пацієнти 1-ї і 2-ї груп по балам шкали ETDRS не відрізнялися ( $p > 0,1$ ), тоді як у 3-й групі медіана балу шкали ETDRS при розвитку гемофтальму була вищою, ніж без такого (на 12 балів;  $p < 0,001$ ).



Таблиця 3.5

**Бали шкали ETDRS по групам пацієнтів за наявності гемофтальму  
(бали), Me (Q<sub>I</sub> – Q<sub>III</sub>)**

| Група | Бал шкали ETDRS у пацієнтів без гемофтальму | Бал шкали ETDRS у пацієнтів з гемофтальмом | p      |
|-------|---|--|--------|
| 1-а   | 20 (19 – 20)                                | 20 (20 – 20)                               | 0,122  |
| 2-а   | 55 (49 – 65)                                | 53 (48,25 – 67,25)                         | 0,793  |
| 3-я   | 65 (61 – 66)                                | 77 (75 – 79,5)                             | <0,001 |

Примітка: p – порівняння за критерієм Манна-Уїтні за наявністю гемофтальму.

За рівнем глікемії до оперативного втручання пацієнти з гемофтальмом та без такого не відрізнялися (табл. 3.6). Вміст у крові глюкози складав 8,3 ммоль/л (6,5-9,66 ммоль/л) у пацієнтів без гемофтальму та 8,0 ммоль/л (6,5-9,66 ммоль/л) у пацієнтів з гемофтальмом. Приблизно така ж сама різниця була виявлена і при розподілі пацієнтів по групам.

Таблиця 3.6

**Вміст глюкози та глікованого гемоглобіну по групам пацієнтів за  
наявністю гемофтальму, Me (Q<sub>I</sub> – Q<sub>III</sub>)**

| Група | Глюкоза, ммоль/л |                  | HbA1c, %        |                   |
|-------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
|       | без гемофтальму  | з гемофтальмом   | без гемофтальму | з гемофтальмом    |
| 1-а   | 7,5 (6,6–8,5)    | 6,5 (6,4–7,7)    | 5,0 (4,55–6,5)  | 4,75 (4,5–5,7)    |
| 2-а   | 8,8 (7,8–12,2)   | 9,2 (8,0–12,0)   | 9,95 (7,0–11,5) | 12,6 (12,0–14,2)* |
| 3-я   | 8,08 (5,88–9,5)  | 8,6 (7,45–10,85) | 7,6 (6,55–8,68) | 11,1 (10,4–12,5)* |
| Разом | 8,3 (6,5–9,66)   | 8,0 (7,22–11,28) | 7,1 (6,4–10,15) | 11,4 (9,68–12,6)* |

Примітка: \* – p<0,001 за критерієм Манна-Уїтні при порівнянні з даними пацієнтів без гемофтальму.

Натомість, вміст у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) у пацієнтів з гемофтальмом суттєво перевищував такий у пацієнтів за його відсутності (на 4,3%;  $p < 0,001$ ), що при стратифікацією за стадіями ДР було статистично підтверджено для 2-ї (на 2,65%) та 3-ї (на 3,5%) стадій (рис. 3.2).

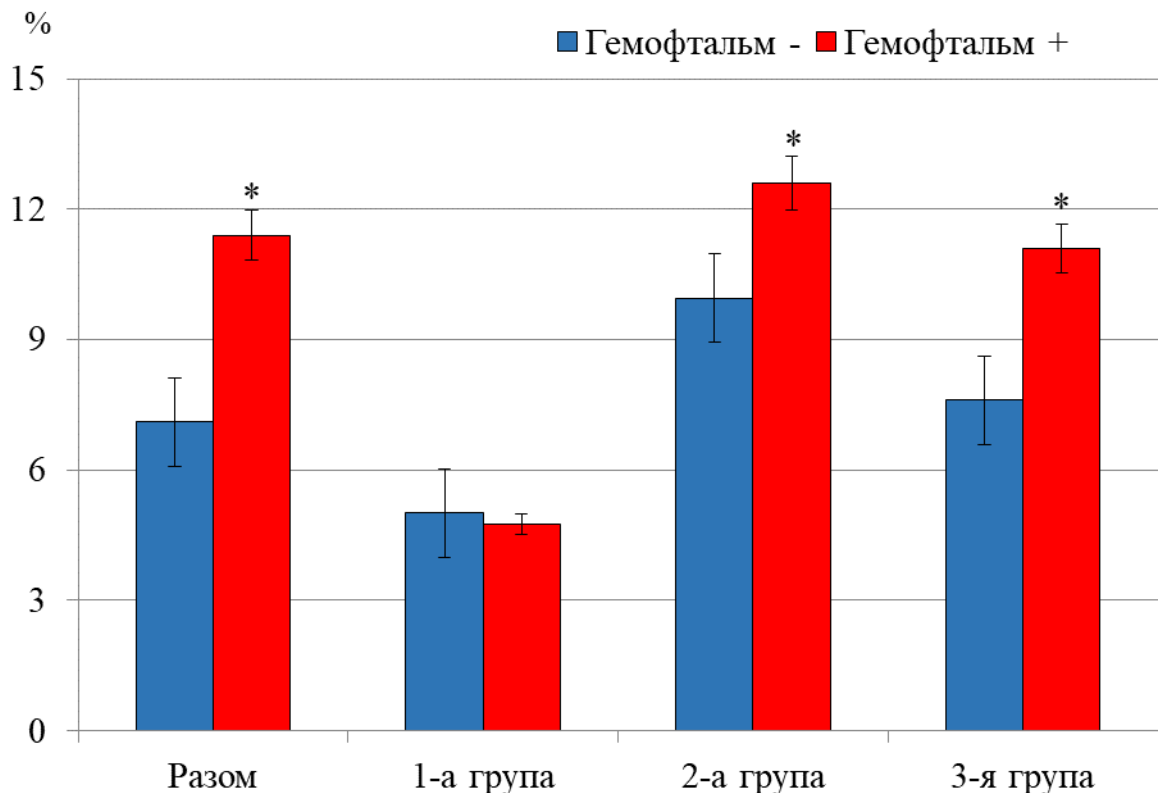


Рис. 3.2. Різниця за вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c; %) у групах пацієнтів та разом у залежності від наявності гемофтальму;

\* – 0,05 при порівнянні за критерієм Манна-Уїтні

МГЗК, яка була визначена до оперативного втручання, суттєво знижувалася по групах, тобто – відповідно до тяжкості ДР (табл. 3.7) з 0,25-0,20 у 1-й групі до 0,01 у 3-й групі.

МГЗК у пацієнтів як в цілому, так і по групах за наявності/відсутності гемофтальму статистично значуще не відрізнялася і

по групам демонструвала майже тотожні результати ( $p > 0,4$ ).

Таблиця 3.7

**МГЗК по групам пацієнтів за наявності гемофтальму (бали),**

**Me (Q<sub>I</sub> – Q<sub>III</sub>)**

| Група | МГЗК у пацієнтів без гемофтальму | МГЗК у пацієнтів з гемофтальмом | p     |
|-------|----------------------------------|---------------------------------|-------|
| 1-а   | 0,25 (0,025–0,40)                | 0,20 (0,10–0,25)                | 0,898 |
| 2-а   | 0,075 (0,01–0,10)                | 0,06 (0,028–0,088)              | 0,457 |
| 3-я   | 0,01 (0–0,08)                    | 0,01 (0–0,045)                  | 0,802 |
| Разом | 0,07 (0 – 0,20)                  | 0,05 (0,01–0,10)                | 0,735 |

Примітка: p – порівняння за критерієм Манна-Уїтні за наявністю гемофтальму.

**Резюме до розділу 3**

В результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що впродовж трьох місяців після закритої субтотальної вітректомії у 33,1% пацієнтів розвинувся післяопераційний гемофтальм, що частіше відбувалося при ПДР (39,0%). У 71,4% випадків наявність доопераційного гемофтальму при ПДР супроводжувалася розвитком й післяопераційного гемофтальму. Стать не впливала на частоту розвитку післяопераційного гемофтальму ( $p=0,844$ ). При різних стадіях ДР його розвиток мав однакову частоту за статтю (від 30,4% до 38,5% у чоловіків та від 20,0% до 40,0% у жінок). Пацієнти, в яких розвивався післяопераційний гемофтальм були старшими за пацієнтів без такого на 9,3 років ( $p < 0,001$ ), що однаковою мірою стосувалося як чоловіків, так і жінок. Пацієнти з післяопераційним гемофтальмом мали більший стаж ЦД2, ніж без нього (на три роки;  $p=0,007$ ), що при стратифікації за статтю було підтверджено для чоловіків:

чоловіки з гемофтальмом мали довший стаж ЦД2 ніж без гемофтальму (на сім років;  $p=0,026$ ). Підвищення вмісту у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) та балу за школою ETDRS є факторами ризику для розвитку післяопераційного гемофтальму у пацієнтів з ПДР: вміст у крові HbA1c у пацієнтів з гемофтальмом суттєво перевищував такий у пацієнтів з його відсутністю ( $p<0,001$ ), а медіана балу шкали ETDRS при розвитку гемофтальму була на 12 балів вище, ніж без такого.

**Даний розділ висвітлено в матеріалах наступних публікацій:**

1. Литвиненко СС. Гемофтальм після оперативного лікування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Архів офтальмології України. 2021;9(3):14-20 [6]

2. Риков СО, Литвиненко СС. Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022;10(1):25-30 [11]

## РОЗДІЛ 4

**ВМІСТ У СКЛОВИДНОМУ ТІЛІ АНГІОПОЕТИНІВ ПРИ  
ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ  
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

Вміст у СТ ангіопоетинів у пацієнтів з ДР та ЦД2 був багаторазово (у 4,1-16,9 рази) збільшеним у порівнянні з контролем (табл. 4.1).

*Таблиця 4.1*

**Вміст ангіопоетинів у СТ та відношення Ang-2/Ang-1 в групі контролю та у пацієнтів 1, 2 та 3 групи спостереження; Ме (Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>)**

| Показник        | Контроль<br>(n=31)                      | Група                                   |  |  | p      |
|-----------------|---|---|--|--|--------|
|                 |   | 1-а<br>(n=28)                           | 2-а<br>(n=49)                            | 3-я<br>(n=41)                          |        |
| Ang-1,<br>пг/мл | 90,0 <sup>1,2,3</sup><br>(51,0-106,5)   | 509,5 <sup>3</sup><br>(302,0-584,0)     | 654,0 <sup>3</sup><br>(499,0-753,8)      | 917,0 <sup>1,2</sup><br>(811,5-1036,0) | <0,001 |
| Ang-2,<br>пг/мл | 262,0 <sup>1,2,3</sup><br>(198,3-309,0) | 1075,5 <sup>2,3</sup><br>(929,5-1184,5) | 2450,0 <sup>1,3</sup><br>(1861,8-2840,3) | 4430 <sup>1,2</sup><br>(3900,0-4828,5) | <0,001 |
| Ang-2/<br>Ang-1 | 3,15 <sup>3</sup><br>(2,51-3,81)        | 2,15 <sup>2,3</sup><br>(1,85-2,78)      | 4,05 <sup>1</sup><br>(3,14-5,19)         | 4,72 <sup>1</sup><br>(4,06-5,76)       | <0,001 |

Примітки:

1. при проведенні порівнянь використано критерій Крускала-Уолліса;

2. постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна:

<sup>1</sup> – відмінність від 1-ї групи статистично значима (p<0,05);

<sup>2</sup> – відмінність від 2-ї групи статистично значима (p<0,05);

<sup>3</sup> – відмінність від 3-ї групи статистично значима (p<0,05).

При цьому була відмічена чітка тенденція до його зростання по групам пацієнтів, тобто – у залежності від стадії ДР (рис. 4.1). Так, якщо у 1-й групі (при початковій НПДР) вміст Ang-1 перевищував контроль у 5,7

рази (рис. 4.1), то у 2-й групі (при помірній або тяжкій НПДР) – у 7,3 рази, а у 3-й групі (при ПДР) – вже у 10,2 рази ( $p < 0,001$ ).

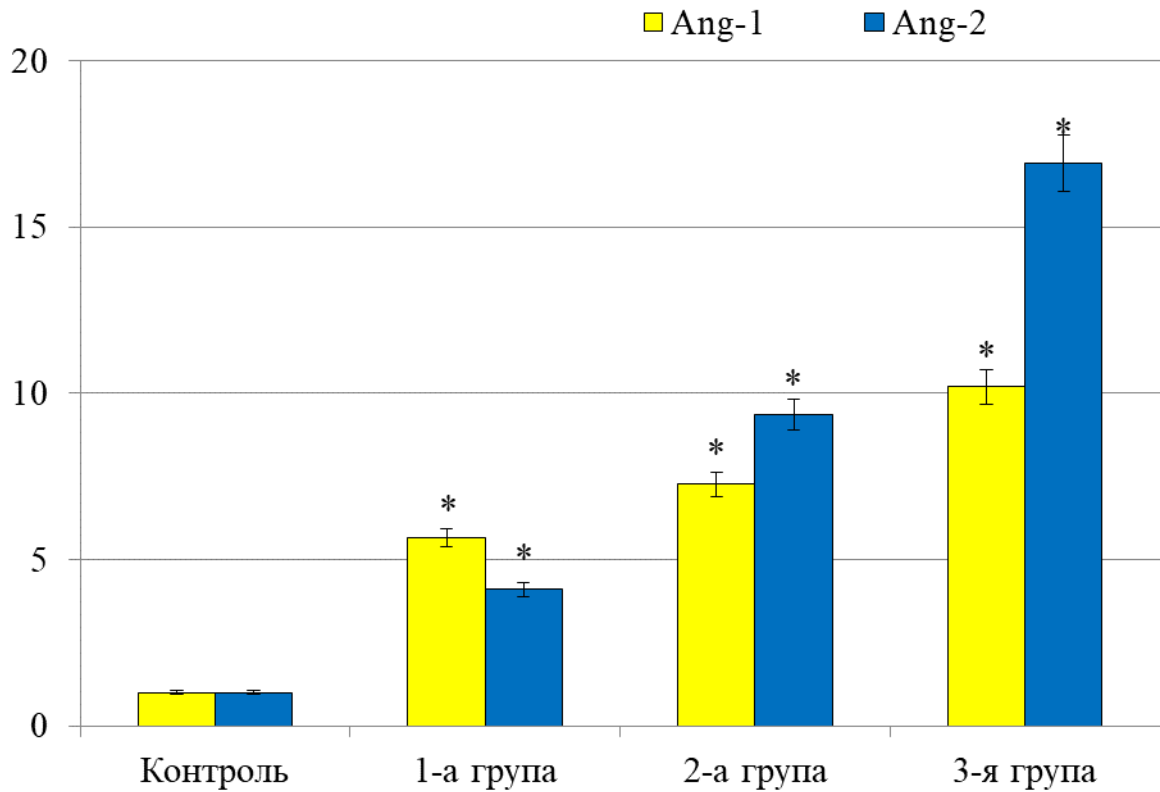


Рис. 4.1. Кратність приросту у порівнянні з контролем (прийнято за 1,0) вмісту у СТ ангіопетинів (Ang-1 і Ang-2) у групах пацієнтів;  
\* – 0,05 при порівнянні з контролем (критерій Данна)

Та ж тенденція була характерна й для вмісту у СТ Ang-2, який при початковій НПДР перевищував контроль у 4,1 рази, при помірній або тяжкій НПДР – у 9,4 рази, а при ПДР – у 16,9 рази ( $p < 0,001$ ).

Необхідно відзначити, що відносний до контролю приріст вмісту у СТ ангіопетинів, був більшим для Ang-2, що віддзеркалилося у збільшенні відношення Ang-2/Ang-1 тільки у 3-й групі у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ).

У 1-й та 2-й групах рівень відношення Ang-2/Ang-1 коливався біля

контрольних даних (був нижчим у 1-й групі та більшим – у 2-й), що, однак, не набувало статистичної значущості.

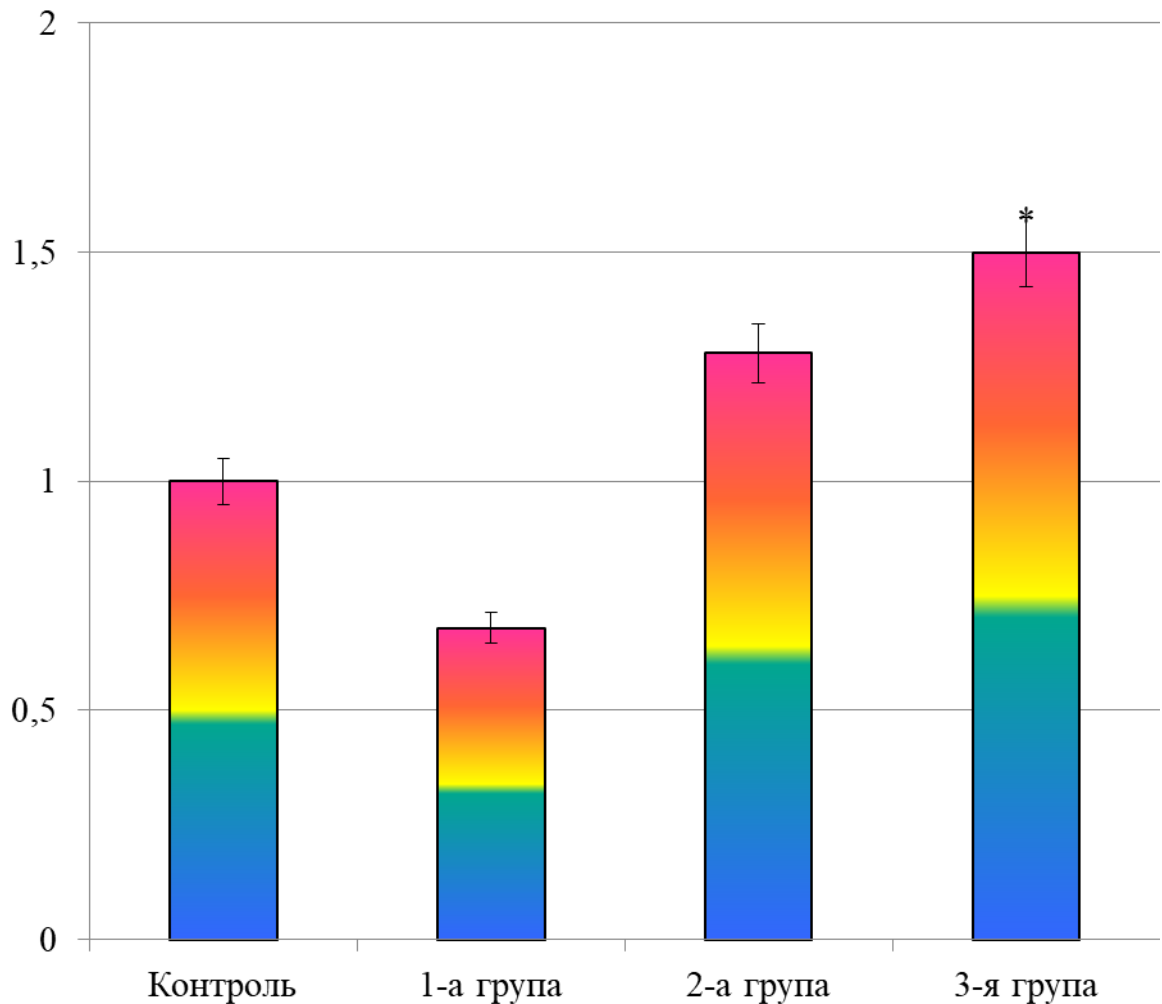


Рис. 4.2. Кратність коливань відношення Ang-2/Ang-1 у порівнянні з контролем (прийнято за 1,0) у групах пацієнтів;

\* – 0,05 при порівнянні з контролем (критерій Данна)

За статтю вміст ангіопетинів суттєво не відрізнявся (табл. 4.2), що також було підтверджено і при порівнянні показників по всім групам хворих ( $p > 0,1$  у всіх випадках).

Таблиця 4.2

**Вміст ангіопетинів у СТ та відношення Ang-2/Ang-1 у пацієнтів з ДР та ЦД2 в залежності від статі; Me (Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>)**

| Показник     | Стать            |                    | p     |
|--------------|------------------|--------------------|-------|
|              | Жінки<br>(n=66)  | Чоловіки<br>(n=52) |       |
| Ang-1, пг/мл | 688 (513-850)    | 656 (506-929)      | 0,884 |
| Ang-2, пг/мл | 2800 (1584-4002) | 2399 (1599-4332)   | 0,645 |
| Ang-2/Ang-1  | 4,29 (3,12-5,14) | 3,63 (2,63-4,87)   | 0,264 |

Примітка. При проведенні порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

У даному дослідженні прийняли участь пацієнти із середнім та тяжким перебігом ЦД2. Виявилося (табл. 4.3), що пацієнти з 3-м ступенем (тяжкий перебіг ЦД2) мали достеменно більший вміст обох ангіопетинів у порівнянні із 2-м ступенем тяжкості ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 4.3

**Вміст ангіопетинів у СТ та відношення Ang-2/Ang-1 в залежності від тяжкості перебігу ЦД2; Me (Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>)**

| Показник     | 2-й ступінь тяжкості<br>ЦД2, n=73 | 3-й ступінь тяжкості<br>ЦД2, n=45 | p      |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Ang-1, пг/мл | 578,0<br>(417,5-693,8)            | 869,0<br>(761,3-1008,8)           | <0,001 |
| Ang-2, пг/мл | 1790,0<br>(1137,8-2697,3)         | 4403,0<br>(3519,0-4704,3)         | <0,001 |
| Ang-2/Ang-1  | 3,313<br>(2,335-4,675)            | 4,649<br>(4,006-5,341)            | <0,001 |

Примітка. При проведенні порівняння використано критерій Манна-Уїтні.



Ця тенденція була більше вираженою для Ang-2 (рис. 4.3).

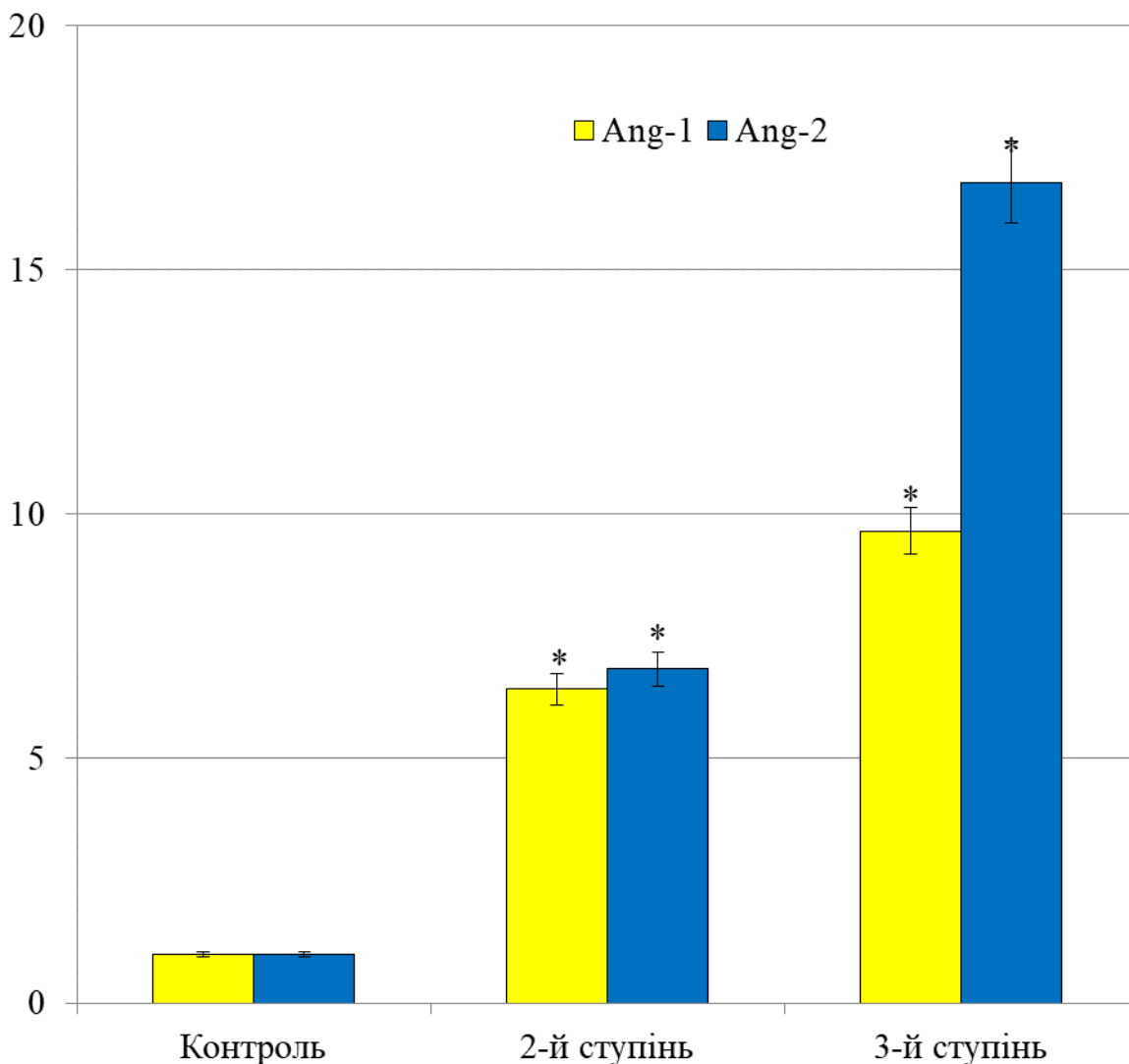


Рис. 4.3. Кратність приросту у порівнянні з контролем (прийнято за 1,0) вмісту у СТ ангіопоетинів (Ang-1 і Ang-2) при різній тяжкості ЦД2; \* – 0,05 при порівнянні з контролем (критерій Данна)

Його вміст у пацієнтів з тяжким перебігом ЦД2 перевищував такий у пацієнтів із середнім перебігом у 2,5 рази ( $p < 0,001$ ). Відповідно, було більшим й відношення Ang-2/Ang-1 (у 1,4 рази;  $p < 0,001$ ; рис. 4.4).

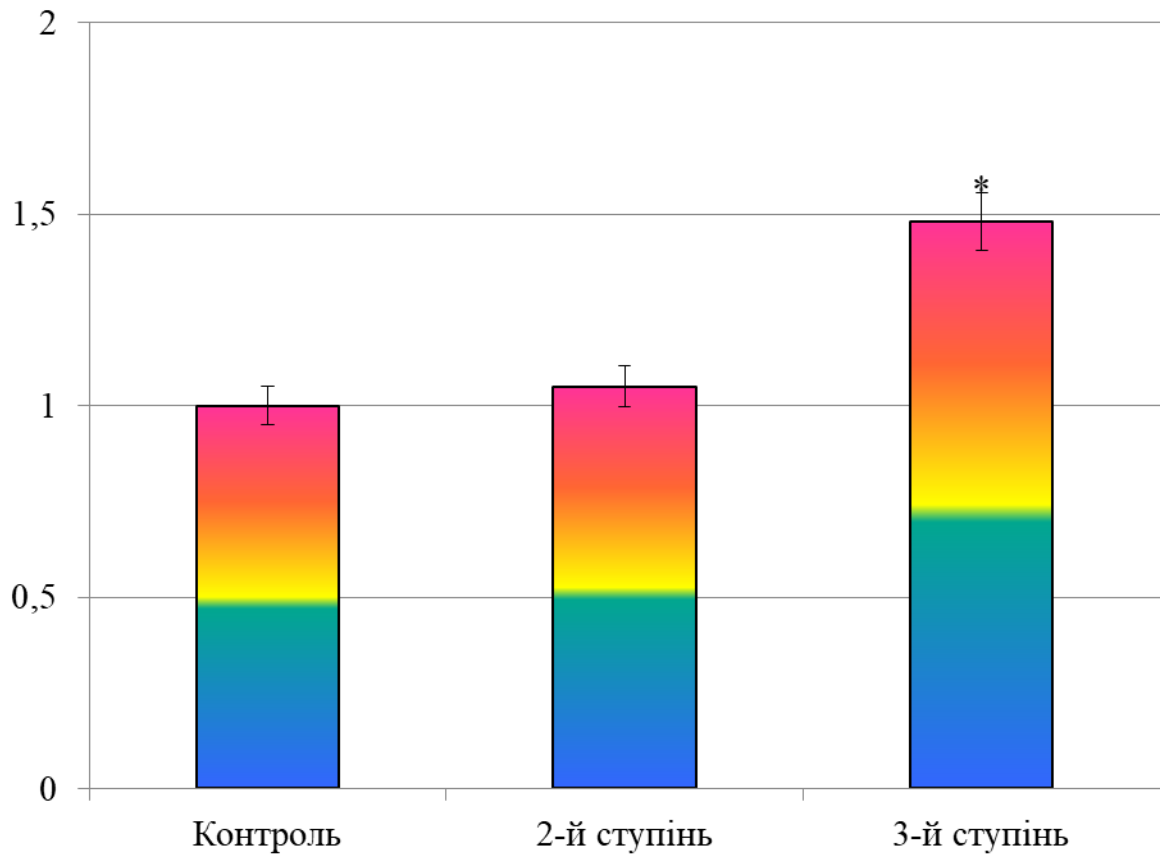


Рис. 4.4. Кратність коливань відношення Ang-2/Ang-1 у порівнянні з контролем (прийнято за 1,0) при різній тяжкості ЦД2;  
\* – 0,05 при порівнянні з контролем (критерій Данна)

У залежності від ступеню компенсації ЦД2 за вмістом глікованого гемоглобіну також спостерігалася чітка тенденція до зростання вмісту обох ангіопетинів (табл. 4.4). Навіть за умов повної компенсації ЦД2, коли вміст глікованого гемоглобіну був у межах норми (<7%), вміст ангіопетинів у багато разів перевищував контрольні значення: для Ang-1 – у 5,1 рази, а Ang-2 – у 4,3 рази ( $p < 0,001$  у обох випадках).

За умов задовільної компенсації ЦД2 вміст ангіопетинів ще збільшувався: для Ang-1 – у 7,5 рази, а для Ang-2 – у 7,2 рази ( $p < 0,001$  у обох випадках).

Таблиця 4.4

**Вміст ангіопетинів у СТ та відношення Ang-2/Ang-1 в залежності від компенсації ЦД2 за вмістом у крові HbA1c; Me (Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>)**

| Показник     | Повна компенсація (HbA1c<7%), n=17    | Задовільна компенсація (HbA1c 7-8%), n=30 | Декомпенсація (HbA1c>8%), n=71           | p      |
|--------------|---------------------------------------|---|--|--------|
| Ang 1, пг/мл | 458,0 <sup>2,3</sup><br>(281,5-581,0) | 672,5 <sup>1,3</sup><br>(507,0-841,0)     | 756,0 <sup>1,2</sup><br>(623,5-953,0)    | <0,001 |
| Ang 2, пг/мл | 1119 <sup>2,3</sup><br>(992,3-1206,8) | 1882,5 <sup>1,3</sup><br>(1045,0-2880,0)  | 3210,0 <sup>1,2</sup><br>(2571,8-4507,5) | <0,001 |
| Ang 2/Ang 1  | 2,46 <sup>2,3</sup><br>(1,89-3,57)    | 3,09 <sup>1</sup><br>(2,141-4,65)         | 4,52 <sup>1</sup><br>(3,70-5,40)         | <0,001 |

Примітки:

1. При проведенні порівняння використано критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна:

<sup>1</sup> – відмінність від групи з повною компенсацією статистично значима (p<0,05);

<sup>2</sup> – відмінність від групи з задовільною компенсацією статистично значима (p<0,05);

<sup>3</sup> – відмінність від групи з декомпенсацією статистично значима (p<0,05).

За умов декомпенсації ЦД2, що визначалося при рівні глікованого гемоглобіну більше 8%, вміст Ang-1 був збільшений у 8,1 рази, тоді як вміст Ang-2 сягав максимального значення та перевищував контрольні значення у 12,3 рази (p<0,001 у обох випадках).

Ці зсуви наочно демонструє рис. 4,5 – суттєве збільшення при ЦД2 обох ангіопетинів з максимальним значення для Ang-2.

Враховуючи наявну динаміку вмісту ангіопетинів, можна було

казати про переважання експресії Ang-2 по мірі погіршення компенсації ЦД2, що віддзеркалювалося у відповідному збільшенні відношення Ang-2/Ang-1 (рис. 4.6).

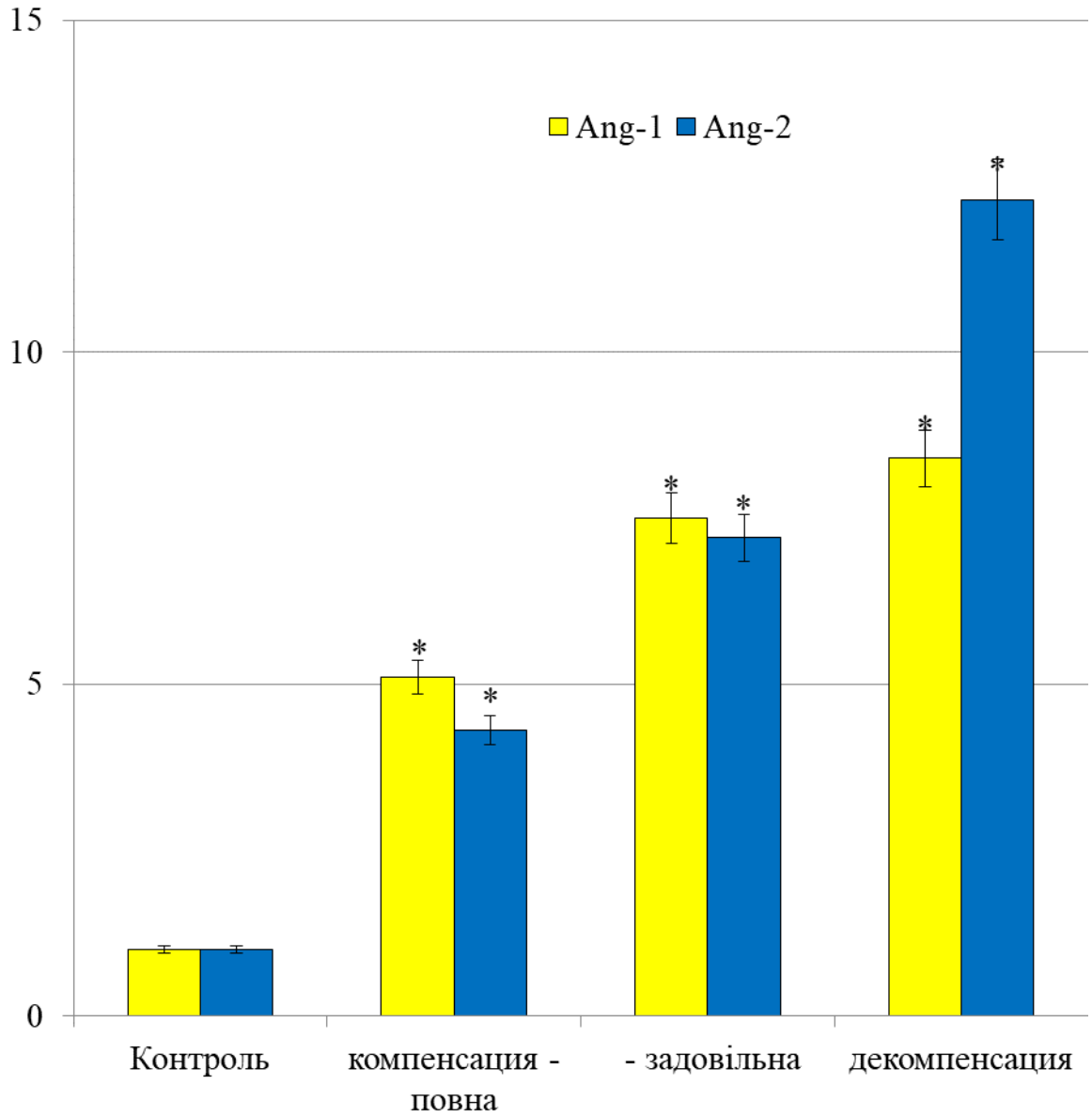


Рис. 4.5. Кратність приросту у порівнянні з контролем (прийнято за 1,0) вмісту у СТ ангіопетинів (Ang-1 і Ang-2) при різній компенсації ЦД2 за вмістом у крові глікованого гемоглобіну;

\* – 0,05 при порівнянні з контролем (критерій Данна)

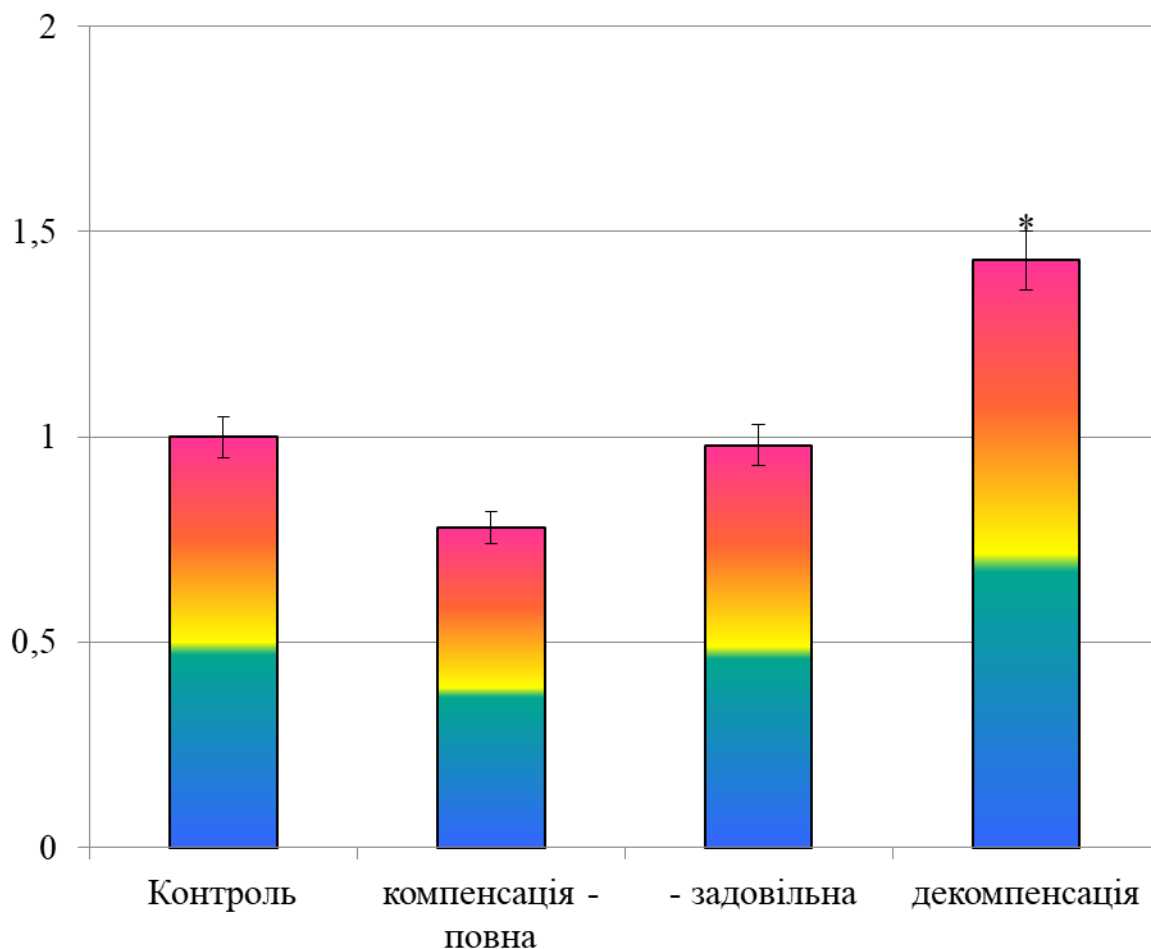


Рис. 4.6. Кратність коливань відношення Ang-2/Ang-1 у порівнянні з контролем (прийнято за 1,0) при різній компенсації ЦД2 за вмістом у крові глікованого гемоглобіну;

\* – 0,05 при порівнянні з контролем (критерій Данна)

Кореляційний аналіз, проведений шляхом розрахунку показника рангової кореляції Спірмена ( $r$ ) за всіма дослідженими показниками та вмістом у СТ ангіопоетинів (табл. 4.5), показав наявність достеменних прямих кореляційних зв'язків з віком, тривалістю ЦД2, балом шкали ETDRS, вмістом у крові HbA1c та їх від'ємний зв'язок з МГЗК ( $p < 0,01$ ). З рівнем глікемії та ЦТС зв'язку виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.5

**Результати кореляційного аналізу вмісту ангіопетинів та відношення  
Ang-2/Ang-1 з дослідженими показниками; r (p)**

| Показник              | Ang-1, пг/мл    | Ang-2, пг/мл    | Ang-2/Ang-1    |
|-----------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Вік, років            | 0,390 (<0,001)  | 0,298 (0,001)   | 0,066 (0,476)  |
| Тривалість ЦД2, років | 0,494 (<0,001)  | 0,507 (<0,001)  | 0,257 (0,005)  |
| ETDRS, балів          | 0,605 (<0,001)  | 0,719 (<0,001)  | 0,458 (<0,001) |
| Глікемія, ммоль/л     | 0,01 (0,914)    | 0,168 (0,069)   | 0,173 (0,061)  |
| МГЗК                  | -0,381 (<0,001) | -0,458 (<0,001) | -0,239 (0,009) |
| ЦТС, мкм              | 0,103 (0,268)   | 0,187 (0,053)   | 0,136 (0,141)  |
| НьА1С, %              | 0,33 (<0,001)   | 0,525 (<0,001)  | 0,407 (<0,001) |

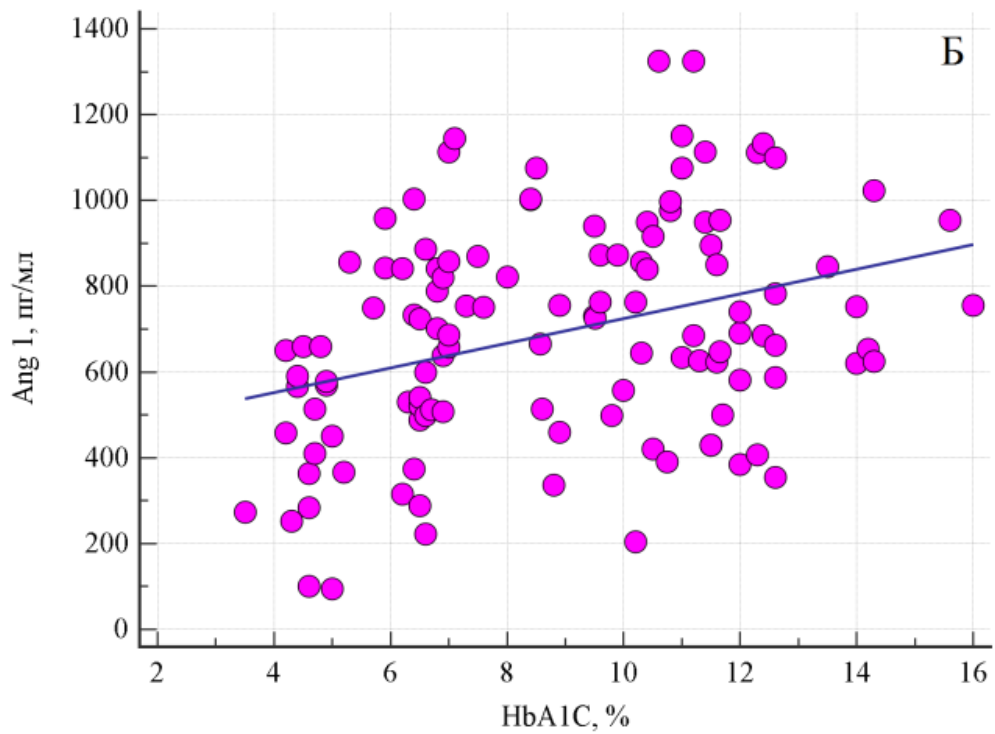
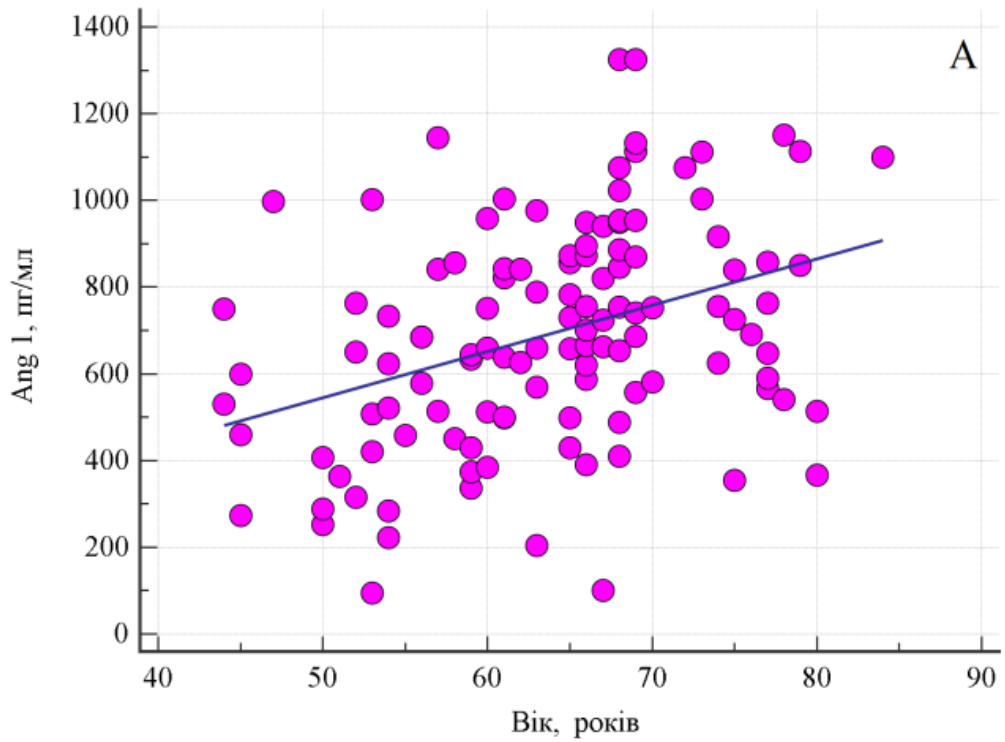
Найменший за силою зв'язок вмісту Ang-1 та Ang-2 мав з віком пацієнтів ( $r=0,390$  та  $r=0,298$ , відповідно), при цьому, відношення Ang-2/Ang-1 загалом такого зв'язку не демонструвало ( $p=0,476$ ).

Найміцніший зв'язок був встановлений з балом шкали ETDRS ( $r=0,605$  та  $r=0,719$ , відповідно).

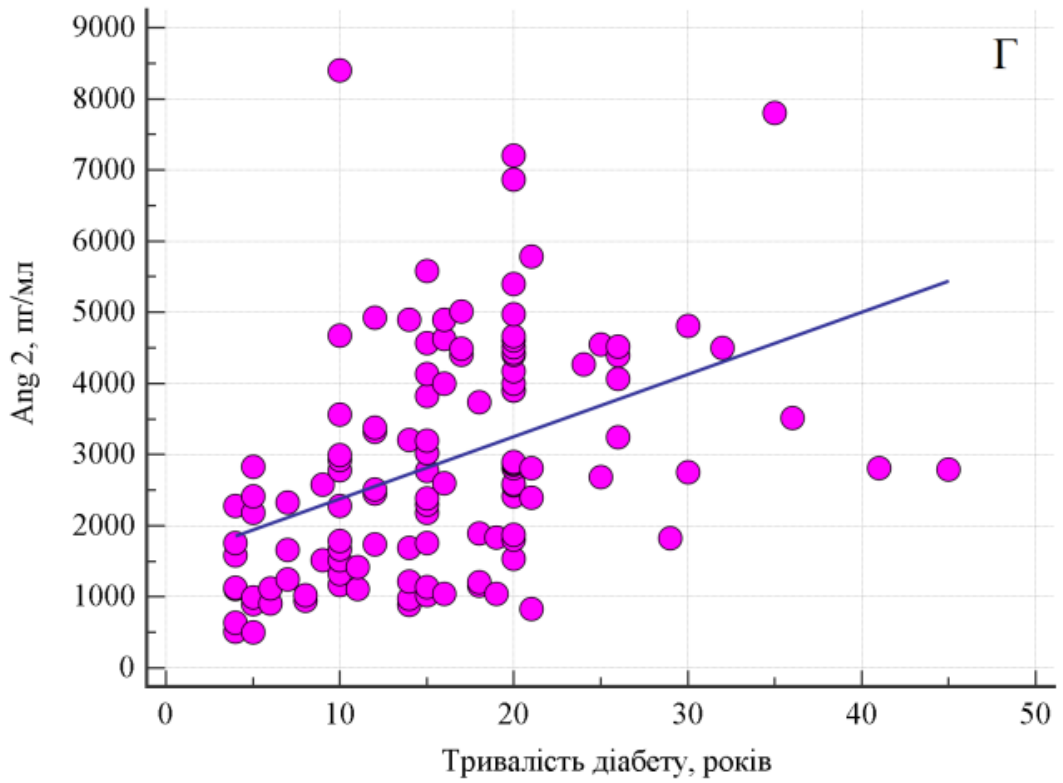
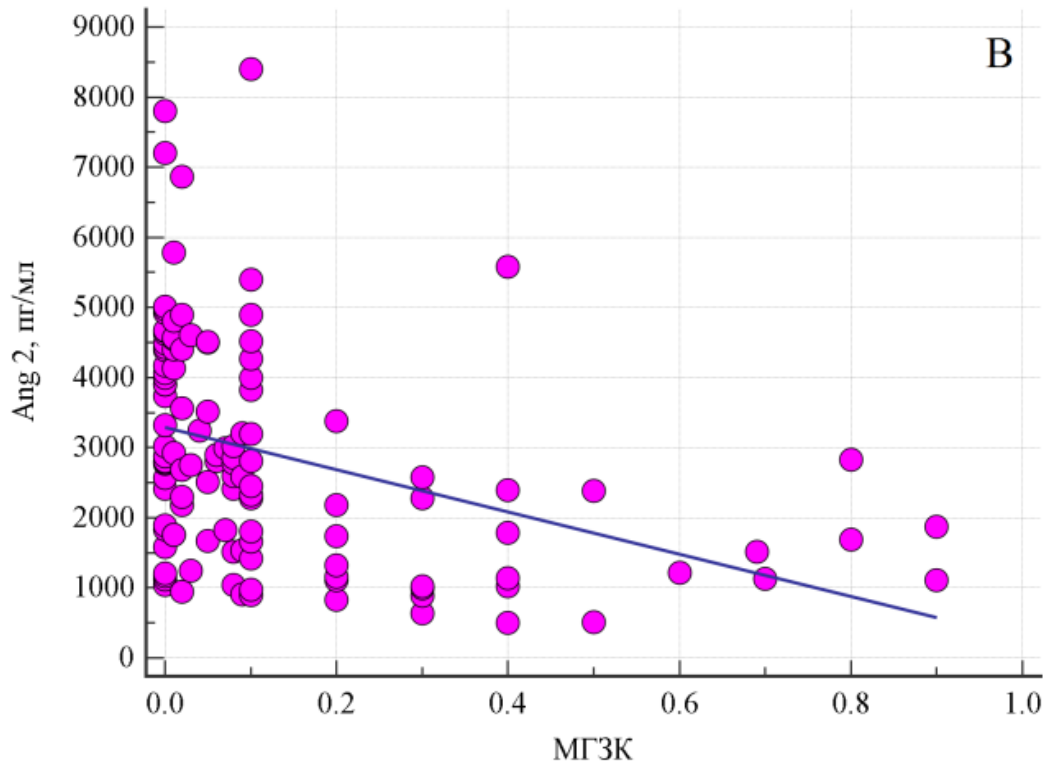
В якості прикладів результатів кореляційного аналізу, наведені поля кореляції вмісту у СТ Ang-1 з віком пацієнтів ( $r=0,39$ ;  $p<0,001$ ; рис. 4.7 А) та вмістом у крові глікованого гемоглобіну ( $r=0,33$ ;  $p<0,001$ ; рис. 4.7 Б); вмісту у СТ Ang-2 з МГЗК ( $r=-0,46$ ;  $p<0,001$ ; рис. 4.7 В) та тривалістю діабету ( $r=0,51$ ;  $p<0,001$ ; рис. 4.7 Г); а також відношенням Ang-2/Ang-1 з

вмістом у крові глікованого гемоглобіну ( $r=0,41$ ;  $p<0,001$ ; рис. 4.7 Д).

початок рис. 4.7



продовження рис. 4.7





продовження рис. 4.7

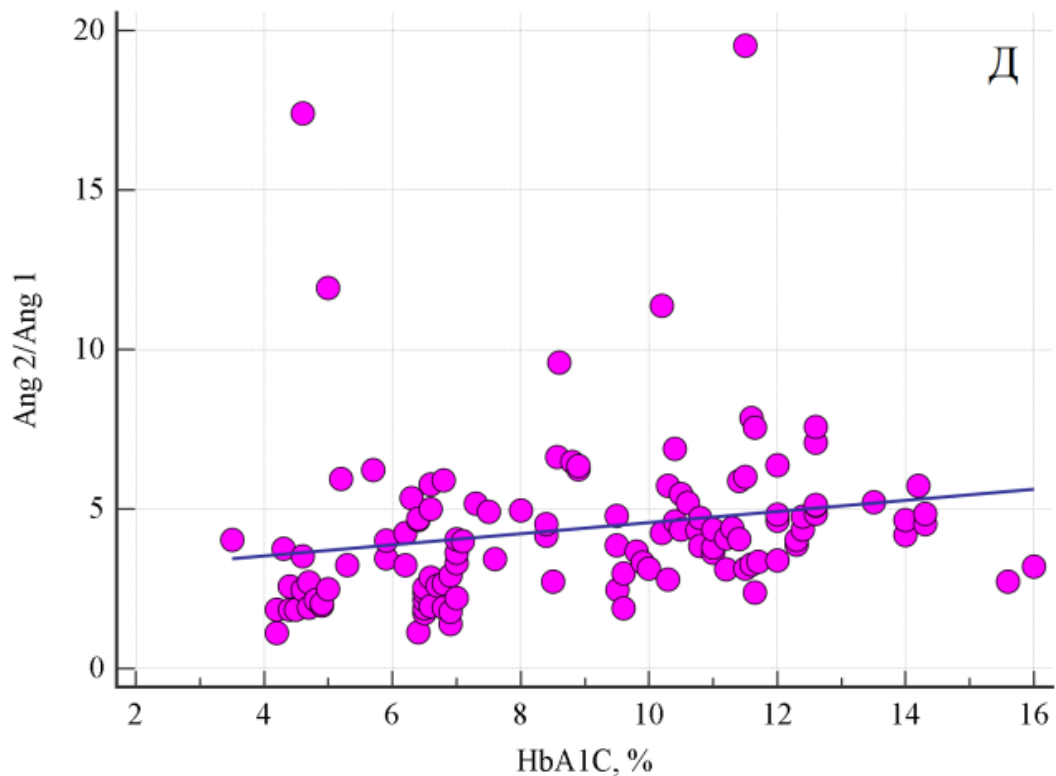


Рис. 4.7. Поля кореляції вмісту у СТ ангіопетинів для деяких клінічних показників;

- А – вміст у СТ Ang-1 з віком пацієнтів;
- Б – вміст у СТ Ang-1 з вмістом у крові глікованого гемоглобіну;
- В – вміст у СТ Ang-2 з МГЗК;
- Г – вміст у СТ Ang-2 з тривалістю діабету;
- Д – відношення Ang-2/Ang-1 з вмістом глікованого гемоглобіну.

Протягом трьох місяців після операції, гемофтальм розвинувся у 33,1% пацієнтів, у тому числі у 1-й групі – у 28,6%, у 2-й – у 30,6% і у 3-й групі – у 39,0%, але ці відмінності не мали статистичної значущості ( $p=0,593$ ).

Як і можна було очікувати, вміст ангіопетинів виявився більшим у

пацієнтів, які мали післяопераційний гемофтальм (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Вміст ангіопетинів та відношення Ang-2/Ang-1 за наявності  
післяопераційного гемофтальму; Me (Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>)**

| Показник        | п/о Г | Група                                    |  |  | p *    |
|-----------------|-------|--|--|--|--------|
|                 |       | 1-а                                      | 2-а                                      | 3-я                                      |        |
| Ang-1,<br>пг/мл | є     | 553,5 <sup>3</sup><br>(512,5-579,5)      | 662,0 <sup>3</sup><br>(621,0-755,0)      | 950,0 <sup>1,2</sup><br>(850,5-1121,5)   | <0,001 |
|                 | немає | 454,5 <sup>2,3</sup><br>(286,5-588,5)    | 639,5 <sup>1,3</sup><br>(429,0-730,0)    | 856,0 <sup>1,2</sup><br>(753,3-12,3)     | <0,001 |
|                 | p **  | 0,252                                    | 0,152                                    | 0,044                                    |        |
| Ang-2,<br>пг/мл | є     | 1241,5 <sup>2,3</sup><br>(1034,0-1470,0) | 3021,0 <sup>1,3</sup><br>(2591,0-3438,0) | 4562,5 <sup>1,2</sup><br>(4263,0-5489,5) | <0,001 |
|                 | немає | 1034,5 <sup>2,3</sup><br>(891,0-1136,5)  | 2279,0 <sup>1,3</sup><br>(1790,0-2773,0) | 4265,0 <sup>1,2</sup><br>(3519,0-4624,5) | <0,001 |
|                 | p **  | 0,027                                    | <0,001                                   | 0,025                                    |        |
| Ang-2/<br>Ang-1 | є     | 2,094 <sup>2,3</sup><br>(1,898-2,583)    | 4,667 <sup>1</sup><br>(3,735-5,066)      | 4,776 <sup>1</sup><br>(4,359-5,469)      | 0,005  |
|                 | немає | 2,266 <sup>2,3</sup><br>(1,820-3,053)    | 3,736 <sup>1</sup><br>(2,922-5,334)      | 4,649 <sup>1</sup><br>(3,952-5,989)      | <0,001 |
|                 | p **  | 0,839                                    | 0,099                                    | 0,454                                    |        |

Примітки:

1. п/о Г – післяопераційний гемофтальм;

2. p \* – при проведенні порівняння використано критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна:

<sup>1</sup> – відмінність від 1-ї групи статистично значима (p<0,05);

<sup>2</sup> – відмінність від 2-ї групи статистично значима (p<0,05);

<sup>3</sup> – відмінність від 3-ї групи статистично значима (p<0,05).

3. p \*\* – при проведенні порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

При цьому була наявною раніше виявлена тенденція щодо збільшення вмісту у СТ ангіопоединів за групами, як у пацієнтів з післяопераційним гемофтальмом, так і без такого.

Більш цікавим виявилось порівняння вмісту ангіопоединів в залежності від наявності післяопераційного гемофтальму (рис. 4.8).

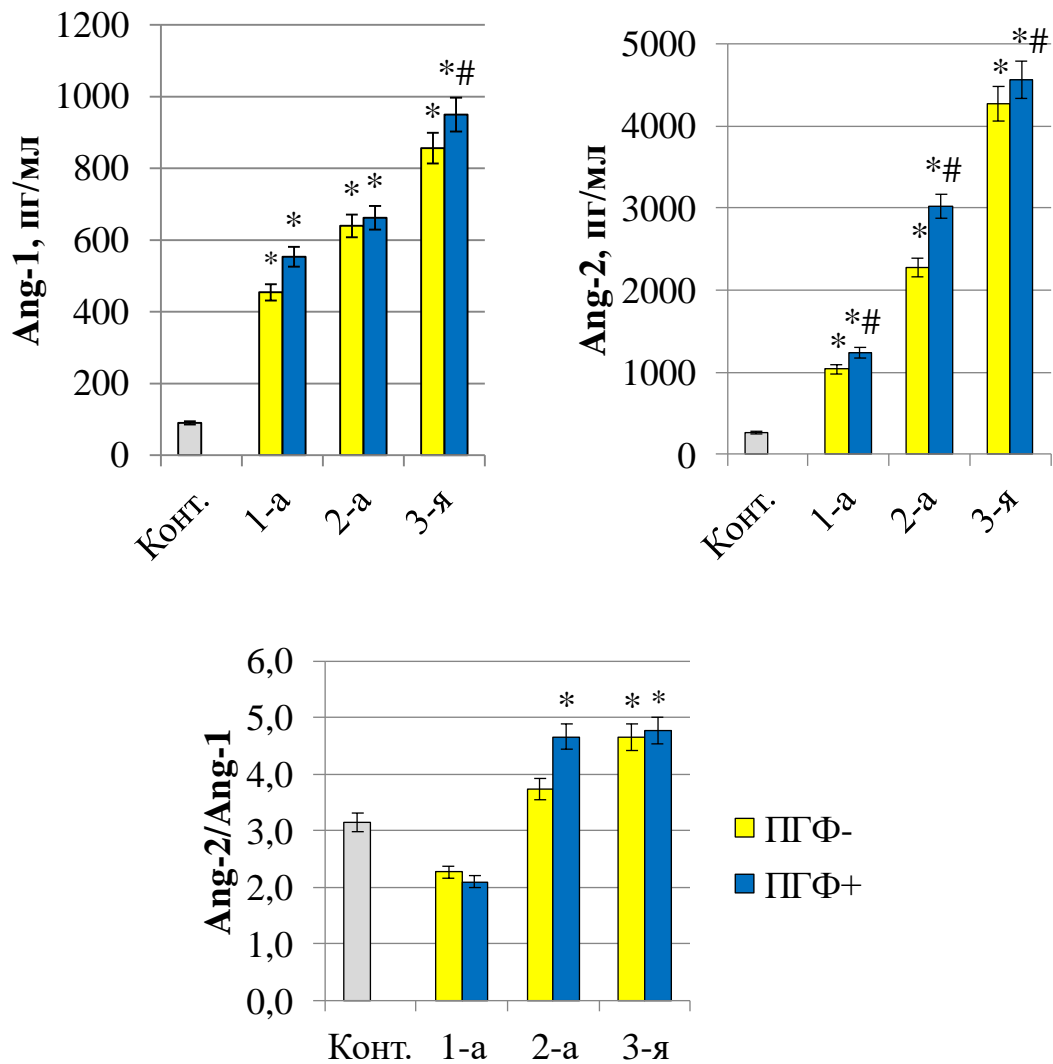


Рис. 4.8. Вміст у скловидному тілі ангіопоединів (Ang-1 і Ang-2) та відношення Ang2/Ang-1 у контролі (Конт.) та групах пацієнтів (1-а, 2-а, 3-я); ПГФ-, ПГФ+ – відсутність або наявність післяопераційного гемофтальму;

\* – при порівнянні з контролем  $p < 0,05$ ;

# – при порівнянні пацієнтів з гемофтальмом від таких без гемофтальму у групі  $p < 0,05$

Так, вміст у СТ Ang-1 у пацієнтів з гемофтальмом був достеменно більшим, ніж у таких без гемофтальму у 3-й групі (у 1,1 рази;  $p=0,044$ ), тоді як вміст Ang-2 був вищим за наявності гемофтальму, ніж без такого у всіх трьох групах (у 1-й групі – у 1,2 рази, у 2-й – у 1,3 рази та у 3-й групі – у 1,1 рази;  $p<0,05$ ).

Співвідношення Ang-2/Ang-1 за наявності або відсутності гемофтальму статистично значущих різниць не мало.

Загальною і статистично значущою тенденцією ( $p<0,005$ ) було збільшення вмісту обох ангіопетинів по групах, тобто у залежності від стадії ДР.

Необхідно відзначити, що відносно більшого приросту у 2-й та 3-й групах сягав вміст Ang-2, ніж Ang-1, що відображалось у зростанні відношення Ang-2/Ang-1 у пацієнтів цих груп.

Крім того, вміст ангіопетинів виявився більшим у пацієнтів, які мали післяопераційний гемофтальм, що було статистично значущим за вмістом Ang-1 для 3-ї групи, а за вмістом Ang-2 – для всіх груп. Цю залежність можна побачити на діаграмі (рис. 4.8).

#### **Резюме до розділу 4**

Таким чином, на підставі проведених нами досліджень, було встановлено наступне. Вміст у скловидному тілі ангіопетинів при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу був багаторазово збільшеним у порівнянні з контрольною групою (у 5,7-10,2 рази;  $p<0,001$ ).

Також було встановлено, що за стадіями діабетичної ретинопатії спостерігалось збільшення їх вмісту від початкової непроліферативної діабетичної ретинопатії до проліферативної діабетичної ретинопатії, що більшою мірою стосувалося Ang-2.

Наші дослідження також показали, що за статтю вміст у

скловидному ангіопоетинів суттєво не відрізнявся.

В нашому дослідженні відзначено більший вміст ангіопоетинів у пацієнтів з 3 ступенем тяжкості ЦД2 у порівнянні з пацієнтами з 2 ступенем. Також рівень ангіопоетинів зростав відповідно до стану компенсації ЦД2 за рівнем у крові глікованого гемоглобіну ( $p < 0,001$ ), що більшою мірою стосувалося Ang-2.

Кореляційний аналіз Спірмена показав наявність достеменних прямих кореляційних зв'язків вмісту у скловидному тілі ангіопоетинів з віком, тривалістю ЦД2, балом шкали ETDRS, вмістом у крові HbA1c та їх від'ємний зв'язок з МГЗК ( $p < 0,01$ ).

Нами була встановлена загальна тенденція щодо збільшення вмісту обох ангіопоетинів по групах, тобто в залежності від стадії діабетичної ретинопатії. Відносно більшого приросту при розвиненій НПДР та ПДР мав вміст Ang-2, ніж Ang-1, що відображалось у зростанні відношення Ang-2/Ang-1 у цих пацієнтів. За наявності гемофтальму вміст Ang-1 був більшим тільки у пацієнтів з ПДР, тоді як вміст Ang-2 перевищував такий у всіх пацієнтів (в 1,1-1,3 рази;  $p < 0,05$ ).

#### **Даний розділ висвітлено в матеріалах наступних публікацій:**

1. Риков СО, Литвиненко СС, Могілевський СЮ. Роль системи ангіопоетинів у виникненні гемофтальму після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії та цукровому діабету 2 типу. Вісник проблем біології та медицини. 2021;4:165-71 [9]

2. Риков СО, Могілевський СЮ, Литвиненко СС, Зябліцев СВ. Ангіопоетини та прогнозування гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022;1:3-10 [14]

3. Риков СО, Литвиненко СС. Роль ангіопоетину-2 у виникненні гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на

проліферативну діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу. Матеріали наук. –практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса, «Чорномор'я»; 2021, с. 126-127 [10]

4. Риков СО, Шаргородська ІВ, Біляєва ОО, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Жмурик ДВ, Барінов ЮВ, Литвиненко СС. Дослідження патогенетичних чинників розвитку діабетичної ретинопатії у хворих з синдромом діабетичної стопи. В Риков СО, редактор. «Своє дитинство треба бачити`21»: ІХ наук.-практ. конф. дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнар. участю; 2021 Черв 10-12: збірник праць; Бугаз Одеської області; 2021, с. 139-141. [12]

## РОЗДІЛ 5

### РИЗИК ВИНИКНЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ГЕМОФТАЛЬМУ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

#### 5.1. Прогнозування ризику виникнення післяопераційного гемофтальму на підставі аналізу вивчених клінічних та офтальмологічних показників

Як було встановлено, протягом трьох місяців після операції післяопераційний гемофтальм розвинувся у 33,1% пацієнтів. Частота гемофтальму дещо більшою була у пацієнтів з ПДР (39,0%), але ця відмінність не мала статистичної значущості ( $p=0,593$ ).

На першому етапі аналізу було побудовано однофакторні моделі логістичної регресії прогнозування ризику виникнення післяопераційного гемофтальму (табл. 5.1).

Було з'ясовано, що статистично значущий вплив на виникнення гемофтальму мали такі ознаки: вік, тривалість ЦД2, наявність доопераційного гемофтальму та вміст у крові HbA1c.

Встановлено зростання ( $p<0,001$ ) ризику виникнення післяопераційного гемофтальму з віком пацієнта (ВШ=1,18; 95% ВІ 1,10-1,26 на кожен рік). Виявлено також зростання ( $p=0,023$ ) ризику виникнення післяопераційного гемофтальму зі збільшенням тривалості ЦД2 (ВШ=1,06; 95% ВІ 1,01-1,18 на кожен рік). Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму був вищим ( $p=0,044$ ) у пацієнтів з доопераційним гемофтальмом у порівнянні з пацієнтами без такого (ВШ=5,66; 95% ВІ 1,05-30,6). Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму також зростав ( $p<0,001$ ) при зростанні вмісту у крові HbA1c

(ВШ=1,40; 95% ВІ 1,20-1,64 на кожен одиницю вимірювання HbA1c; %).

Таблиця 5.1

**Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії  
прогнозування ризику виникнення післяопераційного гемофтальму**

| Факторна ознака                            | Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$ | Рівень значущості $p$ відмінності коефіцієнту моделі від 0 | Відношення шансів, ВШ (95% ВІ) |
|--|--|--|--------------------------------|
| Вік  | 0,162±0,035                            | <0,001   | 1,18 (1,10–1,26)               |
| Стать (чол. vs жін.)                       | 0,13±0,39                              | 0,749  | –                              |
| Тривалість ЦД2                             | 0,060±0,026                            | 0,023  | 1,06 (1,01 – 1,18)             |
| Ступінь компенсації ЦД2 за рівнем глікемії | 0,24±0,27                              | 0,371  | –                              |
| Ступінь компенсації ЦД2 за HbA1c           | 0,48±0,29                              | 0,104  | –                              |
| Ступінь тяжкості ЦД2                       | 0,34±0,40                              | 0,392  | –                              |
| Стадія ДР                                  | 0,25±0,26                              | 0,340  | –                              |
| Бали шкали ETDRS                           | 0,020±0,011                            | 0,052  | –                              |
| Доопераційний гемофтальм (є vs немає)      | 1,73±0,86                              | 0,044  | 5,66 (1,05–30,6)               |
| МГЗК                                       | –1,35±1,14                             | 0,235  | –                              |
| ЦТС  | 0,000±0,001                            | 0,969  | –                              |
| Вміст глюкози у крові                      | 0,068±0,077                            | 0,376  | –                              |
| Вміст у крові HbA1c                        | 0,34±0,08                              | <0,001   | 1,40 (1,20 – 1,64)             |

Для виявлення мінімального набору факторних ознак, які були сильно пов'язані із ризиком виникнення післяопераційного гемофтальму, було використано метод покрокового відкидання/додавання ознак



(Stepwise із порогом відкидання  $p > 0,2$  та порогом додавання  $p < 0,1$ ) в багатофакторній моделі регресії з урахуванням всіх ознак [73].

В результаті відбору виділено чотири факторні ознаки: вік, стадія ДР, а також ступінь компенсації ЦД2 за вмістом у крові HbA1c та вміст у крові HbA1с.

Логістична модель регресії, що була побудована на виділеному наборі ознак була адекватною (хі-квадрат 75,1 при 4 ступенях свободи;  $p < 0,001$ ). На рисунку 5.1 наведено криву операційних характеристик побудованої моделі.

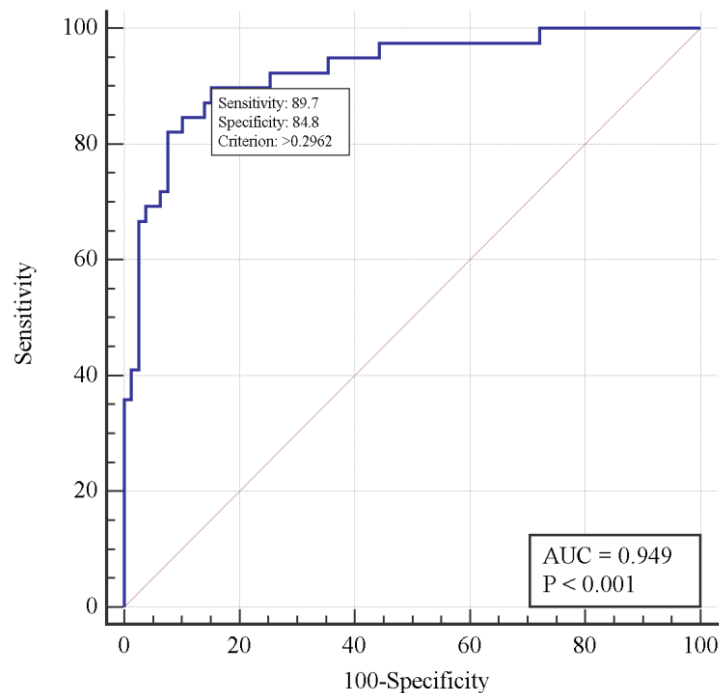


Рис. 5.1. ROC-крива чотирифакторної логістичної моделі прогнозування виникнення післяопераційного гемофтальму

Площа під кривою операційних характеристик  $AUC=0,93$  (95% ВІ 0,86-0,97), що є свідченням відмінної узгодженості моделі прогнозування та сильного зв'язку набору обраних факторних ознак з прогнозованою

змінною.

В таблиці 5.2 представлені результати цього багатофакторного аналізу. В багатофакторній моделі виявлено зростання ( $p < 0,001$ ) ризику виникнення післяопераційного гемофтальму з віком пацієнта (ВШ=1,20; 95% ВІ 1,10-1,32 на кожен рік) та вмістом у крові HbA1c (ВШ=4,25; 95% ВІ 2,17-8,32 на кожен % HbA1c, при стандартизації за іншими факторами ризику).

Таблиця 5.2

**Коефіцієнти чотирифакторної моделі логістичної регресії  
прогнозування ризику виникнення післяопераційного гемофтальму**

| Факторна ознака              | Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$ | Рівень значущості $p$ відмінності коефіцієнту моделі від 0 | Відношення шансів, ВШ (95% ВІ) |
|------------------------------|--|--|--------------------------------|
| Вік                          | 0,186 $\pm$ 0,045                      | <0,001   | 1,20 (1,10-1,32)               |
| Ступінь компенсації по HbA1c | -5,58 $\pm$ 1,47                       | <0,001   | 0,01 (0,00-0,07)               |
| Стадія ДР                    | 1,05 $\pm$ 0,63                        | 0,098  | —                              |
| Вміст у крові HbA1c          | 1,45 $\pm$ 0,34                        | <0,001   | 4,25 (2,17-8,32)               |

При цьому слід зазначити, що підвищення вмісту HbA1c відіграє більшу роль при повній та задовільній компенсації ЦД2, ніж при декомпенсації, коли коефіцієнт моделі по показнику «Ступінь компенсації по HbA1c» був менше 0.

Виявлено також тенденцію до збільшення ( $p=0,098$ ) ризику виникнення гемофтальму при зростанні стадії ДР.

Отримана чотирифакторна модель може бути виражена таким рівнянням:

$$\ln\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = -14,5 + 0,19 * X1 - 5,59 * X2 + 1,05 * X3 + 1,45 * X4 \quad (5.1),$$

де Y – ймовірність виникнення післяопераційного гемофтальму,

X1 – вік пацієнта (роки),

X2 – ступінь компенсації по HbA1c (1, 2 або 3),

X3 – стадія ДР (відповідає групі – 1, 2 або 3),

X4 – вміст у крові HbA1c (%).

При виборі оптимального (за Youden Index) порогу прийняття рішення моделі  $Y_{crit}=0,296$  її чутливість склала 89,7% (95% ВІ 75,8% – 97,1%), специфічність – 84,8% (95% ВІ 75,0% – 91,9%).

## 5.2. Ангіопетини та прогноз післяопераційного гемофтальму у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу

Результати аналізу зв'язку ризику післяопераційного гемофтальму з вмістом в СТ ангіопетинів представлені у табл. 5.3.

Таблиця 5.3

### Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозу післяопераційного гемофтальму

| Факторна ознака | Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$ | Рівень значущості $p$ відмінності коефіцієнту моделі від 0 | Відношення шансів, ВШ (95% ВІ) |
|-----------------|--|--|--------------------------------|
| Ang-1           | 0,24 $\pm$ 0,08                        | 0,005  | 1,26 (1,07-1,49)               |
| Ang-2           | 0,039 $\pm$ 0,013                      | 0,003  | 1,04 (1,01-1,07)               |
| Ang-2/Ang-1     | 0,066 $\pm$ 0,072                      | 0,362  | –                              |

Виявлено збільшення ( $p=0,005$ ) ризику виникнення гемофтальму із зростанням вмісту у СТ Ang-1 (ВШ 1,26; 95% ВІ 1,07-1,49 на кожні 100 пг/мл). Також було виявлено збільшення ( $p=0,003$ ) ризику виникнення гемофтальму із зростанням вмісту у СТ Ang-2 (ВШ 1,04; 95% ВІ 1,01-1,07 на кожні 100 пг/мл).

На другому етапі аналізу було проведено аналіз зв'язку ризику виникнення післяопераційного гемофтальму з вмістом ангіопоединів по кожній стадії ДР окремо.

Для пацієнтів з початковою НПДР в результаті відбору факторних ознак, що значуще пов'язані із ризиком гемофтальму, була виділена одна факторна ознака – вміст в СТ Ang-2 (табл. 5.4).

*Таблиця 5.4*

**Коефіцієнти моделі логістичної регресії прогнозу післяопераційного гемофтальму при початковій НПДР**

| Факторна ознака | Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$ | Рівень значущості $p$ відмінності коефіцієнту моделі від 0 | Відношення шансів, ВШ (95% ВІ) |
|-----------------|--|--|--------------------------------|
| Ang-2           | 0,67 $\pm$ 0,31                        | 0,031  | 1,95 (1,06-3,59)               |

Логістична модель регресії, що побудована на виділеній ознаці, адекватна ( $\chi^2$ -квадрат=8,7;  $p=0,003$ ). Площа під кривою операційних характеристик AUC=0,77 (95% ВІ 0,58-0,91), що є свідченням середнього ступеню узгодженості зв'язку Ang-2 з ризиком виникнення гемофтальму при початковій НПДР (рис. 5.2).

Для пацієнтів з початковою НПДР виявлено зростання ( $p=0,031$ ) ризику післяопераційного гемофтальму із зростанням вмісту у СТ Ang-2

(ВШ 1,95; 95% ВІ 1,06-3,59 на кожні 100 пг/мл).

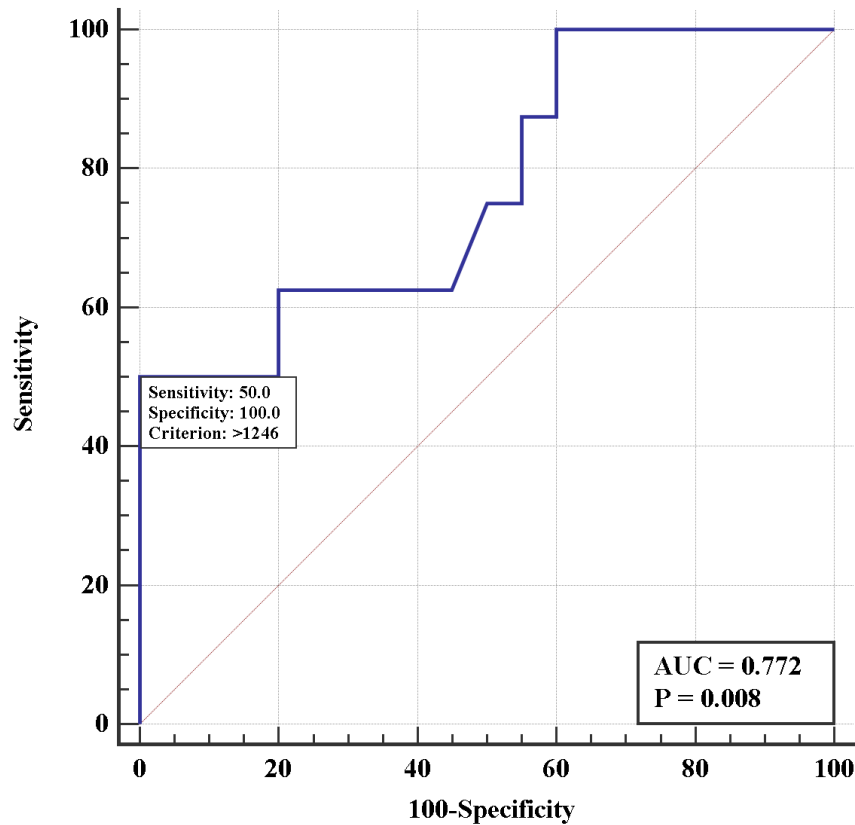


Рис. 5.2. ROC-крива моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму при початковій НПДР

При виборі оптимального (за Youden Index) порогу прийняття рішення моделі, вміст Ang-2 склав 1246 пг/мл. При цьому чутливість моделі склала 50% (97% ВІ 15,7%-84,3%), специфічність – 100% (95% ВІ 83,2%-100%).

При помірній або тяжкій НПДР в результаті відбору значущих факторних ознак виділено три показника – вміст Ang-1 і Ang-2 та відношення Ang-2/Ang-1 (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Коефіцієнти моделі логістичної регресії прогнозу післяопераційного  
гемофтальму при помірній або тяжкій НПДР**

| Факторна ознака | Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$ | Рівень значущості $p$ відмінності коефіцієнту моделі від 0 | Відношення шансів, ВШ (95% ВІ) |
|-----------------|--|--|--------------------------------|
| Ang-1           | -1,34 $\pm$ 0,68                       | 0,051  | 0,26 (0,69-1,01)               |
| Ang-2           | 0,52 $\pm$ 0,19                        | 0,007  | 1,69 (1,162,47)                |
| Ang-2/Ang-1     | -2,19 $\pm$ 0,86                       | 0,011  | 0,11 (0,02-0,61)               |

Логістична модель регресії, що була побудована на виділеному наборі ознак адекватна ( $\chi^2$ -квадрат=17;  $p=0,001$ ). На рис. 5.3 наведено криву операційних характеристик побудованої моделі.

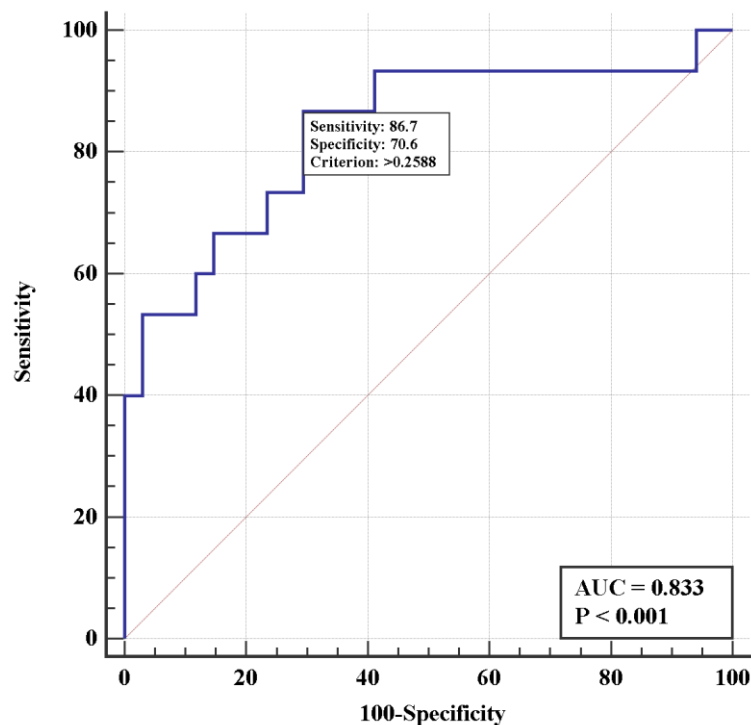


Рис. 5.3. ROC-крива моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму при помірній або тяжкій НПДР

Площа під кривою операційних характеристик  $AUC=0,83$  (95% ВІ 0,70-0,92), що є свідченням високого ступеню узгодження зв'язку факторних ознак з ризиком виникнення гемофтальму.

Для пацієнтів з помірною або тяжкою НПДР виявлено зростання ( $p=0,007$ ) ризику післяопераційного гемофтальму із зростанням рівня Ang-2 (ВШ 1,69; 95% ВІ 1,16-2,47 на кожні 100 пг/мл, при стандартизації за іншими факторами ризику).

Також виявлена залежність ( $p=0,011$ ) ризику гемофтальму від співвідношення Ang-2/Ang-1 (ВШ 0,11; 95% ВІ 0,02-0,61 на кожну одиницю, при стандартизації за іншими факторами ризику).

При виборі оптимального (за Youden Index) порогу прийняття рішення моделі  $Y_{crit}=0,259$  її чутливість склала 86,7% (97% ВІ 59,5%-98,3%), специфічність – 70,6% (97% ВІ 52,5%-84,9%).

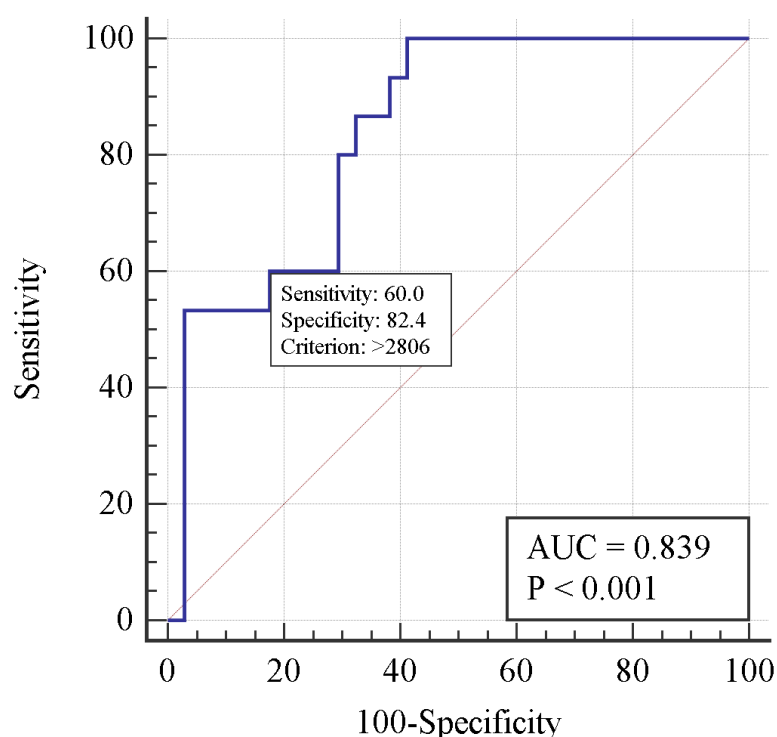


Рис. 5.4. ROC-крива моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму при помірній або тяжкій НПДР за вмістом у СТ Ang 2

Аналіз ризику післяопераційного гемофтальму в залежності від вмісту у СТ Ang-2, проведений за допомогою ROC-аналізу (рис. 5.4), показав наявність сильного зв'язку ( $AUC=0,84$ ; 95% ВІ 0,71-0,93;  $p<0,001$ ) та дозволив визначити межове значення вмісту Ang-2 в СТ для пацієнтів з помірною або тяжкою НПДР. При вмісті Ang-2 вище за 2806 пг/мл розвиток гемофтальму був ймовірним із чутливістю 60,0% та специфічністю 82,4%.

При цьому слід відмітити, що 82,4% хворих, що не мали гемофтальму мали рівень  $Ang-2 \leq 2806$  пг/мл (при цьому прогностичність негативного результату тесту слала 82,4%).

Для ПДР в результаті відбору виділено дві значущі факторні ознаки – вміст в СТ Ang-2 та відношення Ang-2/Ang-1 (табл. 5.6).

*Таблиця 5.6*

**Коефіцієнти моделі логістичної регресії прогнозу післяопераційного гемофтальму при ПДР**

| Факторна ознака | Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$ | Рівень значущості $p$ відмінності коефіцієнту моделі від 0 | Відношення шансів, ВІ (95% ВІ) |
|-----------------|--|--|--------------------------------|
| Ang-2           | 0,21 $\pm$ 0,08                        | 0,009  | 1,23 (1,05-1,44)               |
| Ang-2/Ang-1     | -0,75 $\pm$ 0,44                       | 0,089  | –                              |

Логістична модель регресії, що побудована на виділеному наборі ознак, адекватна ( $\chi^2$ -квадрат=13;  $p=0,002$ ). На рисунку 5.5 наведено криву операційних характеристик побудованої моделі.



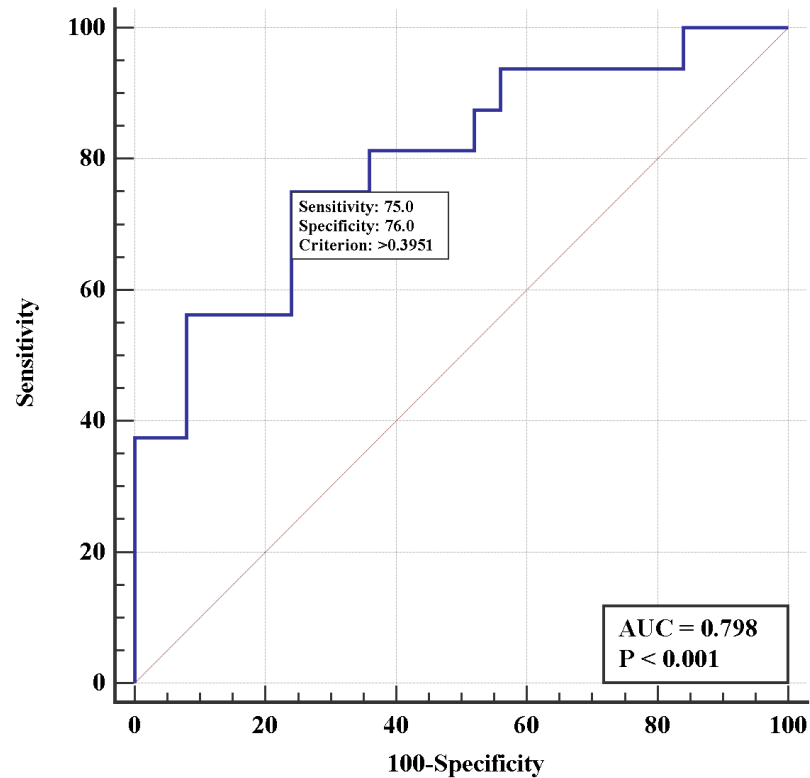


Рис. 5.5. ROC-крива моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму при ПДР

Площа під кривою операційних характеристик  $AUC=0,80$  (95% ВІ 0,64-0,91), що є свідченням середнього ступеню узгодженості зв'язку факторних ознак з ризиком виникнення післяопераційного гемофтальму.

Для пацієнтів з ПДР виявлено зростання ( $p=0,009$ ) ризику виникнення післяопераційного гемофтальму із зростанням вмісту у СТ Ang-2 (ВШ 1,23; 95% ВІ 1,05-1,44 на кожні 100 пг/мл, при стандартизації за співвідношенням Ang-2/Ang-1). При виборі оптимального (за Youden Index) порогу прийняття рішення моделі  $Y_{crit}=0,395$ , чутливість моделі склала 75% (97% ВІ 47,6%-92,7%), специфічність – 76% (97% ВІ 54,9%-90,6%).

Аналіз ризику післяопераційного гемофтальму в залежності від вмісту у СТ Ang-2, проведений за допомогою ROC-аналізу (рис. 5.6), показав наявність зв'язку середнього ступеню (AUC=0,71; 95% ВІ 0,55-0,84; p=0,013) та дозволив виявити межеве значення вмісту Ang-2 в СТ для пацієнтів з ПДР.

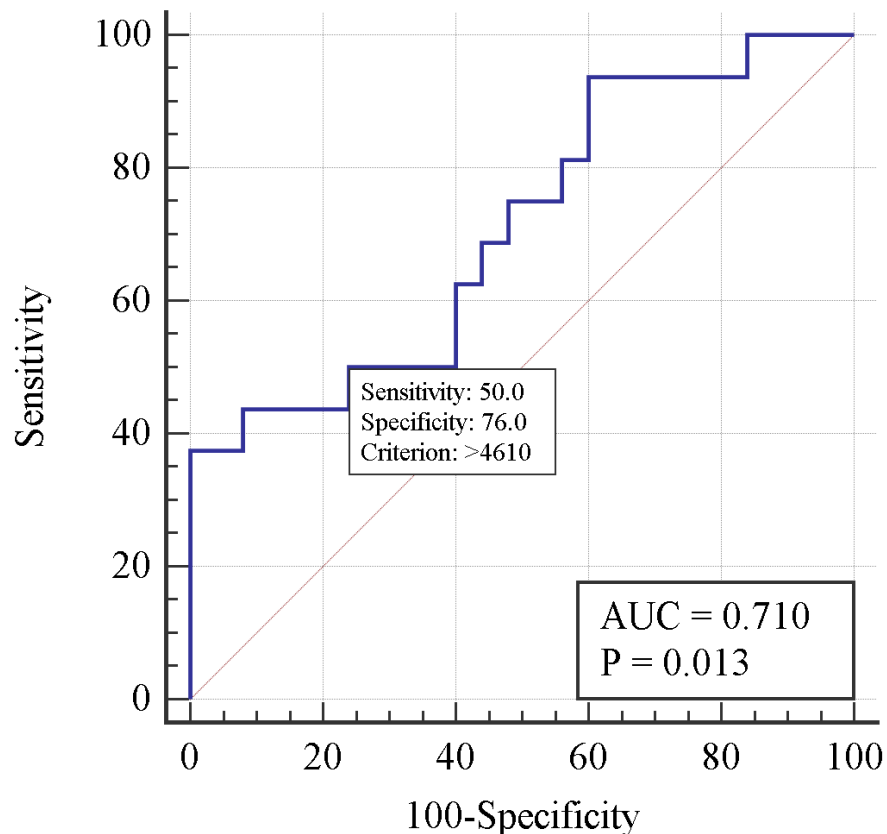


Рис. 5.6. ROC-крива моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму при ПДР за вмістом у СТ Ang-2

При вмісті Ang-2 вище за 4610 пг/мл розвиток гемофтальму був ймовірним із чутливістю 55,0% та специфічністю 76,0%. Визначено, що 76% хворих, що не мали гемофтальму, мали рівень Ang-2  $\leq$  4610 пг/мл (при цьому прогностичність негативного результату тесту складала 70,4%).

Отримані результати дозволили отримати чітку достеменну прогностичну залежність виникнення післяопераційного гемофтальму на

певній стадії ДР від межових рівнів у СТ Ang-2 (рис. 5.7). Це довело значущість системи ангіопоетинів у патогенезі ДР та показало можливість їх використання для прогнозу післяопераційного гемофтальму.

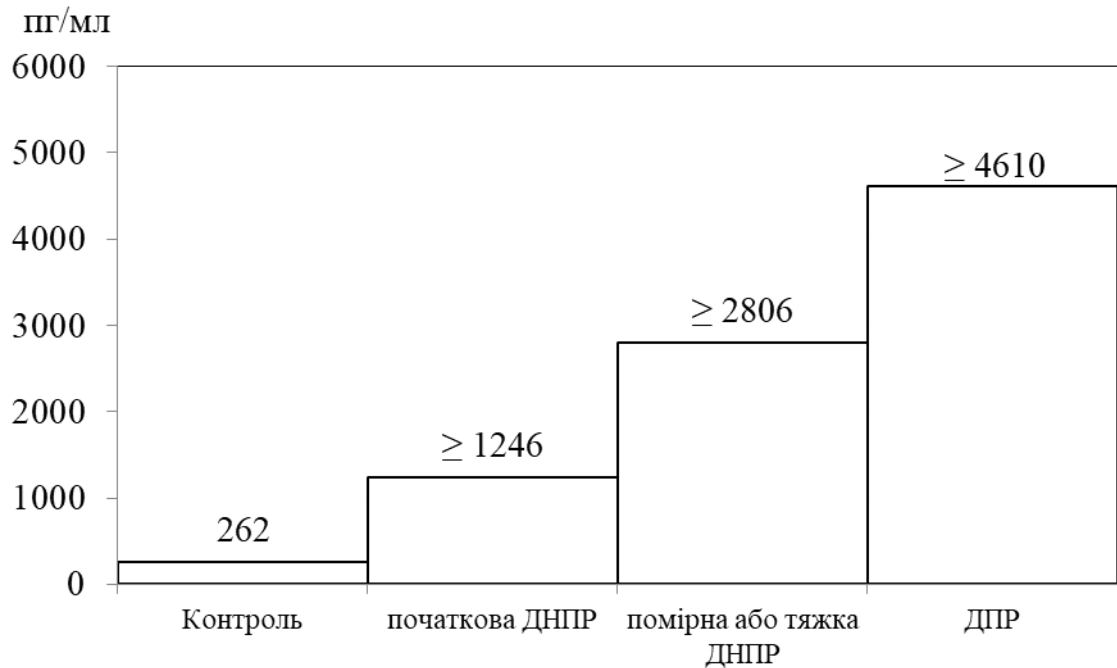


Рис. 5.7. Межові прогностичні рівні у СТ Ang-2 для виникнення післяопераційного гемофтальму при різних стадіях ДР

Для ілюстрації розроблених методів прогнозування наводимо такі клінічні приклади.

### Приклад 1.

Пацієнтка К., 60 років, хворіє на ЦД2 14 років, вміст глюкози у крові 7,3 ммоль/л; глікованого гемоглобіну – 4,5%; ступінь компенсації цукрового діабету за вмістом глікованого гемоглобіну – 1 (повна компенсація, вміст HbA1c до 7%); доопераційного гемофтальму не було.

За даними офтальмологічного обстеження:

- МГЗК правого ока – 0,6;
- ЦТС до операції правого ока – 278 мкм;
- бал за шкалою ETDRS правого ока – 20 балів.

Діагноз – початкова непроліферативна діабетична ретинопатія обох очей, виражена деструкція скловидного тіла правого ока.

Було виконано оперативне втручання – закрыта субтотальна вітректомія 25 Ga на правому оці.

Під час оперативного втручання було видалено скловидне тіло, у якому вміст Ang-1 склав 659 пг/мл, Ang-2 – 1218 пг/мл, відношення Ang-2/Ang-1 – 1,85.

Відповідно до формули розрахунку ймовірності виникнення післяопераційного гемофтальму (5.1), величина  $Y=0,246$ , що було менше за критичне значення ( $Y_{crit}=0,296$ ).

$$\ln(Y/(1-Y)) = -14,5 + 0,19*60 - 5,59*1 + 1,05*1 + 1,45*4,5 = -1,15 \quad (5.2),$$

де  $Y$  – ймовірність виникнення післяопераційного гемофтальму = 0,246,

$X_1$  – вік пацієнта (роки) = 60,

$X_2$  – ступінь компенсації по HbA1c (1, 2 або 3) = 2,

$X_3$  – стадія ДР (відповідає групі – 1, 2 або 3) = 1,

$X_4$  – вміст у крові HbA1c (%) = 4,5.

Протягом спостереження гемофтальму у даної пацієнтки не виявилось, що співпало з результатом прогнозу.

Як було показано у табл. 5.4, для пацієнтів з початковою НПДР в результаті відбору факторних ознак, що значуще пов'язані із ризиком гемофтальму, була виділена одна факторна ознака – вміст в СТ Ang-2. Оптимальний (за Youden Index) порог прийняття рішення моделі за вмістом Ang-2 склав 1246 пг/мл. У пацієнтки К. вміст Ang-2 склав 1218 пг/мл, що було менше за пороговий і співпадало з результатами прогнозу.

## Приклад 2.

Пацієнт М., 77 років, хворіє на ЦД2 9 років, вміст глюкози у крові 5,9 ммоль/л; глікованого гемоглобіну – 4,4%; ступінь компенсації цукрового діабету за вмістом глікованого гемоглобіну – 1 (повна компенсація, вміст HbA1c до 7%); доопераційного гемофтальму не було.

За даними офтальмологічного обстеження:

- МГЗК лівого ока – 0,7;
- ЦТС до операції лівого ока – 275 мкм;
- бал за шкалою ETDRS – 20 балів.

Діагноз – початкова непроліферативна діабетична ретинопатія обох очей, вітреомакулярний тракційний синдром лівого ока.

Було виконано оперативне втручання – закрыта субтотальна вітректомія 25 Ga на лівому оці.

Під час оперативного втручання було видалено скловидне тіло, у якому вміст Ang-1 склав 590 пг/мл, Ang-2 – 1520 пг/мл, відношення Ang-2/Ang-1 – 2,58.

Відповідно до формули розрахунку ймовірності виникнення післяопераційного гемофтальму (5.1), величина  $Y$  склала 0,877, що було більше за критичне значення ( $Y_{crit}=0,296$ ).

$$\ln(Y/(1-Y)) = -14,5 + 0,19*77 - 5,59*1 + 1,05*1 + 1,45*4,4 = 1,97 \quad (5.3),$$

де  $Y$  – ймовірність виникнення післяопераційного гемофтальму = 0,877,

$X_1$  – вік пацієнта (роки) = 77,

$X_2$  – ступінь компенсації по HbA1c (1, 2 або 3) = 1,

$X_3$  – стадія ДР (відповідає групі – 1, 2 або 3) = 1,

$X_4$  – вміст у крові HbA1c (%) = 4,4.

Протягом спостереження у даного пацієнта розвився гемофтальм, що співпало з результатом прогнозу.

Як було показано у табл. 5.4, для пацієнтів з початковою НПДР в

результаті відбору факторних ознак, що значуще пов'язані із ризиком гемофтальму, була виділена одна факторна ознака – вміст в СТ Ang-2. Оптимальний (за Youden Index) поріг прийняття рішення моделі за вмістом Ang-2 склав 1246 пг/мл. У пацієнта М. вміст Ang-2 склав 1520 пг/мл, що було вище за пороговий і підтверджувало результат прогнозу.

### Приклад 3.

Пацієнтка Л., 67 років, хворіє на ЦД2 21 рік, вміст глюкози у крові 7,3 ммоль/л; глікованого гемоглобіну – 7,0%; ступінь компенсації цукрового діабету за вмістом глікованого гемоглобіну – 2 (задовільна компенсація, вміст HbA1c від 7% до 8%); доопераційного гемофтальму не було.

За даними офтальмологічного обстеження:

- МГЗК лівого ока – 0,4;
- ЦТС до операції лівого ока – 320 мкм;
- бал за шкалою ETDRS лівого ока – 63 балів.

Діагноз – помірна непроліферативна діабетична ретинопатія обох очей; діабетична макулопатія, епіретинальна фіброплазія лівого ока.

Було виконано оперативне втручання – закрыта субтотальна вітректомія 25 Ga з виаленням епіретинальної мембрани на лівому оці.

Під час оперативного втручання було видалено скловидне тіло, у якому вміст Ang-1 склав 820 пг/мл, Ang-2 – 2396 пг/мл, відношення Ang-2/Ang-1 – 2,92.

Відповідно до формули розрахунку ймовірності виникнення післяопераційного гемофтальму (5.1), величина  $Y$  склала 0,247, що було менше за критичне значення ( $Y_{crit}=0,296$ ).

$$\ln(Y/(1-Y)) = -14,5 + 0,19*67 - 5,59*2 + 1,05*2 + 1,45*7,0 = -1,13 \quad (5.4),$$

де  $Y$  – ймовірність виникнення післяопераційного гемофтальму = 0,247,

X1 – вік пацієнта (роки) = 67,

X2 – ступінь компенсації по HbA1c (1, 2 або 3) = 2,

X3 – стадія ДР (відповідає групі – 1, 2 або 3) = 2,

X4 – вміст у крові HbA1c (%) = 7,0.

Протягом спостереження гемофтальму у даної пацієнтки не виявилось, що співпало з результатом прогнозу.

Як було показано за допомогою ROC-аналізу (див. рис. 5.4), межове значення вмісту Ang-2 в СТ для пацієнтів з помірною або тяжкою НПДР склало 2806 пг/мл. Вміст цього ангіопетину у пацієнтки Л. склав 2396 пг/мл, що було нижче межової величини і прогнозувало відсутність післяопераційного гемофтальму.

#### **Приклад 4.**

Пацієнт М., 68 років, хворіє на ЦД2 18 років, вміст глюкози у крові 15,0 ммоль/л; глікованого гемоглобіну – 14,2%; ступінь компенсації цукрового діабету за вмістом глікованого гемоглобіну – 3 (декомпенсація, вміст HbA1c більше 8%); доопераційного гемофтальму не було.

За даними офтальмологічного обстеження:

- МГЗК правого ока – 0,01;
- ЦТС OD до операції правого ока – 435 мкм;
- бал за шкалою ETDRS правого ока – 48 балів.

Діагноз – помірна непроліферативна діабетична ретинопатія обох очей; діабетична макулопатія, діабетичний, резистентний макулярний набряк правого ока.

Було виконано оперативне втручання – закрыта субтотальна вітректомія 25Ga з видаленням внутрішньої межової мембрани.

Під час оперативного втручання було видалено скловидне тіло, у якому вміст Ang-1 склав 654 пг/мл, Ang-2 – 3740 пг/мл, відношення Ang-

2/Ang-1 – 5,72.

Відповідно до формули розрахунку ймовірності виникнення післяопераційного гемофтальму (5.1), величина  $Y$  склала 0,983, що було більше за критичне значення ( $Y_{crit}=0,296$ ).

$$\ln(Y/(1-Y)) = -14,5 + 0,19*68 - 5,59*3 + 1,05*2 + 1,45*14,2 = 4,07 \quad (5.5),$$

де  $Y$  – ймовірність виникнення післяопераційного гемофтальму = 0,983,

$X_1$  – вік пацієнта (роки) = 68,

$X_2$  – ступінь компенсації по HbA1c (1, 2 або 3) = 3,

$X_3$  – стадія ДР (відповідає групі – 1, 2 або 3) = 2,

$X_4$  – вміст у крові HbA1c (%) = 14,2.

Протягом спостереження у даного пацієнта розвився гемофтальм, що співпало з результатом прогнозу.

Як було показано за допомогою ROC-аналізу (див. рис. 5.4), межове значення вмісту Ang-2 в СТ для пацієнтів з помірною або тяжкою НПДР склало 2806 пг/мл. Вміст цього ангіопетину у пацієнтки Л. склав 3740 пг/мл, що було вище порогової величини і прогнозувало розвиток післяопераційного гемофтальму.

### **Приклад 5.**

Пацієнт С., 79 років, хворіє на ЦД2 26 років, вміст глюкози у крові 6,2 ммоль/л; глікованого гемоглобіну – 7,0%; ступінь компенсації цукрового діабету за вмістом глікованого гемоглобіну – 2 (задовільна компенсація, вміст HbA1c від 7% до 8%); доопераційного гемофтальму не було.

За даними офтальмологічного обстеження:

- МГЗК правого ока – 0,1;
- ЦТС до операції правого ока – 375 мкм;



- бал за шкалою ETDRS правого ока – 61 балів.

Діагноз – проліферативна діабетична ретинопатія, загроза тракційного відшарування сітківки правого ока. Помірна непроліферативна діабетична ретинопатія лівого ока.

Було виконано оперативне втручання – закрыта субтотальна вітректомія 25Ga з видаленням фіброваскулярної тканини на правому оці.

Під час оперативного втручання було видалено скловидне тіло, у якому вміст Ang-1 склав 1113 пг/мл, Ang-2 – 4524 пг/мл, відношення Ang-2/Ang-1 – 4,06.

Відповідно до формули розрахунку ймовірності виникнення післяопераційного гемофтальму (5.1), величина  $Y$  склала 0,036, що було менше за критичне значення ( $Y_{crit}=0,296$ ).

$$\ln(Y/(1-Y)) = -14,5 + 0,19*79 - 5,59*2 + 1,05*3 + 1,45*7,0 = -3,28 \quad (5.6),$$

де  $Y$  – ймовірність виникнення післяопераційного гемофтальму = 0,036,

$X_1$  – вік пацієнта (роки) = 79,

$X_2$  – ступінь компенсації по HbA1c (1, 2 або 3) = 2,

$X_3$  – стадія ДР (відповідає групі – 1, 2 або 3) = 3,

$X_4$  – вміст у крові HbA1c (%) = 7,0.

Протягом спостереження у даного пацієнта гемофтальм не розвився, що співпало з результатом прогнозу.

Аналіз ризику післяопераційного гемофтальму в залежності від вмісту у СТ Ang-2, проведений за допомогою ROC-аналізу (рис. 5.6), визначив межове значення вмісту Ang-2 в СТ для пацієнтів з ПДР, яке склало 4610 пг/мл. Вміст Ang-2 в СТ у пацієнта С. склав 4524 пг/мл, що було менше порогу та підтверджувало відсутність ризику гемофтальму.

### **Приклад 6.**

Пацієнтка К., 68 років, хворіє на ЦД2 20 років, вміст глюкози у крові

9,6 ммоль/л; глікованого гемоглобіну – 10,6%; ступінь компенсації цукрового діабету за вмістом глікованого гемоглобіну – 3 (декомпенсація, вміст HbA1c більше 8%); доопераційного гемофтальму не було.

За даними офтальмологічного обстеження:

- МГЗК лівого ока – 0,02;
- ЦТС до операції лівого ока – 354 мкм;
- бал за шкалою ETDRS лівого ока – 75 балів.

Діагноз – проліферативна діабетична ретинопатія обох очей; тракційне відшарування сітківки лівого ока.

Було виконано оперативне втручання – закрита субтотальна вітректомія 25 Ga з ендотампонадою силіконом 5700 та ендолазерною коагуляцією на лівому оці.

Під час оперативного втручання було видалено скловидне тіло, у якому вміст Ang-1 склав 1325 пг/мл, Ang-2 – 6870 пг/мл, відношення Ang-2/Ang-1 – 5,19.

Відповідно до формули розрахунку ймовірності виникнення післяопераційного гемофтальму (5.1), величина  $Y$  склала 0,475, що було більше за критичне значення ( $Y_{crit}=0,296$ ).

$$\ln(Y/(1-Y)) = -24,5 + 0,19*68 - 5,59*3 + 1,05*3 + 1,45*10,6 = -0,102 \quad (5.7),$$

де  $Y$  – ймовірність виникнення післяопераційного гемофтальму = 0,475,

$X_1$  – вік пацієнта (роки) = 66,

$X_2$  – ступінь компенсації по HbA1c (1, 2 або 3) = 3,

$X_3$  – стадія ДР (відповідає групі – 1, 2 або 3) = 3,

$X_4$  – вміст у крові HbA1c (%) = 10,6.

Протягом спостереження у даної пацієнтки розвився гемофтальм, що співпало з результатом прогнозу.

Аналіз ризику післяопераційного гемофтальму в залежності від вмісту у СТ Ang-2, проведений за допомогою ROC-аналізу (рис. 5.6),

визначив межеве значення вмісту Ang-2 в СТ для пацієнтів з ПДР, яке склало 4610 пг/мл. Вміст Ang-2 в СТ у пацієнтці К. склав 6870 пг/мл, що було вище межевого та підтверджувало високий ризик післяопераційного гемофтальму.

### Резюме до розділу 5

Шляхом побудови однофакторних моделей логістичної регресії було встановлено, що на ризик виникнення післяопераційного гемофтальму впливали ( $p < 0,05$ ): вік (ВШ=1,18; 95% ВІ 1,10-1,26), тривалість ЦД2 (ВШ=1,06; 95% ВІ 1,01-1,18), наявність доопераційного гемофтальму (ВШ=5,66; 95% ВІ 1,05-30,6) та вміст у крові HbA1c (ВШ=1,40; 95% ВІ 1,20-1,64). До багатофакторної логістичної регресійної моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму увійшли чотири факторні ознаки: вік, стадія ДР, а також ступінь компенсації ЦД2 за вмістом у крові HbA1c та вміст у крові HbA1c. Поріг прийняття рішення моделі склав  $Y_{crit} = 0,296$ , при цьому чутливість дорівнювала 89,7% (95% ВІ 75,8% – 97,1%), специфічність – 84,8% (95% ВІ 75,0% – 91,9%).

Встановлено, що протягом трьох місяців після вітректомії у пацієнтів з ДР та ЦД2 післяопераційний гемофтальм розвивався у 33,1% та мав пряму асоціацію з вмістом в СТ Ang-1 та Ang-2. При стратифікації за стадіями було встановлено, що ризик гемофтальму при початковій НПДР асоційований із зростанням вмісту у СТ Ang-2 (ВШ 1,95; 95% ВІ 1,06-3,59 на кожні 100 пг/мл) з межевим рівнем 1246 пг/мл. При помірній або тяжкій НПДР та при ПДР ризик гемофтальму був асоційований із вмістом у СТ Ang-2 та відношенням Ang-2/Ang-1. Межові рівні Ang-2 у СТ становили 2806 пг/мл для помірної або тяжкої НПДР (AUC=0,84; 95% ВІ 0,71-0,93;  $p < 0,001$ ) та 4610 пг/мл для ПДР (AUC=0,71; 95% ВІ 0,55-0,84;  $p = 0,013$ ).

На підставі отриманих результатів, можна рекомендувати в якості профілактики розвитку гемофтальму після вітреоретинальних втручань у

пацієнтів з ДР та ЦД 2 типу обов'язкове дослідження рівня у крові глікованого гемоглобіну і ступеню компенсації діабету та при необхідності – подальшу медикаментозну корекцію.

**Даний розділ висвітлено в матеріалах наступних публікацій:**

1. Риков СО, Литвиненко СС, Могілевський СЮ. Роль системи ангіопоетинів у виникненні гемофтальму після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії та цукровому діабету 2 типу. Вісник проблем біології та медицини. 2021;4:165-71 [9]

2. Риков СО, Литвиненко СС. Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022;10(1):25-30 [11]

3. Риков СО, Могілевський СЮ, Литвиненко СС, Зябліцев СВ. Ангіопоетини та прогнозування гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022;1:3-10 [14]

4. Риков СО, Литвиненко СС. Нові фактори ризику гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук. – практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'21; 2021 Жов 28-30; Київ; 2021, с. 96-97 [12]

5. Rykov SO, Mogilevskiy SYu, Lytvynenko SS. New risk factors for hemophthalmos after vitreoretinal surgery in cases of diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. Multidisziplinäre Forschung: Perspektiven, 26 November 2021; Wien, Republik Österreich; 3:87-88 [133]

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цукровий діабет (ЦД) входить в групу метаболічних захворювань, супроводжується постійною гіперглікемією та за поширеністю займає четверте місце в світі після серцево-судинних, онкологічних і хронічних респіраторних захворювань [86, 156]. За даними Міжнародної федерації діабету прогнозована захворюваність на ЦД до 2045 року збільшиться майже в 1,5 рази [59, 61]. До 90% людей, що хворіють на ЦД мають ЦД 2-го типу (ЦД2). Його особливістю є відносна недостатність інсуліну або порушення його секреції на фоні інсулінорезистентності, що призводить до хронічної стійкої гіперглікемії [59].

Найбільшу схильність до первинного ураження за умов хронічної гіперглікемії, мають клітини, що формують високоспеціалізовані структури ока, а саме: нейроцити, періцити, ендотеліоцити, глія, що супроводжується розвитком діабетичної ретинопатії (ДР) [144]. У дослідженні ACCORD Eye [168] показано, що ДР асоціюється з підвищеним ризиком інсульту, що дозволяє припустити, що мікросудинна патологія, притаманна ДР, може мати серйозні цереброваскулярні наслідки, які супроводжуються поширеними крововиливами [43, 124].

Факторами ризику нетравматичних спонтанних крововиливів в структури ока є оклюзія вен сітківки з їх розривом, вітреоретинальна тракція в результаті відшарування заднього скловидного тіла, розрив макроаневризми сітківки, ексудативна вікова дегенерація жовтої плями, міопія високого ступеню та ДР [111, 147]. Основними причинами

гемофтальму є ПДР, що виникає при ЦД2, оклюзія вен сітківки, васкуліти та хоріоїдальні васкулопатії, мікроаневризма сітківки, травма та внутрішньочерепні крововиливи [148].

Гемофтальм посідає одне з перших місць серед усіх інтра- та післяопераційних уражень ока через мікроциркуляторні порушення як передніх, так і задніх сегментів ока [141, 170]. Частота післяопераційних крововиливів в скловидне тіло становить 7 випадків на 100 000 населення щорічно [39]. Необхідно зазначити, що наявність інтравітреальних геморагій ускладнює динамічне спостереження за станом очного дна в післяопераційному періоді та гальмує репаративні процеси [108, 150].

У пацієнтів з ЦД2 крововилив у вітреальну порожнину є найбільш розповсюдженим ускладненням після або під час вітректомії *pars plana* і спостерігається від 12% до 63%. Варто зазначити, що у пацієнтів з ПДР кров у вітреальній порожнині не має тенденції до спонтанного очищення через зниження тонузу капілярів та інші мікросудинні ускладнення [104]. Механізм супрахороїдальних інтра- та післяопераційних крововиливів обумовлений розривом циліарних артерій та крововиливом у простір між судинною оболонкою та склерою. Для післяопераційних супрахороїдальних крововиливів більш притаманний уповільнений характер. Вони виникають частіше після шунтової імплантації, аніж після трабекулектомії [20].

У проведеному нами дослідженні частота післяопераційного гемофтальму склала 33,1%. За даними [41] частота ранніх геморагій після вітректомії знаходилася в межах 21,6-25,7%. Максимальна кількість ускладнень за нашими даними супроводжувала ПДР, що узгоджувалося з даними про те, що найпоширеною причиною

виникнення нетравматичного гемофтальму є саме ПДР (43,3%) [153].

У більшості випадків (71,4%) наявність доопераційного гемофтальму при ПДР супроводжувалася розвитком й післяопераційного гемофтальму, що на наш погляд, відповідало патологічному стану вазорегресії при ПДР [56]. Відповідно, доопераційний гемофтальм при ПДР можна вважати фактором ризику післяопераційного гемофтальму.

Нами не було відмічено зв'язку виникнення післяопераційного гемофтальму зі статтю пацієнтів, що відмічено й в інших роботах [41, 104, 108, 170]. За стадіями ДР розвиток гемофтальму відбувався з постійною частотою – від 30,4% до 38,5% у чоловіків та від 20,0% до 40,0% у жінок.

У даному дослідженні була виявлена чітка залежність розвитку післяопераційного гемофтальму від віку пацієнтів: за його наявності пацієнти були старшими на 9,3 років ( $p < 0,001$ ). Причому це однаковою мірою стосувалося і чоловіків, і жінок. Даний факт узгоджувався з результатами досліджень інших авторів, так значущими факторами в виникненні післяопераційного гемофтальму вважають старечий вік (ВШ 1,03; 95 % ВІ 1,01-1,05) та низький рівень скоректованої гостроти зору вдаль (ВШ 1,52; 95% ВІ 1,14-2,03) [84].

Також нами була визначена залежність виникнення післяопераційного гемофтальму від тривалості ЦД2: особи з розвитком гемофтальму мали більший стаж захворювання (на три роки;  $p = 0,009$ ). За результатами регресійного аналізу, вік, тривалість діабету та вміст у крові креатинину були достеменно пов'язані з розвитком крововиливу у порожнину скловидного тіла після закритої субтотальної вітректомії у хворих на ДР [41].

Особливістю даного дослідження було встановлення того факту, що більша тривалість ЦД2 мала значущість у чоловіків, які за наявності гемофтальму мали довший стаж захворювання ніж без нього (на сім років;  $p=0,026$ ). Це складає основу для припущення щодо більшої стійкості чоловіків до розвитку післяопераційного гемофтальму за умов тривалого перебігу ЦД2, адже ж у жінок таке ускладнення розвивається при меншій тривалості ЦД2.

Показано, що поганий контроль глікемії є фактором ризику гемофтальму, який розвивався протягом 2-4 тижнів після закритої субтотальної вітректомії [104]. Рівень підвищення вмісту глюкози у крові натще перед операцією є фактором ризику виникнення гемофтальму протягом року [112]. За нашими даними, рівень глікемії натще до операції суттєво не відрізнявся у пацієнтів з гемофтальмом та без. На наш погляд, це могло бути пов'язано з активною компенсацією гіперглікемії перед запланованим оперативним втручанням, що за умовами нашого дослідження було обов'язковою вимогою передопераційної підготовки.

Більш інформативним показником порушення вуглеводного обміну є вміст у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) [86, 156]. Встановлено, що його вміст у крові пацієнтів з післяопераційним гемофтальмом був суттєво вищим, що стосувалося пацієнтів з помірною та важкою НПДР та ПДР. Це відображало більше діабетичне пошкодження сітківки, та узгоджувалося з отриманими даними о більшому ступеню ушкодження сітківки за шкалою балів ETDRS у пацієнтів з післяопераційним гемофтальмом та ПДР.

Отже, вміст у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) та бал за шкалою ETDRS є факторами ризику для розвитку післяопераційного



гемофтальму у пацієнтів з ПДР.

Оцінюючи механізми виникнення післяопераційного гемофтальму, необхідно зазначити, що порушення мікроциркуляції у вигляді застою крові в прекапілярних артеріолах сітківки, гіпоксії, тромбозу призводять до прогресування локальної ішемії та стоншення ендотелію [19]. Підвищення проникності капілярів, як один з компонентів типового патологічного процесу за умов ДР, призводить до випадіння адвентицію, зміни кровообігу в сітківці та стає предиктором розвитку ПДР [131]. Гемодинамічне значуще звуження капілярів сітківки з оклюзією їх просвіту стає причиною незворотних змін клітинного метаболізму, дисфункції ендотелію, підвищує ламкість судин, та, за кінцевим підрахунком, збільшую ймовірність післяопераційних крововиливів [99].

Крім того, хронічна гіперглікемія є найбільш вагомим прозапальним фактором розвитку ДР [48]. Збільшення вмісту в крові прозапальних цитокінів, факторів росту та згортання, молекул адгезії і вазоактивних молекул сприяє збільшенню проникності капілярів, змінює характер кровообігу з проліферацією позаклітинного матриксу та потовщенням базальної мембрани [109].

Такі інтраопераційні фактори як поява фіброваскулярної тканини, залишкова неоваскулярна мембрана, недостатня панретинальна фотокоагуляція та післяопераційна гіпотонія значно збільшують ризик гемофтальму [159]. Вони приводять до прогресування гіпоксії та ішемії сітківки, які викликані звуженням або повною оклюзією капілярів, провокують вивільнення цитокінів з міграцією макрофагів в зону гіпоксії. Цей каскад реакцій призводить до лейкостазу, активації адгезії Т-клітин до ендотелію, що сприяє розвитку осередків запалення сітківки з формуванням геморагічних вогнищ [134, 171]. Стійка гіпоксія

сітківки стимулює неоваскулогенез, який має патологічний характер [56]. Поряд з вогнищами хоріоїдальної неоваскуляризації у сітківці визначаються геморагії/мікроаневризми, чоткоподібність венул, фіброзна проліферація диску зорового нерва та/або сітківки. Через підвищення проникності капілярів і полегшення дифузії відбувається накопичення продуктів глікації в структурах ока, формується набряк вен сітківки та їх стискання; через первинне ушкодження капілярів продуктами глікації розвивається оклюзія вен сітківки або хоріоїдальної вени сітківки з підвищенням венозного тиску [166].

Отже, суттєво збільшується ризик розриву новоутворених судин з розвитком гемофтальму, що частіше відбувається продовж скроневиx судинних аркад та в області диску зорового нерву [63, 140].

Значущими факторами в виникненні післяопераційного гемофтальму вважаються старечий вік (ВШ 1,03; 95 % ВІ 1,01-1,05) та низький рівень скорегованої гостроти зору вдаль (ВШ 1,52; 95% ВІ 1,14-2,03), а також прийом антитромбоцитарної терапії (ВШ 5,02, 95% ВІ 1,56-16,2;  $p=0,007$ ) [84]. За отриманими нами даними, МГЗК не мала впливу на ризик післяопераційного гемофтальму ( $p=0,235$ ), тоді як вік пацієнтів такий вплив мав з ВШ=1,18 (95% ВІ 1,10-1,26). За дизайном нашого дослідження пацієнти не отримували антитромбоцитарної терапії.

Поширеною причиною гемофтальму є ПДР, яка складає 43,3% від всіх випадків нетравматичного гемофтальму [119]. З цими даними узгоджується отримана нами тенденція до зростання ( $p=0,098$ ) ризику виникнення гемофтальму при зростанні стадії ДР.

Цілком узгоджуються з отриманими нами даними щодо прямого впливу на ризик гемофтальму, тривалості ЦД2 та вмісту у крові

глікованого гемоглобіну, що відображає сучасні уявлення про роль тривалої гіперглікемії у виникненні судинних порушень при ДР та ЦД2 [56]. За рахунок процесів пасивної дифузії, глюкоза та продукти її розпаду здатні проникати в структури ока з подальшим накопиченням. Це стає причиною низки біохімічних порушень в судинах ока з ініціацією неферментативного гліколізу. Гемодинамічно значуще звуження капілярів сітківки з оклюзією їх просвіту стає причиною незворотних змін клітинного метаболізму, дисфункції ендотелію з розвитком універсальної діабетичної мікроангіопатії [99].

Велике значення має й хронічне запалення, що запускається постійною гіперглікемією і призводить до активації циклооксигенази-2 з накопиченням лейкотрієнів, синтази оксиду азоту і утворення токсичного пероксинітриту [48, 76]. Збільшення вмісту в крові прозапальних цитокінів, факторів росту та згортання, молекул адгезії і вазоактивних молекул сприяє збільшенню проникності капілярів, зміні характеру кровообігу з проліферацією позаклітинного матриксу та потовщенням базальної мембрани [26, 109].

Стійка гіпоксія сітківки стимулює неоваскулогенез, який має патологічний характер [56]. Поряд з вогнищами хоріоїдальної неоваскуляризації у сітківці визначаються геморагії/мікроаневризми, чоткоподібність венул, фіброзна проліферація диску зорового нерва та/або сітківки [103]. Через підвищення проникності капілярів та процесів полегшеної дифузії, накопичення продуктів глікації формується набряк вен сітківки та їх стискання, розвивається оклюзія вен сітківки або хоріоїдальної вени сітківки з підвищенням венозного тиску [166]. Отже, суттєво збільшується ризик розриву новоутворених судин та гемофтальму [140].

Узагальнення сучасних даних дозволяє сформулювати основні фактори ризику пошкодження судин при ЦД2. Внаслідок утруднення просування крові крізь капіляри формується локальна циркуляторна гіпоксія, що рефлекторно знижує тонус приносних артеріол і збільшує її кровонаповнення. Отже, при зменшенні об'єму ретинального кровообігу кровонаповнення артеріолярної частини мікроциркуляторного русла збільшується, що збільшує ризик спонтанних крововиливів. Розвиток крововиливів в скловидне тіло, як правило, розвивається після кровотечі з неоваскулярних кровоносних судин в сітківці або внаслідок розширення шарів під сітківкою [104, 158]. Такі наукові положення пояснюють суттєвий вплив доопераційного гемофтальму на ризик післяопераційного гемофтальму (ВШ=5,66; 95% ВІ 1,05-30,6; див. табл. 1), що відповідає патологічному стану вазорегресії при ДР [56].

Таким чином, проведене дослідження дозволило конкретизувати й уточнити внесок таких факторів ризику післяопераційного гемофтальму у пацієнтів з ДР та ЦД2, як вік пацієнта, тривалість ЦД2, стадія ДР, вміст у крові глікованого гемоглобіну. Розроблені математичні моделі прогнозу доводять значення цих факторів у розвиток гемофтальму та, можливо, дозволять покращити його діагностику.

Ангіопетини представляють сімейство факторів росту, які регулюють ендотеліальний сигнальний шлях, проникність судинної стінки та її ремоделювання, ангиогенез [60]. Ang-1 – природний активатор тирозин-протеїн кіназного рецептору-2 (TIE-2), є білком довжиною 498 амінокислотних залишків, який приблизно на 60% ідентичний своєму гомологу Ang-2. Ang-1 сприяє дозріванню судин, має стабілізуючу дію щодо новоутворених судин, знижує їх проникність і послаблює фіброз [80]. Активність Ang-2 залежить від експресії

васкулоендотеліального фактора росту (VEGF), при зниженні концентрації останнього Ang-2 порушує нормальний зв'язок між ендотеліальними клітинами, що призведе до швидкого підвищення проникності судин з виходом плазми і білків крові в позасудинний простір [146].

Відомо, що рівень Ang-1 у скловидному тілі при ПДР суттєво збільшений [165]. Експериментально доведено, що введення Ang-1 у скловидне тіло щурів з діабетом, нормалізувало VEGF і рівні мРНК, білка молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), що призводило до зниження адгезії лейкоцитів, пошкодження ендотеліальних клітин і руйнування гемато-ретинального бар'єру [30].

На відміну від Ang-1, Ang-2 є негативним модулятором активності TIE-2, який індукується гіпоксією та ішемією та призведе до інактивації TIE-2. Пригнічення Ang-1 дестабілізує судинну мережу ока, підвищує чутливість до VEGF і інших запальних цитокінів, що збільшує проникність вітреоретинального бар'єру [135]. Отже, при ДР за умов ЦД2 формується патологічне коло за участі Ang-1 і Ang-2, що може мати значення для судинних порушень у сітківці при ДР та, зокрема, для формування вітреального гемофтальму.

Наші дослідження вмісту у СТ ангіопоетинів при ДР та ЦД2 показали багаторазове його збільшення у порівнянні з контролем, що залежало від тяжкості ДР і ЦД2, а також компенсації ЦД2 за рівнем у крові глікованого гемоглобіну. Ця тенденція більшою мірою стосувалася Ang-2.

Аналогічні результати були отримані при порівнянні двох груп пацієнтів, хворих на ЦД2 з ДР та без такої: визначено, що концентрація Ang-2 у сироватці крові була значно вищою за наявності ДР [129, 145].

За іншими даними, концентрація Ang-2 в два рази перевищувала концентрацію Ang-1 в СТ при НПДР та діабетичному макулярному набряку [123]. Переважання Ang-2 відмічено й у нашому дослідженні, що може сприяти підвищенню проникності судин та патологічному неоангіогенезу. Відомо, що при гіперглікемії або гіпоксії підвищений рівень Ang-2 активує TIE2, що викликає відрив перицитів від базальної мембрани та їх міграцію [50].

Значне збільшення вмісту у СТ Ang-1 було визначено у пацієнтів з НПДР та клінічно значущим діабетичним макулярним набряком (2002 пг/мл; 289-5820 пг/мл) [123]. При цьому вміст Ang-2 був збільшеним у ще більшій мірі (4000 пг/мл; 1341-14329 пг/мл), з чого автори роблять висновок про те, що переважання Ang-2 може сприяти індукованій VEGF судинній проникності сітківки у пацієнтів з макулярним набряком. При ПДР значного підвищення вмісту ангіопоединів авторами не встановлено, що могло бути пов'язано з невеликою кількістю спостережень у цьому дослідженні (10 випадків).

Встановлено, що вміст Ang-2 в сироватці крові був значно підвищеним у пацієнтів з ЦД2 як з НПДР, так і з ПДР, у порівнянні з пацієнтами, які мали ЦД2 але не мали ДР [79]. Так само було встановлено суттєве збільшення вмісту і Ang-1, і Ang-2 у пацієнтів з ПДР [172].

Значне збільшення вмісту Ang-2 у СТ ( $1753 \pm 3213$  пг/мл проти  $112 \pm 113$  пг/мл у контролі;  $p < 0,0001$ ) було відмічено у пацієнтів з ПДР, що корелювало із значним підвищенням у СТ вмісту VEGF ( $r = 0,497$ ;  $p = 0,001$ ) та цілком збігалось із нашими результатами [163].

Відомо, що одним із значущих пускових механізмів активації Ang-2 при ЦД2 виступає підвищений рівень глікованого гемоглобіну [22].

Була встановлена позитивна асоціація між вмістом глікованого гемоглобіну у крові та внутрішньоочним вмістом Ang-2 у пацієнтів з ДР та витректомією [155]. Це положення повністю підтверджують наші дані про зв'язок вмісту Ang-2 із ступенем тяжкості та компенсації ЦД. Вміст у СТ ангіопетинів відповідав ступеню пошкодження при ДР та міг визначати судинні ускладнення. У цьому плані результати, отримані у нашому дослідженні, доповнюють існуючі дані, а саме показаний позитивний зв'язок вмісту ангіопетинів із ступенем тяжкості та станом компенсації ЦД2, а також – з віком пацієнтів та тривалістю ЦД2, відмічена відсутність зв'язку вмісту ангіопетинів зі статтю.

Накопичення VEGF та Ang-2 у СТ при ПДР також було показано і у роботі А. Keles та співав. (2021), крім того, автори також показали і зв'язок високого рівня цього ангіопетину, як і фактору стромальних клітин-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) та VEGF з крововиливами у СТ, що більшою мірою було визначено для випадків з фіброваскулярною мембраною [78]. У наших дослідженнях був встановлений чіткий зв'язок післяопераційного гемофтальму з більш високим вмістом у СТ Ang-2.

Оцінюючи роль активації системи ангіопетинів при ДР та ЦД2, необхідно зазначити, що внаслідок хронічної гіперглікемії відбувається потовщення та розрихлення білків міжклітинного матриксу сполученої тканини та базальної мембрани капілярів з їх гіалінізацією [56]. Безпосередній наслідок цього процесу – гіпоксія, призведе до втрати перицитів, деструкції ендотеліальних клітин, атрофії капілярів. Натомість, активація рецептора TIE-2 через Ang-1 підтримує стабільність судин, обмежуючи ексудацію і неоваскуляризацію. Ang-2, який є конкурентним антагоністом Ang-1, порушує нормальні процеси осі Ang1/TIE-2, що негативно впливає на стан судин [57], та, на наш

погляд, може збільшувати ризик післяопераційного гемофтальму у хворих на ДР.

В експерименті з індукованою стрептозотоцином ДР, збільшення рівнів Ang-2 призводило до втрати астроцитів і витоку судин, що блокувалося інтравітреального ін'єкцією Ang-2-нейтралізуючого антитіла [174]. Крім того, *in vitro* Ang-2 збільшував індукований високим вмістом глюкози апоптоз астроцитів, чому запобігала блокада інтегрину  $\alpha\beta 5$ . Отже, додатково до активації TIE-2, Ang-2 через шлях  $\alpha\beta 5$ -інтегрин/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -катенин активує витік з судин через втрату астроцитів при ДР. Також у мишей з генетичним дефіцитом Ang-2 не спостерігали апоптозу і міграції перицитів сітківки при гіперглікемії, що вказує на високий потенціал інгібування Ang-2 для терапевтичного втручання при ЦД2 [31, 126].

Одночасне інгібування моноклональними антитілами VEGF-A і Ang-2 знижувало кількість пошкоджень судин, їх проникність, набряк сітківки і втрату нейронів більш ефективно, ніж будь-який агент окремо, в експериментальній моделі спонтанної хоріоїдальної неоваскуляризації [130]. Останні дані першого року клінічних випробувань фази III YOSEMITE, RHINE, TENAYA і LUCERNE підтвердили ефективність, безпеку, довготривалість і перевагу застосування фаріцімаба (біспецифічного антитіла-блокатора і VEGF, і Ang2) у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та віковою макулярною дегенерацією [82].

Незалежним потужним рецептором Ang-2 є інтегрин  $\beta 1$ , активація якого дестабілізує ендотелій TIE2-незалежним чином [58]. Більш того, зв'язування і активація інтегрину  $\beta 1$  було специфічним для Ang-2, але не для Ang-1, а експресія пов'язаного з мембраною TIE2, позбавленого



кіназної активності, блокувала активацію інтегринів за допомогою Ang-2. Всі ці результати підтверджують, що Ang-2-опосередкована активація  $\beta$ 1-інтегрину є промотором дестабілізації ендотелію, що може пояснювати протилежні судинні ефекти Ang-1 і Ang-2. Встановлений зв'язок системи ангіопетинів з ДР при ЦД2 та вплив Ang-2 на розвиток післяопераційного гемофтальму, вказував на перспективність використання блокади Ang-2 або його рецепторів для профілактики виникнення гемотальму після операції вітректомії.

Таким чином, при гіперглікемії та гіпоксії підвищений рівень Ang-2 дестабілізує TIE-2, що має патогенетичне значення для розвитку мікроангіопатії, оскільки викликає пошкодження перицитів, їх відрив від базальної мембрани та міграцію [50]. Переважання Ang-2 сприяє патологічному підвищенню проникності гематоретинального бар'єру, що індуковано збільшенням VEGF, у пацієнтів з макулярним набряком при НПДР та ЦД2 [79].

Встановлення межових рівнів ангіопетинів, при яких був можливий розвиток ускладнень ДР, було здійснено ще у роботі [123]. Так, при НПДР з клінічно значущим діабетичним макулярним набряком вміст у СТ Ang-1 складав 2002 пг/мл (QI-QIII 289-5820 пг/мл), тоді як вміст Ang-2 становив 4000 пг/мл (QI-QIII 1341-14329 пг/мл). Необхідно відзначити, що ці результати кількісно збігалися з нашими даними.

Крім негативного впливу на вісь Ang-1/TIE-2, Ang-2 має ще низку молекулярних ефектів, які, в цілому, дестабілізують ендотелій, збільшують пошкодження морфо-функціональних елементів сітківки та сприяють прогресії ДР. Оскільки їх ефект переважно реалізується через пошкодження судин, то стає зрозумілим отриманий нами результат по зв'язку накопичення Ang-2 у СТ з розвитком післяопераційного

гемофтальму за умов вітректомії при ДР та ЦД2. Нами було показано, що ризик гемофтальму при початковій НПДР був асоційований із зростанням вмісту у СТ Ang-2 (ВШ 1,95; 95% ВІ 1,06-3,59 на кожні 100 пг/мл). При помірній або тяжкій НПДР та при ПДР ризик гемофтальму був асоційований із вмістом у СТ Ang-2 та відношенням Ang-2/Ang-1.

Таким чином, проведене нами дослідження дозволило підвищити ефективність вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію та цукровий діабет 2 типу шляхом прогнозування розвитку операційного та післяопераційного гемофтальму на підставі вивчення ролі системи ангіопоетинів у скловидному тілі (Ang-1 і Ang-2). Розроблена нами математична модель дозволить прогнозувати розвиток такого важкого і частого ускладнення після виконання закритої субтотальної вітректомії, як гемофтальм.

## ВИСНОВКИ

1. Захворюваність на цукровий діабет в світі досягла рівня пандемії неінфекційного характеру, перетнувши позначку в 422 млн. хворих, з них 90% хворіють на цукровий діабет 2 типу. Найбільш соціально-значущим його ускладненням є діабетична ретинопатія, 90% якої припадає на непроліферативну, а 10% – на проліферативну. Широко розповсюдженим ускладненням після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії є гемофтальм. Хронічна гіпоксія, як наслідок діабетичної ангіопатії, індукує продукцію ангіопоетинів – Ang-1 та Ang-2. Порушення їх взаємодії проявляється дизрегуляцією ендотелію з підвищенням проникності судинної стінки, посиленням васкуло- та ангіогенезу і складає умови для формування патологічного кола у формуванні вітреального гемофтальму. Отже дослідження системи ангіопоетинів та їх ролі у розвитку післяопераційного гемофтальму у хворих на ДР та ЦД2 є актуальним завданням сучасної офтальмології.

2. Протягом трьох місяців після закритої субтотальної вітректомії у 33,1% пацієнтів розвинувся післяопераційний гемофтальм, що частіше відбувалося при проліферативній діабетичній ретинопатії (39,0%). У більшості випадків (71,4%) наявність доопераційного гемофтальму супроводжувалася розвитком й післяопераційного гемофтальму.

3. Встановлено, що стать не впливала на частоту розвитку післяопераційного гемофтальму ( $p=0,844$ ). Пацієнти з гемофтальмом були старшими за пацієнтів без такого на 9,3 років ( $p<0,001$ ) та мали більший стаж ЦД2, ніж без нього (на три роки;  $p=0,007$ ), що при стратифікації за статтю було підтверджено для чоловіків (на сім років;  $p=0,026$ ). Підвищення вмісту у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) та балу за шкалою ETDRS є факторами ризику для розвитку післяопераційного гемофтальму.

4. Вміст ангіопоетинів у скловидному тілі був багаторазово збільшеним у порівнянні з контролем (у 5,7-10,2 рази;  $p < 0,001$ ). Спостерігалось збільшення їх вмісту від початкової непроліферативної до проліферативної ретинопатії, що більшою мірою стосувалося Ang-2. Визначено зростання вмісту ангіопоетинів із збільшенням тяжкості та гіршою компенсацією діабету. За наявності післяопераційного гемофтальму вміст Ang-1 був більшим тільки у пацієнтів з проліферативною ретинопатією, а вміст Ang-2 – у всіх пацієнтів (в 1,1-1,3 рази;  $p < 0,05$ ).

5. Кореляційний аналіз Спірмена показав наявність достеменних прямих кореляційних зв'язків вмісту ангіопоетинів з віком, тривалістю діабету, балом за шкалою ETDRS, вмістом у крові глікованого гемоглобіну та їх від'ємний зв'язок з гостротою зору ( $p < 0,01$ ).

6. Шляхом побудови однофакторних моделей логістичної регресії було встановлено, що на ризик виникнення післяопераційного гемофтальму впливали ( $p < 0,05$ ): вік, тривалість ЦД2, наявність доопераційного гемофтальму та вміст у крові глікованого гемоглобіну. Побудована модель прогнозу післяопераційного гемофтальму за чотирма ознаками: вік, стадія ретинопатії, ступінь компенсації діабету та вміст у крові глікованого гемоглобіну (чутливість моделі дорівнювала 89,7%, специфічність – 84,8%).

7. Ризик післяопераційного гемофтальму при початковій непроліферативній ретинопатії був асоційований із зростанням вмісту Ang-2 (ВШ 1,95; 95% ВІ 1,06-3,59 на кожні 100 пг/мл) з межовим рівнем 1246 пг/мл. При помірній або тяжкій непроліферативній та при проліферативній ретинопатії ризик післяопераційного гемофтальму був асоційований із вмістом Ang-2 та відношенням Ang-2/Ang-1. Межові рівні Ang-2 становили, відповідно, 2806 пг/мл та 4610 пг/мл.

8. Впровадження в наукову і практичну діяльність отриманих результатів здійснювалося на кафедрах офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і Дніпровського державного медичного університету МОЗ України. Отримані практичні результати дослідження були впровадженні в діяльність КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро), ТОВ «Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК» (м. Київ), медичного центру «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розроблені і впроваджені в практику нові рекомендації щодо прогнозування розвитку гемофтальму після виконання сучасних вітреоретинальних втручань з приводу різних стадій діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. До розвитку післяопераційного гемофтальму схильні пацієнти з:

- доопераційним гемофтальмом (ВШ=5,66; 95% ВІ 1,05-30,6);
- старшим віком (ВШ=1,18 на кожний рік; 95% ВІ 1,10-1,26);
- більшим стажем цукрового діабету (ВШ=1,06 на кожний рік; 95% ВІ 1,01-1,18);
- підвищеним вмістом у крові глікованого гемоглобіну (ВШ=1,40 на кожний відсоток; 95% ВІ 1,20-1,64).

2. Запропонована і впроваджена в практику закладів охорони здоров'я багатофакторна логістична регресійна модель прогнозування післяопераційного гемофтальму, до якої увійшли чотири факторні ознаки:

- вік;
- стадія діабетичної ретинопатії;
- ступінь компенсації цукрового діабету 2 типу за вмістом у крові глікованого гемоглобіну;
- вміст у крові глікованого гемоглобіну.

Поріг прийняття рішення моделі склав  $Y_{crit}=0,296$ , при цьому чутливість дорівнювала 89,7% (95% ВІ 75,8% – 97,1%), специфічність – 84,8% (95% ВІ 75,0% – 91,9%).

3. Встановлені межові рівні вмісту Ang-2 у рідині скловидного тіла, що було видалено під час операції вітректомії, що достеменно прогнозували післяопераційний гемофтальм:

- при початковій непроліферативній ретинопатії – більше 1246 пг/мл;
- при помірній або тяжкій непроліферативній ретинопатії – більше 2806 пг/мл;
- при проліферативній ретинопатії – більше 4610 пг/мл.

4. Для профілактики розвитку гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів з ДР та ЦД 2 типу обов'язковим мають бути дослідження рівня у крові глікованого гемоглобіну і ступеню компенсації діабету та при необхідності – подальша медикаментозна корекція.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ащеулова ТВ, Амбрусова ТМ. Діагностичні підходи до верифікації глюкометаболических категорій: еволюція поглядів. Міжнародний медичний журнал. 2016; 1 (22): 17-20.
2. Бездітко ПА, Карлійчук МА. Клініко-діагностичні критерії різних типів ураження зорового нерва у хворих на цукровий діабет. Архів офтальмології України. 2017;5(3):18-22.
3. Добреля НВ, Паршиков ОВ, Бойцова ЛВ, Хромов ОС. Моделювання цукрового діабету II типу. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2019;13(1):42-50.
4. Кізуб ІВ, Клименко КІ, Соловійов АІ. Участь протеїнкінази С у механізмах порушення судинного тонузу за умов цукрового діабету. Частина 2. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2014; 38(2):12-17.
5. Кумар В, Аббас КА, Астер ДК. Основи патології за Роббінсоном: переклад 10-го англ. вид.: у 2 т. Т. 2. Київ: ВСВ «Медицина». 2020. 785.
6. Литвиненко СС. Гемофтальм після оперативного лікування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Архів офтальмології України. 2021;9(3):14-20.
7. Могілевський СЮ, Бушуєва ОВ, Натрус ЛВ. Особливості діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. [Інтернет]. Архів Офтальмології України. 2015;5(1):37-44. Доступно на: [www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis\\_nbuv/cgiirbis\\_64.exe?Z21ID=&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=JUJ\\_all&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=IJ=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%96101097](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=JUJ_all&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=IJ=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%96101097)
8. Паньків ВІ. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013;7(55):95-104.



9. Риков СО, Литвиненко СС, Могілевський СЮ. Роль системи ангіопоетинів у виникненні гемофтальму після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії та цукровому діабету 2 типу. Вісник проблем біології та медицини. 2021;4:165-71.

10. Риков СО, Литвиненко СС. Роль ангіопоетину-2 у виникненні гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на проліферативну діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу. Матеріали наук. –практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса, «Чорномор'я»; 2021, с. 126-127.

11. Риков СО, Литвиненко СС. Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022;10(1):25-30.

12. Риков СО, Шаргородська ІВ, Біляєва ОО, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Жмурик ДВ, Барінов ЮВ, Литвиненко СС. Дослідження патогенетичних чинників розвитку діабетичної ретинопатії у хворих з синдромом діабетичної стопи. В Риков СО, редактор. «Своє дитинство треба бачити`21»: ІХ наук.-практ. конф. дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнар. участю; 2021 Черв 10-12: збірник праць; Бугаз Одеської області; 2021, с. 139-141.

13. Риков СО, Литвиненко СС. Нові фактори ризику гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук. – практик. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер`21; 2021 Жов 28-30; Київ; 2021, с. 96-97.

14. Риков СО, Могілевський СЮ, Литвиненко СС, Зябліцев СВ. Ангіопоетини та прогнозування гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022;1:3-10.

15. Стрільчук Л. Офтальмологічний дайджест: нові напрямки в лікуванні хвороб органа зору. *Здоров'я України*, 2019;22(467):44. Доступно на: <https://health-ua.com/article/45210-ofthalmologchnij-dajdzhest-nov-parnyami-vlkuvann-hvorob-organa-zoru>
16. Тронько НД, Ковзун ОІ, Пушкарев ВВ, Соколова ЛК, Пушкарев ВМ. [Рецепція та внутрішньоклітинні механізми дії інсуліну (частина 1)] [Рос. мовою]. *Ендокринологія*. 2018;3(23):269-80.
17. Шатинська ОА. Комплексний вплив цитратів магнію і хрому на функціонування глутатіонової системи захисту у печінці щурів із алоксановим цукровим діабетом. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна*. 2017;28:5-11.
18. Abbas A, Agrawal P, King AJ. Exploring literature-based definitions of hypotony following glaucoma filtration surgery and the impact on clinical outcomes. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(3):e285-e289. doi: 10.1111/aos.13601
19. Abdalla Elsayed ME, Mura M, Al Dhibi H, Schellini S, Malik R, Kozak I et al. Sick cell retinopathy. A focused review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(7):1353-64. doi: 10.1007/s00417-019-04294-2
20. Abdelaal AM, Alqahtani AS. Mode of delivery in the setting of repeated vitreous hemorrhages in proliferative diabetic retinopathy: a case report and review of the literature. *Cureus*. 2020;12(10):e11239. doi:10.7759/cureus.11239
21. Abdullah SA. Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol*. 2018;32(4):318-23. doi: 10.1016/j.sjopt.2018.05.002
22. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of angiotensin-2 in vascular physiology and pathophysiology. *Cells*. 2019;8(5):471. doi: 10.3390/cells8050471
23. Altmann C, Schmidt MH. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int*

J Mol Sci. 2018;19(1):110. doi: 10.3390/ijms19010110

24. Ankamah E, Sebag J, Ng E, Nolan JM. Vitreous antioxidants, degeneration, and vitreo-retinopathy: exploring the links. *Antioxidants (Basel)*. 2019;9(1):7. doi: 10.3390/antiox9010007

25. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*. 2019;176(6):1248-64. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.021

26. Bapputty R, Talahalli R, Zarini S, Samuels I, Murphy R, Gubitosi-Klug R. Montelukast prevents early diabetic retinopathy in mice. *Diabetes*. 2019;68(10):2004-15. doi: 10.2337/db19-0026

27. Beulens J, Rutters F, Rydén L, Schnell O, Mellbin L, Hart HE et al. Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2\_suppl):47-54. doi: 10.1177/2047487319880041

28. Bister N, Pistono C, Huremagic B, Jolkkonen J, Giugno R, Malm T. Hypoxia and extracellular vesicles: a review on methods, vesicular cargo and functions. *J Extracell Vesicles*. 2020;10(1):e12002. doi: 10.1002/jev2.12002

29. Bowler E, Oltean S. Alternative splicing in angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2067. doi: 10.3390/ijms20092067

30. Cabral T, Mello LG, Lima LH, Polido J, Regatieri CV, Belfort R Jr et al. Retinal and choroidal angiogenesis: a review of new targets. *Int J Retina Vitreous*. 2017;3:31. doi: 10.1186/s40942-017-0084-9

31. Cai J, Kehoe O, Smith GM, Hykin P, Boulton ME. The angiopoietin/Tie-2 system regulates pericyte survival and recruitment in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 May;49(5):2163-2171. doi: 10.1167/iovs.07-1206.

32. Campochiaro PA, Peters KG. Targeting Tie2 for treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2016;16(12):126. doi: 10.1007/s11892-016-0816-5

33. Caporarello N, D'Angeli F, Cambria MT, Candido S, Giallongo C,

Salmeri M et al. Pericytes in microvessels: from "Mural" function to brain and retina regeneration. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6351. doi: 10.3390/ijms20246351

34. Casini G, Loiudice P, Menchini M, Sartini F, De Cillà S, Figus M et al. Traumatic submacular hemorrhage: available treatment options and synthesis of the literature. *Int J Retina Vitreous.* 2019;5:48. doi: 10.1186/s40942-019-02000

35. Chakraborty S. Surgical management of proliferative diabetic retinopathy. *Journal of Ophthalmology and Related Sciences.* [Internet] 2018;2(1):1–6. Available from: [https://jors.journals.ekb.eg/article\\_10246\\_ee0a878e624fbf1f395853ce48a0049a.pdf](https://jors.journals.ekb.eg/article_10246_ee0a878e624fbf1f395853ce48a0049a.pdf)

36. Cheloni R, Gandolfi SA, Signorelli C, Odone A. Global prevalence of diabetic retinopathy: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(3):e022188. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022188

37. Chen X, Shi C, Wang Y. The mechanisms of glycolipid metabolism disorder on vascular injury in type 2 diabetes. *Front Physiol.* 2022;13:952445. doi:10.3389/fphys.2022.952445.

38. Cho EH, Park SJ, Han S, Song JH, Lee K, Chung YR. Potent oral hypoglycemic agents for microvascular complication: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for diabetic retinopathy. *J Diabetes Res.* 2018;2018:6807219. doi:10.1155/2018/6807219.

39. Conart JB, Berrod JP. Hémorragies du vitré non traumatiques [Non-traumatic vitreous hemorrhage]. *J Fr Ophtalmol.* 2016 Feb;39(2):219-25. French. doi: 10.1016/j.jfo.2015.11.001.

40. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-701. doi: 10.2337/dci18-0033

41. Ding Y, Yao B, Hang H, Ye Hui. Multiple factors in the prediction of risk of recurrent vitreous haemorrhage after sutureless vitrectomy for non-clearing vitreous haemorrhage in patients with diabetic retinopathy [Internet]. *BMC Ophthalmol.* 2020. doi.org/10.1186/s12886-020-01532-8. Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-020-01532-8#citeas>
42. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting Innate Immune Mediators in Type 1 and Type 2 Diabetes / *Nat Rev Immunol* № 19 (12), 2019 Dec, p.p.: 734-46, doi: 10.1038/s41577-019-0213-9
43. Drinkwater JJ, Davis TM, Hellbusch V, Turner AW, Bruce DG, Davis WA. Retinopathy predicts stroke but not myocardial infarction in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):43. doi: 10.1186/s12933-020-01018-3
44. Eklund L, Kangas J, Saharinen P. Angiotensin-Tie signalling in the cardiovascular and lymphatic systems. *Clin Sci.* 2017;131(1):87-103. doi: 10.1042/CS20160129
45. Elamaa H, Kihlström M, Kapiainen E, Kaakinen M, Miinalainen I, Ragauskas S et al. Angiotensin-4-dependent venous maturation and fluid drainage in the peripheral retina. [Internet]. *eLife* 2018;7:e37776 doi: 10.7554/eLife.37776. Available from: <https://elifesciences.org/articles/37776>
46. Eleftheriou CG, Ivanova E, Sagdullaev BT. Of neurons and pericytes: The neuro-vascular approach to diabetic retinopathy. *Vis Neurosci.* 2020;37:E005. doi: 10.1017/S0952523820000048
47. Eshaq RS, Aldalati AM, Alexander SJ, Harris NR. Diabetic retinopathy: breaking the barrier. *Pathophysiology.* 2017; 24(4):229–241
48. Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The role of inflammation in diabetic retinopathy. *Front Immunol.* 2020;11:583687. doi: 10.3389/fimmu.2020.583687
49. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of

diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008;26(2):77-82. doi: 10.2337/diaclin.26.2.77

50. Geranmayeh MH, Rahbarghazi R, Farhoudi M. Targeting pericytes for neurovascular regeneration. *Cell Commun Signal*. 2019 Mar 20;17(1):26. doi: 10.1186/s12964-019-0340-8.

51. Gillen J, Richardson D, Moore K. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 inhibitors: clinical development. *Current Oncology Reports*. 2019;21(3):22. doi: 10.1007/s11912-019-0771-9

52. Giménez CS, Castillo MG, Simonin JA, Núñez PC, Pascuali N, Bauzá MD et al. Effect of intramuscular baculovirus encoding mutant hypoxia-inducible factor 1-alpha on neovasculogenesis and ischemic muscle protection in rabbits with peripheral arterial disease. *Cytotherapy*. 2020;22(10):563-72. doi: 10.1016/j.jcyt.2020.06.010

53. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):786-806. PMID: 2062513.

54. Gugliucci A. Formation of fructose-mediated advanced glycation end products and their roles in metabolic and inflammatory diseases. *Adv Nutr*. 2018;8(1): 54-62. doi: 10.3945/an.116.013912

55. Gunton JE. Hypoxia-inducible factors and diabetes. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5063-73. doi: 10.1172/JCI137556

56. Gupta A, Bhatnagar S. Vasoregression: a shared vascular pathology underlying macrovascular and microvascular pathologies?. *OMICS*. 2015;19(12):733-53. doi:10.1089/omi.2015.0128

57. Gutbier B, Jiang X, Dietert K, Ehrler C, Lienau J, Van Slyke P et al. Vasculotide reduces pulmonary hyperpermeability in experimental pneumococcal pneumonia. *Crit Care*. 2017;21(1):274. doi: 10.1186/s13054-017-1851-6

58. Hakanpaa L, Sipila T, Leppanen VM, Gautam P, Nurmi H,

Jacquemet G, Eklund L, Ivaska J, Alitalo K, Saharinen P. Endothelial destabilization by angiopoietin-2 via integrin  $\beta$ 1 activation. *Nat Commun.* 2015 Jan 30;6:5962. doi: 10.1038/ncomms6962.

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

60. Hayashi SI, Rakugi H, Morishita R. Insight into the role of angiopoietins in ageing-associated diseases. *Cells.* 2020;9(12):2636. doi: 10.3390/cells9122636

61. Heidemann C, Paprott R, Stühmann LM, Baumert J, Mühlenbruch K, Hansen et al. Perceived diabetes risk and related determinants in individuals with high actual diabetes risk: results from a nationwide population-based survey. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000680. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000680

62. Heier JS, Singh RP, Wykoff CC, Csaky KG, Lai TY, Loewenstein A et al; the angiopoietin/tie pathway in retinal vascular diseases. *Retina.* 2021;41(1):1-19. doi: 10.1097/IAE.0000000000003003

63. Hu XN, Ni Y, Luan J, Ding YZ. A review on vasohibin and ocular neovascularization. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(6):1004-8. doi: 10.18240/ijo.2020.06.22

64. Hussain M, Awan FR. Hypertension Regulating Angiotensin Peptides in the Pathobiology of Cardiovascular Disease / *Clin Exp Hypertens* № 40 (4), 2018, p.p.: 344 – 52. doi: 10.1080/10641963.2017.1377218

65. Idrees S, Sridhar J, Kuriyan AE. Proliferative vitreoretinopathy: a review. *Int Ophthalmol Clin.* 2019;59(1):221-40. doi: 10.1097/IIO.0000000000000258

66. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 2018;108: 656-62. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058

67. Ikelle L, Naash MI, Al-Ubaidi MR. Oxidative stress, diabetic retinopathy, and superoxide dismutase 3. *Adv Exp Med Biol.* 2019;118: 335-9. doi: 10.1007/978-3-030-27378-1\_55
68. Ishibashi M, Toyoshima M, Zhang X, Hasegawa-Minato J, Shigeta S, Usui T et al. Tyrosine kinase receptor TIE-1 mediates platinum resistance by promoting nucleotide excision repair in ovarian cancer. *Sci Rep.* 2018;8:13207. doi.org/10.1038/s41598-018-31069-2
69. Jena S, Tripathy K. Vitreous hemorrhage. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559131/>
70. Jiang S, Young JL, Wang K, Qian Y, Cai L. Diabetic-induced alterations in hepatic glucose and lipid metabolism: the role of type 1 and type 2 diabetes mellitus (review). *Mol Med Rep.* 2020;22(2):603-11. doi: 10.3892/mmr.2020.11175
71. Jiao C, Elliott D, Spee C, He S, Wang K, Mullins RF et al. Apoptosis and angiofibrosis in diabetic tractional membranes after vascular endothelial growth factor inhibition: Results of a Prospective Trial. *Retina.* 2019;39(2):265-73. doi: 10.1097/IAE.0000000000001952
72. Jousen MA, Ricci F, Paris LP, Korn C, Quezada-Ruiz C, Zarbin M. Angiotensin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data. *Eye.* 2021;35:1305–16. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01377-x>
73. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452-8.
74. Kang HM, Cho JM, Kim SY, Choi JH. Clinical characteristics of asymptomatic Terson syndrome in the patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(2):292-300. doi: 10.18240/ijo.2020.02.14
75. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy:



Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.* 2020;37:101799. doi: 10.1016/j.redox.2020.101799

76. Kaštelan S, Orešković I, Bišćan F, Kaštelan H, Gverović AA. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochem Med (Zagreb)*. 2020;30(3):030502. doi: 10.11613/BM.2020.030502

77. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol.* 2006;70(5):1469-80. doi: 10.1124/mol.106.027029

78. Keles A, Sonmez K, Erol YO, Ayyıldız SN, Ogus E. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor, stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ , and angiopoietin-like protein 2 in patients with active proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021 Jan;259(1):53-60. doi: 10.1007/s00417-020-04889-0.

79. Khalaf N, Helmy H, Labib H, Fahmy I, El Hamid MA, Moemen L. Role of angiopoietins and tie-2 in diabetic retinopathy. *Electron Physician.* 2017;9(8):5031-5. doi:10.19082/5031

80. Khan M, Aziz AA, Shafi NA, Abbas T, Khanani AM. Targeting angiopoietin in retinal vascular diseases: a literature review and summary of clinical trials involving faricimab. *Cells.* 2020;9(8):1869. doi: 10.3390/cells9081869

81. Khan RM, Chua ZJ, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9): 546. doi: 10.3390/medicina55090546

82. Khanani AM, Russell MW, Aziz AA, Danzig CJ, Weng CY, Eichenbaum DA, Singh RP. Angiopoietins as Potential Targets in Management of Retinal Disease. *Clin Ophthalmol.* 2021 Sep 4;15:3747-3755. doi: 10.2147/OPHTH.S231801.

83. Kikkawa U. The story of PKC: a discovery marked by unexpected twists and turns. *IUBMB Life.* 2019;71(6): 697-705. doi: 10.1002/iub.1963

84. Kim KE, Yang PS, Jang E, Kim S, Joung B. Antithrombotic

medication and the risk of vitreous hemorrhage in atrial fibrillation: Korean national health insurance service national cohort. *Yonsei Med J.* 2019;60(1):65-72. doi: 10.3349/ymj.2019.60.1.65

85. Kolczynska K, Loza-Valdes A, Hawro I, Sumara G. Diacylglycerol-evoked activation of PKC and PKD isoforms in regulation of glucose and lipid metabolism: a review. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):113. doi: 10.1186/s12944-020-01286-8

86. Kowall B, Rathmann W, Stang A, Bongaerts B, Kuss O, Herder C et al. Perceived risk of diabetes seriously underestimates actual diabetes risk: The KORA FF4 study. *PLoS One.* 2017;12(1):e0171152. doi: 10.1371/journal.pone.0171152

87. Kume A, Kashiwagi K. Recent epidemiological status of ocular and other major complications related to diabetes mellitus in Japan. *Ophthalmologica.* 2020;243(6):404-12. doi: 10.1159/000506747

88. Kusahara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of diabetic retinopathy: the old and the new. *Diabetes Metab J.* 2018;42(5):364-76. doi: 10.4093/dmj.2018.0182

89. Le YZ. VEGF production and signaling in müller glia are critical to modulating vascular function and neuronal integrity in diabetic retinopathy and hypoxic retinal vascular diseases. *Vision Res.* 2017;139:108-14. doi: 10.1016/j.visres.2017.05.005

90. Leinders-Zufall T, Storch U, Bleyemehl K, Schnitzler MM, Frank JA, Konrad DB et al. PhoDAGs enable optical control of diacylglycerol-sensitive transient receptor potential channels. *Cell Chem Biol.* 2018;25(2):215-23.e3. doi: 10.1016/j.chembiol.2017.11.008

91. Léveillard T. Cell signaling with extracellular thioredoxin and thioredoxin-like proteins: insight into their mechanisms of action. *Oxid Med Cell Longev.* 2017(2017), p.p.: 8475125, doi: 10.1155/2017/8475125

92. Lewis J, Smith BA, Oakes H, Holman RW, Rodnick KJ. New

evidence for the diversity of mechanisms and protonated Schiff bases formed in the non-enzymatic covalent protein modification (NECPM) of HbA by the hydrate and aldehydic forms of acetaldehyde and glyceraldehydes. *Cogent Biol.* 2019;5:1584955. doi: 10.1080/23312025.2019.1584955

93. Li L, Almansoob S, Zhang P, Zhou Y-D. Quantitative analysis of retinal and choroid capillary ischaemia using optical coherence tomography angiography in type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(3):240-6. doi: 10.1111/aos.14076

94. Li W, Zhang W, Zhang C, Zhu C, Yi X, Zhou Y et al. Soluble Tie2 fusion protein inhibits retinopathy of prematurity occurrence via regulation of the Ang/Tie2 pathway. *Experimental and therapeutic medicine.* 2019;18:614-20. doi.org/10.3892/etm.2019.7608

95. Li Y, Sun R, Zou J, Ying Y, Luo Z. Dual roles of the amp-activated protein kinase pathway in angiogenesis. *Cells.* 2019;8(7):752. doi: 10.3390/cells8070752

96. Libault A, Barrière JV, Chiambaretta F. Syndrome de Terson après blood patch : à propos d'un cas [Terson syndrome after blood patch: Case report]. *J Fr Ophtalmol.* 2021;44(1):e13-e14. doi: 10.1016/j.jfo.2020.04.036

97. Lim JH, Han YS, Lee SJ, Nam KY. Risk factors for breakthrough vitreous hemorrhage after intravitreal tissue plasminogen activator and gas injection for submacular hemorrhage associated with age related macular degeneration. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243201. doi: 10.1371/journal.pone.0243201

98. Lim G, Bellemo V, Xie Y, Lee XQ, Yip MY, Ting DS. Different fundus imaging modalities and technical factors in AI screening for diabetic retinopathy: a review. *Eye Vis (Lond).* 2020;7:21. doi:10.1186/s40662-020-00182-7.

99. Lin H-C, Yang C-M, Chen S-N, Hsieh Y-T. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus nonsurgical treatment for diabetic macular

edema with massive hard exudates. PLoS ONE 2020;15(7):e0236867. doi.org/10.1371/journal.pone.0236867

100. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: A mini review. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(1):3-10. doi: 10.2174/1573399812666151016101622

101. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol.* 2019;70(6): 111-3. doi: 10.26402/jpp.2019.6.01

102. Luo M, Du H, Chen Y. Scattered multilayered retinal hemorrhage secondary to anterior chamber paracentesis, mimicking a hematological disorder. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(12):e202389. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.2389

103. Luty GA. Diabetic choroidopathy. *Vision Res.* 2017;139:161-67. doi: 10.1016/j.visres.2017.04.011

104. Mahalingam P, Topiwala TT, Ganesan G. Vitreous rebleed following sutureless vitrectomy: Incidence and risk factors. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(4):558-61. doi: 10.4103/ijo.IJO\_770\_17

105. Mammadzada P, Bayle J, Gudmundsson J, Kvanta A, André H. Identification of diagnostic and prognostic micRNAs for recurrent vitreous hemorrhage in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Journal of Clinical Medicine.* 2019;8(12):2217. doi.org/10.3390/jcm8122217

106. Mancusi C, Izzo R, di Gioia G, Losi MA, Barbato E, Morisco C. Insulin resistance the hinge between hypertension and type 2 diabetes. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(6):515-26. doi: 10.1007/s40292-020-00408-8

107. Mansour AM, Ashraf M, El Jawhari KM, Farah M, Souka A, Sarvaiya C et al. Intravitreal ziv-aflibercept in diabetic vitreous hemorrhage. *Int J Retina Vitreous.* 2020;6:2. doi: 10.1186/s40942-019-0204-9

108. Marques RE, Sousa DC, Leal I, Faria MY, Marques-Neves C.

Complete ILM peeling versus inverted flap technique for macular hole surgery: a meta-analysis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2020;51(3):187-A2. doi: 10.3928/23258160-20200228-08

109. Menini S, Iacobini C, Vitale M, Pugliese G. The inflammasome in chronic complications of diabetes and related metabolic disorders. *Cells*. 2020;9(8):1812. doi: 10.3390/cells9081812

110. Metita M, Sovani I, Kartasasmita AS, Iskandar E, Virgana R. Surgical approach in vitreous hemorrhage: timing of vitrectomy for various retinal disorders. *International journal of retina (IJRETINA)* [Internet]. 2018;1(1). Available from: <http://perpustakaanrsmcicendo.com/wp-content/uploads/2019/04/surgical-approach-in-vitreous-hemorrhage.pdf>

111. Mo B, Li SF, Liu Y, Zhou J, Wang SL, Shi XY. Suprachoroidal hemorrhage associated with pars plana vitrectomy. *BMC Ophthalmol*. 2021 Aug 11;21(1):295. doi: 10.1186/s12886-021-02062-7.

112. Motoda S, Shiraki N, Ishihara T, Sakaguchi H, Kabata D, Takahara M, Kimura T, Kozawa J, Imagawa A, Nishida K, Shintani A, Iwahashi H, Shimomura I. Predictors of postoperative bleeding after vitrectomy for vitreous hemorrhage in patients with diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. 2018 Jul;9(4):940-945. doi: 10.1111/jdi.12791.

113. Nawaz IM, Rezzola S, Cancarini A, Russo A, Costagliola C, Semeraro F et al. Human vitreous in proliferative diabetic retinopathy: characterization and translational implications. *Prog Retin Eye Res*. 2019;72:100756. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.03.002

114. Nebbioso M, Lambiase A, Armentano M, Tucciarone G, Bonfiglio V, Plateroti R et al. The complex relationship between diabetic retinopathy and high-mobility group box: a review of molecular pathways and therapeutic strategies. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):666. doi: 10.3390/antiox9080666

115. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015 Apr 15;6(3):489-99.

doi: 10.4239/wjd.v6.i3.489.

116. Nguyen QD, Heier JS, Do DV, Mirando AC, Pandey NB, Sheng H et al. The Tie2 signaling pathway in retinal vascular diseases: a novel therapeutic target in the eye. *Int J Retin Vitre*. [Internet]. 2020;48(6). doi.org/10.1186/s40942-020-00250-z. Available from: <https://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-020-00250-z#citeas>

117. Niimi N, Yako H, Takaku S, Chung SK, Sango K. Aldose reductase and the polyol pathway in Schwann cells: old and new problems. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1031. doi: 10.3390/ijms22031031.

118. Nippert AR, Newman EA. Regulation of blood flow in diabetic retinopathy. *Vis Neurosci*. 2020;37:E004. doi: 10.1017/S0952523820000036

119. Nørgaard MF, Grauslund J. Automated screening for diabetic retinopathy - a systematic review. *Ophthalmic Res*. 2018;60(1):9-17. doi: 10.1159/000486284

120. Pahl DA, Green NS, Bhatia M, Chen RW. New ways to detect pediatric sickle cell retinopathy: a comprehensive review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(8):618-25. doi: 10.1097/MPH.0000000000000919

121. Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. *J Diabetes Res*. 2020;2020:7489795. doi: 10.1155/2020/7489795

122. Parikh SM. Angiopoietins and Tie2 in vascular inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2017;24(5):432-8. doi: 10.1097/MOH.0000000000000361

123. Patel JJ, Hykin PG, Gregor ZJ, Boulton M, Cree IA. Angiopoietin concentrations in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(4):480-3. doi:10.1136/bjo.2004.049940

124. Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, Wong DT, Evans M. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes:

implications for care. a systematic review. *Diabetes, obesity and metabolism*. 2019;21(3):467-8. <https://doi.org/10.1111/dom.13550>

125. Pelikánová T. [Diabetic Retinopathy: Pathogenesis and Therapeutic Implications] [Article in Czech]. *Vnitr Lek*. Fall. 2016;62(7-8):620-8

126. Pfister F, Feng Y, vom Hagen F, Hoffmann S, Molema G, Hillebrands JL, Shani M, Deutsch U, Hammes HP. Pericyte migration: a novel mechanism of pericyte loss in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2008 Sep;57(9):2495-2502. doi: 10.2337/db08-0325.

127. Pinazo-Duran MD, Shoaie-Nia K, Zanon-Moreno V, Sanz-Gonzalez SM, Del Castillo JB, Garcia-Medina JJ. Strategies to reduce oxidative stress in glaucoma patients. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(7): 903-18. doi: 10.2174/1570159X15666170705101910

128. Qi C, Fan T, Yufei W, Xiran Z, Chaoming W, Yuheng Z et al. Characteristics of retinal structural and microvascular alterations in early type 2 diabetic patients retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018;59(5):2110-18. doi:<https://doi.org/10.1167/iovs.17-23193>

129. Raj KK. Angiopoietin 2 in type 2 diabetes mellitus patients and those with complications: an observational comparative study. *Int J Adv Med*. 2020;7(5):733-6. doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20201606>

130. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Cheung CM, Bo Tun SB, Wey YS, Iwata D, Dostalek M, Moelleken J, Stubenrauch KG, Nogoceke E, Widmer G, Strassburger P, Koss MJ, Klein C, Shima DT, Hartmann G. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med*. 2016 Nov 2;8(11):1265-1288. doi: 10.15252/emmm.201505889.

131. Rho SS, Ando K, Fukuhara S. Dynamic regulation of vascular permeability by vascular endothelial cadherin-mediated endothelial cell-cell junctions. *J Nippon Med Sch*. 2017;84(4):148-59. doi: 10.1272/jnms.84.148

132. Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, Desco MC, Ortega ÁL.

Oxidative stress and microvascular alterations in diabetic retinopathy: future therapies. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:4940825. doi: 10.1155/2019/4940825

133. Rykov SO, Mogilevskiy SYu, Lytvynenko SS. New risk factors for hemophthalmos after vitreoretinal surgery in cases of diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. *Multidisziplinäre Forschung: Perspektiven*, 26 November 2021; Wien, Republik Österreich; 3:87-88.

134. Sahajpal NS, Goel RK, Chaubey A, Aurora R, Jain SK. Pathological perturbations in diabetic retinopathy: hyperglycemia, AGEs, oxidative stress and inflammatory pathways. *Curr Protein Pept Sci.* 2019;20(1):92-110. doi: 10.2174/1389203719666180928123449

135. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin–TIE pathway. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16:635–61. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.278>

136. Sahoo NK, Balijepalli P, Singh SR, Jhingan M, Senthil S, Chhablani J. Retina and glaucoma: surgical complications. *Int J Retina Vitreous.* 2018;4:29. doi: 10.1186/s40942-018-0135-x

137. Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, Lattanzio R, Egan C, Olsen UF et al. Functional and structural findings of neurodegeneration in early stages of diabetic retinopathy: cross-sectional analyses of baseline data of the EUROCONDOR project. *Diabetes.* 2017;66(9): 2503-10. doi: 10.2337/db16-1453

138. Scarinci F, Varano M, Parravano M. Retinal sensitivity loss correlates with deep capillary plexus impairment in diabetic macular ischemia. *J Ophthalmol.* 2019;2019:7589841. doi: 10.1155/2019/7589841

139. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R et al. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the european society of retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2019;242(3):123-62. doi: 10.1159/000502041



140. Senthil S, Dada T, Das T, Kaushik S, Puthuran GV, Philip R et al. Neovascular glaucoma - a review. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(3):525-534. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1591\_20
141. Shih KC, Lam KS, Tong L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface. *Nutr Diabetes.* 2017;7(3):e251. doi: 10.1038/nutd.2017.4
142. Shukla UV, Kaufman EJ. Intraocular Hemorrhage. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Internet] 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620856/>*
143. Sim JA, Kim J, Yang D. Beyond lipid signaling: pleiotropic effects of diacylglycerol kinases in cellular signaling. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6861. doi: 10.3390/ijms21186861
144. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes. *Ophthalmic Res.* 2019;62(4):211-7. doi: 10.1159/000499541
145. Skowerski T, Nabrdalik K, Kwiendacz H, Gumprecht J. Angiotensin-2 and vascular complications of type 2 diabetes. *Clinical diabetology.* 2020;9(3):201-4 doi: 10.5603/DK.2020.000
146. Souma T, Thomson BR, Heinen S, Carota IA, Yamaguchi S, Onay T et al. VEPTP determines ANGPT2 activity on TIE2 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2018;115(6):1298-1303. doi: 10.1073/pnas.1714446115
147. Sun Q, Jing Y, Zhang B, Gu T, Meng R, Sun J et al. The risk factors for diabetic retinopathy in a chinese population: a cross-sectional study. *J Diabetes Res.* 2021;2021:5340453. doi: 10.1155/2021/5340453
148. Tan CS, Li KZ, Satta SR. Wide-field angiography in retinal vein occlusions. *Int J Retina Vitreous.* 2019;5(1):18. doi: 10.1186/s40942-019-0163-1
149. Tanimoto T. [enzymological studies on the mechanisms of

pathogenesis of diabetic complications]. *Yakugaku Zasshi*. 2018;138(3):405-15. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.17-00195

150. Taskintuna I, Elsayed ME, Taskintuna K, Ahmad K, Khandecar R, Schatz P et al. Comparison of outcomes of four different treatment modalities for diabetic vitreous haemorrhage. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(3674). doi.org/10.1038/s41598-020-60378-8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60378-8#citeas>

151. Thakur M, Rambhatla A, Qadri F, Chatzicharalampous C, Awonuga M, Saed G et al. Is there a genetic predisposition to postoperative adhesion development? *Reprod Sci*. 2020;1:11. doi: 10.1007/s43032-020-00356-7

152. Thomas RL, Halim S, Gurudas S, Sivaprasad S, Owens DR. IDF diabetes atlas: a review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107840. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107840

153. Treumer F, Roeder J. Glaskörperblutung. Wie lange kann man abwarten? [Vitreous body hemorrhage. How long can one wait?]. *Ophthalmologe*. 2020;117(9):866-70. German. doi: 10.1007/s00347-020-01112-7

154. Tripathy K. Dissociated optic nerve fiber layer in a case of Terson syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(5):NP11-NP14. doi: 10.1177/1120672119853465

155. Tuuminen R, Haukka J, Loukovaara S. Poor glycemic control associates with high intravitreal angiopoietin-2 levels in patients with diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2015 Sep;93(6):e515-516. doi: 10.1111/aos.12401.

156. Ulyte A, Bähler C, Schwenkglenks M, von Wyl V, Gruebner O, Wei W et al. Measuring diabetes guideline adherence with claims data: systematic construction of indicators and related challenges. *BMJ Open*.

2019;9(4):e027138. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027138

157. Vadheim LM, Patch K, Brokaw SM, Carpenedo D, Butcher MK, Helgerson SD et al. Telehealth delivery of the diabetes prevention program to rural communities. *Transl Behav Med.* 2017;7(2):286-91. doi: 10.1007/s13142-017-0496-y

158. Vaz-Pereira S, Morais-Sarmento T, Esteves Marques R. Optical coherence tomography features of neovascularization in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review. *Int J Retina Vitreous.* 2020;6:26. doi: 10.1186/s40942-020-00230-3

159. Wadhvani M, Bhartiya S, Upadhaya A, Manika M. A meta-analysis to study the effect of pan retinal photocoagulation on retinal nerve fiber layer thickness in diabetic retinopathy patients. *Rom J Ophthalmol [Internet].* 2020;64(1):8-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292851/>

160. Wang CY, Cheang WM, Hwang DK, Lin CH. Vitreous haemorrhage: a population-based study of the incidence and risk factors in Taiwan. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(3):461-6. doi:10.18240/ijo.2017.03.21

161. Wang Z, Zhao H, Guan W, Kang X, Tai X, Shen Y. Metabolic memory in mitochondrial oxidative damage triggers diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1): 258. doi: 10.1186/s12886-018-0921-0

162. Wanrooy BJ, Kumar KP, Wen SW, Qin CX, Ritchie RH, Wong CH. Distinct contributions of hyperglycemia and high-fat feeding in metabolic syndrome-induced neuroinflammation. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1): 293. doi: 10.1186/s12974-018-1329-8

163. Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I, Ohashi H, Ojima T, Kurimoto M, Murakami T, Kimura T, Takagi H. Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2005 Mar;139(3):476-481. doi: 10.1016/j.ajo.2004.10.004.

164. Wei W, Ehlerding EB, Lan X, Luo Q-Y, Cai W. Molecular imaging

of  $\beta$ -cells: diabetes and beyond. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;139: 16-31. doi: 10.1016/j.addr.2018.06.022

165. Whitehead M, Osborne A, Widdowson PS, Yu-Wai-Man P, Martin KR. Angiopoietins in diabetic retinopathy: current understanding and therapeutic potential. [Internet]. *Journal of Diabetes Research.* 2019;2019(ID 5140521):9 Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/5140521>

166. Williams D, Argáez C. Acute, sustained, intraocular pressure increases following anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a review of clinical evidence and guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545133/>

167. Williams E, MD, Powers M, Olson J. Understanding role of Ang2 in neovascular AMD. *Retina Specialist.* [Internet]. 2020;7(2). [cited 2021 May 14]. Available from: <https://www.retina-specialist.com/article/understanding-role-of-ang2-in-neovascular-amd>

168. Wong KH, Hu K, Peterson C, Sheibani N, Tsivgoulis G, Majersik JJ et al. Diabetic retinopathy and risk of stroke: a secondary analysis of the ACCORD Eye study. *Stroke.* 2020;51(12):3733-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030350

169. Wu M-Y, Yiang G-T, Lai T-T, Li C-J. The oxidative stress and mitochondrial dysfunction during the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018 doi: 10.1155/2018/3420187/

170. Yorston D, Wickham L, Benson S, Bunce C, Sheard R, Charteris D. Predictive clinical features and outcomes of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008 Mar;92(3):365-8. doi: 10.1136/bjo.2007.124495.

171. Youngblood H, Robinson R, Sharma A, Sharma S. Proteomic biomarkers of retinal inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4755. doi: 10.3390/ijms20194755

172. Yu Y, Zhang J, Zhu R, Zhao R, Chen J, Jin J, Tian Y, Su SB. The Profile of Angiogenic Factors in Vitreous Humor of the Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Curr Mol Med*. 2017 Dec 7;17(4):280-286. doi: 10.2174/1566524017666171106111440.

173. Yumnamcha T, Guerra M, Singh LP, Ibrahim AS. Metabolic dysregulation and neurovascular dysfunction in diabetic retinopathy. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(12):1244. doi: 10.3390/antiox9121244

174. Yun JH, Park SW, Kim JH, Park YJ, Cho CH, Kim JH. Angiotensin 2 induces astrocyte apoptosis via  $\alpha\beta 5$ -integrin signaling in diabetic retinopathy. *Cell Death Dis*. 2016 Feb 18;7(2):e2101. doi: 10.1038/cddis.2015.347.

175. Zhang Q, Cunha AP, Li S, Hao Q, Kainz V, Huang Q et al. IL-27 regulates HIF-1 $\alpha$ -mediated VEGFA response in macrophages of diabetic retinopathy patients and healthy individuals. *Cytokine*. 2019;113:238-47. doi: 10.1016/j.cyto.2018.07.011

176. Zhang Y, Kontos CD, Annex BH, Popel AS. Angiotensin-Tie signaling pathway in endothelial cells: a computational model. *iScience*. 2019;20:497-511. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.10.006>

177. Zhao Y, Singh RP. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. *Drugs Context*. 2018;7:212532. doi: 10.7573/dic.212532


178. Zhuo J, Zeng Q, Cai D, Zeng X, Chen Y, Gan H et al. Evaluation of type 2 diabetic mellitus animal models via interactions between insulin and mitogen activated protein kinase signaling pathways induced by a high fat and sugar diet and streptozotocin. *Mol Med Rep*. 2018;17(4):5132-42. doi: 10.3892/mmr.2018.8504

## ДОДАТКИ

### Додаток № 1. Акти впровадження в наукову і практичну діяльність

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

В. о. ректора  
Національного університету  
охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика  
МОЗ України  
член-кор. НАМН України  
д.мед.н. професор  
Литвиненко Ю. П.

 *Литвиненко* 2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

*Пропозиція для впровадження:* прогнозування розвитку гемофтальму після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу.

*Установа – розробник, автор:* Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Литвиненко Сергій Сергійович.

*Джерело інформації:* Риков СО, Литвиненко СС. Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022, 10 (1):25-30.

Риков СО, Могілевський СЮ, Литвиненко СС, Зябліцев СВ. Ангіопетини та прогнозування гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022; 1:3-10.


*Базова установа, яка проводить впровадження:* Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

*Термін впровадження:* з 2021 навчального року.

*Зауваження та пропозиції:* Отримані автором висновки щодо профілактики розвитку операційного та післяопераційного гемофтальму після проведення вітреоретинальних втручань рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів.

Завідувач кафедри офтальмології  
член-кор. НАМН України,  
д.мед.н. професор

 Сергій РИКОВ

## Продовження додатку № 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Дніпровського державного  
медичного університету МОЗ УкраїниАкадемік НАМН України,  
д.мед.н., професор Перцева Т.О.

«10» грудня 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: прогнозування розвитку гемофтальму після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу.

Установа-розробник, автор: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Литвиненко Сергій Сергійович.

Джерело інформації: Риков СО, Литвиненко СС. Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022, 10 (1):25-30.

Риков СО, Могілевський СЮ, Литвиненко СС, Зябліцев СВ. Ангіопетини та прогнозування гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022; 1:3-10.

Базова установа, яка проводить впровадження: Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, кафедра офтальмології.

Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: з 2021 навчального року.

Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження щодо підвищення ефективності вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію та цукровий діабет 2 типу шляхом прогнозування та профілактики розвитку операційного та післяопераційного гемофтальму на підставі вивчення ролі системи ангіопетинів рекомендовано до включення в програму лекцій студентів та лікарів-інтернів.

Завідувач кафедри офтальмології  
д.мед.н., професор

Сердюк В.М.

## Продовження додатку № 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор  
 КП «Дніпропетровська обласна клінічна  
 офтальмологічна лікарня»  
 Дніпропетровська  
 обласна клінічна  
 офтальмологічна  
 лікарня

Устименко С. Б.  
 «06» грудня 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Пропозиція для впровадження:* прогнозування розвитку гемофтальму після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу.

*Установа – розробник, автор:* Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Литвиненко Сергій Сергійович.

*Джерело інформації:* Риков СО, Литвиненко СС. Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022, 10 (1):25-30.

Риков СО, Могілевський СЮ, Литвиненко СС, Зяблицев СВ. Ангіопетини та прогнозування гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022; 1:3-10.

*Базова установа, яка проводить впровадження:* КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня».

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

*Термін впровадження:* 2021-22 роки.

*Зауваження та пропозиції:* Запропонований автором спосіб підвищення ефективності вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію та цукровий діабет 2 типу шляхом прогнозування та профілактики розвитку операційного та післяопераційного гемофтальму на підставі вивчення ролі системи ангіопетинів рекомендовано до включення в лікувально-діагностичні процес спеціалізованих закладів охорони здоров'я.

Завідувач відділення мікрочірургії ока  
 КП «ДОКОЛЬ»

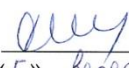
Семенко В.В.



## Продовження додатку № 1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ «Медичний центр  
«Очі Клінік» (м. Київ)

 Жмурик Т.М.  
 «5» вересня 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ.

*Пропозиція для впровадження.* Прогнозування розвитку гемофтальму після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу.

*Установа-розробник, автор.* Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Литвиненко Сергій Сергійович.

*Джерело інформації.* Риков СО, Литвиненко СС. Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022, 10 (1):25-30.

Риков СО, Могілевський СЮ, Литвиненко СС, Зябліцев СВ. Ангіопетини та прогнозування гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022; 1:3-10.

*Базова установа, що впроваджує.* ТОВ «Медичний центр «Очі Клінік» (м. Київ).

*Форми впровадження.* Матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

*Термін впровадження.* 2021-2022 роки.

*Ефективність впровадження.* Запропонований автором спосіб підвищення ефективності вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію та цукровий діабет 2 типу шляхом прогнозування та профілактики розвитку операційного та післяопераційного гемофтальму на підставі вивчення ролі системи ангіопетинів.

*Зауваження та пропозиції.* Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:  
 Головний лікар  
 ТОВ «Медичний центр «Очі Клінік»  
 д.мед.н.



Дмитро Жмурик

## Продовження додатку № 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор медичного центра «ЛАЗЕР Плюс»  
 «Львів Сапфір», м. Львів)  
 Куцин І.М.  
 9 серпня 2023р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження. Прогнозування розвитку гемофтальму після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу.

Установа-розробник, автор. Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Литвиненко Сергій Сергійович.

Джерело інформації. Риков СО, Литвиненко СС. Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022, 10 (1):25-30.

Риков СО, Могілевський СЮ, Литвиненко СС, Зяблицев СВ. Ангіопетини та прогнозування гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022; 1:3-10.

Базова установа, що впроваджує. Медичний центр «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів).

Форми впровадження. Матеріали роботи використовувались в клінічній практиці при лікуванні пацієнтів на діабетичну ретинопатію та цукровий діабет 2 типу діагностиці.

Термін впровадження. 2021-2022 рр.

Ефективність впровадження. Запропонований автором спосіб підвищення ефективності вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію та цукровий діабет 2 типу шляхом прогнозування та профілактики розвитку операційного та післяопераційного гемофтальму на підставі вивчення ролі системи ангіопетинів дозволило зменшити частоту отриманих післяопераційних ускладнень

Зауваження та пропозиції. Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ ЗА ВПРОВАДЖЕННЯ:  
 Головний лікар д.мед.н.



Панченко Ю.О.

## Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Риков СО, Литвиненко СС, Могілевський СЮ. Роль системи ангіопоетинів у виникненні гемофтальму після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії та цукровому діабету 2 типу. Вісник проблем біології та медицини. 2021;4:165-71.

2. Литвиненко СС. Гемофтальм після оперативного лікування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Архів офтальмології України. 2021;9(3):14-20.

3. Риков СО, Литвиненко СС. Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2022;10(1):25-30.

4. Риков СО, Могілевський СЮ, Литвиненко СС, Зябліцев СВ. Ангіопоетини та прогнозування гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022;1:3-10.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Риков СО, Литвиненко СС. Роль ангіопоетину-2 у виникненні гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на проліферативну діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу. Матеріали наук. –практ. конф. з міжнар. участю. Філатовські читання – 2021. 2021 Трав 20-21; Одеса, «Чорномор'я»; 2021, с. 126-127. (*Форма участі – публікація тез, усна доповідь*)

6. Риков СО, Шаргородська ІВ, Біляєва ОО, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Жмурик ДВ, Барінов ЮВ, Литвиненко СС. Дослідження патогенетичних чинників розвитку діабетичної ретинопатії у хворих з синдромом діабетичної стопи. В Риков СО, редактор. «Своє дитинство треба бачити`21»: ІХ наук. –практ. конф. дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнар. участю; 2021 Черв 10-12: збірник праць;

Бугаз Одеської області; 2021, с. 139-141. (*Форма участі – публікація тез, усна доповідь*)

7. Риков СО, Литвиненко СС. Нові фактори ризику гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук. – практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'21; 2021 Жов 28-30; Київ; 2021, с. 96-97. (*Форма участі – публікація тез, усна доповідь*)

8. Rykov SO, Mogilevskiy SYu, Lytvynenko SS. New risk factors for hemophthalmos after vitreoretinal surgery in cases of diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. Multidisziplinäre Forschung: Perspektiven, 26 November 2021; Wien, Republik Österreich; 3:87-88. (*Форма участі – публікація тез*)