

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Сук Святослав Анатолійович

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.18 – Офтальмологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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


С.А. Сук
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

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

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

Дисертація присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної офтальмології – підвищення ефективності діагностики та прогнозування діабетичного макулярного набряку (ДМН) при непроліферативній діабетичній ретинопатії (НПДР) за цукрового діабету (ЦД) 2 типу шляхом дослідження особливостей клінічного перебігу, проявів за даними оптичної когерентної томографії (ОКТ) та ангіо-ОКТ, розробки нових діагностичних та прогностичних критеріїв, дослідження нових патогенетичних чинників ДМН, і на підставі отриманих результатів – розробки математичних моделей прогнозування.

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

На сьогодні продовжуються дослідження патогенезу ДМН при ЦД 2 типу, що може мати важливі клінічні наслідки, оскільки дасть офтальмологам можливість адаптувати наявну терапію ДМН, а також розробити сучасні напрямки за результатами наукових розробок.

Існує думка, що ендотеліальні клітини кровоносних судин, перицити, астроцити, клітини Мюллера та нейрони тісно пов'язані між собою, створюють гематоретинальний бар'єр для контролю потоку поживних речовин до невральної частини сітківки, забезпечують енергетичний баланс, підтримують належне іонне середовище для нейронної сигналізації, регулюють синаптичну передачу та забезпечують адаптивні реакції на навколишнє середовище та зорові функції, та разом складають нейросудинну одиницю сітківки ока.

У результаті пошкоджень, спричинених ЦД, порушується клітинний взаємозв'язок, підвищуються рівень VEGF з гліальних клітин у поєднанні зі збільшенням експресії запальних цитокінів, а також частково з активацією мікроглії та адгезії лейкоцитів, та зниженням рівня тромбоцитарного фактора росту (PDGF) у перицитах, що сприяє руйнуванню гематоретинального бар'єру та стимуляції ангиогенезу. А втрата функціональної активності рецепторів інсуліну та розвитку неспецифічного запалення внаслідок експресії запальних цитокінів сприяє синаптичній дегенерації та апоптозу нейронів, що призводить до порушення зорових функцій внаслідок розвитку ДМН у пацієнтів із цукровим діабетом.

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

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

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

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

Завдання дослідження:

1. Дослідити частоту та особливості клінічного перебігу різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу.
2. Дослідити особливості різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу за даними ОКТ.
3. Дослідити особливості різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР та ЦД 2 типу за даними ангіо-ОКТ.
4. Проаналізувати отримані результати і на їх підставі систематизувати ознаки різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу.
5. На підставі отриманих результатів розробити коефіцієнт мікроциркуляції сітківки для прогнозування клінічного перебігу різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу.

6. Дослідити вміст кластерину в сироватці крові у пацієнтів з ДМН, НПДР при ЦД 2 типу та провести аналіз його зв'язку із морфологічним станом макулярної ділянки сітківки.

7. Дослідити вміст фракталкіну в сироватці крові у пацієнтів з ДМН, НПДР при ЦД 2 типу та провести аналіз його зв'язку із морфологічним станом макулярної ділянки сітківки.

8. Дослідити вміст молекули міжклітинної адгезії-1 в сироватці крові у пацієнтів з ДМН, НПДР при ЦД 2 типу та провести аналіз його зв'язку із морфологічним станом макулярної ділянки сітківки.

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

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

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

Методи дослідження: загальноклінічні; офтальмологічні (візометрія, периметрія, тонометрія, рефрактометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія з ангіографією, фундусскопія з фотографуванням очного дна); біохімічні (імуноферментний аналіз для визначення концентрації кластерину, фракталкіну і розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 в сироватці крові, високошвидкісна рідинна хроматографія — для визначення глікозильованого гемоглобіну); статистичні методи та методи математичного моделювання.

Наукова новизна отриманих результатів.

Доповнені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу ДМН

різних стадій за даними ОКТ. При ДМН всіх стадій встановлено статистично значущу залежність НКГЗ та МКГЗ від середньої товщини центральної зони сітківки у квадранті 6*6 ($p < 0,01$), мінімальної товщини сітківки у фовеа, середньої товщини сітківки в центрі макули ($p < 0,01$), середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару через ($p < 0,01$), середньої товщини шару гангліонарних клітин ($p < 0,01$), середньої товщини шару нервових волокон ($p < 0,01$).

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

Уперше встановлено, що запропонований коефіцієнт мікроциркуляції в поверхневому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення на 40% при ДМН 1, при ДМН 2 у 2 рази, при ДМН 3 в 3 рази у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($H=277,47$; $p < 0,01$), коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення у 2 рази при ДМН1 та в 3 рази при ДМН 2 і ДМН 3 у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($H=320,53$; $p < 0,01$). При збільшенні коефіцієнта мікроциркуляції в обох капілярних сплетіннях центральної зони сітківки знижувалися показники НКГЗ та МКГЗ на кожній стадії ДМН ($p \leq 0,05$).

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

Уперше показано, що у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДМН вірогідно збільшуються шанси виникнення не низької товщини NFL+GCL+IPL та NFL із зростанням рівня кластерину крові на кожен 1 мкг/мл при середньому

ступеню вираженості зв'язку ($AUS=0.682$, $p=0.005$).

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

Уперше встановлено, що вміст s-ICAM-1 в сироватці крові в пацієнтів з ДМН 0 статистично значно ($p=0,01$) вищий, ніж в об'єднаній групі пацієнтів ДМН 1-ДМН 3. Уперше виявлено, що шанси наявності не низького значення товщини NFL вірогідно ($p=0,04$) зменшуються із збільшенням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл при середньому ступеню вираженості зв'язку ($AUC=0.650$, $p=0,033$). При цьому виявлено негативну вірогідну кореляцію між концентрацією sICAM-1 та вмістом сироваткового кластерину ($\rho=(-)0.253$, $p=0.0344$). Доведено, що вміст sICAM-1 в крові вірогідно негативно корелює із volume macula ($\rho=(-)0.248$; $p=0.0249$) та товщиною area thickness ($\rho=(-)0.239$; $p=0.0309$).

Порівняння значень концентрації кластерину, фракталкіну та sICAM-1 в сироватці крові в пацієнтів з ДМН залежно від типу цукрознижувальної терапії показало вірогідно більший вміст кластерину сироватки у хворих, які отримували пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП) у порівнянні із групою хворих із інсулінотерапією ($p=0,006$), статистично значуще збільшення концентрації сироваткового фракталкіну ($p=0,02$) та sICAM-1 ($p=0,002$) в групі хворих, що застосовують інсулінотерапію.

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

Практичне значення отриманих результатів.

Впроваджено в практику метод підрахунку коефіцієнта мікроциркуляції (КМ) для визначення стану мікроциркуляторного русла центральної зони сітківки в поверхневому (ПКС) та глибокому капілярних сплетіннях (ГКС), завдяки якому можна оцінювати прогресування діабетичного макулярного набряку при ЦД 2 типу, який розраховували за співвідношенням площі фовеолярної аваскулярної зони (у мм²) до капілярної щільності (у мм²) у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях відповідно. При отриманні КМ ПКС вище, ніж 0,076, і КМ ГКС вище, ніж 0,025, можна прогнозувати погіршення мікроциркуляції центральної зони сітківки та прогресування діабетичного макулярного набряку.

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

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

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

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Пасечникова Н. В., Сук С. А., Кузнецова Т. А., Пархоменко О. Г. Диабетическая макулопатия. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения [Монография]. К.: Издательство ООО «Карбон ЛТД», 2010; 154 с. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми, використані рисунки власних клінічних випадків та досліджень, участь у написанні розділів).*
2. Walker J, Рыков С. А., Сук С. А., Саксонов С. Г. Диабетическая ретинопатия. Просто о сложном [Монография]. К.: Издательство ООО «Бизнес-Логика», 2013; 320 с. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми дослідження, використані рисунки власних клінічних випадків, участь у написанні розділів та формулюванні висновків та рекомендацій).*
3. Сук С. А., Кирилюк М. Л., Рыков С. О. Показники sICAM-1 в крові у хворих на цукровий діабет II типу при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку. Офтальмологічний журнал. 2019; 5:18-21. doi:10.31288/oftalmolzh201951821. *(Фахове видання, яке індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus. Здобувачем визначено гіпотезу дослідження, його мету і завдання, розроблено методологію дослідження, самостійно проведено обстеження пацієнтів).*
4. Кирилюк М. Л., Сук С. А., Рыков С. О., Могілевський С. Ю. Роль кластерину у розвитку діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2019; 3:22-8. doi:10.22141/2309-8147.7.2.2019.169686 *(Фахове видання, яке індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus. Здобувачем визначено гіпотезу дослідження, завдання, та методологію, проведено обстеження пацієнтів здійснено статистичний аналіз даних).*
5. Рыков С. О., Кирилюк М. Л., Сук С. А. Роль sICAM-1 у розвитку

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

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

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

8. Кирилюк М. Л., Сук С. А., Риков С. О., Могілевський С. Ю. Роль фракталкіну в розвитку діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019; 15 (1):10-5. DOI:10.22141/2224-0721.15.1.2019.158686 *Фахове наукове видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України. Здобувачем особисто проведено збір, узагальнення матеріалу, формування бази даних, статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів, описано результати дослідження, участь у формулюванні висновків).*

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

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

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

12. Кирилюк М. Л., Сук С. А. Математичне модулювання оцінки ймовірності розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу. Медична наука України. 2023; 4:30-6. DOI: 10.32345/2664-4738.4.2023.04 *(Фахове наукове видання, яке входить до*

переліку, затверджених МОН України. Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення статті).

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

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

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

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

17. Сук С. А. Особливості розвитку помірного діабетичного макулярного набряку пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в найближчі

терміни спостереження. Архів офтальмології України. 2024; 12 (3): 163-169. DOI:10.22141/2309-8147.12.3.2024.390. *(Фахове наукове видання, яке входить до переліку, затверджених МОН України).*

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

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

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

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

21. Сук С. А., Рыков С. А., Могилевский С. Ю., Денисюк Л. И. Новые патогенетические механизмы в развитии диабетического макулярного отека у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Збірник праць «Рефракційний пленер 2020». Київ, 2019; 118-119. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).*

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

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

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

25. Kyryliuk M. L., Suk S. A. MON-668 The Content of Serum Clusterin in Patients with Diabetic Macular Edema Depending on the Kind of Glucose Lowering Therapy, Journal of the Endocrine Society, Volume 4, Issue Supplement_1, April-May 2020, MON-668, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.049>. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).*

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

27. Kyryliuk M, Suk S. ODP246 The Content of Blood Chemokine Fractalkine in Patients with Type 2 Diabetes and Diabetic Macular Edema Depending on The Type of Glucose Lowering Therapy. J Endocr Soc. 2022 Nov 1; 6(Suppl 1):A334-5. DOI: 10.1210/jendso/bvac150.694. PMCID: PMC9624588.

(Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).

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

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

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

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

32. Сук С. А., Могилевський С. Ю., Денисюк Л. І., Венедіктова О. А. Зв'язок коефіцієнта мікроциркуляції в прогнозуванні зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу.

Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: Київ, 2025: 140-142. *(Здобувачем особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

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

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

ANNOTATION

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

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

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

Rationale for the research topic: Due to the high global prevalence of T2DM, DME is one of the leading causes of visual impairment in this patient population and can develop at any stage of diabetic retinopathy (DR), even before visible changes in the retinal vessels appear. Macular edema overall is present in 25% of patients with diabetes and remains the clinical sign most closely associated with vision loss. Data from the Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) indicate that after 15 years of known diabetes duration, the prevalence of DME reaches 25% among patients with T2DM.

Currently, research into the pathogenesis of diabetic macular edema (DME) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) continues, which may have important clinical implications, as it would enable ophthalmologists to adapt existing DME therapies and develop new approaches based on scientific advancements.

New research into retinal physiology suggest that diabetic dysfunction of the retina may be viewed as a structural and functional alteration of the retinal neurovascular unit. The neurovascular unit represents the physical and biochemical

link between neurons, glial cells, and the specialized vascular network, and it reflects the close interdependence of these tissues within the central nervous system. This tight connection between glial cells and neurons ensures energetic homeostasis and regulates neurotransmitter activity and transport. Furthermore, the interaction among glial cells, pericytes, and neurons contributes to the formation of the blood-retinal barrier, which regulates the flow of fluid and blood-transmitted metabolites into the glial parenchyma of the eye tissue.

Key pathogenic links in retinal damage due to diabetes include chronic nonspecific inflammation and the release of various cytokines and adhesion molecules, leading to microvascular dysfunction, impairment of the blood-retinal barrier (BRB), and the development of DME. Both diabetic retinopathy (DR) and DME result from the interplay and overlap of vascular and neuronal processes triggered by hyperglycemia. It remains unclear whether vascular or neuronal defects occur first. Until recently, no unified hypothesis has linked these mechanisms or revealed a definitive relationship among them, highlighting the need for further scientific research in this area.

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

Research objectives:

1. To investigate the frequency and clinical characteristics of different stages of DME in patients with NPDR and T2DM.
2. To study the features of different stages of DME in patients with NPDR and T2DM using OCT data.
3. To study the features of different stages of DME in patients with NPDR and T2DM using OCT angiography data.

4. To analyze the obtained results and systematize the features of different DME stages in patients with NPDR and T2DM.

5. Based on the findings, to develop a retinal microcirculation coefficient for predicting the clinical course of different DME stages in patients with NPDR and T2DM.

6. To investigate the serum level of clusterin in patients with DME, NPDR, and T2DM and analyze its association with the likelihood of stabilization or deterioration of the macular region.

7. To investigate the serum level of fractalkine in patients with DME, NPDR, and T2DM and analyze its association with the likelihood of stabilization or deterioration of the macular region.

8. To investigate the serum level of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in patients with DME, NPDR, and T2DM and analyze its association with the likelihood of stabilization or deterioration of the macular region.

9. To provide a mathematical rationale for assessing the risk of development and progression of DME in patients with NPDR and T2DM, taking into account the clinical course of T2DM, DR, and the serum levels of clusterin, fractalkine, and ICAM-1.

Object of the study is diabetic retinopathy (ICD code: H36.0).

Subject of the study: macular edema in non-proliferative diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus, including clinical presentation, diagnosis, prognosis, ophthalmological status, characteristics of DME based on OCT and OCT angiography, serum levels of clusterin, fractalkine, and soluble intercellular adhesion molecule-1, their influence on the development and progression of DME, and the development of new prognostic models for DME.

Methods of the study: general clinical methods; ophthalmological methods (visometry, perimetry, tonometry, refractometry, biomicroscopy, gonioscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography with angiography, funduscopy with retinal imaging); biochemical methods (enzyme-linked immunosorbent assay to determine serum concentrations of clusterin, fractalkine, and soluble intercellular

adhesion molecule-1; high-performance liquid chromatography [HPLC] to measure glycated hemoglobin levels); statistical methods and mathematical modeling techniques.

Scientific novelty of the obtained results.

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

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

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

For the first time, it was found that the serum level of soluble ICAM-1 (sICAM-1) in patients with DME stage 0 was statistically significantly higher

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

It has been proven that the duration of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a risk factor for the development of diabetic macular edema (DME) in the context of increased fractalkine levels, which serve as an indicator of the neuroglial response to nonspecific low-grade inflammation. In contrast, the anti-apoptotic activity of clusterin demonstrated a protective effect against the progression of DME, particularly in the presence of elevated levels of the microcirculatory and ischemic marker sICAM.

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

Practical significance of the obtained results.

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

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

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

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

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

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧОК.....	27
ВСТУП	32
РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	45
1.1. Діагностика діабетичного макулярного набряку	46
1.2. Нейросудинна одиниця сітківки ока.....	49
1.3. Роль запалення в патогенезі діабетичного макулярного набряку	51
1.4. Роль судинного компонента сітківки у розвитку діабетичного макулярного набряку	55
1.5. Роль гліального компонента та місце кластерину і фракталкіну у розвитку діабетичного макулярного набряку	56
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	68
2.1. Дизайн дослідження і клінічна характеристика хворих	68
2.2. Загальноклінічні дослідження	72
2.3. Офтальмологічні дослідження	73
2.4. Біохімічні дослідження	84
2.4.1. Вміст глікозильованого гемоглобіну в крові	84
2.4.2. Вміст кластерину в крові.....	84
2.4.3. Вміст фракталкіну в крові	84
2.4.4. Вміст sICAM-1 в крові.....	84
2.5. Методи статистичної обробки	85
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, СТАНУ СІТКІВКИ ТА МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЗА ДАНИМИ ОКТ ТА АНГІО-ОКТ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ СТАДІЯМИ ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ ПРИ НПДР ТА ЦД 2 ТИПУ	89
3.1. Особливості характеру і частоти ДМН при непроліферативній діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу	89

3.2. Особливості розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з непроліферативною діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу з української популяції	90
3.3. Особливості клінічного перебігу, стану сітківки та мікроциркуляторного русла за даними ОКТ та ангіо-ОКТ у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком (стадії 0) при ЦД 2 типу.....	128
3.4. Особливості клінічного перебігу, стану сітківки та мікроциркуляторного русла за даними ОКТ та ангіо-ОКТ у пацієнтів з легким діабетичним макулярним набряком (стадії 1) при ЦД 2 типу.....	149
3.5. Особливості клінічного перебігу, стану сітківки та мікроциркуляторного русла за даними ОКТ та ангіо-ОКТ у пацієнтів з помірним діабетичним макулярним набряком (стадії 2) при ЦД 2 типу	170
3.6. Особливості клінічного перебігу, стану сітківки та мікроциркуляторного русла за даними ОКТ та ангіо-ОКТ у пацієнтів з тяжким діабетичним макулярним набряком (стадії 3) при ЦД 2 типу....	192
РОЗДІЛ 4. НОВИЙ МЕТОД ОЦІНКИ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ЗОНИ СІТКІВКИ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНИМИ СТАДІЯМИ ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ ПРИ НПДР ТА ЦД 2 ТИПУ	215
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ КЛАСТЕРИНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДІАБЕТИЧНИМ МАКУЛЯРНИМ НАБРЯКОМ ІЗ НПДР ПРИ ЦД 2 ТИПУ ТА АНАЛІЗ ЙОГО ЗВ'ЯЗКУ З МОРФОЛОГІЧНИМ СТАНОМ МАКУЛЯРНОЇ ДІЛЯНКИ СІТКІВКИ	235
5.1. Вміст кластерину в сироватці крові при різних формах ДМН в пацієнтів з НПДР при ЦД 2 типу	235
5.2. Аналіз зв'язку показників вмісту кластерину в сироватці крові із непогіршенням стану макули у хворих із ДМН за даними інструментальних методів дослідження очного дна та гостроти зору.....	237
5.3. Аналіз зв'язку показників вмісту кластерину в сироватці крові із ризиком погіршення стану макули у хворих із ДМН за даними	

інструментальних методів дослідження очного дна та гостроти зору.....	244
РОЗДІЛ 6. ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ФРАКТАЛКІНУ В СИРОВАТЦІ	
КРОВІ В ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНИМ МАКУЛЯРНИМ НАБРЯКОМ	
З НПДР ПРИ ЦД 2 ТИПУ ТА АНАЛІЗ ЙОГО ЗВ'ЯЗКУ ІЗ	
МОРФОЛОГІЧНИМ СТАНОМ МАКУЛЯРНОЇ ДІЛЯНКИ СІТКІВКИ	253
6.1. Вміст фракталкіну в сироватці крові при різних формах діабетичного	
макулярного набряку в пацієнтів з НПДР при ЦД 2 типу.....	253
6.2. Аналіз зв'язку показників вмісту фракталкіну в сироватці крові із	
непогіршенням стану макули у хворих із ДМН за даними інструментальних	
методів дослідження очного дна та гостроти зору.....	255
6.3. Аналіз зв'язку показників вмісту фракталкіну в сироватці крові	
із ризиком погіршення стану макули у хворих із ДМН за даними	
інструментальних методів дослідження очного дна та гостроти зору.....	261
РОЗДІЛ 7. ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ РОЗЧИННОЇ МОЛЕКУЛИ	
МІЖКЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ-1 В СИРОВАТЦІ КРОВІ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ	
ДІАБЕТИЧНИМ МАКУЛЯРНИМ НАБРЯКОМ ІЗ НПДР ПРИ ЦД 2 ТИПУ	
ТА АНАЛІЗ ЙОГО ЗВ'ЯЗКУ ІЗ МОРФОЛОГІЧНИМ СТАНОМ	
МАКУЛЯРНОЇ ДІЛЯНКИ СІТКІВКИ	272
7.1. Вміст sICAM-1 в сироватці крові при різних формах ДМН в пацієнтів	
із НПДР при ЦД 2 типу	272
7.2. Аналіз зв'язку показників вмісту sICAM-1 в сироватці крові із	
непогіршенням стану макули у хворих із ДМН за даними інструментальних	
методів дослідження очного дна та гостроти зору.....	274
7.3. Аналіз зв'язку показників вмісту sICAM-1 в сироватці крові із ризиком	
погіршення стану макули у хворих із ДМН за даними інструментальних	
методів дослідження очного дна та гостроти зору.....	282
РОЗДІЛ 8. МАТЕМАТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДУ ОЦІНКИ	
РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОГО	
МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ ІЗ ВИЗНАЧЕННЯМ ФРАКТАЛКІНУ,	
КЛАСТЕРИНУ І sICAM-1 В КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НПДР	

	26
ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	290
РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	301
ВИСНОВКИ.....	323
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	328
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	330
ДОДАТКИ.....	356
Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи в науковий обіг та практичну діяльність.....	356
Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації.....	368

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧОК

ApoJ Protein	– аполіпопротеїн J або кластерин;
Area thickness	– середня товщина центральної зони сітківки у квадранті 6*6 (у мкм);
AUC	– площа під кривою операційної характеристики (для логістичних регресійних моделей);
AQP4	– aquaporin-4 (аквапорини-4);
Central sector	– середня товщина сітківки в центрі макули (у мкм);
CD54	– cluster of Differentiation 54, «кластер диференціювання 54»;
CI	– confidence interval (вірогідний інтервал);
COVID-19	– коронавірусна інфекція 2019 року;
CX3CL1	– фракталкін;
CX3CR1	– рецептор фракталкіну;
DRIL	– disorganisation of the retinal inner layers (дезорганізація внутрішніх шарів сітківки);
Deep FAZ	– площа фовеолярної аваскулярної зони в глибокому капілярному сплетенні (в мм ²);
ETDRS	– шкала тяжкості діабетичної ретинопатії (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group);
F	– критерій Фішера;
f	– частота (у таблицях);
FAZ	– фовеолярна аваскулярна зона;
FDA	– управління з контролю продуктів та лікарських засобів;
J	– Youden index;
GCL	– ganglion cell layer (шар гангліонарних клітин);
RGC	– гангліонарні клітини сітківки;
H	– критерій тесту Kruskal-Wallis;
HbA1c	– глікований гемоглобін;
IFN- γ	– інтерферон- γ ;

IL-1 β	– інтерлейкін-1 β ;
Il-6	– interleukin-6 (інтерлейкін-6);
IPL	– inner posterior layer (внутрішній граничний шар);
LFA-1	– lymphocyte function-associated antigen-1 (ліганд рецептора інтегрину;
MCP-1	– monocyte chemoattractant protein-1 (моноцитарний хемоатрактантний білок-1);
MD	– середнє відхилення;
Me	– медіана варіаційного ряду;
Min in fovea	– мінімальна товщина сітківки в центрі макули (фовеа) (у мкм);
n	– кількість спостережень (у таблицях);
NFL	– nerve fibre layer (шар нервових волокон);
NFL+GCL+IPL	– комплекс середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (у мкм);
p	– вірогідність відмінностей від нульової гіпотези;
PSD	– стандартне відхилення;
PDGF	– тромбоцитарний фактор росту;
PTX3	– пентраксин 3;
R	– коефіцієнт множинної кореляції;
ROC	– Receiver Operating Characteristic curve (крива операційних характеристик);
Superficial FAZ	– площа фовеолярної аваскулярної зони в глибокому капілярному сплетенні (в мм ²);
SD	– стандартне відхилення;
sICAM-1	– soluble Cell Adhesion Molecule 1 (розчинна молекула міжклітинної адгезії-1);
sVEGFR-2	– розчинний рецептор VEGF;
S _{міжкапілярна}	– площа міжкапілярного простору сітківки;
t	– критерій Ст'юдента;
TGF- β	– transforming growth factor beta (трансформуючий фактор росту бета);

TNF- α	– tumor necrosis factor- α (фактор некрозу пухлини- α);
Q1, Q3	– 1-й і 3-й квартилі варіаційного ряду;
U	– критерій Mann-Whitney;
VCAM-1	– vascular cell adhesion molecule-1 (молекула адгезії судинного ендотелію 1 типу);
VEGF	– vascular endothelial growth factor (фактор росту ендотелію судин);
volume fovea	– середній об'єм у зоні фовеа;
volume macula	– середній об'єм сітківки у квадранті 6*6 (у мм ³);
χ^2	– критерій хі-квадрат Пірсона;
ρ	– розраховувався показник рангової кореляції Спірмена;
Ангіо-ОКТ	– оптично когерентна томографія – ангиографія;
ВПМ	– внутрішня погранична мембрана;
ВПС	– внутрішній плексиморфний шар;
ВЯС	– внутрішній ядерний шар;
ВШ	– відношення шансів (OR – Odds Ratio);
ГКС	– глибоке капілярне сплетіння сітківки;
ГРБ	– гемато-ретинальний бар'єр;
ДМН	– діабетичний макулярний набряк;
ДМП	– діабетична макулопатія;
ДР	– діабетична ретинопатія;
ДІ	– довірчий (вірогідний) інтервал;
ЕДФ	– ендотеліальна дисфункція;
ЕТ-1	– ендотелін 1;
ЗГМ	– задня гіалоїдна мембрана;
ЗПМ	– зовнішня погранична мембрана;
ЗПС	– зовнішній плексиморфний шар;
ЗЯС	– зовнішній ядерний шар;
ЗС/ВС (IS/OS)	– лінія з'єднання зовнішніх та внутрішніх сегментів

	фоторецепторів (inner segment/outer segment);
КМ	– коефіцієнт мікроциркуляції;
КМ ПКС	– коефіцієнт мікроциркуляції поверхневого капілярного сплетіння сітківки;
КМ ГКС	– коефіцієнт мікроциркуляції глибокого капілярного сплетіння сітківки;
КЩ	– капілярна щільність;
ІІ	– інтерлейкін;
ІМТ	– індекс маси тіла;
ІРМА	– інtrarетинальні мікросудинні аномалії;
ІФА	– імуноферментний аналіз;
МКГЗ	– максимальна коригована гострота зору;
МН	– макулярний набряк;
НКГЗ	– некоригована гострота зору;
НПДР	– непроліферативна діабетична ретинопатія;
ОКТ	– оптична когерентна томографія;
ОЖ	– ожиріння;
ПЕС	– пігментний епітелій сітківки;
ПКС	– поверхневе капілярне сплетіння сітківки;
ППЗ+	– прогностичність позитивного значення;
ПНЗ-	– прогностичність негативного значення;
ТТер	– тип цукрознижувальної терапії;
ТТер1 (ПЦЗП)	– пероральні цукрознижувальні препарати;
ТТер2	– інсулінотерапія;
ФАЗ	– фовеолярна аваскулярна зона;
ФАЗ/КЩ	– співвідношення площі фовеолярної аваскулярної зони (у мм ²) до капілярної щільності (у мм ²);
ФД	– функції дискримінації;
ФК	– функції класифікації;
ШГК	– шар гангліонарних клітин;

ХК	– шар хоріокапілярів;
ХСН	– хронічна серцева недостатність;
ЦД	– цукровий діабет;
ЦД2	– цукровий діабет 2 типу;
ШНВ	– шар нервових волокон.

ВСТУП

Актуальність теми. Цукровий діабет (ЦД) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності. За даними Міжнародної федерації діабету (IDF), глобальна поширеність діабету у світі серед людей віком від 20 до 79 років оцінювалася в 10,5% (536,6 мільйона) у 2021 році, і, за прогнозами, вона зросте до 12,2% (783,2 мільйона) у 2045 році [90, 208, 232]. Зокрема, 90 % усіх випадків ЦД припадає на цукровий діабет 2 типу [94, 244]. Цукровий діабет становить загрозу не лише через стрімке зростання у світі, а через збільшення його ускладнень, серед яких найважливішими є ретинопатія, невропатія та нефропатія [53].

За оцінками ВООЗ, цукровий діабет є провідною причиною сліпоти серед осіб працездатного віку в розвинених країнах. Діабетична ретинопатія (ДР) є другою за частотою причиною сліпоти серед працездатного населення [84, 144, 234].

Діабетичний макулярний набряк (ДМН) є найпоширенішим ускладненням діабетичної ретинопатії та основною причиною втрати зору у пацієнтів з діабетом [95, 97, 236]. ДМН – це багатofакторне ускладнення ЦД, яке може виникати на будь-якій стадії діабетичної ретинопатії, навіть до видимих змін у судинах сітківки [49, 67, 97, 177]. Макулярний набряк наявний у цілому у 25% хворих на ЦД, залишається клінічною ознакою, найбільш тісно асоційованою із втратою зору [56]. Дані Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR, 1984) показали, що після 15 років відомої тривалості ЦД поширеність ДМН становить 25% у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Також слід зазначити, що на перебіг ЦД та його ускладнень, у тому числі діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку, впливають перенесена пандемія COVID-19, а також наслідки повномасштабного військового вторгнення [22, 190].

Так, унаслідок масової пандемії COVID-19 і значного рівня захворюваності, атипічного та нерідко неконтрольованого перебігу цієї важкої

вірусної інфекції виникли нетипові ускладнення з акцентом на судинну та мікросудинну дисфункцію всіх систем організму, що призвело до загострень наявних патологічних станів, насамперед таких як цукровий діабет. А також унаслідок обмежень, введених у системах охорони здоров'я на період пандемії COVID-19, значно постраждало надання вчасної медичної допомоги, адекватного спостереження та лікування. Звісно, це призвело в тому числі й до значного зменшення кількості необхідних інтравітреальних ін'єкцій інгібіторів VEGF, що є основною лінією терапії при ДМН, що спричинило значне збільшення частоти ДМН, рецидиви та зниження гостроти зору [121, 139].

Під час воєнного стану, що триває в нашій країні, також виникли значні труднощі в наданні медичних послуг, зокрема через обмежений доступ до спеціалізованих офтальмологічних центрів та медичних препаратів для лікування діабету. В умовах кризових ситуацій значно підвищується ризик розвитку ускладнень, таких як діабетична ретинопатія та ДМН, оскільки відсутність стабільного контролю за рівнем глюкози в крові і дефіцит медичних ресурсів ускладнюють своєчасну діагностику та лікування [22, 190].

На сьогодні продовжуються дослідження патогенезу ДМН при ЦД 2 типу, що може мати важливі клінічні наслідки, оскільки дасть офтальмологам можливість адаптувати наявну терапію ДМН, а також розробити сучасні напрямки за результатами наукових розробок [1, 69, 70, 202, 224].

У роботах академіка НАМН України, професора З. Ф. Веселовської (2015 р), академіка М. Д. Тронька і професора К. П. Зака (2019 р.) великого значення надано клінічній патофізіології, а також фундаментальним дослідженням у вивченні етіології, патогенезу, профілактики ЦД та його ускладнень [1, 45].

У роботі С. Ю. Могілевського та Ю. О. Панченко (2018) доведено провідну роль ендотеліальної дисфункції (ЕД) в розвитку діабетичної макулопатії (ДМП) та ДМН при ДР та ЦД 2 типу, встановлено прогностичне значення рівнів у крові ендотеліну-1 (ЕТ1) і фактора некрозу пухлини альфа

(TNF α) у розвитку діабетичної макулопатії при діабетичній ретинопатії, а також ускладнень хірургічного лікування ДМП та її рецидивів [17].

Оскільки ендотеліальні клітини кровоносних судин, перицити, астроцити, клітинни Мюллера та нейрони тісно пов'язані між собою, створюють гематоретинальний бар'єр для контролю потоку поживних речовин до невральної частини сітківки, забезпечують енергетичний баланс, підтримують належне іонне середовище для нейронної сигналізації, регулюють синаптичну передачу та забезпечують адаптивні реакції на навколишнє середовище та зорові функції, що складають нейросудинну одиницю сітківки ока [56]. Нейросудинна одиниця є фізичним і біохімічним зв'язком між нейронами, глією, спеціалізованою судинною мережею, є показником тісної взаємозалежності цих тканин у центральній нервовій системі. Цей тісний зв'язок глії з нейронами дозволяє здійснювати енергетичний гомеостаз і регуляцію активності та транспорту нейротрансмітерів. Крім того, взаємодія гліальних клітин, перицитів і нейронів сприяє формуванню бар'єру між кров'ю і сітківкою, який контролює потік рідини і гемотрансмісивних метаболітів у гліальну паренхіму тканини ока [116].

У результаті пошкоджень, спричинених ЦД, порушується клітинний взаємозв'язок, підвищується рівень VEGF з гліальних клітин у поєднанні зі збільшенням експресії запальних цитокінів, а також частково з активацією мікроглії та адгезії лейкоцитів, та зниженням рівня тромбоцитарного фактора росту (PDGF) у перицитах, що сприяє руйнуванню гематоретинального бар'єру та стимуляції ангиогенезу. А втрата функціональної активності рецепторів інсуліну та розвитку неспецифічного запалення внаслідок експресії запальних цитокінів сприяє синаптичній дегенерації та апоптозу нейронів, що призводить до порушення зорових функцій у пацієнтів з цукровим діабетом [56].

Характерними ланками патогенезу ушкодження сітківки при ЦД є

хронічне неспецифічне запалення, вивільнення низки різних цитокінів, факторів адгезії, що приводить до мікросудинної дисфункції, ураження гематоретинального бар'єру (ГРБ) та утворення ДМН [242]. ДР і ДМН виникають унаслідок взаємодії та перекриття судинних і нейрональних процесів, викликаних гіперглікемією. Невідомо, чи виникають спочатку дефекти судин або нервових клітин [55]. До недавнього часу ні одна уніфікована гіпотеза не пов'язувала ці механізми та не виявила явного зв'язку між будь-яким із цих механізмів [141], що обумовлює необхідність наукових досліджень у цьому напрямку. На сьогодні вже розмежовують та протиставляють запальні та судинні аспекти (diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory) [182] та підсилюють роль нейросудинної одиниці сітківки ока та мікроглії в патогенезі ДР та ДМН [56,106, 194].

Одним із локальних медіаторів запалення, що бере участь у патогенезі діабетичних уражень сітківки ока, є молекули міжклітинної адгезії, зокрема її розчинні (плазмові) форми у вигляді sICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule-1). При стимуляції цитокінами, особливо IL-1 і TNF- α , експресія ICAM-1 на цитоплазматичній мембрані різко збільшується. ICAM-1-опосередкована адгезія лейкоцитів збільшується в сітківці судинної мережі при ЦД і може пояснити багато з важливих уражень ГРБ при ДР [235]. На жаль, на сьогодні оцінка рівнів sICAM-1 крові у хворих на ЦД 2 типу із діабетичним ураженням нейросудинної одиниці ока недостатньо висвітлена [246].

Маловідомим у клінічній офтальмології чинником, що впливає на процес апоптозу в сітківці, є білок кластерин. Його фізіологічна роль пов'язана з підтриманням контакту «клітина-клітина» або «клітина-субстрат», захистом клітин від стресу й інгібуванням опосередкованого комплементом лізису клітини. Активно вивчаються його функції проти різних стресорних факторів, що викликають апоптоз [221]. Але в науковій літературі існують лише поодинокі дослідження ролі та місця кластерину в патогенезі ДМН та відсутні

дані щодо визначення його діагностичної значущості [100, 130].

Важливим сучасним хемокіном, що бере участь у функціонуванні нейросудинної одиниці ока є фракталкін (CX3CL1) та його рецептор CX3CR1. Фракталкін експресується на мембранах здорових нейронів, а в сітківці ока він секретується гангліонарними клітинами сітківки (RGC). Наявні відомості про роль фракталкіну в патогенезі різних захворювань дозволяють розглядати фракталкін і його рецептор як певний регулятор проліферації, у тому числі нейронів і гліальних клітин, та чинник антиапоптозу [115]. Показано, що за відсутності CX3CR1 дисрегульовані мікрогліальні відповіді сприяють опосередкованому запаленням пошкодженню нейронів у діабетичній сітківці [76, 77].

Незважаючи на прогрес технології оптичної когерентної томографії (ОКТ) та ОКТ-ангіографії, широке використання анти-VEGF терапії, принаймні 31,6-65,6% пацієнтів з ДМН, за даними літератури, показали недостатню відповідь на лікування навіть після багаторазових ін'єкцій анти-VEGF препаратів [71].

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

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

Роботу було виконано в межах науково-дослідних робіт кафедри офтальмології НУОЗ України імені П. Л. Шупика: «Клініко-імунологічне обґрунтування нових методів діагностики та лікування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з непроліферативною і препроліферативною діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2 типу» (номер державної реєстрації 0115U005363, 2015-2020 роки), «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних,

дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (номер державної реєстрації 0116U002821, термін виконання 2016-2020 р.р.), «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 0120U105324, 2020-2025 роки).

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

Завдання дослідження:

1. Дослідити частоту та особливості клінічного перебігу різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу.
2. Дослідити особливості різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу за даними ОКТ.
3. Дослідити особливості різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу за даними ангіо-ОКТ.
4. Проаналізувати отримані результати і на їх підставі систематизувати ознаки різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу.
5. На підставі отриманих результатів розробити коефіцієнт мікроциркуляції сітківки для прогнозування клінічного перебігу різних стадій ДМН у пацієнтів із НПДР при ЦД 2 типу.
6. Дослідити вміст кластерину в сироватці крові у пацієнтів з ДМН, НПДР та ЦД2 та провести аналіз його зв'язку із морфологічним станом макулярної ділянки сітківки.
7. Дослідити вміст фракталкіну в сироватці крові у пацієнтів з ДМН, НПДР та ЦД2 та провести аналіз його зв'язку з морфологічним станом

макулярної ділянки сітківки.

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

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

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

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

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

Наукова новизна отриманих результатів.

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

товщини сітківки в центрі макули ($p < 0,01$), середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару через ($p < 0,01$), середньої товщини шару гангліонарних клітин ($p < 0,01$), середньої товщини шару нервових волокон ($p < 0,01$).

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

Уперше встановлено, що запропонований коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні мав достеменно підвищення на 40% при ДМН1, при ДМН 2 у 2 рази, при ДМН 3 в 3 рази у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($N=277,47$; $p < 0,01$), коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні мав достеменно підвищення у 2 рази при ДМН1 та в 3 рази при ДМН 2 і ДМН 3 у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($N=320,53$; $p < 0,01$). При збільшенні коефіцієнта мікроциркуляції в обох капілярних сплетіннях центральної зони сітківки знижувалися показники НКГЗ та МКГЗ на кожній стадії ДМН ($p \leq 0,05$).

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

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

Продемонстровано нові дані щодо вірогідного ($p=0,004$) збільшення шансів наявності не низького та високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ із зростанням

рівня фракталкіну на кожен 1 нг/мл при високому ступеню вираженості зв'язку ($AUC=0.777$, $p<0.001$; $AUC=0.721$, $p=0,004$ відповідно). При цьому показано, що шанси високого значення area thickness вірогідно ($p=0,03$) зменшуються у 10 разів на кожен 1 нг/мл фракталкіну при середньому ступеню вираженості зв'язку ($AUS=0.677$, $p=0.009$).

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

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

Практичне значення отриманих результатів.

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

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

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

Впровадження в практику. Основні теоретичні здобутки, отримані в результаті дослідження, впроваджено в навчальний процес та наукову роботу кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, кафедри офтальмології Харківського національного медичного університету, кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університету, кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, кафедри офтальмології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

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

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою

працею здобувача.

Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить здобувачеві.

Мету, завдання та методологію дослідження розроблено дисертантом.

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

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

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

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

Автор розробив та впровадив у практику метод підрахунку коефіцієнта мікроциркуляції для визначення стану мікроциркуляторного русла центральної зони сітківки в поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях та прогресування діабетичного макулярного набряку при ЦД 2 типу.

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

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

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

Автор висловлює щиру подяку член-кореспонденту НАМН України д.мед.н., професору, заслуженому лікарю України Н. В. Пасечніковій, член-кор. НАМН України, д.мед.н., професору, заслуженому лікарю України

С. О. Рикову, д.мед.н., професору, заслуженому лікарю України С. Ю. Могілевському, д.мед.н., професору М. Л. Кирилюку за консультативну допомогу при виконанні різних етапів дисертації.

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

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи було представлено та заслухано на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2019» (2019, Київ); науковій конференції 17th congress of the Black Sea Ophthalmological Society (2019, Istanbul, Turkey); науково-практичній конференції «Шевальовські читання 2019» (2019, Запоріжжя); науковій конференції «ENDO 2020 – The Endocrine Society’s Annual Meeting & Expo» (2020, San Francisco, California, USA); науковій конференції «ENDO 2022 – The Endocrine Society’s Annual Meeting & Expo» (2022, Atlanta, Georgia, USA); VI міжнародній науково-практичній конференції «Наукові дебати та перспективні орієнтири наукового розвитку» (2024, Париж-Вінниця: La Fedeltà & UKRLOGOS Group LLC); VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Інформаційні технології та автоматизація навчання в сучасних умовах» (2024, Мюнхен, Німеччина); науково-практичній міждисциплінарній конференції «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності» (2025, Київ); опубліковано та заслухано в наукових виданнях: J Endocr Soc. 2020 April-May, Vol 4, Issue Suppl_1; Офтальмологія. 2021; 3 (14); J Endocr Soc. 2022 Nov 1; 6 (Suppl_1).

Публікації. Основні результати дисертації опубліковано у 32 роботах, які відповідають вимогам наказу МОН України №1220 від 23.09.2019 року «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук», а саме: 17 статей відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата

наук та ступеня доктора філософії», (з яких 6 – входять до наукометричної бази SCOPUS), 2 монографії в співавторстві, 1 патент України на винахід, а також 12 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, у тому числі іноземних, 1 стаття – огляд літератури та 1 деклараційний патент.

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

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Діабетичний макулярний набряк (ДМН) є серйозним ускладненням ЦД і провідною причиною втрати зору у працездатного населення більшості розвинених країн [89, 198]. Дані Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) показали, що після 15 років відомої тривалості ЦД поширеність ДМН становить 20% у пацієнтів з ЦД 1 типу, 25% у пацієнтів з ЦД 2 типу, які отримували інсулінотерапію, і 14% у пацієнтів з ЦД 2 типу, які не отримували інсулінотерапію [137]. Показано, що 53% очей з ДМН із залученням центру макули, втратили дві або три лінії гостроти зору протягом 2-річного періоду [99]. Макулярний набряк, наявний загалом у 25% хворих на ЦД, залишається клінічною ознакою, найбільш тісно асоційованою із втратою зору, потовщенням центральної ямки (визначається на оптичній когерентній томографії) і просочування флуоресцеїну (виявляється при ангіографічних дослідженнях) [56, 194].

Розуміння патогенезу ДМН активно розвивається, і це має важливі клінічні наслідки, на які слід звертати підвищену увагу, оскільки дає офтальмологам можливість адаптувати терапію ДМН, що існує (лазеротерапія, препарати антитіл до VEGF, стероїди) [1, 69, 202, 224], згідно з індивідуальними потребами конкретного пацієнта [70].

Також слід зазначити, що на перебіг ЦД та його ускладнень, у тому числі діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку, впливають перенесена пандемія COVID-19, а також наслідки повномасштабного військового вторгнення [22, 190].

Так, внаслідок масової пандемії COVID-19 і значного рівня захворюваності, атипічного та нерідко неконтрольованого перебігу цієї важкої вірусної інфекції виникли нетипові ускладнення з акцентом на судинну та мікросудинну дисфункцію всіх систем організму, що призвело до загострень

наявних патологічних станів, насамперед таких, як цукровий діабет. А також унаслідок обмежень, введених у системах охорони здоров'я на період пандемії COVID-19, значно постраждало надання вчасної медичної допомоги, адекватного спостереження та лікування. Звісно, це призвело в тому числі до значного зменшення кількості необхідних інтравітреальних ін'єкцій інгібіторів VEGF, що є основною лінією терапії при ДМН, що спричинило значне збільшення частоти ДМН, рецидивів та зниження гостроти зору [121, 139].

Унаслідок повномасштабного вторгнення країни-агресора росії на територію України виникають значні труднощі в наданні медичних послуг, зокрема через обмежений доступ до спеціалізованих офтальмологічних центрів та медичних препаратів для лікування діабету внаслідок бойових дій. У пацієнтів із цукровим діабетом під час воєнного стану надзвичайно важливу і негативну роль грають перебої з постачанням ліків, відсутність стабільного контролю за рівнем глюкози в крові, проблеми з доставлянням їжі та хронічний стрес, що може значно погіршувати перебіг та компенсацію цукрового діабету. Це призводить до підвищення ризику розвитку ускладнень, таких як діабетична ретинопатія та ДМН, а дефіцит медичних ресурсів, своєчасної діагностики та лікування значно погіршують їх перебіг [22, 190].

1.1. Діагностика діабетичного макулярного набряку

Завдяки прогресу в технологіях оптичної когерентної томографії (ОКТ) сітківки, таких як поперечна морфологічна оцінка та об'єктивне кількісне вимірювання товщини, було запропоновано декілька різних класифікацій ДМН. Вони варіюються від класифікацій, заснованих на кількісних вимірюваннях, таких як товщина або об'єм макули, товщина центрального субполя або фовеальної товщини, до заснованих на якісних ознаках (таких як вітреомакулярний інтерфейс, морфологія сітківки, дезорганізація внутрішнього та зовнішнього шарів сітківки, наявність гіперрефлексивних вогнищ), виявлених в анатомії патологічної сітківки [185].

З появою оптичної когерентної томографії-ангіографії (ОКТА) як неінвазивного метода дослідження ретинальної та хоріоїдальної циркуляції з'являється можливість кількісної оцінки мікросудинних параметрів для оцінки ступеня макулярної ішемії при ДМН у хворих на ЦД 2, що може мати вирішальне значення щодо терапевтичних рішень та прогнозів лікування [203].

Хоча було показано, що деякі маркери та вимірювання мають клінічне значення, бракує консенсусу та вказівок щодо того, які параметри можна використовувати для надійного прогнозування результатів лікування макулярного набряку при ЦД 2 типу. У літературі наявні дані, що, незважаючи на прогрес технології ОКТ та анти-VEGF терапії, принаймні 40% пацієнтів з ДМН показали недостатню відповідь на лікування [185]. За даними інших авторів, ДМН зберігається у 31,6–65,6% пацієнтів навіть після багаторазових ін'єкцій анти-VEGF [71].

Через повномасштабне вторгнення в Україну, наявність великої кількості внутрішньо переміщених осіб з окупованих територій та територій, де проводяться активні бойові дії, збідніння населення, проблему з медичним персоналом, постачанням ліків виникають проблеми зі своєчасним отриманням спеціалізованої медичної допомоги пацієнтів із ЦД, вчасної діагностики та лікування таких ускладнень, як ДР та ДМН [71, 79, 209]. Звичайно, через ці обставини пацієнти далеко не завжди можуть дотримуватися рекомендованих режимів анти-VEGF терапії в лікуванні ДМН, що становить ще і значний фінансовий тягар для пацієнтів. Тому надзвичайно важливо ідентифікувати нові ОКТ та ангіо-ОКТ маркери, які мають прогностичні властивості, що може допомогти скерувати відбір пацієнтів для покращення лікування ДМН. Дослідження біомаркерів ОКТ та ОКТА з прогностичною значущістю є надзвичайно важливою для прогнозування клінічного перебігу та подальшого лікування ДМН.

За допомогою ангіографії можна вивчати мікросудинні патофізіологічні зміни, що відбуваються до клінічних проявів діабетичної ретинопатії. ОКТ-

ангіографія (ангіо-ОКТ) – це нова неінвазивна технологія, яка дозволяє отримати інформацію щодо кровообігу і структури ретинальних та хоріоїдальних судин. За даними літератури, оцінка параметрів ангіо-ОКТ у глибокому та поверхневому капілярному сплетіннях показує обнадійливі результати у виявленні розвитку ДМН [146, 210]. За даними деяких дослідників, існує кореляція між поганою гостротою зору та нерегулярною великою аваскулярною зоною у пацієнтів із ДМН [161]. Автори вказують на значно більшу площу ФАЗ на рівні поверхневого капілярного сплетіння в очах із ДМН у порівнянні з очима без ДМН та у здорових осіб. Нижча гострота зору у пацієнтів із ДМН була пов'язана з більшою ФАЗ як у поверхневому, так і глибокому капілярному сплетінні [60]. В іншому дослідженні було показано, що очі з ДМН, які погано реагують на анти-VEGF терапію, мали більшу площу ФАЗ у глибокому капілярному сплетінні, тоді як не було суттєвих відмінностей між двома групами в поверхневому капілярному сплетінні [146]. Таким чином, вимірювання ФАЗ як індикатора ішемії макули при ДМН може надавати важливу інформацію, особливо у підгрупі пацієнтів, у яких недостатня анатомічна або функціональна відповідь на лікування. Збільшений розмір ФАЗ можна використовувати як індикатор тяжкості ДМН, який позитивно корелює із загальною тяжкістю та прогресуванням ДР [210].

Капілярна щільність як показник відношення загальної площі перфузованих кровоносних судин на одиницю площі зони вимірювання, за даними літератури, по-іншому називається щільністю перфузії або щільністю площі судин, та використовується для кількісної оцінки ДМН за допомогою ОКТА та враховує обидва показники – довжину та діаметр судин для аналізу [85]. Так, при порівнянні кількісних параметрів між очима з однаковою тяжкістю НПДР в очах із ДМН було виявлено значно нижчу щільність судин у поверхневих і глибоких шарах сітківки порівняно з тими, які не мали ДМН [136].

Що стосується кореляції між гостротою зору та кількісними параметрами мікросудинних показників по ОКТА при ДМН – низька

щільність перфузії в ГКС корелювала з гіршою МКГЗ, що свідчить про те, що макулярна ішемія відіграє важливу роль у зниженні гостроти зору, пов'язаному з ДМН.

Більшість досліджень погоджуються з тим фактом, що, незважаючи на виявлення аномалій у поверхневому капілярному сплетінні, ДМН здебільшого пов'язаний із зниженням або відсутністю кровотоку в глибоких судинних сплетіннях, а також багато досліджень дійшли висновку, що на рівні глибокого капілярного сплетіння у хворих на ДМН спостерігалось значне зниження параметрів, що використовуються для оцінки макулярної ішемії, такі як щільність судин, щільність перфузії, а також збільшення ФАЗ. Існує кілька версій, які пояснюють цю запропоновану теорію. Було зазначено, що за нормальних обставин рідина виробляється на рівні поверхневого шару судин і поглинається за допомогою клітин Мюллера в глибокому капілярному сплетінні. Макулярний набряк починає розвиватися, коли виникає дисбаланс між накопиченням рідини в сітківці та її виходом із сітківки. Низький або відсутній кровообіг у глибокому капілярному сплетінні може призвести до нездатності глибокого сплетіння видаляти рідину з сітківки, що призводить до переважного розвитку та рецидиву кістозних просторів у ділянках з порушенням судинного кровотоку [204]. Більше того, у порівнянні з поверхневим капілярним шаром, у глибокому шарі дуже багато дрібних судин, що підвищує його сприйнятливості до лейкостазу, а також його вразливість до ефектів VEGF [204, 216].

1.2. Нейросудинна одиниця сітківки ока

Нове розуміння фізіології сітківки ока дозволяє припустити, що діабетичні порушення функції сітківки можуть розглядатися як структурно-функціональна зміна нейросудинної одиниці сітківки ока. Нейросудинна одиниця є фізичним і біохімічним зв'язком між нейронами, глією, спеціалізованою судинною мережею, є показником тісної взаємозалежності цих тканин у центральній нервовій системі. Цей тісний зв'язок глії з

нейронами дозволяє здійснювати енергетичний гомеостаз і регуляцію активності та транспорту нейротрансмітерів. Крім того, взаємодія гліальних клітин, перицитів і нейронів сприяє формуванню бар'єру між кров'ю і сітківкою, який контролює потік рідини і гемотрансмісивних метаболітів у гліальну паренхіму тканини ока [56, 116].

За нормальних умов (рис. 1.1), ендотеліальні клітини кровоносних судин та перицити, астроцити, клітини Мюллера та нейрони тісно пов'язані, створюючи гемато-ретинальний бар'єр для контролю потоку поживних речовин до невральної частини сітківки, забезпечуючи енергетичний баланс, підтримуючи належне іонне середовище для нейронної сигналізації, регулюючи синаптичну передачу та забезпечуючи адаптивні реакції на навколишнє середовище, що забезпечує зорові функції [56].

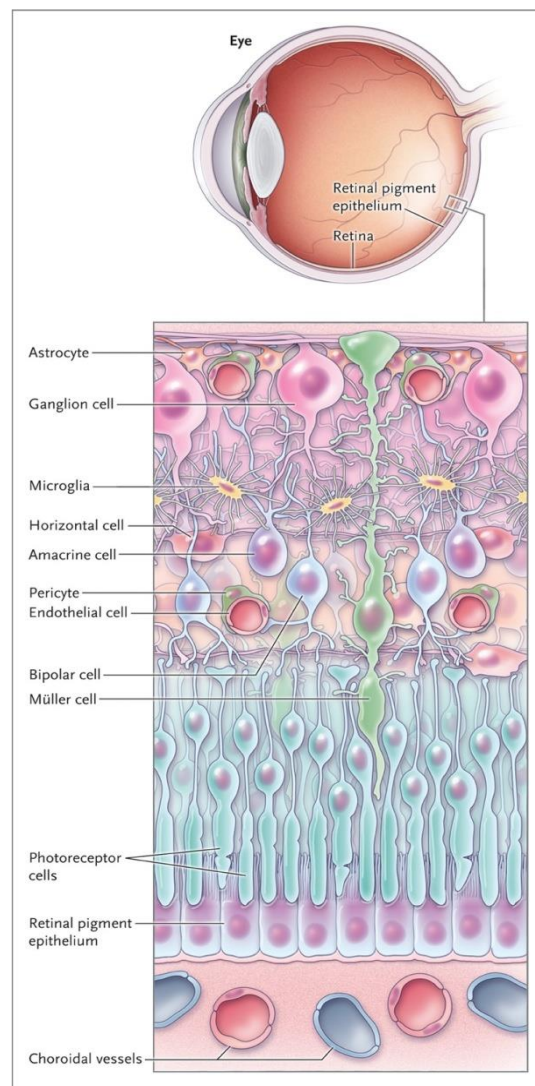


Рис. 1.1. Нейросудинна одиниця сітківки за нормальних умов [56].

У результаті пошкоджень, спричинених ЦД (рис.1.2), порушується клітинний взаємозв'язок, підвищується рівень VEGF з гліальних клітин у поєднанні зі збільшенням експресії запальних цитокінів, а також частково з активацією мікроглії та адгезії лейкоцитів та зниженням рівня тромбоцитарного фактора росту (PDGF) у перичитах, що сприяє руйнуванню гематоретинального бар'єру та стимуляції ангиогенезу. А втрата функціональної активності рецепторів інсуліну та розвитку неспецифічного запалення внаслідок експресії запальних цитокінів сприяє синаптичній дегенерації та апоптозу нейронів, що призводить до порушення зорових функцій у пацієнтів із цукровим діабетом [56].

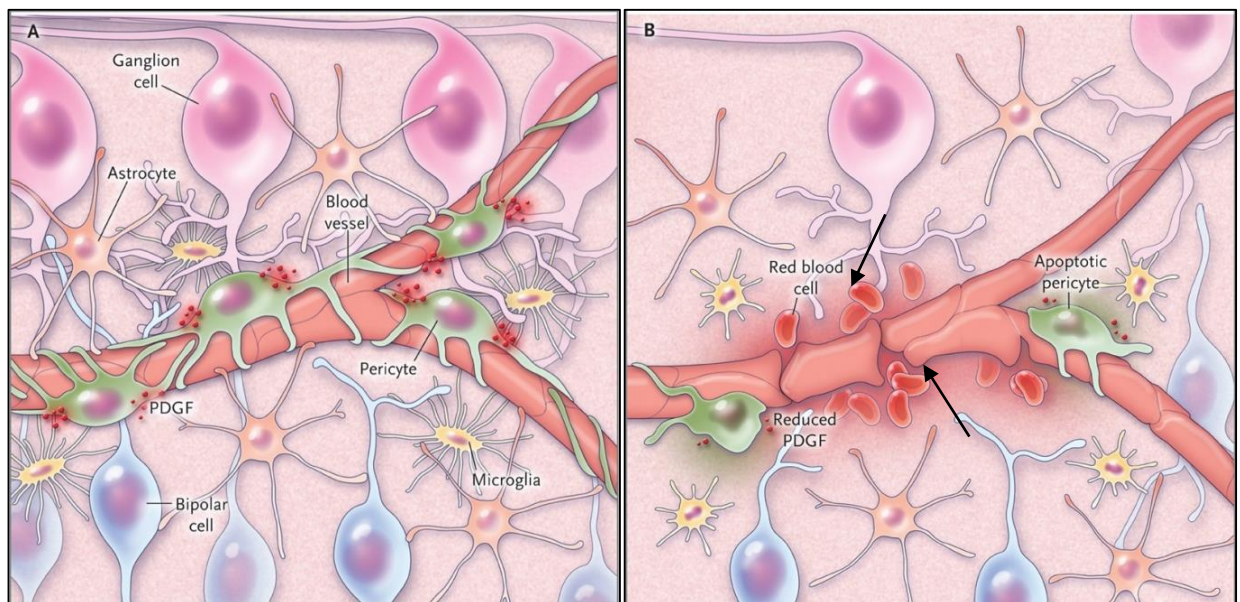


Рис. 1.2. Порушення нейросудинної одиниці сітківки внаслідок цукрового діабету. На малюнку А показано нейросудинну одиницю сітківки. На малюнку В стрілками показано, як порушується клітинний взаємозв'язок при ЦД [56].

1.3. Роль запалення в патогенезі діабетичного макулярного набряку

Хронічна гіперглікемія спричиняє виникнення мікросудинних та макросудинних ускладнень у багатьох органах та тканинах в організмі. За пошкодження, викликані гіперглікемією, відповідають чотири основні ланки патогенезу: підвищена активність поліолового та гексозамінового шляху,

активація протеїнкінази C і накопичення кінцевих продуктів глікації.

Ці шляхи метаболізму активізуються підвищеним рівнем різних метаболітів глюкози в межах гліколізного шляху [169]. Підвищена активність кожного з цих шляхів викликає збільшення клітинного оксидативного стресу і, як наслідок, ініціацію індукованого хронічною гіпергілекемією запалення через збільшення продукції низки гормонів, системних та локальних медіаторів запалення, таких як цитокіни (хемокіни) та молекул адгезії, а також збільшення активності мікроглії [26, 27, 111, 141, 151, 152, 188, 193]. Кожен із цих шляхів пов'язаний із патогенезом діабетичної ретинопатії (ДР) та діабетичного макулярного набряку (ДМН) [188]. При цьому ДМН може виникати на будь-якій стадії ДР [167]. Можна сказати, що завдяки особливостям анатомічної будови сітківки ока неспецифічні запальні процеси, пов'язані з діабетом, досягають найвищої точки саме в очному дні [70].

Системні і локальні запальні ускладнення, сприяючи ушкодженню сітківки ока, можуть мати різні ефекти [177]. Так, системні прозапальні цитокіни, як правило, мають низьку активність і виробляються вісцеральною жировою тканиною та макрофагами, які проникають у жирову тканину у стані резистентності до інсуліну при ожирінні та ЦД 2 типу [228]. Навпаки, локальні прозапальні цитокіни утворюються пігментним епітелієм сітківки та гліальними клітинами [177].

Загальні комплекси запальних факторів, зокрема інтерлейкін-6 (interleukin-6 – IL-6), IL-8, фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor – VEGF), фактор некрозу пухлини- α (tumor necrosis factor- α – TNF- α) та моноцитарний хемоатрактантний білок-1 (monocyte chemoattractant protein-1 – MCP-1) мають підвищену регуляцію як у системному, так і локальному середовищі в пацієнтів із діабетичним ушкодженням сітківки [177], Р-селектин і молекула адгезії судинного ендотелію 1 типу (vascular cell adhesion molecule-1 – VCAM-1) сприяють адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин, що є першим кроком до пошкодження ендотелію, що спричиняє руйнування ендотеліальної стінки та витікання рідини. IL-8 активує

нейтрофіли і Т-лімфоцити і сприяє ангиогенезу, тоді як IL-6 збільшує продукцію VEGF. VEGF чинить неоваскуляризацію сітківки, стимулює лейкостаз, підвищує проникність судин та бере, у такий спосіб, участь у порушенні функції гематоретинального бар'єру (ГРБ). MCP-1 індукує рекруїтмент (вербування) та активацію лейкоцитів. Ангіопоетин-2 сприяє ушкодженню ГРБ та сенсibiliзації ендотеліальних клітин до TNF- α , який також сприяє біосинтезу ICAM-1 і розщепленню ГРБ [166, 177, 202].

Одним із локальних медіаторів запалення є молекули міжклітинної адгезії, зокрема її розчинної (плазмової) форми sICAM-1 (англ. Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, також CD54, англ. Cluster of Differentiation 54, «кластер диференціювання 54»). На жаль, на сьогодні оцінка рівнів розчинних молекул sICAM-1 сироватки крові у хворих із ДР обмежена кількістю опублікованих даних [246].

ICAM-1 наявна в низькій концентрації на мембранах лейкоцитів і ендотеліальних клітин. При стимуляції цитокінами, особливо IL-1 і TNF- α , експресія ICAM-1 на цитоплазматичній мембрані різко збільшується. ICAM-1 є лігандом рецептора інтегрину LFA-1 (Lymphocyte Function-associated Antigen-1), який виявляється на лейкоцитах, які після рекрутування активуються, зв'язуються з ендотелієм за допомогою комплексу ICAM-1/LFA-1 і проникають до ділянки запалення [235].

Так, ICAM-1- і CD18-опосередкована адгезія лейкоцитів збільшується в сітківці судинної мережі мишей з тривалим діабетом або за експериментальної гіпергалактоземії і пояснює багато з важливих уражень ГРБ при ДР [48]. Адгезія лейкоцитів до васкулярного ендотелію за ЦД може сприяти ендотеліальному апоптозу через механізм активації трансмембранного ліганда CD95 (Fas/APO-1)L, унаслідок чого відбувається руйнування ГРБ, що є однією з основних ознак ДР та ДМН. Інгибування адгезії лейкоцитів запобігає втраті перицитів, які зазвичай не перебувають у безпосередньому контакті з адгезивними лейкоцитами в судинній мережі. Зменшена експресія ICAM-1 або інтегрину-бета (CD18) лейкоцитів значно пригнічує утворення безклітинних

капілярів в експериментальних моделях ДР. Автори вважають, що безклітинні капіляри є кінцевим продуктом хронічного, рецидивуючого лейкоцитарного пошкодження судинної мережі. Причому шкоди починають проявлятися вже на початку виникнення діабету, через досягання реплікативного старіння судинних клітин [48].

Механізми, які можуть нести відповідальність за пошкодження ГРБ, включають опосередковане лейкоцитами пряме пошкодження і смерть ендотеліальних клітин, пошкодження перицитів, відкриття герметичних з'єднань, вивільнення факторів проникності, таких як VEGF, які можуть безпосередньо впливати на щільні з'єднання і фенестрування ендотеліального бар'єру. За даними низки авторів, більш високі рівні sICAM-1, VEGF, IL-6 визначаються в склоподібному тілі діабетичних пацієнтів при дифузному клінічно значущому ДМН в порівнянні з контролем, і їх рівні корелюють з тяжкістю ДР, ступенем ангіографічної флуоресценції і товщиною central fovea [105, 106, 215].

В одному з клінічних досліджень вимірювали рівні sICAM-1, фактора росту ендотелію судин (VEGF), розчинного рецептора VEGF (sVEGFR)-2, моноцитарного хемотаксичного білка (MCP)-1 і пентраксину 3 (PTX3) склоподібної рідини у 36 пацієнтів з ДМН. Макулярний набряк досліджували за допомогою оптичної когерентної томографії (ОКТ). Рівні sICAM-1, VEGF, sVEGFR-2, MCP-1 і PTX3 у склоподібної рідини були значно вищими у пацієнтів з ДМН, ніж у контролі. Спостерігалась достовірна кореляція між рівнем sVEGFR-2 склоподібної рідини і рівнями sICAM-1, MCP-1 і PTX3. Результати свідчать про те, що запальні фактори можуть індукувати збільшення проникності судин і порушувати ГРБ у пацієнтів з ДМН [168].

Funatsu H., Yamashita H., Sakata K. et al. (2005) досліджували, чи пов'язаний судинний ендотеліальний фактор росту sICAM-1 або VEGF з ДМН. Було проведено ретроспективне дослідження випадків у 33 пацієнтів, які мали ДМН, та у 13 пацієнтів з недіабетичною хворобою очей (контрольна група). Зразки склоподібної рідини були отримані під час вітреоретинальної

хірургії, а рівні VEGF і sICAM-1 у склоподібній рідині вимірювали методом ІФА. Було виявлено, що рівні sICAM-1 і VEGF у склоподібній рідині були значно вищими у пацієнтів з ДМН, ніж у контрольних пацієнтів ($p < 0,0001$ і $p = 0,0004$, відповідно). Рівень sICAM-1 склоподібного тіла значно корелював із рівнем VEGF ($p < 0,0001$) [106].

За даними Dong N. (2013), саме ICAM-1, IL-6 та MCP-1 відіграють головні ролі у формуванні та розвитку ДМН, як і VEGF [96]. Виявлено, що зниження цих запальних цитокінів зменшує фовеальну товщину та знижує ДМН [202].

1.4. Роль судинного компонента сітківки у розвитку діабетичного макулярного набряку

Запалення ініціює як нервову, так і судинну дисфункцію, що сприяє розвитку ДМН. У васкулярному компоненті сітківки адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин у ретинальній судинній системі, ушкодження замикаючих зон між клітинами, загибель пігментних ендотеліальних клітин сітківки та смерть перицитів відіграють важливу роль у пошкодженні судин та розвитку ДМН [171].

Існують три основні стадії мікросудинних змін, що виникають унаслідок неспецифічного запалення:

1. Розширення капілярів та збільшення кровотоку.
2. Мікросудинні структурні зміни та просочування білків плазми крові з кровотоку.
3. Трансміграція лейкоцитів через ендотелій і накопичення в місці пошкодження [166].

Судинна дисфункція при ДР та ДМН обумовлена насамперед лейкостазом, в основі якого лежить вербування та адгезія лейкоцитів до судинної системи сітківки. Лейкостаз – це перший крок у послідовності подій адгезії та активації, що призводять до просочування лейкоцитів через ендотелій [177]. Лейкоцити, які беруть участь у лейкостазі, викликають

проникність судин шляхом вивільнення цитокінів, включаючи VEGF і TNF- α , сприяють ушкодженню ендотеліального з'єднання білків, підвищуючи рівні реактивних оксидативних речовин та викликають смерть перицитів та астроцитів, що оточують ендотеліальні клітини [177, 243].

Крім того, накопичення лейкоцитів призводить до судинної оклюзії та подальшої травматизації тканини [89]. Наступні після лейкостазу зміни цілісності зв'язків та замикаючих зон білків порушує єдність моношару ендотеліальних клітин. Цей пробій внутрішнього ГРБ призводить до судинної проникності і просочування лейкоцитів та медіаторів запалення в екстраваскулярний простір сітківки. Крім того, смерть перицитів та астроцитів, що оточують ендотелій, призводить до подальшого розщеплення ГБР та ще більш вираженого просочування рідини через судини [159, 177].

1.5. Роль гліального компонента та місце кластерину і фракталкіну у розвитку діабетичного макулярного набряку

Тісний зв'язок глії з нейронами дозволяє здійснювати енергетичний гомеостаз і регуляцію активності та транспорту нейротрансмітерів у сітківці. Крім того, взаємодія гліальних клітин, перицитів і нейронів сприяє формуванню бар'єру між кров'ю і сітківкою, який контролює потік рідини і гемотрансмісивних метаболітів у гліальну паренхіму тканини ока [56, 116].

Архітектура сітківки ока надає унікальних характеристик судинно-нервовому апарату. Внутрішня частина сітківки має капілярні ложа в шарі гангліозних клітин і внутрішньому ядерному шарі. Нейросудинна одиниця включає в себе астроцити і клітини Мюллера, а амакринові і гангліозні нейрони знаходяться в безпосередній близькості від капілярних сегментів, які постачають кисень і поживні речовини. Тісний взаємозв'язок компонентів нейросудинних одиниць проявляється ауторегуляцією кровотоку по судинах сітківки під впливом локального рівня метаболітів (рівень лактату і парціального тиску кисню, вуглекислого газу) [175, 183].

Зовнішній шар сітківки складається з нейронів фоторецепторів і клітин

Мюллера, які метаболічно з'єднані, щоб підтримувати потік електрохімічних імпульсів у відповідь на стимуляцію світлом, поживних речовин і кисню, дифундуючих із хоріоїдеї через шар пігментних клітин. Гліальні клітини, включаючи клітини Мюллера та астроцити, виступають межею розділу між нейронами та судинною системою, і є ключовими регуляторами нейронного метаболізму, показуючи стан контактів із судинами та рівень активності запальних медіаторів та метаболізму глутамату [55, 73, 171]. Вони сприяють виживанню нейрональних гангліозних клітин і фоторецепторів, стабілізації структури сітківки та модуляції запальних та імунних реакцій [58].

Діабет тісно пов'язаний із розщепленням ГРБ на ранній стадії ДР, змінюючи структуру і функцію більшості типів клітин в сітківці [55, 150]. Показано, що міжклітинні взаємодії між кровоносними судинами і нейронами грають критичну роль у формуванні ретинального бар'єру, діяльність якого модулюється станом ретинальних ендотеліальних комунікацій [82, 147].

ГБР як основа нейросудинної одиниці складається з ендотеліальних клітин сітківки, перицитів та астроцитів. Ендотеліальні клітини сітківки та цілісність протеїнів міжклітинних замикаючих зон мають вирішальне значення для нормального функціонування ГРБ [91]. Високий рівень глюкози та ішемія сітківки загальновизнані як ініціатори формування ДР [114, 183], але молекулярні механізми розщеплення ГРБ та механізми зміни просочуваності судин сітківки за ЦД 2 типу недостатньо вивчені. Показано, що VEGF відіграє важливу роль у формуванні ДР; анти-VEGF речовини, у тому числі ranibizumab та aflibercept схвалені Управлінням з контролю продуктів та лікарських засобів (FDA) для терапії ДМН [128, 205]. Незважаючи на прогрес у лікуванні ДМН, існує також низка пацієнтів, які не чутливі до анти-VEGF ліків і потребують пошуку нових ланцюгів патогенезу ДМН та нових терапевтичних стратегій, зокрема за участі кластерину [241].

Кластерин, також відомий як плазмовий аполіпопротеїн J (ApoJ Protein) – гетеродімерний білок, належить до основних секреторних глікопротеїнів (глікозилований гетеродімер) молекулярної масою 75-80 кДа, складається з

двох субодиниць 35-40 кДа (α -мономер 34-36 кДа і β -мономер 36-39 кДа), пов'язаних дисульфідними містками, і кодований у людей одним геном CLU, що міститься в хромосомі 8 (8p21) [68, 83, 92]. Цей ген дуже консервативний, у різних видів він підтримує високий рівень гомології послідовності (70-80% між ссавцями) [123].

Згідно з MeSH (Медичні предметні рубрики (MEDical Subject Headings) – National Center for Biotechnology Information, всеосяжний контрольований словник, який створила та оновлює Національна медична бібліотека США), цей білок має понад 20 інших назв: сульфатований глікопротеїн-2 (SGP-2 Protein); репресований тестостероном маркер простати-2 (testosterone-repressed prostate message-2 – TRPM-2); димерний кислий глікопротеїн; асоційований із комплементом сульфатований протеїн-40,40 (Complement Associated Protein SP 40,40); інгібітор лізису, опосередкованого комплементом; антиген MAC393; іонізуючий радіаційно-індукований білок-8 (X-Ray-Inducible Protein-8 – XIP8 Protein) та ін. Цей білок було вперше виявлено в рідині rete testis барана [103, 197].

Кластерин перебуває в законсервованому вигляді і, як правило, виявляється в багатьох тканинах, таких як яєчка, легені, кров, надниркові залози, шлунок, жовчний міхур, печінка, око, та в таких біологічних рідинах як плазма крові, молоко, сеча, спинно-мозкова рідина, сперма, склоподібне тіло. Його значне поширення та збереження послідовності вказують на фундаментальне біологічне значення його функції [57, 92, 101, 103].

Кластерин бере участь у багатьох фізіологічних та патологічних процесах. Підвищення активності кластерину виникає як реакція на різноманітні патофізіологічні стреси [125]. Його фізіологічна роль пов'язана з транспортом ліпідів, підтриманням контакту «клітина-клітина» або «клітина-субстрат», заплідненням, захистом клітин від стресу і регуляцією (інгібуванням) опосередкованого комплементом лізису клітини, розщепленням клітинного «сміття». Він служить інгібітором мембранно-атакуючого комплексу комплементу. Цей білок бере участь у цілому ряді

процесів, включаючи кругообіг (рециклювання) мембран, міжклітинна адгезія і залежить від гена *src* ракової трансформації. Обговорюється його функція як позаклітинного шаперона, який стабілізує стресорні білки [174, 227].

Активно вивчають його функції проти різних стресорних факторів, що викликають апоптоз. Під регуляцією кластерином апоптозу та його антиапоптичним механізмом мають на увазі його супресію Bcl-2 і підвищення регуляції шляху фосфатидилінозитол-3-кіназа (PI3K)/В (Akt-шлях) [54, 223].

Кластерин експресується на високому рівні на клітинній поверхні, що є межею для біологічних рідин, у рідинно-тканинному просторі, і може відігравати потенційну роль, як показано раніше, у захисті бар'єрів, тобто бар'єрній цитопротекції [57].

Дослідження, проведені серед кавказьких та азійських популяцій, показали, що рівень кластерину має зв'язок із хворобою Альцгеймера. Враховуючи те, що хвороба Альцгеймера частіше зустрічається у пацієнтів із надлишком ваги та резистентністю до інсуліну, були проведені дослідження щодо зв'язку між рівнем кластерину та індексом маси тіла (ІМТ), ступенем вісцерального ожиріння (ОЖ), рівнем глюкози крові [142]. У дослідженні Місюри К. В. та Кравчун П. П. (2017) доведено, що пацієнти з ожирінням мають вірогідно вищий рівень кластерину крові у порівнянні з особами з надлишковою масою тіла, що засвідчує наявність у них збільшеного ризику системного запалення в організмі та пов'язане з накопиченням жирової тканини [15].

Дослідження локалізації кластерину в сітківці щурів із діабетом показала, що кластерин експресується у внутрішніх шарах ядерних та гангліозних клітин як у здоровій сітківці, так і в сітківці щурів із діабетом [135, 179].

Показано, що кластерин може бути пов'язаний із цитопротекторною функцією в апоптозних механізмах відмирання клітин фоторецепторів при пігментному ретиніті і світлоіндукованій дегенерації сітківки [124, 229, 230]. Це вказує на те, що кластерин може бути пов'язаний із пошкодженням

нервового компонента сітківки, спричиненого діабетом [135], про що свідчать деякі дослідження [119, 153, 171]. Kim J-H. et al. (2010) продемонстрували, що кластерин ефективно пригнічує індуковану фактором росту судинну гіперпроникисть у ретинальних ендотеліальних клітинах людини і судинах сітківки у мишей із діабетом. Якщо сітківка перебуває в стані ішемії, то підвищення рівня кластерину може захистити ендотеліальні клітини сітківки від апоптозу, що виникає під впливом стресової ішемії. Показано, що кластерин захищає сітківку та ГРБ миші з діабетом, викликаним стрептозоцином, від гіперпроникисті та просочування шляхом відновлення експресії ZO-1 та ZO-2 [132].

Більшість нейронів сітківки і гліальних клітин змінюються одночасно з розвитком мікросудинних уражень, і поступово з розвитком ретинопатії ці зміни прогресують. Деякі з ключових ускладнень, пов'язаних із виникненням ДМН у нервовій складовій сітківки, включають активацію клітин мікроглії (т.з. мікрогліальна активація), які захищають внутрішню сітківку від запального пошкодження, гліоз клітин Мюллера, дисфункцію та апоптоз (смерть) нейронів, в основному гангліозних клітин [55, 74, 170, 171] і нейронів внутрішнього ядерного шару [61, 240]. Ці зміни включають також біохімічні дефекти, такі як порушення контролю метаболізму глутамату (основний нейромедіатор) [110], а також втрати синаптичної активності і дендритів [108, 219].

Реакція мікроглії тісно пов'язана з активацією важливого регулятора запалення – матричної металопротеїнази, яка може руйнувати цілісність ГРБ при ЦД [149]. Блокада іматинібом тирозинових протеїнкіназ запобігала активації мікроглії, початкових ознак запалення сітківки [2].

Гліальні клітини Мюллера регулюють транспорт іонів та води для підтримки гомеостазу позаклітинного середовища сітківки [73, 74], виконують функцію «зневоднення» (дегідратації) внутрішньої тканини сітківки шляхом передачі трансцелюлярної води з інтерстиціальної тканини сітківки через тіло клітин в судинну систему [73]. Іони K^+ підхоплюються клітинами Мюллера і

виділяються в заповнену рідиною ділянку за межами нейронного компонента сітківки через калієві канали (Kir4.1). Осмотично сполучена з K^+ вода тече в кров через водні канали аквапорини-4 (aquaporin-4 – AQP4) клітинної оболонки [73, 74].

Однак у відповідь на прозапальні впливи клітини Мюллера зазнають гліозу і стають нездатними контролювати осмотичну передачу води [72, 109]. У сітківці ока пацієнтів із ЦД рівень регуляції клітинами Мюллера експресії каналів калію (Kir4.1) зменшується, порушуючи вивільнення іонів калію у кров. Однак клітини Мюллера продовжують забирати іони калію через канали Kir2.1 [73]. Отримана осмотична різниця сприяє притоку води, що призводить до набряку клітин Мюллера [73, 74]. Зупинка передачі іонів та води призводить до зменшення кліренсу рідини з внутрішньої тканини сітківки та сприяє розвитку набряку [74].

Ефекти запалення нервових компонентів сітківки можуть бути виявлені на ранніх стадіях ДР та ДМН [58, 72, 73, 199]. Ключовими змінами, як було сказано вище, є мікрогліальна активація та дисфункція клітин Мюллера. Ці ефекти зокрема призводять до порушення метаболізму глутамату в глії, змін контактів між глією та судинами, а також до смерті нейронів та гангліїв [73, 199].

За умов спокою мікроглія сітківки перебуває у внутрішній сітківці, розташована майже безпосередньо у внутрішніх шарах сітківки аж до зовнішнього плексиформного шару. У нормі гістологічне обстеження показує око з кількома розгалуженими паренхіматозами та периваскулярними мікрогліальними клітинами, наявними у внутрішніх шарах сітківки [240].

При травмуванні, захворюванні та старінні активована мікроглія може мігрувати через ретинальну пластину в субретинальний простір [111, 222]. Це призводить до накопичення субретинальної мікроглії, що є особливою причиною занепокоєння в цій зоні, враховуючи, що активована мікроглія може виділяти запальні фактори, необхідні для активації лейкоцитів, а також може мати цитотоксичні впливи, тим самим збільшуючи проникність судин [111].

Накопичення активованої мікроглії в субретинальному просторі та синтез нею запальних чинників призводять до прогресування ДМН [111]. Так, в очах з ДМН кількість мікроглії збільшується, активуються запальні медіатори, які можуть виявлятися по всій сітківці, включаючи субретинальний простір [111]. Проліферуюча мікроглія розповсюджується по всій ділянці сітківки та субретинального простору [240]. Загибель гангліозних клітин та аксональна атрофія є ознаками дисфункції невральних компонентів при ДМН [171].

Незважаючи на те, що нейронна структура сітківки відрізняється від периферійної сенсорної системи, діабетичні ураження сітківки в центральній зоні нагадує, з певною часткою ймовірності, діабетичну периферичну сенсорну нейропатію [56].

Підвищена судинна проникність, набряк і неоваскуляризація, пошкодження ГРБ і проліферація ендотеліальних клітин є ознаками пошкодження сітківки за ЦД. Нормальний зір вимагає скоординованої клітинно-клітинної комунікації серед резидентних нейронів сітківки, клітин Мюллера, астроцитів. При цьому внесок мікроглії в запально-опосередковане пошкодження сітківки ще не достатньо зрозумілий.

Незважаючи на наявність за ЦД судинних аномалій у вигляді ДР, втрата клітин у нейронній сітківці підтримує думку про ДР у тому числі і як про нейродегенеративне захворювання [62]. Мікрогліальну активацію спостерігають в експериментальних моделях ранньої (початкової) ДР, а дослідження *in vitro* показують, що гліковані з'єднання, які вступають у реакцію з мікроглією, сприяють активації клітин мікроглії і індукують виділення прозапальних цитокінів [113, 148, 214].

Розвиток будь-якої запальної реакції, у тому числі неспецифічної, яку спостерігають за ЦД 2 типу, ініціює каскад різних імунологічних реакцій, значну роль у якому відіграють цитокіни, що відповідають за активацію, проліферацію і хемотаксис. Ці невеликі за розміром білки отримали назву

«хемокіни» через здатність викликати т.зв. спрямований хемотаксис [122]. Одним із членів великої родини хемокінів є хемокін CX3CL1 або фракталкін (названий так завдяки своїй фрактальній геометрії).

Це трансмембранний білок із хемокіновим доменом, прикріпленим до довгого муциноподібного стебла, має молекулярну масу 95,0 кДа [11, 12]. Уперше фракталкін (інша назва – нейротактин) описав колектив авторів у 1997 році [63, 158, 191]. Його унікальність забезпечується наявністю в нього фіксованої і розчинної форм.

Згідно з останніми даними «Атласу генетики і цитогенетики в онкології та гематології» (© Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology (indexed on: Mon Aug 27 11:17:55 CEST 2018)), фракталкін має безпосереднє відношення до наступних морфологічних (структурних) компонентів і процесів в організмі: інтегральний компонент плазматичної мембрани; опосередкований хемокінами сигнальний шлях; хемотаксис макрофагів; активність рецепторів хемокінів; імунна відповідь; пов'язаний G-білком рецепторний сигнальний шлях; клітинна відповідь на трансформуючий фактор росту бета (TGF- β); клітинна адгезія; нуклеоплазма; реакція клітинного захисту; протекція нейронів; активація мікрогліальних клітин, що беруть участь в імунній відповіді; позитивна регуляція проліферації нейробластів; регуляція ангіогенезу; негативна регуляція зовнішнього апоптотичного сигнального шляху [59].

Фракталкін конституїтивно експресується на мембранах здорових нейронів і його сигнали до мікроглії опосередковуються унікальним хемокіновим рецептором CX3CR1, відомим як пов'язаний із G-білком рецептор 13 (GPR13). CX3CR1 являє собою білок, який у людини кодується геном CX3CR1 [120]. Фракталкін впливає на розчинний домен хемоатрактантів і через CX3CR1 активується на клітинах макрофагах мікроглії та інших периферичних лейкоцитах [77].

Взаємодія між фракталкіном і CX3CR1 трансформує сигнали, що сприяють активації мікроглії і звільнення прозапальних цитокінів в умовах

нейрозапалення. Його скорочена супресія веде до продукції нейротоксичного цитокіна IL-1 β [237].

В останні роки досліджено роль фракталкіну та CX3CR1 в патологічних механізмах діабетичного ураження сітківки [86, 87, 181]. Показано, що дефіцит CX3CR1 викликає дегенерацію судин і прискорює розвиток ретинопатії при довгостроковому ЦД (на моделі ЦД типу 1 у гризунів) [64]. Показано, що за відсутності CX3CR1 дисрегульовані мікрогліальні відповіді сприяють опосередкованому запаленням пошкодженню нейронів у діабетичній сітківці [77]. Було продемонстровано, що збільшення передачі сигналів через зв'язок CX3CL1/CX3CR1 за допомогою внутрішньовенної доставки фракталкіну зменшує мікрогліальну активацію та дегенерацію фоторецепторів у моделі пігментного ретиніту [239]. Показано, що інтравітреальне введення рекомбінантного фракталкіну мишам із діабетом знижує осадження фібриногену і периваскулярну кластеризацію мікроглії в сітківці при системному запаленні. Ці дані свідчать про те, що дерегуляція мікрогліальної активації за допомогою втрати сигналу фракталкін / CX3CR1 порушує цілісність судин у сітківці при системному запаленні [157].

Останнім часом у деяких дослідженнях на культурах гладком'язових клітин продемонстровано, що CX3CL1 має антиапоптотичні властивості та впливає на проліферацію гладеньком'язових клітин [28, 78, 80, 88, 164, 195, 225].

Джерелом фракталкіну, окрім нервової системи, є ендотелій, а також жирова тканина [194, 180, 233]. Останнє послужило назвати його новим адипохемокіном, асоційованим із ЦД 2 типу [194].

У літературі є дані про взаємозв'язок фракталкіну з атеросклеротичним ураженням вінцевих судин, а також із інсулінорезистентністю. Його вважають біомаркером запалення жирової тканини та чинником розвитку коморбідної патології при ожирінні [11, 13, 14]. За даними досліджень Кобринської О. Я., доведено, що при зростанні ІМТ у хворих на ЦД 2 типу статистично істотно зростає рівень фракталкіну в крові, який корелює з показниками вуглеводного,

ліпідного обміну та прозапальними цитокінами. Також фракталкін можна розглядати як прогностичний маркер серцево-судинних ускладнень [11].

Також у літературі є дослідження, що сигнальний білок фракталкін сприяє відновленню мієліну як захисного покриття нервових волокон, яке зазнає значних пошкоджень унаслідок помилкової атаки власної імунної системи, що й призводить до розсіяного склерозу. У тваринній моделі захворювання хемокін CX3CL1 викликав ріст нових клітин, що виробляють мієлін, а також зменшив кількість прозапальних імунних клітин у мозку. Це призводило до більш ефективної регенерації втраченого мієліну, тобто ремієлінізації. Беручи до уваги ці дані, дослідники дійшли висновку про те, що фракталкін може бути новим засобом для відновлення пошкодженого мієліну та потенційного уповільнення або зупинки прогресування розсіяного склерозу [102].

Наявні відомості про роль фракталкіну в патогенезі різних захворювань дозволяють розглядати CX3CL1 і його рецептор CX3CR1 не тільки як маркер активації запалення і адгезії, а й як певний регулятор активності проліферації, наприклад, фібробластів, м'язових волокон, злоякісних клітин, нейронів і гліальних клітин [115, 155, 160, 173, 189].

Резюме

Аналіз даних сучасної літератури з досліджуваної проблеми показав, що цукровий діабет є глобальною проблемою світової системи охорони здоров'я, який ускладнюється різними судинними захворюваннями, серед яких діабетична ретинопатія. ДР є однією з провідних причин порушення зору серед людей працездатного віку в усьому світі. Основною причиною втрати зору при ДР є розвиток ускладнень, таких як діабетичний макулярний набряк або проліферативна діабетична ретинопатія. Непроліферативна діабетична ретинопатія – це рання стадія ДР, яка характеризується наявністю мікроаневризм, крововиливів та ексудатів. За даними літератури, макулярний набряк може розвинутиися на будь-якій стадії ДР, що є актуальним і для НПДР.

Традиційна діагностика ДР передбачає ручну оцінку зображень очного дна офтальмологами, що є трудомістким і суб'єктивним процесом. Тому автоматизація процесу виявлення та класифікації НПДР є актуальною задачею. У цій роботі пропонується метод автоматичного градування (оцінки тяжкості) НПДР з використанням обробки зображень і методів машинного навчання, що дозволяє досягти високої точності при класифікації ступеня тяжкості захворювання.

Характерними ланками патогенезу ушкодження сітківки за ЦД є хронічне неспецифічне запалення, вивільнення багатьох видів цитокінів, факторів адгезії, що приводить до мікросудинної дисфункції, розщеплення ГРБ та утворення ДМН. Наразі невідомо, чи виникають спочатку дефекти судин або нервових клітин. До недавнього часу ні одна уніфікована гіпотеза не пов'язувала ці механізми та не виявила явного зв'язку між будь-яким із цих механізмів. На сьогодні вже розмежовують та протиставляють запальні та судинні аспекти та підсилюють роль нейросудинної одиниці сітківки ока та мікроглії в патогенезі ДР та ДМН. Вивчення патогенетичної ролі нових чинників впливу на нейрональний (гліальний) та судинний компоненти сітківки ока в комплексній клініко-лабораторній та інструментальній оцінці розвитку ДМН у хворих на ЦД 2 типу є актуальною проблемою сучасної клінічної офтальмології.

Дослідження біомаркерів ОКТ та ОКТА з прогностичною значущістю є надзвичайно важливим для прогнозування клінічного перебігу та подальшого лікування ДМН. Оцінка параметрів ангіо-ОКТ у глибокому та поверхневому капілярному сплетіннях показує обнадійливі результати у виявленні розвитку ДМН.

Тому дослідження діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії за цукрового діабету 2 типу у пацієнтів з української популяції, а саме сучасних аспектів етіології, патогенезу, клініки, діагностики та прогнозування є актуальною проблемою сучасної офтальмології.

Цей розділ висвітлено в матеріалах таких публікацій:

1. [9] Кирилюк М. Л., Сук С. А. Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль прозапальних та судинних факторів. Огляд літератури. *International journal of endocrinology*. 2022; 18 (3):180-3.
2. [10] Кирилюк М. Л., Сук С. А. Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль гліального компонента (огляд літератури та власні дані). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023; 6:433-7.

РОЗДІЛ 2.

ДИЗАЙН. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження і клінічна характеристика хворих

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

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

Із цієї групи пацієнтів 583 пацієнтам (1129 очей) проводили різноманітне лікування ДМН згідно з протоколами лікування для окремої стадії набряку. Цих пацієнтів було виключено з подальшого дослідження.

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

Гормонально-метаболічні дослідження вмісту кластерину, фракталкіну та sICAM-1 проведено у 82 пацієнтів (145 очей) з досліджуваної групи, розділених на 4 групи відповідно до ступеня тяжкості діабетичного макулярного набряку. Середній вік пацієнтів склав $65,25 \pm 10,85$ років, середня тривалість діабету – $14,0 \pm 7,05$ років (за стандартним відхиленням $\pm SD$) (табл. 2.1).

При визначенні ступеня тяжкості ДМН ми віддали перевагу класифікації Американської академії офтальмології [1]. Відповідно до цієї класифікації, ми розділили хворих з ДМН на 4 групи:

0 – ДМН відсутній;

- 1 – ДМН легкий;
- 2 – ДМН помірний;
- 3 – ДМН тяжкий.

Таблиця 2.1

Демографічні показники пацієнтів з ЦД 2 типу та ДМН

Показник	Me (Q _I – Q _{III}) [Min; Max]				Рівень значущості відмінності, p
	ДМН 0 (n=12)	ДМН 1 (n=18)	ДМН 2 (n=25)	ДМН 3 (n=27)	
Вік, років	62 (55,5-70,0) [43; 80]	66 (61,0-68,0) [35; 83]	65 (60,0-70,0) [49; 79]	68 (60,25-71,5) [39; 84]	0,55
Тривалість діабету, років	8 [#] (5,0-18,0) [1; 25]	20* ^{&} (18,0-22,0) [13; 35]	15 (10,75-18,0) [10; 34]	13 [#] (10,0-16,0) [2; 30]	0,001

Примітки:

1. При порівнянні показників використано критерій Крускала-Уолліса.
2. Для проведення постеріорних порівнянь використано критерій Данна:
 - * – відмінність від групи ДМН 0 статистично значуща, $p < 0,05$;
 - # – відмінність від групи ДМН 1 статистично значуща, $p < 0,05$;
 - & – відмінність від групи ДМН 3 статистично значуща, $p < 0,05$.
3. У круглих дужках вказано значення першого (Q_I) і третього (Q_{III}) кватилей значення показника, а в квадратних – мінімальне і максимальне значення.

При проведенні статистичного аналізу не було виявлено відмінностей за віком між пацієнтами 4-ох груп ($p=0,55$ за критерієм Крускала-Уолліса), що вказує на рівномірність розподілу набраних пацієнтів. Максимальний вік пацієнтів був 84 роки, мінімальний – 35, а за стажем діабету мінімальний був 1 рік, а максимальний – 35 років. Найменша тривалість діабету була закономірно нижчою в групі ДМН 0. Встановлено наступну наявність відмінностей за тривалістю діабету ($p=0,001$): стаж діабету пацієнтів групи ДМН 1 (Me=20 років (18 років – 25 років)) статистично значно ($p < 0,05$) більший, ніж у пацієнтів групи ДМН 0 (Me=8 років (5 років – 18 років)) та пацієнтів групи ДМН 3 (Me=13 років (10 років – 16 років)).

Середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) склав $8,40 \pm 1,58\%$ (за стандартним відхиленням $\pm SD$). При цьому у хворих була як компенсація цукрового діабету (HbA1c=6,0%), так і його декомпенсація (HbA1c=14,0%).

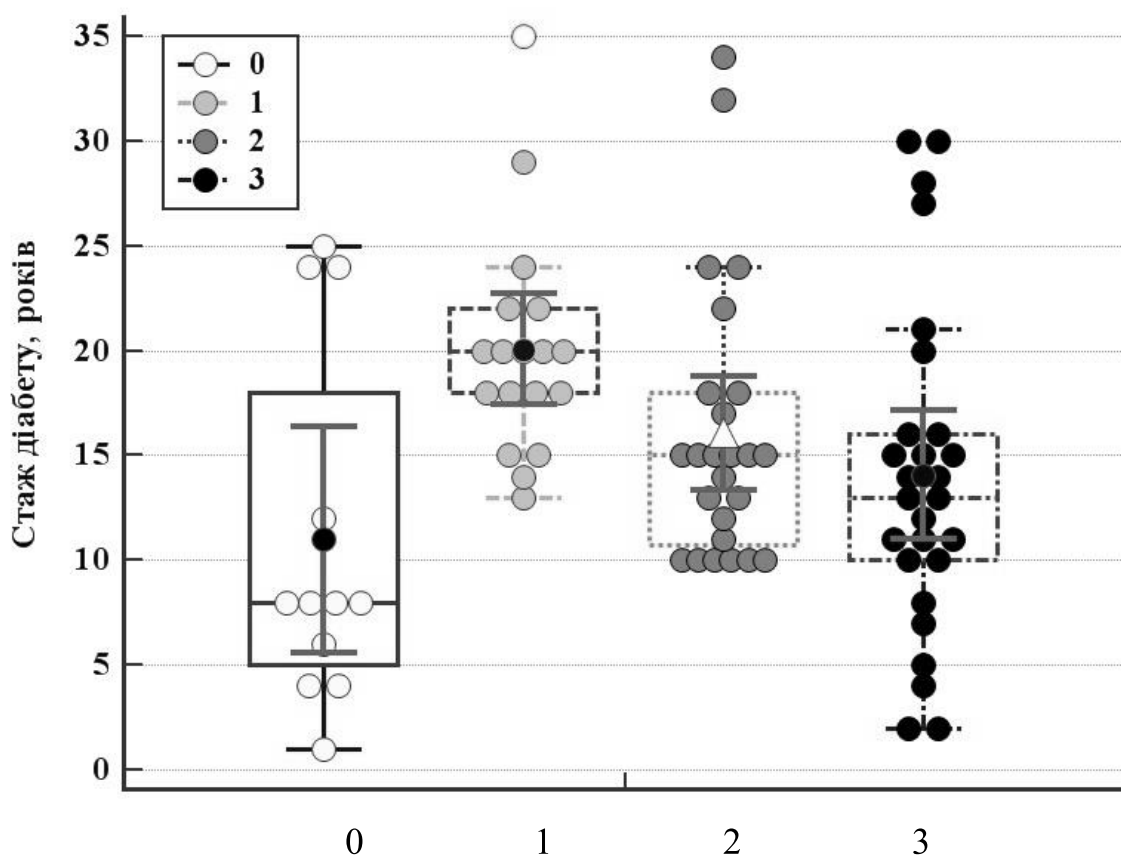


Рис. 2.1. Стаж діабету серед пацієнтів з ЦД 2 типу залежно від форми ДМН: ДМН 0 (0), ДМН 1 (1), ДМН 2 (2), ДМН 3 (3). Указане медіанне значення стажу (Me), значення першого та третього кuartиля, мінімальне та максимальне (за виключенням викидів) та 95% ДІ. При порівнянні показників використано критерій Крускала-Уолліса.

Обстеження й лікування хворих з ЦД 2 типу і ДМН проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р.).

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

Критерії включення:

- пацієнти з непроліферативною діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу;
- пацієнти з української популяції, які народилися та постійно проживають в Україні;
- добровільна інформована згода на участь у дослідженні;
- вік – понад 35 років;
- чоловіки та жінки.

Критерії виключення:

- пацієнти з проліферативною ДР;
- пацієнти, хворі на ЦД 1 типу;
- пацієнти не з української популяції, або які не народилися та постійно проживають в Україні;
- пацієнти, молодші 35 років;
- вагітні;
- пацієнти, яким раніше проводили лазерні втручання з приводу НПДР чи ДМН;
- пацієнти, яким раніше проводили інтравітреальні ін'єкції з приводу ДМН;
- пацієнти зі зрілою катарактою;
- наявність глаукоми;
- пацієнти з пошкодженням зорового нерву;
- наявність епіретинальної фіброплазії;
- наявність вікової макулодистрофії;
- наявність чи перенесена центральна серозна хоріоретинопатія;
- перенесена травма ока;
- перенесені оперативні втручання на очному яблуці чи орбіті;
- пацієнти з будь-якими оклюзіями судин сітківки (тромбоз центральної вени сітківки чи її гілок, оклюзія центральної артерії сітківки чи її гілок);

- наявність ендокринних захворювань, що призводять до ЦД 2 при ендокринопатіях (синдром Кушинга, диспітуїтаризм, синдром полікістозних яєчників, спадкові ендокринопатії);
- гострі інфекційні захворювання;
- хронічні захворювання вуха, горла та носа;
- хронічні захворювання зубо-щелепної зони;
- захворювання крові (анемія, лейкоз, геморагічні діатези тощо);
- захворювання нирок;
- наявність протеїнурії;
- онкологічні захворювання (у т. ч. в анамнезі);
- декомпенсація коморбідної патології;
- психічні розлади;
- прийом нейролептиків, антидепресантів;
- наявність нейродегенеративних захворювань ЦНС (хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз тощо) [26].

Цукрознижувальна терапія була прописана за місцем проживання лікарем-ендокринологом із урахуванням Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих» (Наказ МОЗ України від 24.07.2024 № 1300) та складалася з дієти, прийому метформіну та пероральних цукрознижувальних препаратів (препарати сульфонілсечовини другої/третьої генерації), або призначення інсулінотерапії на тлі прийому метформіну [16, 52, 53].

При виконанні роботи всі питання й аспекти, що стосувалися діабетології, були проведені за консультативної участі д.мед.н., професора М. Л. Кирилюка, що знайшло віддзеркалення в спільних публікаціях.

2.2. Загальноклінічні дослідження

Всім пацієнтам виконували та призначали загальні обстеження: загальний аналіз крові та сечі, вимірювання рівня глюкози крові, глікованого гемоглобіну (HbA1c), RW, HbSAg, коагулограма, ліпидограма,

електрокардіограма, флюорографія; консультації суміжних спеціалістів (ендокринолог, стоматолог, оториноларинголог, терапевт).

Індекс маси тіла (ІМТ), або індекс Кетле, ми розраховували за загальноприйнятою формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{ріст (м)}^2 \quad (2.1)$$

2.3. Офтальмологічні дослідження

Офтальмологічне обстеження проводили на базі амбулаторно-поліклінічного відділення «Центр лазерних методів лікування ока» Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока», м. Київ.

Методи офтальмологічних досліджень включали:

Збір анамнезу.

Визначення гостроти зору (візометрія). Дослідження та визначення некоригованої гостроти зору (НКГЗ) та максимально коригованої гостроти зору (МКГЗ) проводили за допомогою таблиць Сивцева, а також за допомогою проектора знаків та фороптера. Також для визначення максимально коригованої гостроти зору використовували стандартний набір коригуючих лінз та пробну оправу.

Визначення клінічної рефракції (рефрактометрія). Клінічну рефракцію у пацієнтів визначали за допомогою авторефрактометра RK600 «Reichert Inc». Визначали величину рефракції ока, а також наявність рогівкового та загального астигматизму у діоптріях (дптр). Для кожного ока дослідження проводили тричі та визначали усереднене значення рефракції. Фіксували середні значення в діоптріях з точністю до -0,25 дптр. Отримані середні показники рефракції після трьохразового дослідження використовували для підбору максимально коригованої гостроти зору.

Дослідження внутрішньоочного тиску (тонометрія) проводили безконтактно-оптичним методом за допомогою автоматичного тонометра AT555 «Reichert Inc» (США) за стандартною методикою. Для кожного ока

дослідження проводили тричі та визначали середнє значення. Також враховували значення товщини рогівки і при відхиленні від норми (550 мкм) в більший чи менший бік – значення внутрішньоочного тиску коригували, додаючи або віднімаючи певні значення. Якщо внутрішньоочний тиск перевищував 23 мм рт. ст., пацієнта вилучали з дослідження.

Дослідження поля зору (периметрія). Комп'ютерне поле зору досліджували за допомогою комп'ютерного периметра Oculus Twinfield II (Germany) з використанням техніки статичної периметрії за допомогою стимулів, відтворених світлодіодами. У ході дослідження використовували програми «Macula threshold», «Macula Screening», «SK Screening >50». Дослідження проводили в мезопічних умовах у сидячому положенні хворого. Карту поля зору складалав автоматично прилад; вона показувала зони випадінь поля зору (абсолютні та відносні скотоми) в центральному зорі, які далі порівнювали зі шкалою скотом і кількісно оцінювали в абсолютних величинах, що давало можливість оцінити функціональну здатність сітківки.

Для оцінки центральної ділянки поля зору (ЦПЗ) аналізували такі параметри:

- стандартне відхилення PSD – показник, що виражає розподіл імовірності відхилення від норми і демонструє ступінь локальних дефектів поля зору з корекцією за віком;
- середнє відхилення MD – показник, який відображає середні зниження світлової чутливості сітківки, у порівнянні з віковою нормою.

Дослідження структур кута передньої камери ока (гоніоскопію) проводили за допомогою контактної трьохдзеркальної лінзи Гольдмана (Ocular, США) з метою виключення неоваскуляризації кута передньої камери.

Біомікроскопія переднього відрізка ока. Біомікроскопію переднього відрізка ока проводили за допомогою щілинної лампи Huvitz HS-5000 та асферичної лінзи 90 дптр (Volk USA) в умовах медикаментозного мідріазу за загальноприйнятою методикою. Промінь щілинної лампи робив оптичний

зріз, що дозволяло роздивитись прозорі тканини ока, оцінити наявність у них патологічних змін. Пацієнтів, що мали патологію рогівки, кришталика, скловидного тіла, яка значно знижувала зір та перешкоджала проведенню спеціальних інструментальних офтальмологічних досліджень, а саме: фотографування очного дна, оптичної когерентної томографії, ОКТ-ангіографії, в дослідження не включали.

Біомікроскопія заднього відрізка ока. Біомікроскопію проводили за допомогою тієї ж щілинної лампи та асферичної лінзи 90 дптр (Volk USA) в умовах медикаментозного мідріазу за загальноприйнятою методикою. Мікроскоп щілинної лампи відводили на максимальну відстань від досліджуваного ока, потім, після появи рефлексу з очного дна, повільно наближали до появи чіткого зображення на сітківці. Оцінювали стан очного дна за допомогою контактної офтальмоскопії за протоколом ETDRS за допомогою трьохдзеркальної лінзи Гольдмана (Ocular, США). Оцінювали стан диска зорового нерву (ДЗН), макулярної ділянки, судин та периферії сітківки. Надалі пацієнтам проводили ОКТ макулярної ділянки та ангіо-ОКТ. У випадках можливої прихованої неоваскуляризації проводили флюоресцентну ангіографію сітківки.

Фотографування очного дна проводили за стандартною методикою на ретинальній камері TRC-NW7SF (Торсон Японія) в умовах медикаментозного мідріазу після інстиляції в досліджуване око 1% тропікаміду після попереднього вимірювання внутрішньоочного тиску. При цьому незначне або помірно виражене зниження прозорості оптичних середовищ (наприклад, початкова катаракта) не впливали на дозвільну здатність приладу. Після вводу даних про пацієнта (номер карти, прізвище, ім'я, дата народження пацієнта) пацієнт фіксував погляд на об'єкті в лінзі фундус-камери. Камеру наближали до досліджуваного ока до того моменту, поки зображення сітківки не відображалось на моніторі. Після цього фіксували камеру натисканням кнопки фіксатора та відрегульовували чіткість зображення.

Оптична когерентна томографія (ОКТ, optical coherence tomography, OCT) сітківки.

Оптична когерентна томографія сітківки – це сучасний неінвазивний безконтактний та інформативний метод для діагностики патології сітківки, у тому числі макулярної ділянки.

ОКТ дозволяє за допомогою скануючого лазерного променя отримувати зображення оптичних зрізів сітківки, виявляти ранні зміни анатомо-функціонального стану сітківки та оцінювати ступінь цих порушень. В основі роботи приладу лежить метод інтерферометрії. Сигнал, що надходить із тканин, проходить інтерференцію в діапазоні опорного каналу, розкладається спектрометром і миттєво фіксується сенсорною матрицею. Такий підхід забезпечує вищу швидкість отримання даних порівняно з традиційними механічними інтерферометрами, що зменшує вплив мікрорухів очей – особливо в пацієнтів із проблемами фіксації зору. Завдяки цьому досягають високої деталізації макулярної ділянки, що підвищує точність діагностики.

Дослідження макулярної ділянки сітківки проводили за міжнародними стандартними протоколами на спектральному оптичному когерентному томографі SOCT REVO NX (Optopol Technology S.A., Польща, рис. 2.2, табл. 2.2). Цей неінвазивний метод дозволяє отримати *in vivo* зображення поперечних зрізів біологічних тканин як переднього, так і заднього відрізка ока за допомогою спектральної доменної ОКТ з високою роздільною здатністю (5 мкм – роздільна аксіальна здатність у тканини та 12 мкм – поперечна роздільна здатність) та швидкістю сканування 110 000 вимірів на секунду. За допомогою технології iTracking™ компенсуються мимовільні рухи очей та моргання, анатомічна зона автоматично фіксується двічі, що забезпечує найвищу роздільну здатність зображень. Для ангіо-сканування система негайно створює безконтактну експертизу з використанням технології Motion Correction™ (корекція руху).



Рис. 2.2. Спектральний оптичний когерентний томограф REVO NX (Optopol Technology).

Таблиця 2.2

Параметри сканування сітківки за допомогою ОКТ

Технічні характеристики приладу ОКТ REVO NX	Параметри сканування
Швидкість сканування	110 тис. А сканів/секунду
Роздільна поперечна здатність	12 мкм
Роздільна аксіальна здатність	5 мкм у тканини
Програма сканування	Retina 3d

Макулярні карти є прямими похідними даних як тривимірних, так і радіальних сканів. Їх отримують у двох формах: багаточисельні зображення, що показують середню товщину сітківки в досліджуваній зоні; кольорові зображення, що показують різницю між даними дослідження і середньовіковими нормативними даними.

Параметри ОКТ, які досліджували:

- Area thickness – середня товщина центральної зони сітківки у квадранті 6*6 (у мкм);
- Min in fovea – мінімальна товщина сітківки в центрі макули (фовеа) (у мкм);
- Central sector – середня товщина сітківки в центрі макули (у мкм);
- Volume – середній об'єм сітківки у квадранті 6*6 (у мм³);
- NFC+GCL+IPL average – сума середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (у мкм);
- NFC+GCL+IPL min – сума мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (у мкм).

Використання ОКТ дозволяло у кожного пацієнта проводити аналіз визначення наявності / або відсутності потовщення сітківки внаслідок діабетичного макулярного набряку, потовщення/стоншення окремих шарів сітківки, шару гангліонарних клітин та шару нервових волокон.

В анатомії нормальної макулярної ділянки за даними спектрального ОКТ виявляють такі шари від внутрішніх до зовнішніх (рис. 2.3) [18]:

- ВПМ – внутрішня погранична мембрана;
- ШНВ – шар нервових волокон;
- СГК – шар гангліонарних клітин;
- ВПС – внутрішній плексиморфний шар;
- ВЯС – внутрішній ядерний шар;
- ЗПС – зовнішній плексиморфний шар;
- ЗЯС – зовнішній ядерний шар;
- ЗПМ – зовнішня погранична мембрана;
- IC/OC (IS/OS) – лінія з'єднання зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів;
- ПЕС – пігментний епітелій сітківки;
- ХК – шар хоріокапілярів.

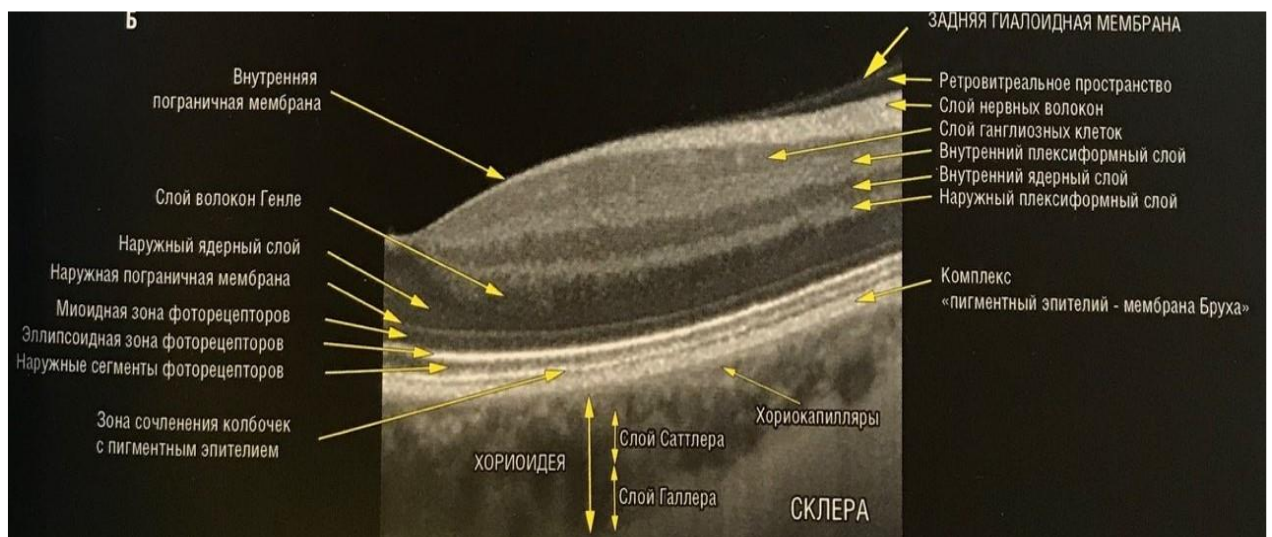
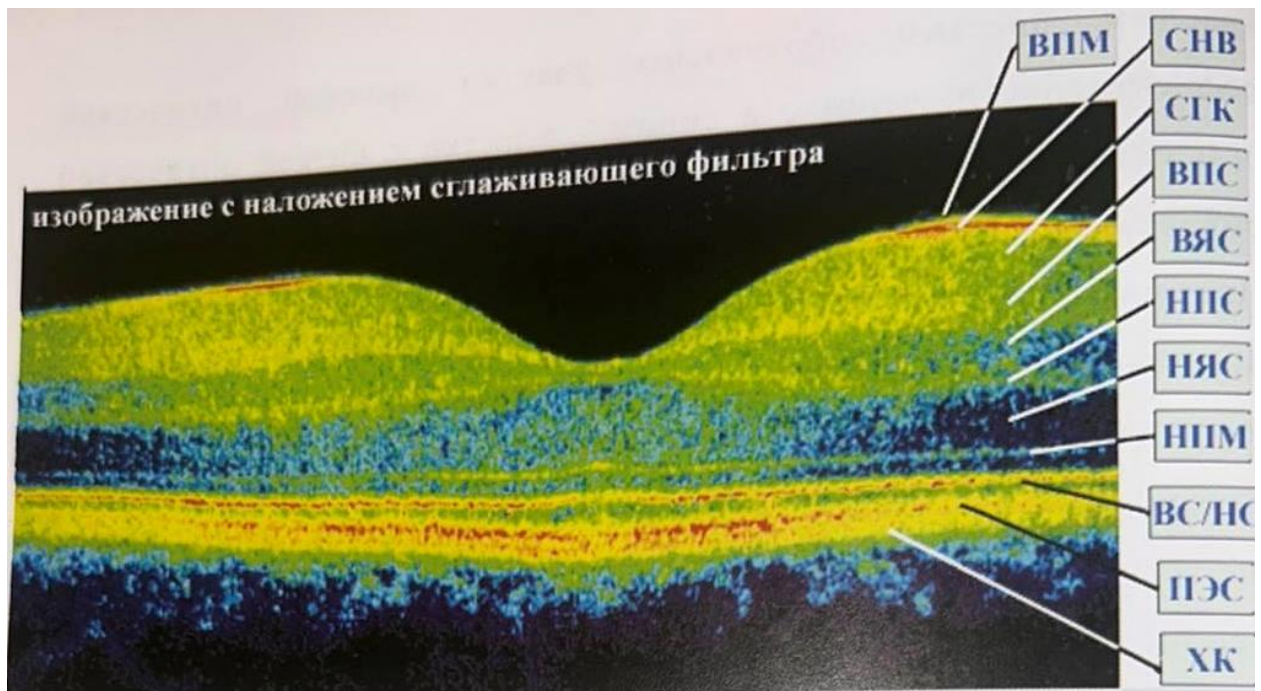


Рис. 2.3. Анатомія нормальної макулярної ділянки за даними спектрального оптичного когерентного томографа [18].

ОКТ-ангіографія.

Це прогресивна методика оцінки стану судин сітківки та судинної оболонки без введення барвників. Метод базується на декореляційному аналізі амплітудних коливань світла з використанням алгоритму SSADA. Процедура триває 1,5–2 секунди, не потребує мідріазу або підготовки пацієнта. У результаті можна отримати пошарове зображення як поверхневого та глибокого капілярного сплетіння сітківки, так і хориокапілярів.

Обстеження виконували на тому ж REVO NX з використанням режимів Retina Angio 6×6 та 3×3, а також Angio Mosaic 10×10.

У роботі ми виконували ОКТ-ангіографію на спектральному оптичному когерентному томографі SOCT REVO NX (Optopol Technology S.A., Польща) за допомогою програми Retina Angio 6*6 та 3*3, Angio Mosaic 10*10 (рис. 2.4).

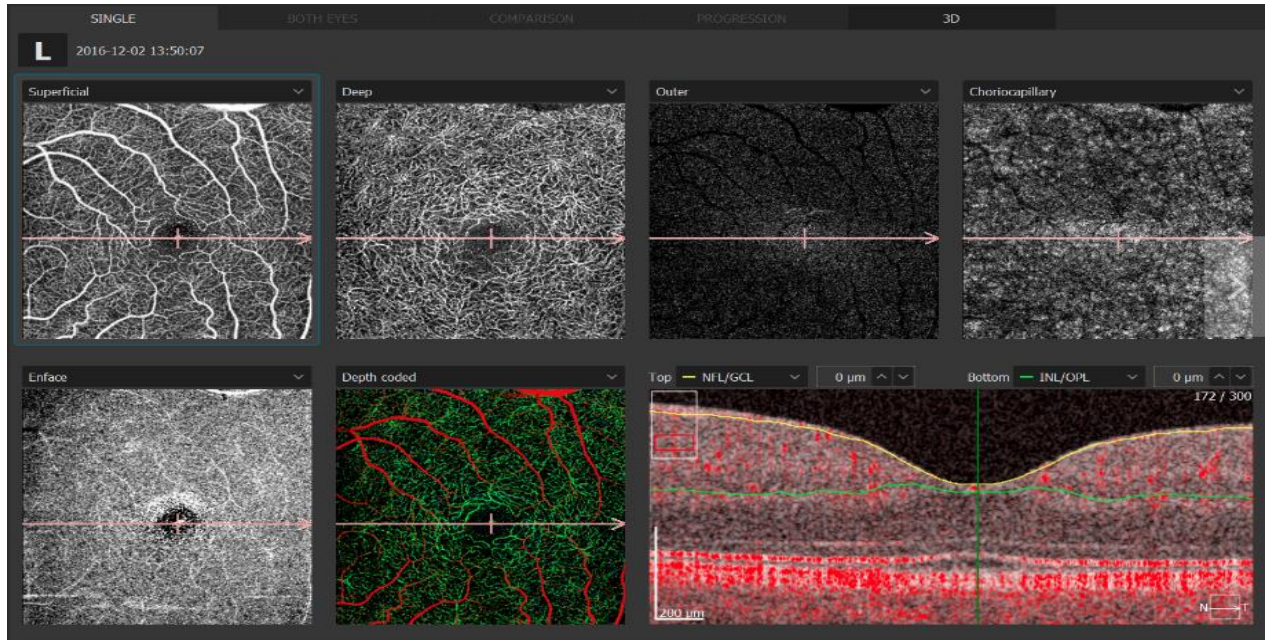


Рис. 2.4. Знімок ОКТ-ангіографії на спектральному оптичному когерентному томографі SOCT REVO NX.

Флуоресцентна ангіографія сітківки (ФАГ). ФАГ проводили при підозрі на приховану неоваскуляризацію, яку неможливо було виявити методом ангіо-ОКТ за умов відсутності у пацієнта відносних та абсолютних протипоказів до цієї методики. Також ФАГ дозволяла виявляти зони фокального просочування контрасту (лікеджу) із мікроаневризм чи дифузного лікеджу із патологічно розширених капілярних стінок, зон капілярної неперфузії. Флуоресцентну ангіографію виконували за стандартною методикою на ретинальній камері TRC-NW7SF (Topcon Японія). Спочатку робили внутрішньошкірну пробу на флуоресцеїн: в/ш вводять 0,1 мл 1% розчин. Якщо проба була негативна, то проводили ФАГ. Дослідження проводили після закрапування мідріатики Тропікаміду 1%.

Перед початком процедури пацієнту проводили пневмотонометрію та робили фотографування очного дна в безчервоному світлі. Як контрастну речовину використовували 10% розчин флуоресцеїну натрію виробництва фірми Алкон Ресеч, США. Препарат об'ємом 5 мл вводили в ліктьову вену протягом 2-3 секунд. Через 6-7 с. після ін'єкції починали серійну зйомку очного дна в межах 55 градусів протягом 20-25 с. з інтервалом 1.0 с., надалі з інтервалом 5-10 с. по досягненні 60 с. Наступні фази реєстрували на 3 хв., на 5 хв., на 10 хв. дослідження.

У дослідженні було використано Інтернаціональну клінічну шкалу тяжкості діабетичної ретинопатії Американської академії офтальмології (2014 р.) непроліферативної діабетичної ретинопатії (НПДР), засновану на модифікованій класифікації Airlie House, розробленій у межах досліджень Diabetic Retinopathy Study (DRS) та Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) [98]. Ця система поділяє НПДР за ступенем тяжкості на три рівні:

- легка НПДР (Mild NPDR): виявляються лише мікроаневризми;
- помірна НПДР (Moderate NPDR): наявність більшої кількості мікроаневризм, але без ознак тяжкої НПДР;
- тяжка НПДР (Severe NPDR): відповідає хоча б одному з критеріїв «правила 4-2-1»:
 - понад 20 інtrarетинальних крововиливів у кожному з чотирьох квадрантів;
 - виражене венозне «намисто» у двох або більше квадрантах;
 - значні інtrarетинальні мікросудинні аномалії (IRMA) в одному або більше квадрантах [51].

При описі структурних змін макулярної ділянки, які виявлялися при офтальмоскопії чи ангиографії, використовували класифікацію Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, де виділяли фокальну і дифузну набрякові форми, ішемічну та ускладнену [98].

При фокальному макулярному набряку відмічалось потовщення зрізу сітківки із змутненням її шарів, відкладання твердих ексудатів, інколи у формі кільця, виявлялися інtrarетинальні мікросудинні аномалії.

При дифузній формі макулярного набряку офтальмоскопічно виявляли потовщення сітківки на всій площі заднього полюса ока, розсіяні вогнища твердого ексудату. Інтраретинальні мікросудинні аномалії проявлялися у вигляді розширених дрібних судин з обширними зонами лікеджу, які чергуються з зонами капілярної неперфузії, великою кількістю мікроаневризм.

Ішемічну форму характеризувало поєднання значного зниження зору з мізерною офтальмоскопічною картинною. На ФАГ візуалізувалися помірно гіпофлюоресцентні ділянки сітківки з відсутністю кровотоку і, відповідно, відсутністю заповнення контрастом капілярної сітки, за даними ангіо-ОКТ – гіпорекфлексивні вогнища, які відповідали ділянкам ішемії, а по краях розширені артеріоли і хоріокапіляри, порушення нормальної будови парамакулярної судинної сітки і збільшення площі фовеолярної аваскулярної зони.

До ускладнених форм належало поєднання ДМН з вітреоретинальною фіброплазією різного ступеня вираженості, ектопією макулярної ділянки, стоншенням сітківки аж до повного розриву, тромбоемболічні зміни судин, преретинальні геморагії з горизонтальним рівнем, плівки. Проте при виявленні такої форми ДМН пацієнта виключали з дослідження [18].

Проте, згідно з наведеною класифікацією, дані офтальмоскопії не завжди відображали анатомічні особливості, такі як ступінь потовщення сітківки і характер залученості в патологічний процес центру макули за даними ОКТ, та, відповідно, зміни в гостроті зору [18].

При визначенні форми діабетичного макулярного набряку ми віддали перевагу класифікації Американської академії офтальмології, яка базується на залученні до патологічного процесу центру макули. Ця класифікація стала

основною, яку ми використовували в дослідженні, її представлено в табл. 2.3 [1, 18]:

Таблиця 2.3

Інтернаціональна клінічна шкала тяжкості діабетичного макулярного набряку Американської академії офтальмології (2002)

Ступінь тяжкості ДМН	Біомікроскопічні ознаки
ДМН відсутній	Відсутнє потовщення сітківки та тверді ексудати в задньому полюсі ока
ДМН присутній:	Наявне потовщення сітківки та тверді ексудати в задньому полюсі ока
Легкий	Потовщення сітківки або тверді ексудати в задньому полюсі ока, віддалені від центру макули
Помірний	Потовщення сітківки або тверді ексудати в центральній зоні макули, але такі, що не залучають центр фовеа
Тяжкий	Потовщення сітківки або тверді ексудати в задньому полюсі ока, що залучають центр фовеа

Для оцінки потовщення заднього полюса ока та залученості центральної зони, зони фовеа за даними ОКТ застосовували шкалу ETDRS, яка становила собою карту товщини центральної зони сітківки, поділену на сектори 1-9 (рис. 2.5) [93].

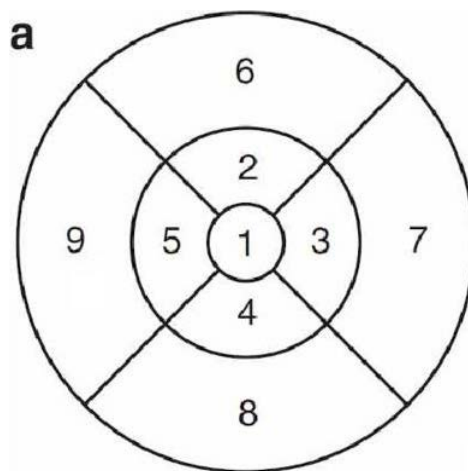


Рис. 2.5. Шкала ETDRS за даними спектральної ОКТ.

2.4. Біохімічні дослідження

2.4.1. Вміст глікозильованого гемоглобіну в крові

Вміст глікозильованого гемоглобіну в крові визначали методом високошвидкісної рідинної хроматографії на аналізаторі «D-10» («Bio-Rad», Франція/США) з використанням реактивів Bio-Rad. Цільові значення HbA_{1c} у крові визначали для пацієнтів із урахуванням актуальних міжнародних рекомендацій [81, 200, 226].

2.4.2. Вміст кластерину в крові

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

2.4.3. Вміст фракталкіну в крові

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

2.4.4. Вміст sICAM-1 в крові

Концентрацію sICAM-1 в сироватці крові визначали методом ІФА з

використанням набору для дослідницьких цілей «Human sICAM-1 Platinum ELISA Extra Sensitive» фірми «Bender MedSystem GmbH» (Австрія) для високочутливого кількісного визначення розчинного людського ICAM-1 з використанням аналізатора «IEMS Reader MF» (Labsystems, Фінляндія). Згідно з інструкцією набору, для визначення в плазмі/сироватці крові концентрації sICAM-1 мінімальна концентрація sICAM-1 (чутливість методу) становить 0,33 нг/мл. Очікуваними значеннями (по здорових донорах) вмісту sICAM-1 є 129,9-297,4 нг/мл (в середньому $230,3 \pm 47,4$ нг/мл з варіацією до 400 нг/мл).

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

2.5. Методи статистичної обробки

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

При проведенні аналізу для перевірки закону розподілу кількісних ознак на нормальність використано критерій Шапіро-Уїлка. Статистичні характеристики кількісних ознак представлено на діаграмах розмаху (box plot) у вигляді медіанного значення (Me), середнього (M), 95% довірчого інтервалу (ДІ), значення першого (QI) та третього квартиля (QIII), мінімального та максимального значення [218].

Статистичні характеристики [2].

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

Квартилі (Quartile) є частинні значення процентиля, що поділяють

розподіл кількісної змінної на чотири рівні частини.

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

Перший кuartиль ($Q_I = Q_{25\%}$) є значенням змінної, меншим від якого буде 25 % (чверть) усіх значень змінної. Третій кuartиль ($Q_{III} = Q_{75\%}$) є значенням змінної, меншим від якого буде 75 % усіх значень змінної (більше від якої буде лише 25 % усіх значень змінної). Значення другого кuartиля збігається з медіаною розподілу ($Q_{II} = Q_{50\%} = Me$).

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

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

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

(зростанням довірчої імовірності).

Для представлення результатів аналізу якісних ознак наводили частоту вияву цієї ознаки у відсотках (%). При порівнянні трьох і більше груп для виявлення відмінності у випадку кількісних ознак використовували однофакторний дисперсійний аналіз (критерій Крускала-Уолліса, якщо були відмінності закону розподілу від нормального). Якщо критерій Крускала-Уолліса виявляв відмінність між групами, то для попарних множинних порівнянь використовували постеріорний непараметричний критерій Данна або парний критерій (Стьюдента, Манна-Уїтні) із урахуванням поправки Бонферроні [127]. При порівнянні ступеня варіабельності (дисперсії) для 3-х і більше груп використовували критерій порівняння Бартлета [2, 127]. Для порівняння якісних ознак використано критерій χ -квадрат.

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

Для виявлення зв'язку між ознаками було використано кореляційний аналіз (розраховували показник рангової кореляції Спірмена – ρ). Для аналізу зв'язку було використано також метод побудови логістичних моделей регресії. Адекватність моделей регресії оцінювали методом побудови кривої операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic curve – ROC-кривої) за площею під кривою (Area Under the Curve – AUC). Ступінь і напрямок зв'язку факторних та результуючої ознак оцінювали за показником відношення шансів (ВШ) із 95% ДІ [2, 37, 104].

Оптимальне значення критичного порогу для логістичних моделей регресії розраховували з використанням показника Youden index J (Youden, 1950), який визначають по формулі 2.1 [186, 238]:

$$J = \max \{ \text{Чутливість тесту}_c + \text{Специфічність тесту}_c - 1 \} \quad (2.2)$$

Прогностичні характеристики логістичної моделі регресії оцінювали за

її чутливістю, специфічністю, прогностичністю позитивного значення (ППЗ+) та прогностичністю негативного значення (ПНЗ-) із відповідним 95% ДІ [2].

Для з'ясування ролі фракталкіну, кластерину і sICAM-1 у розвитку і прогресуванні ДМН було проведено багатомірний дискримінантний аналіз за допомогою сертифікованої комп'ютерної програми «SPSS 9.0». Цю методологію вже застосовують у клінічній практиці, зокрема і в клінічній офтальмології [25, 187].

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

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, СТАНУ СІТКІВКИ ТА МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЗА ДАНИМИ ОКТ ТА АНГІО- ОКТ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ СТАДІЯМИ ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ ПРИ НПДР ТА ЦД 2 ТИПУ

У цьому розділі наведено результати дослідження характеру та частоти діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу 786 пацієнтів (1489 очей) з української популяції при зверненні.

В основній частині розділу наведено результати дослідження характеру, частоти діабетичного макулярного набряку, особливостей розвитку та прогресування ДМН у 203 пацієнтів (360 очей) досліджуваної групи з НПДР та ЦД 2 протягом одного року спостереження. У цих пацієнтів досліджували некориговану гостроту зору, максимально кориговану гостроту зору, рівень внутрішньоочного тиску, статичну периметрію, показники оптико-когерентної томографії та ангіо-ОКТ при зверненні, через 3, 6 місяців та 1 рік.

3.1. Особливості характеру і частоти ДМН при непроліферативній діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу

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

Із цієї групи пацієнтів 583 пацієнтам (1129 очей) проводили різноманітне лікування ДМН згідно з протоколами лікування для окремої

стадії набряку. Цих пацієнтів було виключено з подальшого дослідження.

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

3.2. Особливості розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з непроліферативною діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу з української популяції

При огляді 203 пацієнтів (360 очей) з НПДР та ЦД 2 типу при зверненні середній рівень глюкози венозної плазми натще коливався від 5,5 ммоль/л до 13,0 ммоль/л і в середньому становив $8,18 \pm 0,1$ ммоль/л. При дослідженні вмісту глікованого гемоглобіну в крові було встановлено, що він коливався від 6,7% до 10,2% і в середньому становив $8,28 \pm 0,05\%$. Індекс маси тіла (ІМТ) в середньому становив $30,12 \pm 0,2$ кг/м². Приймали цукрознижувальні препарати 112 пацієнтів (224 ока, 62,22%), 68 пацієнтів (136 очей, 37,78%) перебували на інсулінотерапії. Некоригована гострота зору в середньому становила $0,44 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,56 \pm 0,01$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $16,63 \pm 0,14$ мм рт. ст. Середній показник світлочутливості сітківки (MD) за даними статичної периметрії Humphrey склав $-1,02 \pm 0,04$ dB. Показник суми локальних дефектів полів зору (PSD) становив $-2,33 \pm 0,04$ [29, 30, 41, 44].

При проведенні біомікроскопії переднього відрізка ока – слизова оболонка без змін, рогівка прозора на всіх очах. Передня камера середньої глибини, волога передньої камери прозора. Райдужка структурна. Кришталик був прозорий на 234 очах (65,0%), помутніння різного ступеня на 126 очах (35,0%) [41].

Біомікроскопічними проявами ДМН були потовщення сітківки, ексудати (тверді та/чи м'які), а також мікроаневризми, ІРМА, інtrarетинальні крововиливи.

Більшість інtrarетинальних крововиливів мали форму клякси, оскільки кров витікає із зруйнованих капілярів у зовнішні шари сітківки, де нейрони переплетені між собою. У результаті крововилив просочується і розходить радіально. Крововиливи у формі язика полум'я відбуваються при розриві капілярів в шарі, близькому до поверхні нервових волокон, де лінійне розташування аксонів сприяє розповсюдженню крові переважно в повздожньому, а не в усіх напрямках [220].

ІРМА проявлялися у вигляді розширених дрібних судин з обширними зонами лікеджу, які чередуються з зонами капілярної неперфузії, великою кількістю мікроаневризм. Становлять собою штопороподібні судинні аномалії, які є артеріовенозними шунтами [18].

Тверді екsudати з'являються внаслідок просочування та скопичення білків і ліпідів, частіше з'являлися на межі між здоровими і пошкодженими ділянками сітківки. Велика кількість твердих екsudатів часто поєднувалася з ознаками гіперліпідемії. М'які екsudати («ватні») відображали ішемічний некроз (інфаркт) нервових волокон сітківки та частіше зустрічалися при проявах артеріальної гіпертензії. Окрім просочування із кровоносних судин, діабет призводить до їх загибелі (втрати капілярів) і в більшості випадків відбувалося поєднання цих проблем. Запустіння кровоносних судин вказувало на зону капілярної неперфузії, або макулярну ішемію, яка виявлялася при ангіографічних методах дослідження (ФАГ або ангіо-ОКТ) [220].

При біомікроскопії заднього відрізка ока за наявності ознак ДМН ми виявляли фокальний або дифузний макулярний набряк, а також поєднання обох видів. При фокальному макулярному набряку виявляли локальні ділянки мікроаневризм з обмеженою зоною потовщення сітківки, часто обмежені кільцями твердих екsudатів. При дифузному макулярному набряку залучалися великі зони заднього полюса, бо набряк виникав не лише з мікроаневризм, а із дифузного капілярного просочування на всій

протяжності судинного русла [18, 220]. Частіше зустрічалось поєднання фокального та дифузного ДМН (рис. 3.1) [220].

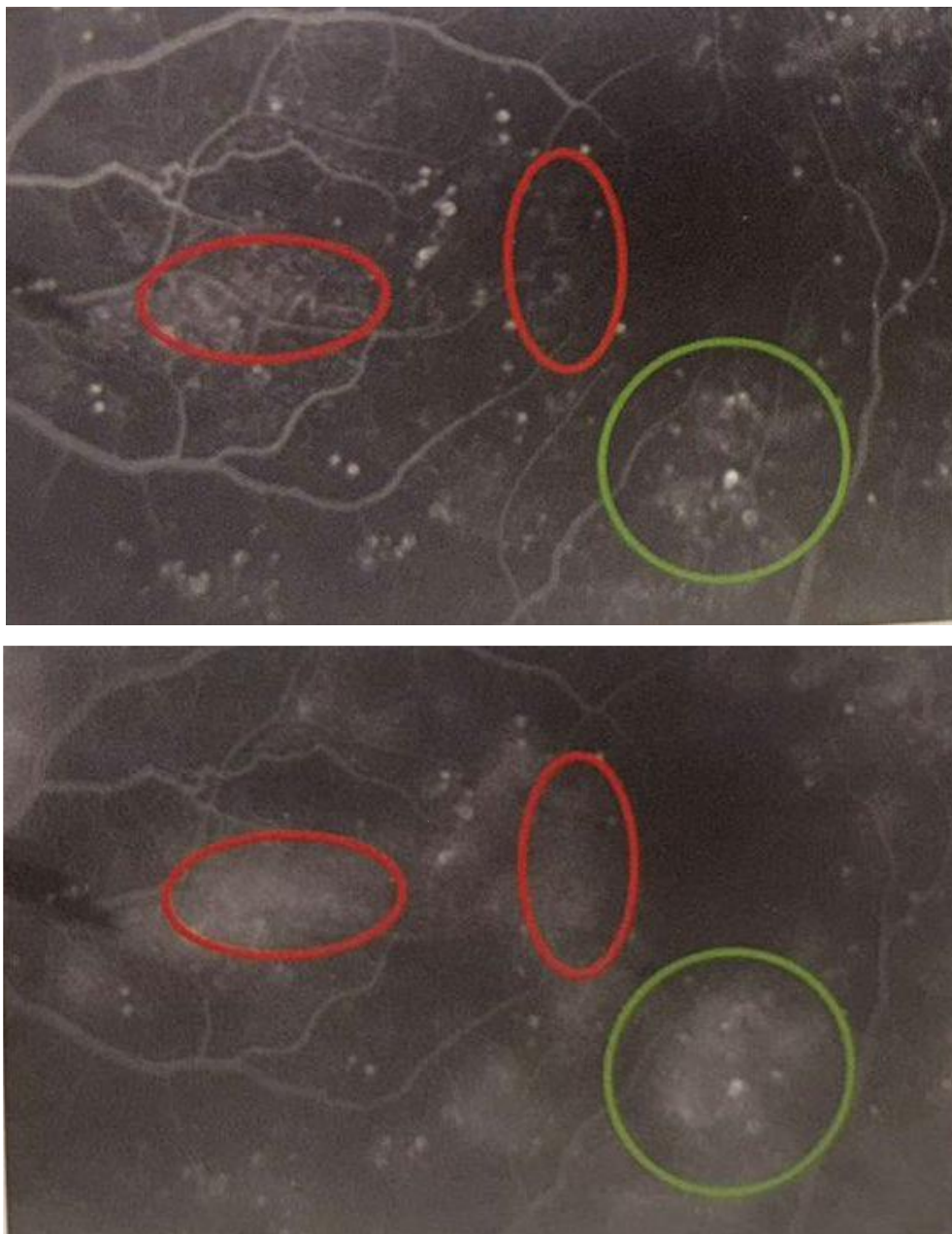


Рис. 3.1. Приклад різних видів просочування. Зеленими кругами відмічено зони сітківки, у яких домінує фокальне просочування із декількох мікроаневризм. Червоні овали показують зони, де домінує дифузне просочування з капілярного русла. На більшості інших зон сітківки поєднується просочування обох видів [220].

Проте, згідно з цією класифікацією, дані офтальмоскопії не завжди відображали анатомічні особливості, такі як ступінь потовщення сітківки і

характер залученості її шарів у патологічний процес за даними ОКТ, та, відповідно, зміни в гостроті зору (рис. 3.2) [18].

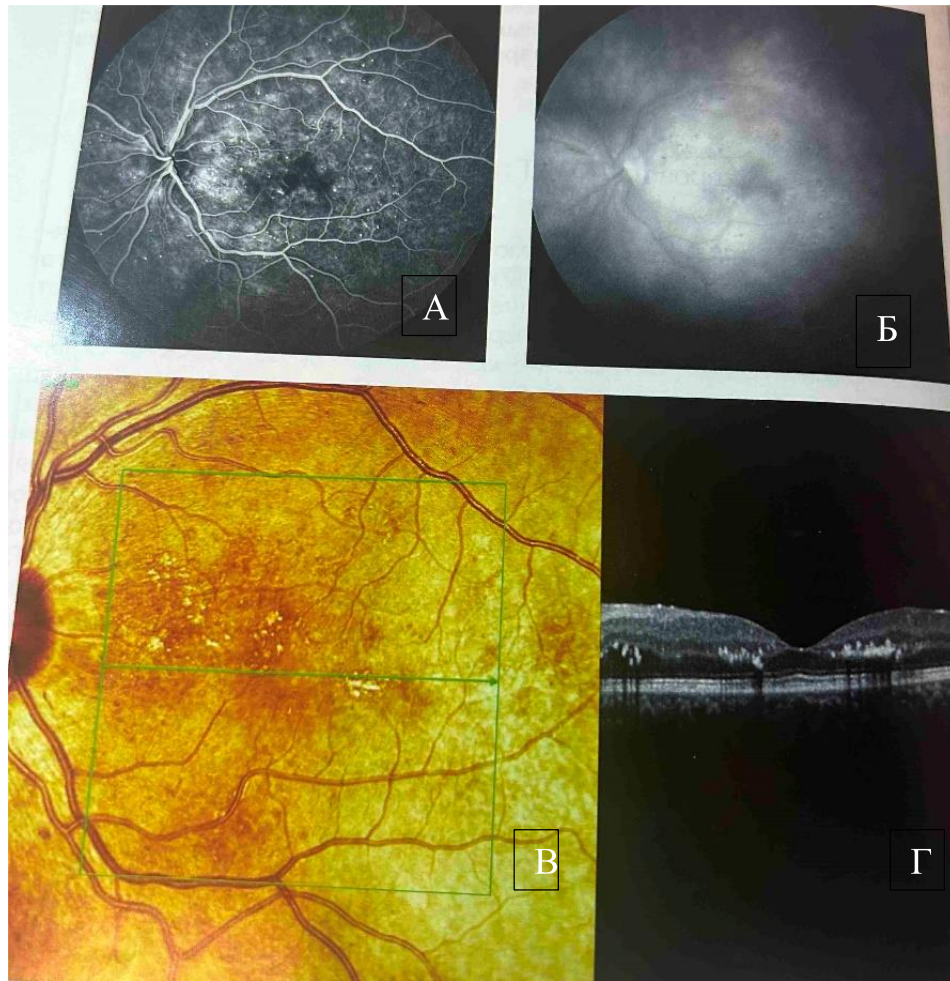


Рис. 3.2. Клінічний приклад невідповідності офтальмоскопічної картини (В), ангіографічної (А, Б) та ОКТ (Г). Гострота зору 1.0 [18].

Тому безпосередньо для порівняння та оцінки офтальмоскопічних даних із змінами архітекtonіки сітківки в дослідженні було використано Інтернаціональну клінічну шкалу тяжкості діабетичного макулярного набряку Американської академії офтальмології 2002 [18].

При біомікроскопії заднього відрізка ока скловидне тіло без грубої патології. На 200 очах (55,56%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 2:3, хід судин не змінений або дещо звивистий нерівномірно і асиметрично, незначне звуження артерій, вени повнокровні, одиничні точкові інтравитреальних крововиливи над судинними аркадами або поодинокі мікроаневризми, фовеолярний рефлекс у макулярній зоні збережений, відсутнє потовщення сітківки та тверді ексудати в задньому полюсі ока. На

цих очах діабетичний макулярний набряк був відсутній (ДМН 0) [41].

На 54 очах (15,0%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 2:3, хід судин не змінений, незначне звуження артерій, вени повнокровні, здебільшого з темпоральної та назальної сторони макулярної ділянки визначається локальне потовщення сітківки (фокальний набряк) в задньому полюсі ока, віддалене від центру макули, часто у вигляді відкладання твердих ексудатів, інколи у формі кільця, виявляли інtrarетинальні мікросудинні аномалії або зони мікроаневризми, дещо сплюснений або збережений фовеолярний рефлекс у макулярній зоні. Зміни сітківки на цих очах відповідали легкому діабетичному макулярному набряку (ДМН 1 стадія) [41, 44].

На 56 очах (15,56%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 1:3 або 2:3, хід судин дещо звивистий нерівномірно, незначне звуження артерій, вени повнокровні, виявлялися у двох квадрантах та більше інtrarетинальні крововиливи, тверді та/чи м'які ексудати від одиничних до масивних відкладень, які обмежували зону набряку сітківки, мікроаневризми, згладжений фовеолярний рефлекс у макулярній зоні, потовщення в центральній зоні макули у вигляді фокально, дифузного або змішаного набряку, але без залучення центру фовеа. Зміни сітківки на цих очах відповідали помірному діабетичному макулярному набряку (ДМН 2 стадія) [41].

На 50 очах (13,89%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен від 1:3 до 2:3, хід судин дещо звивистий нерівномірно, незначне звуження артерій, вени повнокровні, звивисті, чіткоподібні, у всіх квадрантах виявлялися численні інtrarетинальні крововиливи, тверді ексудати від одиничних до масивних відкладень та/чи м'які ексудати, численні мікроаневризми та ІРМА, відсутній фовеолярний рефлекс у макулярній зоні, потовщення сітківки в задньому полюсі ока частіше у вигляді дифузного макулярного набряку залучало центр фовеа. Зміни сітківки на цих очах відповідали тяжкому діабетичному макулярному

набряку (ДМН 3 стадія) [41].

За даними оптичної когерентної томографії, окрім аналізу визначення наявності/відсутності потовщення сітківки внаслідок діабетичного макулярного набряку, потовщення/стоншення окремих шарів сітківки, оцінювали наявність гіпер- і гіпорекфлексивних фокусів, формування кістовидних змін, інтравитинальної рідини та її локалізацію, пошкодження чи інтактність лінії зчленування зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів (лінія IS/OS), наявність зон відшарування пігментного епітелію сітківки або нейроепітелію, дезорганізацію внутрішніх шарів сітківки (DRIL – disorganisation of the retinal inner layers), вітреоретинальний інтерфейс із наявністю чи відсутністю вітреоретинальних тракцій тощо.

За даними оптичної когерентної томографії, середня товщина центральної зони сітківки в квадранті 6*6 (Area thickness) становила $287,57 \pm 2,0$ мкм, мінімальна товщина сітківки у фовеа (Min in fovea) – $192,97 \pm 3,8$ мкм, середня товщина сітківки в центрі макули (Central sector) – $243,75 \pm 3,4$ мкм, середній об'єм сітківки у квадранті 6*6 (Volume) – $8,36 \pm 0,06$ мм³, середня товщина шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (NFL+GCL+IPL average) – $120,43 \pm 0,5$ мкм, мінімальна товщина шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (NFL+GCL+IPL min) – $109,06 \pm 0,4$ мкм, середня товщина шару гангліонарних клітин (GCL) – $88,23 \pm 0,3$ мкм, середня товщина шару нервових волокон (NFL) – $31,16 \pm 0,3$ мкм [41].

При проведенні оптичної когерентної томографії на 200 очах фовеальна ямка була збережена. Середня товщина центральної зони сітківки (Area thickness) перебувала в межах норми (230-270 мкм). Структура і рефлективність шарів сітківки макули без видимих змін. Середня товщина сітківки в секторах 1-9 решітки ETDRS в межах норми (зелене маркування). Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та Середня товщина шару гангліозних клітин NFL у межах норми. Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром. Лінії

зчленування зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів (лінія IS/OS) чітка, суцільна. Картина ОКТ відповідала стадії ДМН 0 [41].

При проведенні оптичної когерентної томографії на 54 очах фовеальна ямка була нормальна або дещо сплюснена. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness незначно вища від норми. Товщина сітківки у фовеа в межах норми, товщина сітківки в одному чи декількох секторах 6-9 решітки ETDRS збільшена (маркування жовтим та рожевим), у секторах 1-5 товщина макули в межах норми (маркування зеленим). Структура і рефлексивність шарів сітківки макули: від гангліонарного шару до внутрішнього ядерного шару парафовеально нерівномірні поодинокі гіперрефлексивні включення, які відповідають зонам інтравитреальних крововиливів або твердих екссудатів. Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром, дещо неоднорідної рефлексивності. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFL збільшена нерівномірно. Зміни ОКТ відповідали стадії ДМН 1 [41, 44].

При проведенні оптичної когерентної томографії на 56 очах фовеолярний контур деформований, згладжений. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness збільшена за рахунок збільшення середньої товщини сітківки в секторах 2-9 решітки ETDRS без залучення сектору 1, який відповідає центральній зоні (фовеа). Структура і рефлексивність шарів сітківки макули порушена. Структура і рефлексивність шарів сітківки макули: парафовеально нерівномірні множинні гіперрефлексивні включення переважно у внутрішніх шарах сітківки, які відповідають зонам інтравитреальних геморагій, інтравитреальних судинних аномалій або твердих екссудатів. Виявляються гіпорефлексивні парафовеолярні зони інтравитреальних кіст переважно у зовнішніх шарах сітківки, дезорганізація зовнішніх шарів сітківки. Виявляли часткове порушення лінії IS/OS парафовеолярно. Пігментний епітелій сітківки неоднорідної рефлексивності. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFL збільшена нерівномірно. Зміни ОКТ

відповідали стадії ДМН 2. Клінічний приклад на рис. 3.3 [18].

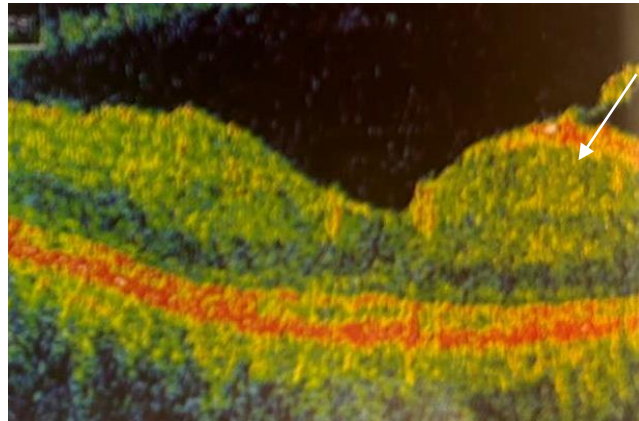


Рис. 3.3. ДМН 2 стадії за даними спектральної ОКТ (стрілкою показано потовщення сітківки без залучення фовеолярної зони) [18].

При проведенні оптичної когерентної томографії на 50 очах виявляється ексудативна деформація фовеального контуру. Зміна ретинального профілю за рахунок потовщення сітківки із залученням зони фовеа. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness збільшена за рахунок потовщення сітківки в секторах 1-9 решітки ETDRS (маркування жовтим та рожевим). Дезорганізація внутрішніх шарів сітківки (DRIL): наявність в шарах нейроепітелія нерівномірних порожнин різного розміру, ексудатів на фоні альтерації фоторецепторів, зовнішньої пограничної мембрани та лінії злиття зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів (лінія IS|OS). Помірні гіперрефлексивні вогнища у внутрішніх шарах відповідають інтратретинальним геморагіям. Гіперрефлексивні вогнища на рівні зовнішнього ядерного і плексиморфного шарів, які дають часткову блокаду нижчележачого зображення, відповідають зонам твердих ексудатів. Гіпореклексивні порожнини у внутрішніх і зовнішніх шарах невральної сітківки (кістозний макулярний набряк). Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром неоднорідної рефлексивності. А також у фовеа може спостерігатися серозне відшарування ПЕС, а під відшарованим пігментним епітелієм виявляється тонка гіперрефлексивна полоска – мембрана Бруха. Порушення лінії IS/OS від локального до протяжного. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFC збільшена нерівномірно. Зміни ОКТ

відповідали стадії ДМН 3. Клінічний приклад на рис. 3.4 [18].

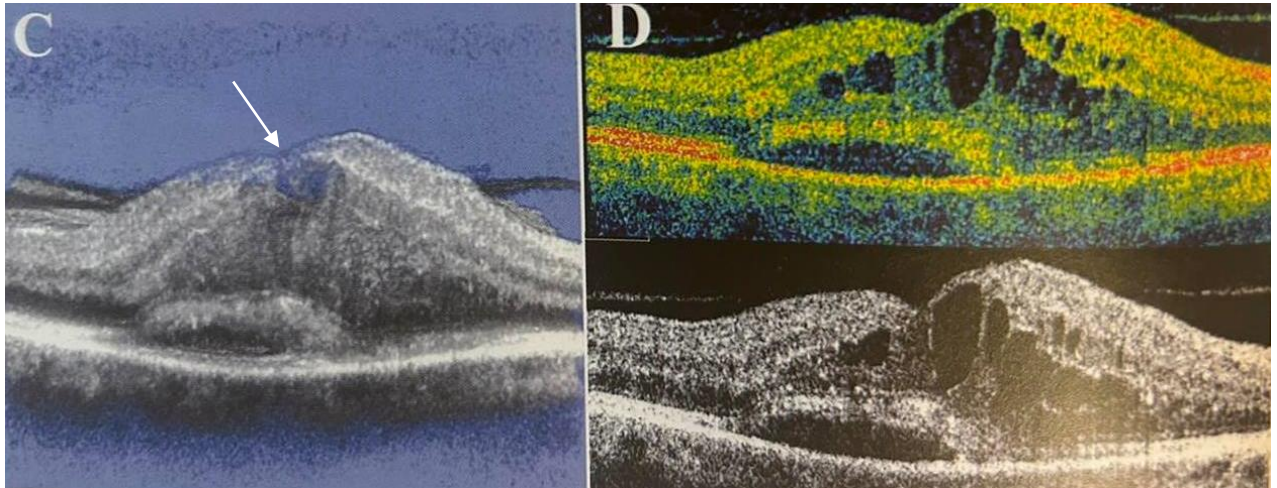


Рис. 3.4. ДМН 3 стадії за даними спектральної ОКТ (стрілкою показано потовщення сітківки із залучення фовеолярної зони [18].

При проведенні ОКТ-ангіографії оцінювали характер і хід судин, відсутність/наявність мікроаневризм, телеангіоектазій, ІРМА, зміни чи потовщення капілярів, ремоделювання судин, які прилягають до фовеолярної аваскулярної зони (ФАЗ), звивистість та розширення капілярів, розрідження капілярної сітки, наявність зон капілярної неперфузії.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 200 очах (55,56%) безсудинна зона центральної ямки в межах норми (норма до 500 мкм). Діаметр ДЗН – 1.500 мікрон. Діаметр вен сітківки на краю диска 120 мікрон. На середній периферії середній діаметр вен 60 мікрон. Діаметр артерій сітківки: 80 мікрон на краю диска, 50 мікрон на середній периферії. Розміри артеріальних і венозних капілярів варіюють між 5-10 мікрон. Поверхнєве судинне сплетіння: візуалізуються множинні лінійні судини, котрі сходяться до центральної ямки від аркад. Вторинні судини відходять від основних судинних стовбурів, формуючи судинну сітку. Товщина судин незмінна на всій площині скана. Судинну сітку характеризує правильний малюнок, незначна звивистість судин і судинних петель. Навколо безсудинної зони капіляри через однакові проміжки формують неперервні перифовеальні аркади. Глибоке сплетіння: по всій площині сканування товщина судин і інтенсивність кровообігу однакова. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної

зони центральної ямки концентричний малюнок [41].

При проведенні ОКТ-ангіографії на 54 очах (15,0%) безсудинна зона центральної ямки на межі норми. Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в нижньому сегменті макулярної ділянки, наявні дрібні зони неперфузії, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки дещо нерівномірний малюнок [41, 44].

При проведенні ОКТ-ангіографії на 56 очах (15,56%) безсудинна зона центральної ямки розширена. Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в назальному сегменті макулярної ділянки, наявні обширні зони капілярної неперфузії в назальних сегментах, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки нерівномірний малюнок [30, 41].

При проведенні ОКТ-ангіографії на 50 очах (13,89%) безсудинна зона центральної ямки значно розширена. Спостерігається значне розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні з появою обширних зон капілярної неперфузії переважно в назальному, нижньому сегментах, оклюзія дрібних та середніх гілок, значна кількість мікроаневризм,

телеангіоектазій, артеріо-венозних шунтів. Фіксується зниження кровотоку у всіх сегментах макулярної ділянки. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні часткова закупорка капілярів [29, 41].

При огляді 203 пацієнтів (360 очей) з НПДР та ЦД 2 типу через 3 місяці середній рівень глюкози венозної плазми натще коливався від 5,7 ммоль/л до 13,6 ммоль/л і в середньому становив $8,25 \pm 0,1$ ммоль/л. При дослідженні вмісту глікованого гемоглобіну в крові було встановлено, що він коливався від 6,7% до 10,5% і в середньому становив $8,34 \pm 0,05\%$. Індекс маси тіла (ІМТ) в середньому становив $30,18 \pm 0,2$ кг/м². Приймали цукрознижувальні препарати 110 пацієнтів (220 очей, 61,11%), 70 пацієнтів (140 очей, 38,89%) перебували на інсулінотерапії. Некоригована гострота зору в середньому становила $0,42 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,55 \pm 0,01$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $16,61 \pm 0,14$ мм рт. ст. Середній показник світлочутливості сітківки (MD) за даними статичної периметрії Humphrey становив $-1,03 \pm 0,04$ dB. Показник суми локальних дефектів полів зору (PSD) становив $-2,37 \pm 0,04$ dB [29, 30, 44].

При проведенні біомікроскопії переднього відрізка ока – слизова оболонка без змін, рогівка прозора на всіх очах. Передня камера середньої глибини, волога передньої камери прозора. Райдужка структурна. Кришталик був прозорий на 234 очах (65,0%), помутніння різного ступеня на 126 очах (35,0%).

При біомікроскопії заднього відрізка ока скловидне тіло без грубої патології. На 198 очах (55,0%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 2:3, хід судин дещо звивистий нерівномірно і асиметрично, незначне звуження артерій, вени повнокровні, поодинокі мікроаневризми або одиничні точкові інтравитреальних крововиливи над судинними аркадами, фовеолярний рефлекс у макулярній зоні збережений. На цих очах діабетичний макулярний набряк був відсутній.

На 56 очах (15,56%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення

артерій до вен 2:3, хід судин не змінений, незначне звуження артерій, вени повнокровні, переважно з темпоральної та назальної сторони макулярної ділянки визначаються зони локального потовщення, віддалене від центру макули, з можливим відкладанням твердих ексудатів у формі закритого чи відкритого кільця, виявлялися зони мікроаневризми, інtrarетинальних мікросудинних аномалій, фовеолярний рефлекс дещо сплюснений або збережений. Зміни сітківки на цих очах відповідали легкому діабетичному макулярному набряку (ДМН 1 стадія) [44].

На 56 очах (15,56%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 1:3 або 2:3, хід судин дещо звивистий нерівномірно, незначне звуження артерій, вени повнокровні, у двох квадрантах інtrarетинальні крововиливи, тверді або можливі м'які ексудати, мікроаневризми, згладжений фовеолярний рефлекс у макулярній зоні, потовщення в центральній зоні макули у вигляді фокального, дифузного або змішаного набряку, але без залучення центру фовеа. Зміни сітківки на цих очах відповідали помірному діабетичному макулярному набряку (ДМН 2 стадія) [30].

На 50 очах (13,89%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен від 1:3 до 2:3, хід судин дещо звивистий нерівномірно, незначне звуження артерій, вени повнокровні, звивисті, чіткоподібні, у всіх квадрантах численні інtrarетинальні крововиливи, тверді та/чи м'які ексудати, мікроаневризми, відсутній фовеолярний рефлекс у макулярній зоні за рахунок ексудативної деформації фовеального контуру та наявного потовщення сітківки в задньому полюсі ока частіше у вигляді дифузного макулярного набряку із залученням центру фовеа. Зміни сітківки на цих очах відповідали тяжкому діабетичному макулярному набряку (ДМН 3 стадія) [29].

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $288,01 \pm 2,0$ мкм, Min in fovea – $193,35 \pm 3,8$ мкм, Central sector – $244,18 \pm 3,5$ мкм, Volume – $8,4 \pm 0,06$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $120,56 \pm 0,5$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $109,25 \pm 0,4$ мкм, GCL – $88,29 \pm 0,3$ мкм, NFL – $33,24 \pm 0,3$ мкм.

При проведенні оптичної когерентної томографії на 198 очах (55,0%) фовеальна ямка була збережена. Середня товщина центральної зони сітківки (Area thickness) перебувала в межах норми. Структура і рефлексивність шарів сітківки макули без видимих змін. Середня товщина сітківки в секторах 1-9 решітки ETDRS в межах норми. Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром. Лінії зчленування зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів (лінія IS/OS) чітка, суцільна. Картина ОКТ відповідала стадії ДМН 0.

При проведенні оптичної когерентної томографії на 56 очах фовеальна ямка була нормальна або дещо сплюснена. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness незначно вище норми. Товщина сітківки у фовеа в межах норми, товщина сітківки в одному чи декількох секторах 6-9 решітки ETDRS збільшена, в секторах 1-5 товщина макули в межах норми. Структура і рефлексивність шарів сітківки макули: від гангліонарного шару до внутрішнього ядерного шару парафовеально нерівномірні поодинокі гіперрефлексивні включення, які відповідають зонам інтравитреальних крововиливів або твердих ексудатів. Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром, дещо неоднорідної рефлексивності. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFC збільшена нерівномірно. Зміни ОКТ відповідали стадії ДМН 1 [44].

При проведенні оптичної когерентної томографії на 56 очах фовеолярний контур деформований, згладжений. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness збільшена за рахунок збільшення середньої товщини сітківки в одному чи декількох секторах 2-9 решітки ETDRS без залучення фовеа, що відповідає сектору 1 шкали ETDRS. Структура і рефлексивність шарів сітківки макули порушена. Структура і рефлексивність шарів сітківки макули: парафовеально нерівномірні множинні гіперрефлексивні включення переважно у внутрішніх шарах сітківки, які відповідають зонам інтравитреальних геморагій, інтравитреальних судинних аномалій або твердих ексудатів. Виявляються гіпорефлексивні

парафовеолярні зони інтраретинальних кіст переважно у зовнішніх шарах сітківки, дезорганізація зовнішніх шарів сітківки. Виявлялося часткове порушення лінії IS/OS парафовеолярно. Пігментний епітелій сітківки неоднорідної рефлексивності. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFL збільшена нерівномірно. Зміни ОКТ відповідали стадії ДМН 2.

При проведенні оптичної когерентної томографії на 50 очах виявляється ексудативна деформація фовеального контуру. Зміна ретинального профілю за рахунок потовщення сітківки із залученням зони фовеа. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness збільшена за рахунок потовщення сітківки в секторах 1-9 решітки ETDRS. Дезорганізація внутрішніх шарів сітківки (DRIL): наявність у шарах нейроепітелію нерівномірних порожнин різного розміру, ексудатів на фоні альтерації фоторецепторів, зовнішньої пограничної мембрани та лінії злиття зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів (лінія IS|OS). Помірні гіперрефлексивні вогнища у внутрішніх шарах відповідають інтраретинальним геморагіям. Гіперрефлексивні вогнища на рівні зовнішнього ядерного і плексиморфного шарів, які дають часткову блокаду нижче лежачого зображення, відповідають зонам твердих ексудатів. Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром неоднорідної рефлексивності. Порушення лінії IS/OS від локального до протяжного. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFC збільшена нерівномірно. Зміни ОКТ відповідали стадії ДМН 3.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 198 очах (55,0%) безсудинна зона центральної ямки в межах норми. Поверхнєве судинне сплетіння: візуалізуються множинні лінійні судини, котрі сходяться до центральної ямки від аркад. Вторинні судини відходять від основних судинних стовбурів, формуючи судинну сітку. Товщина судин незмінна на всій площині скана. Судинна сітка характеризується правильним малюнком, незначною звивистістю судин і судинних петель. Навколо безсудинної зони капіляри через однакові проміжки формують неперервні перифовеальні аркади.

Глибоке сплетіння: по всій площині сканування товщина судин і інтенсивність кровообігу однакова. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки концентричний малюнок.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 56 очах (15,56%) безсудинна зона центральної ямки на межі норми. Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в нижньому сегменті макулярної ділянки, наявні дрібні зони неперфузії, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки дещо нерівномірний малюнок [44].

При проведенні ОКТ-ангіографії на 56 очах (15,56%) безсудинна зона центральної ямки розширена. Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в назальному сегменті макулярної ділянки, наявні обширні зони капілярної неперфузії в назальних сегментах, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки нерівномірний малюнок [30].

При проведенні ОКТ-ангіографії на 50 очах (13,89%) безсудинна зона центральної ямки значно розширена. Спостерігається значне розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні з появою обширних

зон капілярної неперфузії в назальному, нижньому сегментах, оклюзія дрібних та середніх гілок, значна кількість мікроаневризм, артеріо-венозних шунтів. Фіксується зниження кровотоку у всіх сегментах макулярної ділянки. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні часткова закупорка капілярів [29].

При огляді 203 пацієнтів (360 очей) з НПДР та ЦД 2 типу через 6 місяців середній рівень глюкози венозної плазми натще коливався від 5,6 ммоль/л до 13,7 ммоль/л і в середньому становив $8,25 \pm 0,1$ ммоль/л. При дослідженні вмісту глікованого гемоглобіну в крові було встановлено, що він коливався від 6,6% до 10,7% і в середньому становив $8,34 \pm 0,05\%$. Індекс маси тіла (ІМТ) в середньому становив $30,24 \pm 0,2$ кг/м². Приймали цукрознижувальні препарати 110 пацієнтів (220 очей, 61,11%), 70 пацієнтів (140 очей, 38,89%) перебували на інсулінотерапії. Некоригована гострота зору в середньому становила $0,41 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,54 \pm 0,01$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $16,54 \pm 0,1$ мм рт. ст. Середній показник світлочутливості сітківки (MD) за даними статичної периметрії Humphrey склав $-0,99 \pm 0,04$ dB. Показник суми локальних дефектів полів зору (PSD) становив $-2,35 \pm 0,04$ dB.

При проведенні біомікроскопії переднього відрізка ока – слизова оболонка без змін, рогівка прозора на всіх очах. Передня камера середньої глибини, волога передньої камери прозора. Райдужка структурна. Кришталік був прозорий на 230 очах (63,89%), помутніння різного ступеня на 130 очах (36,11%).

При біомікроскопії заднього відрізка ока скловидне тіло без грубої патології. На 188 очах (52,22%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 2:3, хід судин дещо звивистий нерівномірно і асиметрично, незначне звуження артерій, вени повнокровні, поодинокі мікроаневризми або одиничні точкові інтравитреальних крововиливи над судинними аркадами, фовеолярний рефлекс у макулярній зоні збережений. На цих очах діабетичний макулярний набряк був відсутній.

На 56 очах (15,56%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 2:3, хід судин не змінений, незначне звуження артерій, вени повнокровні, з темпоральної та назальної сторони макулярної ділянки визначаються зони локального потовщення, віддалене від центру макули, з можливим відкладанням твердих ексудатів у формі закритого чи відкритого кільця, виявлялися зони мікроаневризми, інtrarетинальних мікросудинних аномалій, дещо сплюснений фовеолярний рефлекс у макулярній зоні. Зміни сітківки на цих очах відповідали легкому діабетичному макулярному набряку (ДМН 1 стадія) [44].

На 58 очах (16,11%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 1:3 або 2:3, хід судин дещо звивистий нерівномірно, незначне звуження артерій, вени повнокровні, у двох квадрантах інtrarетинальні крововиливи, тверді або можливі м'які ексудати, мікроаневризми, згладжений фовеолярний рефлекс у макулярній зоні, потовщення в центральній зоні макули у вигляді фокального, дифузного або змішаного набряку, але без залучення центру фовеа. Зміни сітківки на цих очах відповідали помірному діабетичному макулярному набряку (ДМН 2 стадія).

На 58 очах (16,11%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен від 1:3 до 2:3, хід судин дещо звивистий нерівномірно, незначне звуження артерій, вени повнокровні, звивисті, чіткоподібні, у всіх квадрантах численні інtrarетинальні крововиливи, тверді та/чи м'які ексудати, мікроаневризми, відсутній фовеолярний рефлекс у макулярній зоні за рахунок ексудативної деформації фовеального контуру та наявного потовщення сітківки в задньому полюсі ока частіше у вигляді дифузного макулярного набряку із залученням центру фовеа. Зміни сітківки на цих очах відповідали тяжкому діабетичному макулярному набряку (ДМН 3 стадія).

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $291,68 \pm 2,2$ мкм, Min in fovea – $198,75 \pm 4,0$ мкм, Central sector – $248,98 \pm 3,7$ мкм, Volume – $8,49 \pm 0,06$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $121,26 \pm 0,5$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $109,86 \pm 0,5$ мкм, GCL – $88,58 \pm 0,3$ мкм, NFL – $33,61 \pm 0,3$ мкм.

При проведенні оптичної когерентної томографії на 188 очах (52,22%) фовеальна ямка була збережена. Середня товщина центральної зони сітківки (Area thickness) перебувала в межах норми. Структура і рефлексивність шарів сітківки макули без видимих змін. Середня товщина сітківки в секторах 1-9 решітки ETDRS в межах норми. Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром. Лінії зчленування зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів (лінія IS/OS) чітка, суцільна. Картина ОКТ відповідала стадії ДМН 0.

При проведенні оптичної когерентної томографії на 56 очах фовеальна ямка була нормальна або дещо сплюснена. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness незначно вища від норми. Товщина сітківки у фовеа в межах норми, товщина сітківки в одному чи декількох секторах 6-9 решітки ETDRS збільшена, в секторах 1-5 товщина макули в межах норми. Структура і рефлексивність шарів сітківки макули: від гангліонарного шару до внутрішнього ядерного шару парафовеально нерівномірні поодинокі гіперрефлексивні включення, які відповідають зонам інtrarетинальних крововиливів або твердих ексудатів. Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром, дещо неоднорідної рефлексивності. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFC збільшена нерівномірно. Зміни ОКТ відповідали стадії ДМН 1 [44].

При проведенні оптичної когерентної томографії на 58 очах фовеолярний контур деформований, згладжений. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness збільшена за рахунок збільшення середньої товщини сітківки в одному чи декількох секторах 2-9 решітки ETDRS без залучення фовеа, що відповідає сектору 1 шкали ETDRS. Структура і рефлексивність шарів сітківки макули порушена. Структура і рефлексивність шарів сітківки макули: парафовеально нерівномірні множинні гіперрефлексивні включення переважно у внутрішніх шарах сітківки, які відповідають зонам інtrarетинальним геморагій,

інtrarетинальних судинних аномалій або твердих ексудатів. Виявляються гіпорекфлексивні параровеоларні зони інtrarетинальних кіст переважно в зовнішніх шарах сітківки, дезорганізація зовнішніх шарів сітківки. Виявлялося часткове порушення лінії IS/OS параровеоларно. Пігментний епітелій сітківки неоднорідної рефлексивності. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFL збільшена нерівномірно. Зміни ОКТ відповідали стадії ДМН 2.

При проведенні оптичної когерентної томографії на 58 очах виявляється ексудативна деформація фовеального контуру. Зміна ретинального профілю за рахунок потовщення сітківки із залученням зони фовеа. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness збільшена за рахунок потовщення сітківки в секторах 1-9 решітки ETDRS. Дезорганізація внутрішніх шарів сітківки (DRIL): наявність у шарах нейроепітелію нерівномірних порожнин різного розміру, ексудатів на фоні альтерації фоторецепторів, зовнішньої пограничної мембрани та лінії злиття зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів (лінія IS|OS). Помірні гіперрефлексивні вогнища у внутрішніх шарах відповідають інtrarетинальним геморагіям. Гіперрефлексивні вогнища на рівні зовнішнього ядерного і плексиморфного шарів, які дають часткову блокаду нижче лежачого зображення, відповідають зонам твердих ексудатів. Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром неоднорідної рефлексивності. Порушення лінії IS/OS від локального до протяжного. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFC збільшена нерівномірно. Зміни ОКТ відповідали стадії ДМН 3.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 188 очах (52,22%) безсудинна зона центральної ямки в межах норми. Поверхнєве судинне сплетіння: візуалізуються множинні лінійні судини, котрі сходяться до центральної ямки від аркад. Вторинні судини відходять від основних судинних стовбурів, формуючи судинну сітку. Товщина судин незмінна на всій площині скана. Судинна сітка характеризується правильним малюнком, незначною

звивистістю судин і судинних петель. Навколо безсудинної зони капіляри через однакові проміжки формують неперервні перифовеальні аркади. Глибоке сплетіння: по всій площині сканування товщина судин і інтенсивність кровообігу однакова. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки концентричний малюнок.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 56 очах (15,56%) безсудинна зона центральної ямки на межі норми. Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в нижньому сегменті макулярної ділянки, наявні дрібні зони неперфузії, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки дещо нерівномірний малюнок [44].

При проведенні ОКТ-ангіографії на 58 очах (16,11%) безсудинна зона центральної ямки розширена. Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в назальному сегменті макулярної ділянки, наявні обширні зони капілярної неперфузії в назальних сегментах, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки нерівномірний малюнок.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 58 очах (16,11%) безсудинна зона центральної ямки значно розширена. Спостерігається значне розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні з появою обширних зон капілярної неперфузії в назальному, нижньому сегментах, оклюзія дрібних та середніх гілок, значна кількість мікроаневризм, артеріо-венозних шунтів. Фіксується зниження кровотоку у всіх сегментах макулярної ділянки. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні часткова закупорка капілярів.

Через 1 рік було оглянуто 168 пацієнтів (336 очей) з НПДР та ЦД 2 типу. середній рівень глюкози венозної плазми натще коливався від 5,5 ммоль/л до 12,7 ммоль/л і в середньому становив $8,0 \pm 0,1$ ммоль/л. При дослідженні вмісту глікованого гемоглобіну в крові було встановлено, що він коливався від 6,8% до 10,4% і в середньому становив $8,26 \pm 0,04\%$. Індекс маси тіла (ІМТ) в середньому становив $30,14 \pm 0,2$ кг/м². Приймали цукрознижувальні препарати 101 пацієнт (202 ока, 60,12%), 67 пацієнтів (134 ока, 39,88%) перебували на інсулінотерапії. Некоригована гострота зору в середньому становила $0,39 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,51 \pm 0,01$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $16,54 \pm 0,2$ мм рт. ст. Середній показник світлочутливості сітківки (MD) за даними статичної периметрії Humphrey склав $-1,1 \pm 0,01$ dB. Показник суми локальних дефектів полів зору (PSD) становив $-2,4 \pm 0,04$.

При проведенні біомікроскопії переднього відрізка ока – слизова оболонка без змін, рогівка прозора на всіх очах. Передня камера середньої глибини, волога передньої камери прозора. Райдужка структурна. Кришталик був прозорий на 198 очах (58,93%), помутніння різного ступеня на 138 очах (41,07%).

При біомікроскопії заднього відрізка ока скловидне тіло без грубої патології. На 162 очах (48,21%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 2:3, хід судин дещо звивистий нерівномірно і асиметрично, незначне звуження артерій, вени повнокровні, одиничні

точкові мікроаневризми без потовщення заднього полюса ока чи наявності твердих ексудатів, фовеолярний рефлекс у макулярній зоні збережений. На цих очах діабетичний макулярний набряк був відсутній.

На 59 очах (17,56%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 2:3, хід судин не змінений, незначне звуження артерій, вени повнокровні, з темпоральної та назальної сторони макулярної ділянки визначаються зони локального потовщення, віддалене від центру макули, з відкладанням твердих ексудатів, зони мікроаневризми або інtrarетинальних мікросудинних аномалій, дещо сплюснений фовеолярний рефлекс у макулярній зоні. Зміни сітківки на цих очах відповідали легкому діабетичному макулярному набряку (ДМН 1 стадія). На 4 очах (1,19%) пігментовані лазеркоагуляти.

На 58 очах (17,26%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 1:3 або 2:3, хід судин дещо звивистий нерівномірно, незначне звуження артерій, вени повнокровні, у двох квадрантах інtrarетинальні крововиливи, тверді або можливі м'які ексудати, мікроаневризми, згладжений фовеолярний рефлекс у макулярній зоні, потовщення в центральній зоні макули у вигляді фокального, дифузного або змішаного набряку, але без залучення центру фовеа, мікроаневризми, згладжений фовеолярний рефлекс у макулярній зоні. Зміни сітківки на цих очах відповідали помірному діабетичному макулярному набряку (ДМН 2 стадія). На 5 очах (1,48%) пігментовані лазеркоагуляти.

На 57 очах (16,96%) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен від 1:3 до 2:3, хід судин дещо звивистий нерівномірно, незначне звуження артерій, вени повнокровні, звивисті, чіткоподібні, у всіх квадрантах численні інtrarетинальні крововиливи, тверді та/чи м'які ексудати, мікроаневризми, відсутній фовеолярний рефлекс у макулярній зоні за рахунок ексудативної деформації фовеального контуру та наявного потовщення сітківки в задньому полюсі ока частіше у вигляді дифузного макулярного набряку із залученням центру фовеа. Зміни сітківки на цих очах

відповідали тяжкому діабетичному макулярному набряку (ДМН 3 стадія). На 8 очах (2,38%) пігментовані лазеркоагуляти.

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $293,56 \pm 2,2$ мкм, Min in fovea – $198,93 \pm 4,1$ мкм, Central sector – $249,73 \pm 3,8$ мкм, Volume – $8,52 \pm 0,07$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $120,35 \pm 0,6$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $110,03 \pm 0,6$ мкм, GCL – $89,11 \pm 0,3$ мкм, NFL – $33,7 \pm 0,3$ мкм.

При проведенні оптичної когерентної томографії на 162 очах (48,21%) фовеальна ямка була збережена. Середня товщина центральної зони сітківки (Area thickness) перебувала в межах норми. Структура і рефлексивність шарів сітківки макули без видимих змін. Середня товщина сітківки в секторах 1-9 решітки ETDRS в межах норми. Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром. Лінії зчленування зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів (лінія IS/OS) чітка, суцільна. Картина ОКТ відповідала стадії ДМН 0.

При проведенні оптичної когерентної томографії на 59 очах фовеальна ямка була нормальна або дещо сплюснена. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness незначно вище норми. Товщина сітківки у фовеа в межах норми, товщина сітківки в одному чи декількох секторах 6-9 решітки ETDRS збільшена, в секторах 1-5 товщина макули в межах норми. Структура і рефлексивність шарів сітківки макули: від гангліонарного шару до внутрішнього ядерного шару парафовеально нерівномірні поодинокі гіперрефлексивні включення, які відповідають зонам інтратетинальних крововиливів або твердих ексудатів. Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром, дещо неоднорідної рефлексивності. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFC збільшена нерівномірно. Зміни ОКТ відповідали стадії ДМН 1.

При проведенні оптичної когерентної томографії на 57 очах виявлялася ексудативна деформація фовеального контуру. Зміна ретинального профілю

за рахунок потовщення сітківки із залученням зони фовеа. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness збільшена за рахунок потовщення сітківки в секторах 1-9 решітки ETDRS. Дезорганізація внутрішніх шарів сітківки (DRIL): наявність у шарах нейроепітелію нерівномірних порожнин різного розміру, ексудатів на фоні альтерації фоторецепторів, зовнішньої пограничної мембрани та лінії злиття зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів (лінія IS|OS). Помірні гіперрефлексивні вогнища у внутрішніх шарах відповідають інтратетинальним геморагіям. Гіперрефлексивні вогнища на рівні зовнішнього ядерного і плексиморфного шарів, які дають часткову блокаду нижче лежачого зображення, відповідають зонам твердих ексудатів. Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром неоднорідної рефлексивності. Порушення лінії IS/OS від локального до протяжного. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFC збільшена нерівномірно. Зміни ОКТ відповідали стадії ДМН 3.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 162 очах (48,21%) безсудинна зона центральної ямки в межах норми. Поверхнєве судинне сплетіння: візуалізуються множинні лінійні судини, котрі сходяться до центральної ямки від аркад. Вторинні судини відходять від основних судинних стовбурів, формуючи судинну сітку. Товщина судин незмінна на всій площині скана. Судинна сітка характеризується правильним малюнком, незначною звивистістю судин і судинних петель. Навколо безсудинної зони капіляри через однакові проміжки формують неперервні перифовеальні аркади. Глибоке сплетіння: по всій площині сканування товщина судин і інтенсивність кровообігу однакова. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки концентричний малюнок.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 59 очах (17,56%) безсудинна зона центральної ямки на межі норми. Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в

поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в нижньому сегменті макулярної ділянки, наявні дрібні зони неперфузії, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки дещо нерівномірний малюнок.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 58 очах (17,26%) безсудинна зона центральної ямки розширена. Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в назальному сегменті макулярної ділянки, наявні обширні зони капілярної неперфузії в назальних сегментах, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки нерівномірний малюнок.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 57 очах (16,96%) безсудинна зона центральної ямки значно розширена. Спостерігається значне розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні з появою обширних зон капілярної неперфузії в назальному, нижньому сегментах, оклюзія дрібних та середніх гілок, значна кількість мікроаневризм, артеріо-венозних шунтів. Фіксується зниження кровотоку у всіх сегментах макулярної ділянки. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні часткова закупорка капілярів.

У табл. 3.1 представлено частоту діабетичного макулярного набряку

різних стадій при зверненні, через 3, 6 місяців та 1 рік спостережень у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу [41].

Таблиця 3.1

Частота діабетичного макулярного набряку різних стадій при зверненні, через 3, 6 місяців та 1 рік спостережень у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу (в%, $P \pm m$)

Терміни спостереження, (кількість очей)	Частота діабетичного макулярного набряку, (в%, $P \pm m$)			
	ДМН 0	ДМН1	ДМН 2	ДМН 3
При зверненні (n=360)	55,56 $\pm$ 2,6	15,0 $\pm$ 1,9**	15,56 $\pm$ 1,9**	13,89 $\pm$ 1,8**
Через 3 місяці (n=360)	55,0 $\pm$ 2,6	15,56 $\pm$ 1,9**	15,56 $\pm$ 1,9**	13,89 $\pm$ 1,8**
Через 6 місяців (n=360)	52,22 $\pm$ 2,6	15,56 $\pm$ 1,9**	16,11 $\pm$ 1,9**	16,11 $\pm$ 1,9**
Через 1 рік (n=336)	48,21 $\pm$ 2,7	17,56 $\pm$ 2,1**	17,26 $\pm$ 2,1**	16,96 $\pm$ 2,0**
χ^2	5.142			
рівень значущості розбіжностей	p>0,05			

Примітки:

1. рівень значущості відмінностей між всіма групами спостереження розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона);

2. ** – рівень значущості відмінностей $p < 0,01$ у порівнянні з групою ДМН 0, розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона).

Як видно з табл. 3.1, при проведенні статистичного загального аналізу розвитку діабетичного макулярного набряку не було виявлено статистично значущих коливань частоти ДМН різних стадій протягом 1 року спостережень. Проте при аналізі окремих термінів спостереження було встановлено, що частота ДМН 0 стадії при зверненні, через 3 місяці була статистично значуще більша: у 4 рази ($\chi^2_{\text{звер}}=239,3$, $p < 0,001$; $\chi^2_{3\text{міс}}=230,8$, $p < 0,001$), через 6 місяців та 1 рік – у 3 рази ($\chi^2_{6\text{міс}}=189,7$ $p < 0,001$; $\chi^2_{1\text{рік}}=128,8$ $p < 0,001$), ніж ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 стадій. Таким чином, спостерігається тенденція прогресування ДМН через 1 рік спостережень [41].

У табл. 3.2 представлено залежність частоти ДМН при різних термінах спостереження від статі у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу [41].

Таблиця 3.2

Залежність частоти діабетичного макулярного набряку при різних термінах спостереження від статі у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу (в%, $P \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Стать	Частота діабетичного макулярного набряку, (в%, $P \pm m$)			
		ДМН 0	ДМН1	ДМН 2	ДМН 3
При зверненні (n=360)	чол. (n=184)	28,33±2,4	7,78±1,4	8,06±1,4	7,22±1,4
	жін. (n=176)	27,22±2,4	7,22±1,4	7,5±1,4	6,67±1,3
	$\chi^2=0,03, p=0,99$				
Через 3 місяці (n=360)	чол. (n=184)	27,78±2,4	8,06±1,4	8,06±1,4	7,22±1,4
	жін. (n=176)	27,22±2,4	7,5±1,4	7,5±1,4	6,67±1,3
	$\chi^2=0,07, p=0,99$				
Через 6 місяців (n=360)	чол. (n=184)	26,11±2,3	8,06±1,4	8,33±1,5	8,33±1,5
	жін. (n=176)	26,11±2,3	7,5±1,4	7,78±1,4	7,78±1,4
	$\chi^2=0,11, p=0,99$				
Через 1 рік (n=336)	чол. (n=170)	24,4±2,3	9,23±1,6	8,93±1,6	8,63±1,5
	жін. (n=166)	23,81±2,3	8,33±1,5	8,33±1,5	8,33±1,5
	$\chi^2=0,07, p=0,99$				

Примітка: рівень значущості відмінностей між всіма групами спостереження розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона).

Як видно з табл. 3.2, у процесі досліджень не встановлено статистично значущої залежності частоти діабетичного макулярного набряку від статі пацієнтів.

У табл. 3.3 представлено залежність частоти діабетичного макулярного набряку при різних термінах спостереження від віку пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу [41].

Таблиця 3.3

**Залежність частоти діабетичного макулярного набряку при різних термінах спостереження від віку пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
(в%, $P \pm m$)**

Терміни спостереження (кількість очей)	Вік пацієнтів	Частота діабетичного макулярного набряку, (в%, $P \pm m$)			
		ДМН 0	ДМН1	ДМН 2	ДМН 3
При зверненні (n=360)	40-49 (n=86)	13,33±1,8	3,61±1,0	3,61±1,0	3,33±0,9
	50-59 (n=92)	13,89±1,8	3,89±1,0	4,17±1,1	3,61±1,0
	60-69 (n=92)	13,89±1,8	4,17±1,1	4,44±1,1	3,89±1,0
	70 і старше (n=90)	14,44±1,9	3,33±0,9	3,33±0,9	3,06±0,9
	$\chi^2=1,05; p>0,05$				
Через 3 місяці (n=360)	40-49 (n=86)	13,89±1,8	3,61±1,0	3,61±1,0	3,33±0,9
	50-59 (n=92)	13,89±1,8	4,17±1,1	4,17±1,1	3,61±1,0
	60-69 (n=92)	13,89±1,8	4,44±1,1	4,44±1,1	3,89±1,0
	70 і старше (n=90)	13,33±1,8	3,33±0,9	3,33±0,9	3,06±0,9
	$\chi^2=0,8, p>0,05$				
Через 6 місяців (n=360)	40-49 (n=86)	12,78±1,8	3,61±1,0	3,89±1,0	3,89±1,0
	50-59 (n=92)	13,89±1,8	4,17±1,1	4,17±1,1	4,17±1,1
	60-69 (n=92)	13,33±1,8	4,44±1,1	3,89±1,0	3,89±1,0
	70 і старше (n=90)	12,22±1,7	3,33±0,9	4,17±1,1	4,17±1,1
	$\chi^2=0,7, p>0,05$				
Через 1 рік (n=336)	40-49 (n=82)	11,9±1,8	4,17±1,1	4,17±1,1	4,17±1,1
	50-59 (n=90)	12,5±1,8	4,76±1,2	4,46±1,1	4,17±1,1
	60-69 (n=86)	12,5±1,8	4,46±1,1	4,46±1,1	4,46±1,1
	70 і старше (n=78)	11,3±1,7	4,17±1,1	4,17±1,1	4,17±1,1
	$\chi^2=0,13, p>0,05$				

Примітка: рівень значущості відмінностей між всіма групами спостереження розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона).

Як видно з табл. 3.3, у процесі досліджень не встановлено статистично значущого зв'язку частоти діабетичного макулярного набряку від віку пацієнтів протягом 1 року спостережень.

У табл. 3.4 представлено залежність частоти діабетичного макулярного набряку при різних термінах спостереження від тривалості цукрового діабету у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу [41].

Таблиця 3.4

Залежність частоти діабетичного макулярного набряку при різних термінах спостереження від тривалості цукрового діабету у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу (в%, $P \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Тривалість ЦД	Частота діабетичного макулярного набряку, (в%, $P \pm m$)			
		ДМН 0	ДМН 1	ДМН 2	ДМН 3
При зверненні (n=360)	до 10 років (n=122)	20,0 $\pm$ 2,1	2,78 $\pm$ 0,9	2,78 $\pm$ 0,9	2,22 $\pm$ 0,8
	11-20 років (n=118)	19,44 $\pm$ 2,1	6,11 $\pm$ 1,3	6,11 $\pm$ 1,3	5,56 $\pm$ 1,2
	більше 20 років (n=120)	16,11 $\pm$ 1,9	6,11 $\pm$ 1,3	6,67 $\pm$ 1,3	6,11 $\pm$ 1,3
	$\chi^2=15,17, p<0,05$				
Через 3 місяці (n=360)	до 10 років (n=122)	21,67 $\pm$ 2,2	4,44 $\pm$ 1,1	3,89 $\pm$ 1,0	2,22 $\pm$ 0,8
	11-20 років (n=118)	19,44 $\pm$ 2,1	5,0 $\pm$ 1,2	6,11 $\pm$ 1,3	5,56 $\pm$ 1,2
	більше 20 років (n=120)	13,89 $\pm$ 1,8	6,11 $\pm$ 1,3	5,56 $\pm$ 1,2	6,11 $\pm$ 1,3
	$\chi^2=15,31, p<0,05$				
Через 6 місяців (n=360)	до 10 років (n=122)	19,44 $\pm$ 2,1	4,44 $\pm$ 1,1	3,33 $\pm$ 0,9	3,33 $\pm$ 0,9
	11-20 років (n=118)	19,44 $\pm$ 2,1	5,0 $\pm$ 1,2	6,11 $\pm$ 1,3	6,11 $\pm$ 1,3
	більше 20 років (n=120)	13,33 $\pm$ 1,8	6,11 $\pm$ 1,3	6,67 $\pm$ 1,3	6,67 $\pm$ 1,3
	$\chi^2=13,25, p<0,05$				
Через 1 рік (n=336)	до 10 років (n=110)	19,05 $\pm$ 2,1	3,87 $\pm$ 1,1	3,57 $\pm$ 1,0	3,27 $\pm$ 1,0
	11-20 років (n=114)	17,26 $\pm$ 2,1	6,55 $\pm$ 1,3	6,55 $\pm$ 1,3	6,55 $\pm$ 1,3
	більше 20 років (n=112)	11,9 $\pm$ 1,8	7,14 $\pm$ 1,4	7,14 $\pm$ 1,4	7,14 $\pm$ 1,4
	$\chi^2=17,2, p<0,01$				

Примітка: рівень значущості відмінностей між всіма групами спостереження розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона).

Як видно з табл. 3.4, у процесі досліджень був встановлений статистично значущий зв'язок частоти ДМН різних стадій від тривалості ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження. При зверненні частота ДМН 0 в середньому

становила 55,56%, при тривалості ЦД 2 типу до 10 років була на 3% та 24% статистично значуще вища ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та понад 20 років відповідно. Частота ДМН 1 становила 15,0%, ДМН 2 – 15,56%, при тривалості ЦД 2 типу до 10 років була в 2 рази нижча ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та понад 20 років відповідно. Частота ДМН 3 становила 13,89%, при тривалості ЦД 2 типу до 10 років була в 3 рази нижча ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та понад 20 років відповідно [41].

При обстеженні пацієнтів через 3 місяці частота ДМН 0 в середньому становила 55,0%, при тривалості ЦД 2 типу до 10 років була на 11% та 56% статистично значуще вища ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та понад 20 років відповідно. Частота ДМН 1 становила 15,56%, при тривалості ЦД 2 типу до 10 років нижча на 11% та 27% ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та понад 20 років відповідно. Частота ДМН 2 становила 15,56%, при тривалості ЦД 2 типу до 10 років нижча на 36% та 30% ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та понад 20 років відповідно. Частота ДМН 3 становила 13,89%, при тривалості ЦД 2 типу до 10 років була в 3 рази нижча ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та понад 20 років відповідно.

При обстеженні пацієнтів через 6 місяців частота ДМН 0 в середньому становила 52,22%, при тривалості ЦД 2 типу до 10 років була в 2 рази вища ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю 20 років. Частота ДМН 1 становила 15,56%, при тривалості ЦД 2 типу до 10 років була нижча на 11% та 27% ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та понад 20 років відповідно. Частота ДМН 2 та ДМН 3 становила 16,11%, при тривалості ЦД 2 типу до 10 років була в 2 рази нижча ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та понад 20 років відповідно.

При обстеженні пацієнтів через 1 рік частота ДМН 0 в середньому становила 48,21%, при тривалості ЦД 2 типу до 10 років була на 10% та 60% статистично значуще вища ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20

років та понад 20 років відповідно. Частота ДМН 1 становила 17,56%, ДМН 2 – 17,26%, ДМН 3 – 16,96% при тривалості ЦД 2 типу до 10 років була в 2 рази нижча ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та понад 20 років відповідно.

Отже, протягом 1 року середня частота ДМН 0 у пацієнтів при тривалості ЦД 2 типу до 10 років – 20,04%, від 11 до 20 років – 18,9%, понад 20 років – 13,81%. Середня частота ДМН 1 у пацієнтів з тривалістю ЦД 2 типу до 10 років – 3,88%, від 11 до 20 років – 5,67%, понад 20 років – 6,37%. Середня частота ДМН 2 з тривалістю ЦД 2 типу до 10 років – 3,39%, від 11 до 20 років – 6,22%, понад 20 років – 6,51%. Середня частота ДМН 3 пацієнтів з тривалістю ЦД 2 типу до 10 років – 2,76%, від 11 до 20 років – 5,95%, понад 20 років – 6,51% ($p<0,05$). При підвищенні тривалості ЦД 2 типу зменшується частота ДМН0, та підвищується частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3. Частота ДМН 0 у пацієнтів з тривалістю понад 20 років менша на 31% та 27%, ніж при тривалості до 10 років та від 11 до 20 років відповідно. Частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 у пацієнтів з тривалістю понад 20 років у 2 рази вища в порівнянні з пацієнтами до 10 років та від 11 до 20 років відповідно ($p<0,05$).

У табл. 3.5 представлено залежність частоти діабетичного макулярного набряку при різних термінах спостереження від ІМТ пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу.

Таблиця 3.5

Залежність частоти ДМН при різних термінах спостереження від ІМТ пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
(в%, $P \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	ІМТ (кг/м ²)	Частота діабетичного макулярного набряку, (в%, $P \pm m$)			
		ДМН 0	ДМН 1	ДМН 2	ДМН 3
1	2	3	4	5	6
При зверненні (n=360)	<25, (n=122)	20,0±2,1	2,78±0,9	2,78±0,9	2,22±0,8
	25–29, (n=118)	20,0±2,1	6,11±1,3	6,11±1,3	5,56±1,2
	30 і вище, (n=120)	15,56±1,9	6,11±1,3	6,67±1,3	6,11±1,3
	$\chi^2=16,92$; $p<0,01$				

продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5	6
Через 3 місяці (n=360)	<25, (n=122)	21,67±2,2	3,89±1,0	3,89±1,0	2,22±0,8
	25–29, (n=118)	19,44±2,1	5,56±1,2	6,11±1,3	5,56±1,2
	30 і вище, (n=120)	13,89±1,8	6,11±1,3	5,56±1,2	6,11±1,3
	$\chi^2=15,84; p<0,05$				
Через 6 місяців (n=360)	<25, (n=122)	19,44±2,1	4,44±1,1	3,33±0,9	3,33±0,9
	25–29, (n=118)	19,44±2,1	5,0±1,2	6,11±1,3	6,11±1,3
	30 і вище, (n=120)	13,33±1,8	6,11±1,3	6,67±1,3	6,67±1,3
	$\chi^2=13,25, p<0,05$				
Через 1 рік (n=336)	<25, (n=110)	19,64±2,2	3,87±1,1	3,57±1,0	3,27±1,0
	25–29, (n=114)	16,67±2,0	6,55±1,3	6,55±1,3	6,55±1,3
	30 і вище, (n=112)	11,9±1,8	7,14±1,4	7,14±1,4	7,14±1,4
	$\chi^2=18,48, p<0,01$				

Примітка: рівень значущості відмінностей між всіма групами спостереження розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона).

Як видно з табл. 3.5, у процесі досліджень встановлено статистично значущу залежність частоти діабетичного макулярного набряку від ІМТ пацієнтів при всіх термінах спостереження. Протягом 1 року середня частота ДМН 0 у пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² в середньому становила 20,19%, з ІМТ 25-29 кг/м² – 18,89%, з ІМТ вище 30 кг/м² – 13,67%. Середня частота ДМН 1 у пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² – 3,75%, з ІМТ 25-29 кг/м² – 5,81%, з ІМТ вище 30 кг/м² – 6,37%. Середня частота ДМН 2 пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² – 3,39%, з ІМТ 25-29 кг/м² – 6,22%, з ІМТ вище 30 кг/м² – 6,51%. Середня частота ДМН 3 пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² – 2,76%, з ІМТ 25-29 кг/м² – 5,95%, з ІМТ вище 30 кг/м² – 6,51%. При підвищенні ІМТ зменшується частота ДМН 0 та збільшується частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3. Частота ДМН 0 у пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² статистично значуще вища на 7% та 48%, ніж у пацієнтів з ІМТ 25-29 кг/м² та вище 30 кг/м² відповідно. Частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 у пацієнтів з ІМТ вище 30 кг/м² та ІМТ 25-29 кг/м² у 2 рази вища у порівнянні з пацієнтами з ІМТ менше 25 кг/м² ($p<0,05$) [41].

У табл. 3.6 представлено залежність частоти діабетичного макулярного набряку при різних термінах спостереження від терапевтичного лікування у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу.

Таблиця 3.6

Залежність частоти діабетичного макулярного набряку при різних термінах спостереження від терапевтичного лікування у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу (в%, $P \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Вид терапії ЦД2	Частота діабетичного макулярного набряку, (в%, $P \pm m$)			
		ДМН 0	ДМН1	ДМН 2	ДМН 3
При зверненні (n=360)	цукрознижувальні препарати (n=224)	38,89±2,7	3,89±1,0	6,11±1,3	5,0±1,1
	інсулінотерапія (n=136)	16,67±2,0	11,11±1,7	9,44±1,5	8,89±1,5
	$\chi^2=49,13, p<0,01$				
Через 3 місяці (n=360)	цукрознижувальні препарати (n=220)	38,89±2,7	6,11±1,3	6,11±1,3	5,0±1,1
	інсулінотерапія (n=140)	16,11±1,9	9,44±1,5	9,44±1,5	8,89±1,5
	$\chi^2=38,22, p<0,01$				
Через 6 місяців (n=360)	цукрознижувальні препарати (n=220)	38,89±2,7	6,11±1,3	6,11±1,3	6,11±1,3
	інсулінотерапія (n=140)	13,33±1,8	9,44±1,5	10,0±1,6	10,0±1,6
	$\chi^2=47,84, p<0,01$				
Через 1 рік (n=336)	цукрознижувальні препарати (n=202)	38,69±2,7	6,85±1,4	6,55±1,3	6,25±1,3
	інсулінотерапія (n=134)	9,52±1,6	10,71±1,7	10,71±1,7	10,71±1,7
	$\chi^2=61,86, p<0,01$				

Примітка: рівень значущості відмінностей між всіма групами спостереження розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона).

Як видно з табл. 3.6, у процесі досліджень встановлено статистично значущу залежність частоти діабетичного макулярного набряку від терапевтичного лікування у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу.

Середня частота ДМН 0 при прийомі цукрознижувальних препаратів становила 38,84%, на інсулінотерапії – 13,9%, частота ДМН 1 при прийомі цукрознижувальних препаратів – 5,74%, на інсулінотерапії – 10,18%, частота

ДМН 2 при прийомі цукрознижувальних препаратів – 6,22%, на інсулінотерапії – 9,9%, частота ДМН 3 при прийомі цукрознижувальних препаратів – 5,6%, на інсулінотерапії – 9,6% [41].

Отже, при прийомі цукрознижувальних препаратів статистично значуще підвищується частота ДМН 0, а на інсулінотерапії збільшується частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3. Частота ДМН 0 у пацієнтів при прийомі цукрознижувальних препаратів статистично значуще вища в 3 рази, ніж у пацієнтів на інсулінотерапії. Частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 у пацієнтів на інсулінотерапії в 2 рази вища у порівнянні з пацієнтами, які приймали цукрознижувальні препарати ($p < 0,01$).

У табл. 3.7 представлено динаміку гостроти зору при різних стадіях ДМН у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($M \pm m$).

Таблиця 3.7

Динаміка гостроти зору при різних стадіях ДМН у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($M \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Некоригована гострота зору	р	Максимально коригована гострота зору	р
При зверненні (n=360)	0,44±0,01		0,56±0,01	
Через 3 місяці (n=360)	0,42±0,01	0,16	0,55±0,01	0,48
Через 6 місяців (n=360)	0,41±0,01	0,03	0,54±0,01	0,15
Через 1 рік (n=336)	0,39±0,01	<0,01	0,51±0,01	<0,01

Примітка: рівень значущості відмінностей у порівнянні з результатами при зверненні розрахований за допомогою t-критерію Стюдента.

Як видно з табл. 3.7, некоригована гострота зору статистично значуще зменшувалася на 7% через 6 місяців ($p < 0,05$), на 11% через 1 рік спостережень ($p < 0,01$); максимально коригована гострота зору через 1 рік була статистично значуще нижча на 9% ($p < 0,01$) у порівнянні з даними при зверненні.

У табл. 3.8 представлено динаміку показників статичної периметрії Humphrey при різних стадіях ДМН у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($M \pm m$).

Таблиця 3.8

Динаміка показників периметрії Humphrey при різних стадіях ДМН у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($M \pm m$)

Терміни спостереження, (кількість очей)	MD ($M \pm m$), dB	p	PSD ($M \pm m$)	p
При зверненні (n=360)	-1,02±0,04		2,33±0,04	
Через 3 місяці (n=360)	-1,03±0,04	0,86	2,37±0,04	0,48
Через 6 місяців (n=360)	-0,99±0,04	0,59	2,35±0,04	0,72
Через 1 рік (n=336)	-1,1±0,01	0,052	2,4±0,04	0,22

Примітка: рівень значущості відмінностей у порівнянні з результатами при зверненні розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

Як видно з табл. 3.8, статистично значущих коливань показників статичної периметрії Humphrey при різних стадіях ДМН у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень не спостерігали.

У табл. 3.9 представлено динаміку показників оптичної когерентної томографії сітківки при різних стадіях ДМН у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($M \pm m$).

Таблиця 3.9

Динаміка показників оптичної когерентної томографії сітківки при різних стадіях ДМН у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($M \pm m$)

Показники ОКТ	Терміни спостереження, (кількість очей)			
	При зверненні (n=360)	Через 3 місяці (n=360)	Через 6 місяців (n=360)	Через 1 рік (n=336)
1	2	3	4	5
Area thickness, мкм	287,57±2,0	288,01±2,0	291,68±2,2	293,56±2,2
	$p_{\text{звер-3міс}}=0,88$; $p_{\text{звер-6міс}}=0,17$; $p_{\text{звер-1рік}}=0,04$;			
Min in fovea, мкм	192,97±3,8	193,35±3,8	198,75±4,0	198,93±4,1
	$p_{\text{звер-3міс}}=0,94$; $p_{\text{звер-6міс}}=0,3$; $p_{\text{звер-1рік}}=0,29$;			
Central sector, мкм	243,75±3,4	244,18±3,5	248,98±3,7	249,73±3,8
	$p_{\text{звер-3міс}}=0,93$; $p_{\text{звер-6міс}}=0,3$; $p_{\text{звер-1рік}}=0,24$;			

продовження табл. 3.9

1	2	3	4	5
Volume, мм ³	8,36±0,06	8,4±0,06	8,49±0,06	8,52±0,07
	p _{звер-3міс} =0,64; p _{звер-6міс} =0,13; p _{звер-1рік} =0,08;			
NFL+GCL+IPL average, мкм	120,43±0,5	120,56±0,5	121,26±0,5	120,35±0,6
	p _{звер-3міс} =0,85; p _{звер-6міс} =0,24; p _{звер-1рік} =0,92;			
NFL+GCL+IPL min, мкм	109,06±0,4	109,25±0,4	109,86±0,5	110,03±0,6
	p _{звер-3міс} =0,74; p _{звер-6міс} =0,21; p _{звер-1рік} =0,18;			
GCL, мкм	88,23±0,3	88,29±0,3	88,58±0,3	89,11±0,3
	p _{звер-3міс} =0,89; p _{звер-6міс} =0,41; p _{звер-1рік} =0,04;			
NFL, мкм	31,16±0,3	33,24±0,3	33,61±0,3	33,7±0,3
	p _{звер-3міс} <0,01; p _{звер-6міс} <0,01; p _{звер-1рік} <0,01;			

Примітка: рівень значущості відмінностей у порівнянні з результатами при зверненні, розрахований за допомогою t-критерію Стюдента.

Як видно з табл. 3.9, через 1 рік спостерігається підвищення товщини центральної зони сітківки на 2% (p=0,04), середньої товщини шару гангліонарних клітин на 1% (p=0,04), середньої товщини шару нервових волокон на 8% (p<0,01). Також відмічали статистично значуще підвищення середньої товщини шару нервових волокон на 7% та 8% (p<0,01) через 3 та 6 місяців відповідно.

Резюме

Таким чином, при проведенні статистичного загального аналізу розвитку діабетичного макулярного набряку в пацієнтів із непроліферативною діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу з української популяції протягом 1 року спостережень було достеменно встановлено, що при зверненні частота ДМН 0 в середньому становила 55,56%, ДМН 1 – 15,0%, ДМН 2 – 15,56%, ДМН 3 – 13,89%.

Через 3 місяці частота ДМН 0 – 55,0%, ДМН 1 – 15,56%, ДМН 2 – 15,56%, ДМН 3 – 13,89%.

Через 6 місяців ДМН 0 – 52,22%, ДМН 1 – 15,56%, ДМН 2 та ДМН 3 – 16,11%.

Через 1 рік ДМН 0 – 48,21%, ДМН 1 – 17,56%, ДМН 2 – 17,26%, ДМН 3 –

16,96%. Отже, з часом спостерігалася тенденція до збільшення відсотка більш тяжких стадій ДМН.

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

Також нами було встановлено статистично значущий зв'язок частоти ДМН різних стадій у пацієнтів з непроліферативною діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу з української популяції від тривалості ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження. Протягом 1 року середня частота ДМН 0 у пацієнтів при тривалості ЦД 2 типу до 10 років – 20,04%, від 11 до 20 років – 18,9%, понад 20 років – 13,81%. Середня частота ДМН 1 у пацієнтів з тривалістю ЦД 2 типу до 10 років – 3,88%, від 11 до 20 років – 5,67%, понад 20 років – 6,37%. Середня частота ДМН 2 з тривалістю ЦД 2 типу до 10 років – 3,39%, від 11 до 20 років – 6,22%, понад 20 років – 6,51%. Середня частота ДМН 3 пацієнтів з тривалістю ЦД 2 типу до 10 років – 2,76%, від 11 до 20 років – 5,95%, понад 20 років – 6,51% ($p < 0,05$). При підвищенні тривалості ЦД 2 типу зменшується частота ДМН0, та підвищується частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3. Частота ДМН 0 у пацієнтів з тривалістю понад 20 років менша на 31% та 27%, ніж при тривалості до 10 років та від 11 до 20 років відповідно. Частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 у пацієнтів з тривалістю понад 20 років у 2 рази вища у порівнянні з пацієнтами до 10 років та від 11 до 20 років відповідно ($p < 0,05$).

Також у процесі досліджень встановлено статистично значущу залежність частоти діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з НПДР та ЦД2 з української популяції від ІМТ пацієнтів при всіх термінах спостереження. Протягом 1 року середня частота ДМН 0 у пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² в середньому становила 20,19%, з ІМТ 25-29 кг/м² – 18,89%, з ІМТ вище 30 кг/м² – 13,67%. Середня частота ДМН 1 у пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² – 3,75%, з ІМТ 25-29 кг/м² – 5,81%, з ІМТ вище 30 кг/м² – 6,37%. Середня частота ДМН 2 пацієнтів з ІМТ менше

25 кг/м² – 3,39%, з ІМТ 25-29 кг/м² – 6,22%, з ІМТ вище 30 кг/м² – 6,51%. Середня частота ДМН 3 пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² – 2,76%, з ІМТ 25-29 кг/м² – 5,95%, з ІМТ вище 30 кг/м² – 6,51%. При підвищенні ІМТ зменшується частота ДМН 0 та збільшується частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3. Частота ДМН 0 у пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² статистично значуще вища на 7% та 48%, ніж у пацієнтів з ІМТ 25-29 кг/м² та вище 30 кг/м² відповідно. Частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 у пацієнтів з ІМТ вище 30 кг/м² та ІМТ 25-29 кг/м² в 2 рази вища у порівнянні з пацієнтами з ІМТ менше 25 кг/м² ($p<0,05$).

При дослідженні зв'язку частоти діабетичного макулярного набряку із терапевтичним лікуванням встановлено статистично значущу залежність частоти діабетичного макулярного набряку від терапевтичного лікування у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу.

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

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

При дослідженні показників периметрії було встановлено, що статистично значущих коливань показників статичної периметрії Humphrey при різних стадіях ДМН у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень не зафіксовано.

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

3.3. Особливості клінічного перебігу, стану сітківки та мікроциркуляторного русла за даними ОКТ та ангіо-ОКТ у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком (стадії 0) при ЦД 2 типу

У цьому підрозділі наведено результати дослідження клінічного перебігу, стану сітківки та мікроциркуляторного русла за даними ОКТ та ангіо-ОКТ у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком (стадії 0), хворих на НПДР та ЦД 2 типу. У цих пацієнтів досліджували некориговану гостроту зору, максимально кориговану гостроту зору, показники ОКТ та ангіо-ОКТ при зверненні, через 3, 6 місяців та 1 рік.

При зверненні ДМН 0 було зафіксовано на 200 очах (55,56%). Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,56\pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,69\pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $6,6\pm 0,05$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $7,62\pm 0,02\%$. ІМТ в середньому становив $27,72\pm 0,2$ кг/м².

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $258,19\pm 0,7$ мкм, Min in fovea – $149,17\pm 0,3$ мкм, Central sector – $210,28\pm 0,3$ мкм, Volume – $7,56\pm 0,01$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $113,2\pm 0,2$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $102,77\pm 0,1$ мкм, GCL – $85,13\pm 0,04$ мкм, NFL – $28,74\pm 0,05$ мкм.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 200 очах (55,56%) площа поверхні поверхневої фовеальної аваскулярної зони (superficial FAZ) в середньому становила $0,42 \pm 0,004$ мм², площа поверхні глибокої фовеальної аваскулярної зони (deep FAZ) – $0,42 \pm 0,002$ мм². Поверхнєве судинне сплетіння: візуалізуються множинні лінійні судини, котрі сходяться до центральної ямки від аркад. Вторинні судини відходять від основних судинних стовбурів, формуючи судинну сітку. Товщина судин незмінна на всій площині скана. Судинна сітка характеризується правильним малюнком, незначною звивистістю судин і судинних петель. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $54,4 \pm 0,06\%$. Навколо безсудинної зони капіляри через однакові проміжки формують неперервні перифовеальні аркади. Глибоке сплетіння: по всій площині сканування товщина судин і інтенсивність кровообігу однакова. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки концентричний малюнок. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $55,29 \pm 0,08\%$.

Через 3 місяці ДМН 0 було зафіксовано на 198 очах (55,0%) у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,55 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,68 \pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $6,7 \pm 0,05$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $7,67 \pm 0,03\%$. ІМТ в середньому становив $27,77 \pm 0,2$ кг/м².

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $258,17 \pm 0,7$ мкм, Min in fovea – $149,14 \pm 0,3$ мкм, Central sector – $210,25 \pm 0,3$ мкм, Volume – $7,56 \pm 0,01$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $113,19 \pm 0,2$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $102,57 \pm 0,1$ мкм, GCL – $84,86 \pm 0,1$ мкм, NFL – $28,73 \pm 0,05$ мкм.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 198 очах (55,0%) superficial FAZ в середньому становила $0,42 \pm 0,004$ мм², deep FAZ – $0,42 \pm 0,002$ мм². Поверхнєве судинне сплетіння: візуалізуються множинні лінійні судини, котрі сходяться

до центральної ямки від аркад. Вторинні судини відходять від основних судинних стовбурів, формуючи судинну сітку. Товщина судин незмінна на всій площині скана. Судинна сітка характеризується правильним малюнком, незначною звивистістю судин і судинних петель. Навколо безсудинної зони капіляри через однакові проміжки формують неперервні перифовеальні аркади. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $54,42 \pm 0,06\%$. Глибоке сплетіння: по всій площині сканування товщина судин і інтенсивність кровообігу однакова. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки концентричний малюнок. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $55,26 \pm 0,08\%$.

Через 6 місяців ДМН 0 було зафіксовано на 188 очах (52,22%). Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,54 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,68 \pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $6,6 \pm 0,04$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $7,64 \pm 0,02\%$. ІМТ в середньому становив $27,67 \pm 0,2$ кг/м².

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $258,02 \pm 0,7$ мкм, Min in fovea – $149,15 \pm 0,3$ мкм, Central sector – $210,3 \pm 0,3$ мкм, Volume – $7,56 \pm 0,01$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $113,19 \pm 0,2$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $102,56 \pm 0,1$ мкм, GCL – $84,76 \pm 0,2$ мкм, NFL – $28,73 \pm 0,05$ мкм.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 188 очах (52,22%) superficial FAZ в середньому становила $0,42 \pm 0,004$ мм², deep FAZ – $0,42 \pm 0,002$ мм². Поверхнєве судинне сплетіння: візуалізуються множинні лінійні судини, котрі сходяться до центральної ямки від аркад. Вторинні судини відходять від основних судинних стовбурів, формуючи судинну сітку. Товщина судин незмінна на всій площині скана. Судинна сітка характеризується правильним малюнком, незначною звивистістю судин і судинних петель. Навколо безсудинної зони капіляри через однакові проміжки формують неперервні перифовеальні

аркади. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $54,46 \pm 0,06$ %. Глибоке сплетіння: по всій площині сканування товщина судин і інтенсивність кровообігу однакова. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки концентричний малюнок. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $55,21 \pm 0,08$ %.

Через 1 рік ДМН 0 було зафіксовано на 162 очах (48,21%). Некоригована гострота зору в цих пацієнтів у середньому становила $0,54 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,66 \pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $6,49 \pm 0,04$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $7,57 \pm 0,02$ %. ІМТ в середньому становив $27,32 \pm 0,2$ кг/м².

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $258,17 \pm 0,7$ мкм, Min in fovea – $149,11 \pm 0,3$ мкм, Central sector – $210,49 \pm 0,3$ мкм, Volume – $7,57 \pm 0,01$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $113,2 \pm 0,2$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $102,8 \pm 0,1$ мкм, GCL – $85,19 \pm 0,05$ мкм, NFL – $28,72 \pm 0,06$ мкм.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 162 очах (48,21%) superficial FAZ в середньому становила $0,43 \pm 0,004$ мм², deep FAZ – $0,42 \pm 0,002$ мм². Поверхнєве судинне сплетіння: візуалізуються множинні лінійні судини, котрі сходяться до центральної ямки від аркад. Вторинні судини відходять від основних судинних стовбурів, формуючи судинну сітку. Товщина судин незмінна на всій площині скана. Судинна сітка характеризується правильним малюнком, незначною звивистістю судин і судинних петель. Навколо безсудинної зони капіляри через однакові проміжки формують неперервні перифовеальні аркади. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $54,46 \pm 0,06$ %.

Глибоке сплетіння: по всій площині сканування товщина судин і інтенсивність кровообігу однакова. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки

концентричний малюнок. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $55,04 \pm 0,08\%$.

У табл. 3.10 представлено динаміку гостроти зору при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Таблиця 3.10

Динаміка гостроти зору при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	Н; р	МКГЗ	Н; р
При зверненні (n=200)	0,5 [0,5; 0,6]		0,6 [0,6; 0,8]	
Через 3 місяці (n=198)	0,5 [0,5; 0,6]	3,15; 0,37	0,6 [0,5; 0,8]	2,07; 0,56
Через 6 місяців (n=188)	0,5 [0,5; 0,6]		0,6 [0,5; 0,8]	
Через 1 рік (n=162)	0,5 [0,5; 0,6]		0,6 [0,5; 0,8]	

Примітки:

1. Формат відображення даних: Ме [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння);
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.10, не було виявлено значущих різниць при оцінці некоригованої гостроти зору та максимально коригованої гостроти зору на очах з ДМН 0 при різних термінах спостереження протягом 1 року.

У табл. 3.11 представлено динаміку показників ОКТ при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.11, не було виявлено значущих різниць при оцінці показників ОКТ на очах з ДМН 0 при різних термінах спостереження протягом 1 року.

Таблиця 3.11

**Динаміка показників ОКТ при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
протягом 1 року спостережень**

Показники ОКТ	Терміни спостереження, (кількість очей)			
	При зверненні (n=200)	Через 3 місяці (n=198)	Через 6 місяців (n=188)	Через 1 рік (n=162)
Area thickness, мкм	258,0 [250,0; 268,0]	258,0 [250,0; 268,0]	254,0 [250,0; 268,0]	258,0 [250,0; 268,0]
	H=0,06; p=0,99;			
Min in fovea, мкм	151,0 [146,0; 153,0]	151,0 [146,0; 153,0]	151,0 [146,0; 153,0]	151,0 [146,0; 153,0]
	H=0,01; p=0,99;			
Central sector, мкм	210,0 [208,0; 214,0]	210,0 [208,0; 214,0]	210,0 [208,0; 214,0]	212,0 [208,0; 214,0]
	H=0,47; p=0,93;			
Volume, мм ³	7,5 [7,41; 7,6]	7,5 [7,41; 7,6]	7,5 [7,41; 7,6]	7,5 [7,41; 7,6]
	H=0,16; p=0,98;			
NFL+GCL+IPL average, мкм	113,0 [112,0; 115,0]	113,0 [112,0; 115,0]	113,0 [112,0; 115,0]	113,0 [112,0; 115,0]
	H=0,07; p=0,99;			
NFL+GCL+IPL min, мкм	103,0 [102,0; 104,0]	103,0 [102,0; 104,0]	103,0 [102,0; 104,0]	103,0 [102,0; 104,0]
	H=1,85; p=0,6;			
GCL, мкм	85,0 [85,0; 86,0]	85,0 [85,0; 85,0]	85,0 [85,0; 85,0]	85,0 [85,0; 86,0]
	H=4,76; p=0,19;			
NFL, мкм	29,0 [28,0; 29,0]	29,0 [28,0; 29,0]	29,0 [28,0; 29,0]	29,0 [28,0; 29,0]
	H=0,03; p=0,99;			

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. H – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння);
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05).

У табл. 3.12 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини центральної зони сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Таблиця 3.12

Залежність гостроти зору від середньої товщини центральної зони сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

Area thickness, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=200)				
258,0 [250,0; 268,0]	0,5 [0,5; 0,6]	102,34; <0,01	0,6 [0,6; 0,8]	102,34; <0,01
Через 3 місяці (n=198)				
258,0 [250,0; 268,0]	0,5 [0,5; 0,6]	87,64; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	52,89; <0,01
Через 6 місяців (n=188)				
254,0 [250,0; 268,0]	0,5 [0,5; 0,6]	71,84; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	33,72; <0,01
Через 1 рік (n=162)				
258,0 [250,0; 268,0]	0,5 [0,5; 0,6]	147, 37; < 0,01	0,6 [0,5; 0,8]	150,49; < 0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Area thickness;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.12, НКГЗ та МКГЗ статистично значуще залежить від середньої товщини центральної зони сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 0. При середній товщині сітківки в квадранті 6*6 245 мкм спостерігали найвищу гостроту зору, при показниках вище 268 мкм – найнижчу гостроту зору ($p < 0,01$).

У табл. 3.13 представлено залежність гостроти зору від мінімальної товщини сітківки у фовеа при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Таблиця 3.13

Залежність гостроти зору від мінімальної товщини сітківки у фовеа при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

Min in fovea, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=200)				
151,0 [146,0; 153,0]	0,5 [0,5; 0,6]	24,67; 0,006	0,6 [0,6; 0,8]	45,7; <0,01
Через 3 місяці (n=198)				
151,0 [146,0; 153,0]	0,5 [0,5; 0,6]	74,74; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	53,78; <0,01
Через 6 місяців (n=188)				
151,0 [146,0; 153,0]	0,5 [0,5; 0,6]	61,56; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	31,35; <0,01
Через 1 рік (n=162)				
151,0 [146,0; 153,0]	0,5 [0,5; 0,6]	47, 87; < 0,01	0,6 [0,5; 0,8]	53,48; < 0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Min in fovea;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.13, виявлено статистично значущу залежність НКГЗ та МКГЗ від мінімальної товщини сітківки у фовеа при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($p < 0,01$).

У табл. 3.14 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі макули при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.14, виявлено статистично значущу залежність НКГЗ та МКГЗ від середньої товщини сітківки у центрі макули при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($p < 0,01$).

Таблиця 3.14

**Залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі
макули при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року
спостережень**

Central sector, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=200)				
210,0 [208,0; 214,0]	0,5 [0,5; 0,6]	32,8; 0,002	0,6 [0,6; 0,8]	41,76; <0,01
Через 3 місяці (n=198)				
210,0 [208,0; 214,0]	0,5 [0,5; 0,6]	68,71; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	46,88; <0,01
Через 6 місяців (n=188)				
210,00 [208,0; 214,0]	0,5 [0,5; 0,6]	59,65; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	32,85; <0,01
Через 1 рік (n=162)				
212,0 [208,0; 214,0]	0,5 [0,5; 0,6]	47, 22; < 0,01	0,6 [0,5; 0,8]	44,81; < 0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Central sector, мкм;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.15 представлено залежність гостроти зору від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.15, не виявлено статистично значущих коливань гостроти зору залежно від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($p=1,0$).

**Залежність гостроти зору від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6
при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року
спостережень**

Volume, мм ³	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=200)				
7,5 [7,41; 7,6]	0,5 [0,5; 0,6]	0; 1,0	0,6 [0,6; 0,8]	0; 1,0
Через 3 місяці (n=198)				
7,5 [7,41; 7,6]	0,5 [0,5; 0,6]	0; 1,0	0,6 [0,5; 0,8]	0; 1,0
Через 6 місяців (n=188)				
7,5 [7,41; 7,6]	0,5 [0,5; 0,6]	0; 1,0	0,6 [0,5; 0,8]	0; 1,0
Через 1 рік (n=162)				
7,5 [7,41; 7,6]	0,5 [0,5; 0,6]	0; 1,0	0,6 [0,5; 0,8]	0; 1,0

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Volume, мм³;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.16 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.16, зафіксовано статистично значущу залежність НКГЗ та МКГЗ від середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу через 3 та 6 місяців спостережень ($p < 0,01$).

Таблиця 3.16

Залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

NFL+GCL+IPL average, мкм	НКГЗ	Н-критерій; p	МКГЗ	Н-критерій, p
При зверненні (n=200)				
113,0 [112,0; 115,0]	0,5 [0,5; 0,6]	7,97; 0,24	0,6 [0,6; 0,8]	0,8; 0,99
Через 3 місяці (n=198)				
113,0 [112,0; 115,0]	0,5 [0,5; 0,6]	80,17; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	53,33; <0,01
Через 6 місяців (n=188)				
113,0 [112,0; 115,0]	0,5 [0,5; 0,6]	70,77; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	34,45; <0,01
Через 1 рік (n=162)				
113,0 [112,0; 115,0]	0,5 [0,5; 0,6]	1,64; 0,95	0,6 [0,5; 0,8]	7,12; 0,31

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник NFL+GCL+IPL average;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.17 представлено залежність гостроти зору від мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Таблиця 3.17

Залежність гостроти зору від мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

NFL+GCL+IPL min, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=200)				
103,0 [102,0; 104,0]	0,5 [0,5; 0,6]	0,21; 0,99	0,6 [0,6; 0,8]	0,48; 0,99
Через 3 місяці (n=198)				
103,0 [102,0; 104,0]	0,5 [0,5; 0,6]	58,93; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	38,81; <0,01
Через 6 місяців (n=188)				
103,0 [102,0; 104,0]	0,5 [0,5; 0,6]	51,07; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	26,81; <0,01
Через 1 рік (n=162)				
103,0 [102,0; 104,0]	0,5 [0,5; 0,6]	1,96; 0,92	0,6 [0,5; 0,8]	0,95; 0,99

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник NFL+GCL+IPL min;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.17, існує статистично значуща залежність НКГЗ та МКГЗ від мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при термінах спостереження 3 та 6 місяців ($p < 0,01$).

У табл. 3.18 представлено залежність гостроти зору від середньої

товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Таблиця 3.18

Залежність гостроти зору від середньої товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

GCL, мкм	НКГЗ	Н-критерій; p	МКГЗ	Н-критерій, p
При зверненні (n=200)				
85,0 [85,0; 86,0]	0,5 [0,5; 0,6]	2,78; 0,25	0,6 [0,6; 0,8]	4,06; 0,13
Через 3 місяці (n=198)				
85,0 [85,0; 86,0]	0,5 [0,5; 0,6]	68,88; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	47,3; <0,01
Через 6 місяців (n=188)				
85,0 [85,0; 86,0]	0,5 [0,5; 0,6]	53,74; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	25,5; <0,01
Через 1 рік (n=162)				
85,0 [85,0; 86,0]	0,5 [0,5; 0,6]	5,95; 0,11	0,6 [0,5; 0,8]	5,58; 0,13

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник GCL;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.18, встановлено статистично значущі коливання НКГЗ та МКГЗ залежно від середньої товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при термінах спостереження 3 та 6 місяців ($p < 0,01$).

У табл. 3.19 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Таблиця 3.19

Залежність гостроти зору від середньої товщини нервових волокон при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

NFL, мкм	НКГЗ	Н-критерій; p	МКГЗ	Н-критерій, p
При зверненні (n=200)				
29,0 [28,0; 29,0]	0,5 [0,5; 0,6]	0,85; 0,66	0,6 [0,6; 0,8]	0,19; 0,9
Через 3 місяці (n=198)				
29,0 [28,0; 29,0]	0,5 [0,5; 0,6]	85,74; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	56,01; <0,01
Через 6 місяців (n=188)				
29,0 [28,0; 29,0]	0,5 [0,5; 0,6]	66,36; <0,01	0,6 [0,5; 0,8]	31,0; <0,01
Через 1 рік (n=162)				
29,0 [28,0; 29,0]	0,5 [0,5; 0,6]	0,83; 0,66	0,6 [0,5; 0,8]	0,75; 0,69

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник NFL;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.19, встановлено статистично значущі коливання НКГЗ та МКГЗ залежно від середньої товщини шару нервових волокон при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при термінах спостереження 3 та 6 місяців ($p < 0,01$).

У табл. 3.20 представлено залежність некоригованої гостроти зору від показників ангіо-ОКТ при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.20, встановлено статистично значущу залежність НКГЗ від середньої площі поверхні поверхневої та глибокої фовеальної аваскулярної зони та щільності судинного малюнка поверхневого та глибокого

сплетіння при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження ($p \leq 0,01$).

Таблиця 3.20

Залежність НКГЗ від показників ангіо-ОКТ при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	superficial FAZ, мм ²	deep FAZ, мм ²	Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння	Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння
	1	2	3	4	5
При зверненні (n=200)	0,5 [0,5; 0,6]	0,42 [0,37; 0,45]	0,42 [0,41; 0,45]	55,0 [54,0; 55,0]	55,0 [55,0; 56,0]
	$p_{1-2}=0,01; p_{1-3}=0,01; p_{1-4}=0,01; p_{1-5}=0,01;$				
Через 3 місяці (n=198)	0,5 [0,5; 0,6]	0,42 [0,37; 0,45]	0,42 [0,41; 0,45]	55,0 [54,0; 55,0]	55,0 [55,0; 56,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}<0,01; p_{1-4}<0,01; p_{1-5}<0,01;$				
Через 6 місяців (n=188)	0,5 [0,5; 0,6]	0,42 [0,37; 0,45]	0,42 [0,41; 0,45]	55,0 [54,0; 55,0]	55,0 [55,0; 56,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}<0,01; p_{1-4}<0,01; p_{1-5}<0,01;$				
Через 1 рік (n=162)	0,5 [0,5; 0,6]	0,42 [0,41; 0,45]	0,42 [0,41; 0,45]	55,0 [54,0; 55,0]	55,0 [55,0; 56,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}<0,01; p_{1-4}<0,01; p_{1-5}<0,01;$				

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

У табл. 3.21 представлено залежність максимально коригованої гостроти зору від показників ангіо-ОКТ при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.21, встановлено статистично значущу залежність МКГЗ від середньої площі поверхні поверхневої та глибокої фовеальної аваскулярної зони та щільності судинного малюнка поверхневого та глибокого сплетіння при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$).

Таблиця 3.21

**Залежність МКГЗ від показників ангіо-ОКТ при ДМН 0 у пацієнтів
з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	МКГЗ	superficial FAZ, мм ²	deep FAZ, мм ²	Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння	Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння
	1	2	3	4	5
При зверненні (n=200)	0,6 [0,6; 0,8]	0,42 [0,37; 0,45]	0,42 [0,41; 0,45]	55,0 [54,0; 55,0]	55,0 [55,0; 56,0]
	$p_{1-2}<0,01$; $p_{1-3}<0,01$; $p_{1-4}<0,01$; $p_{1-5}<0,01$;				
Через 3 місяці (n=198)	0,6 [0,5; 0,8]	0,42 [0,37; 0,45]	0,42 [0,41; 0,45]	55,0 [54,0; 55,0]	55,0 [55,0; 56,0]
	$p_{1-2}<0,01$; $p_{1-3}<0,01$; $p_{1-4}<0,01$; $p_{1-5}<0,01$;				
Через 6 місяців (n=188)	0,6 [0,5; 0,8]	0,42 [0,37; 0,45]	0,42 [0,41; 0,45]	55,0 [54,0; 55,0]	55,0 [55,0; 56,0]
	$p_{1-2}<0,01$; $p_{1-3}<0,01$; $p_{1-4}<0,01$; $p_{1-5}<0,01$;				
Через 1 рік (n=162)	0,6 [0,5; 0,8]	0,42 [0,41; 0,45]	0,42 [0,41; 0,45]	55,0 [54,0; 55,0]	55,0 [55,0; 56,0]
	$p_{1-2}<0,01$; $p_{1-3}<0,01$; $p_{1-4}<0,01$; $p_{1-5}<0,01$;				

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

У табл. 3.22 представлено залежність некоригованої гостроти зору від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.22, не встановлено статистично значущої залежності НКГЗ від рівнів глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження.

Таблиця 3.22

**Залежність НКГЗ від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ
при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року
спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	Рівень глюкози, (ммоль/л)	Глікований Нв, (%)	ІМТ, (кг/м ²)
	1	2	3	4
При зверненні (n=200)	0,5 [0,5; 0,6]	7,1 [6,6; 9,1]	7,6 [7,45; 7,9]	30,0 [28,0; 32,4]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 3 місяці (n=198)	0,5 [0,5; 0,6]	6,8 [6,1; 7,2]	7,65 [7,5; 7,9]	29,0 [24,8; 30,0]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 6 місяців (n=188)	0,5 [0,5; 0,6]	6,8 [6,1; 7,2]	7,6 [7,5; 7,9]	28,0 [24,8; 30,0]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 1 рік (n=162)	0,5 [0,5; 0,6]	6,6 [6,1; 6,8]	7,6 [7,4; 7,7]	28,0 [24,8; 29,6]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

У табл. 3.23 представлено залежність максимально коригованої гостроти зору від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.23, не встановлено статистично значущої залежності МКГЗ від рівнів глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження.

Таблиця 3.23

**Залежність МКГЗ від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ
при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року
спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	МКГЗ	рівень глюкози, (ммоль/л)	глікований Нв, (%)	ІМТ, (кг/м ²)
	1	2	3	4
При зверненні (n=200)	0,6 [0,6; 0,8]	7,1 [6,6; 9,1]	7,6 [7,45; 7,9]	30,0 [28,0; 32,4]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 3 місяці (n=198)	0,6 [0,5; 0,8]	6,8 [6,1; 7,2]	7,65 [7,5; 7,9]	29,0 [24,8; 30,0]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 6 місяців (n=188)	0,6 [0,5; 0,8]	6,8 [6,1; 7,2]	7,6 [7,5; 7,9]	28,0 [24,8; 30,0]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 1 рік (n=162)	0,6 [0,5; 0,8]	6,6 [6,1; 6,8]	7,6 [7,4; 7,7]	28,0 [24,8; 29,6]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

Клінічний приклад.

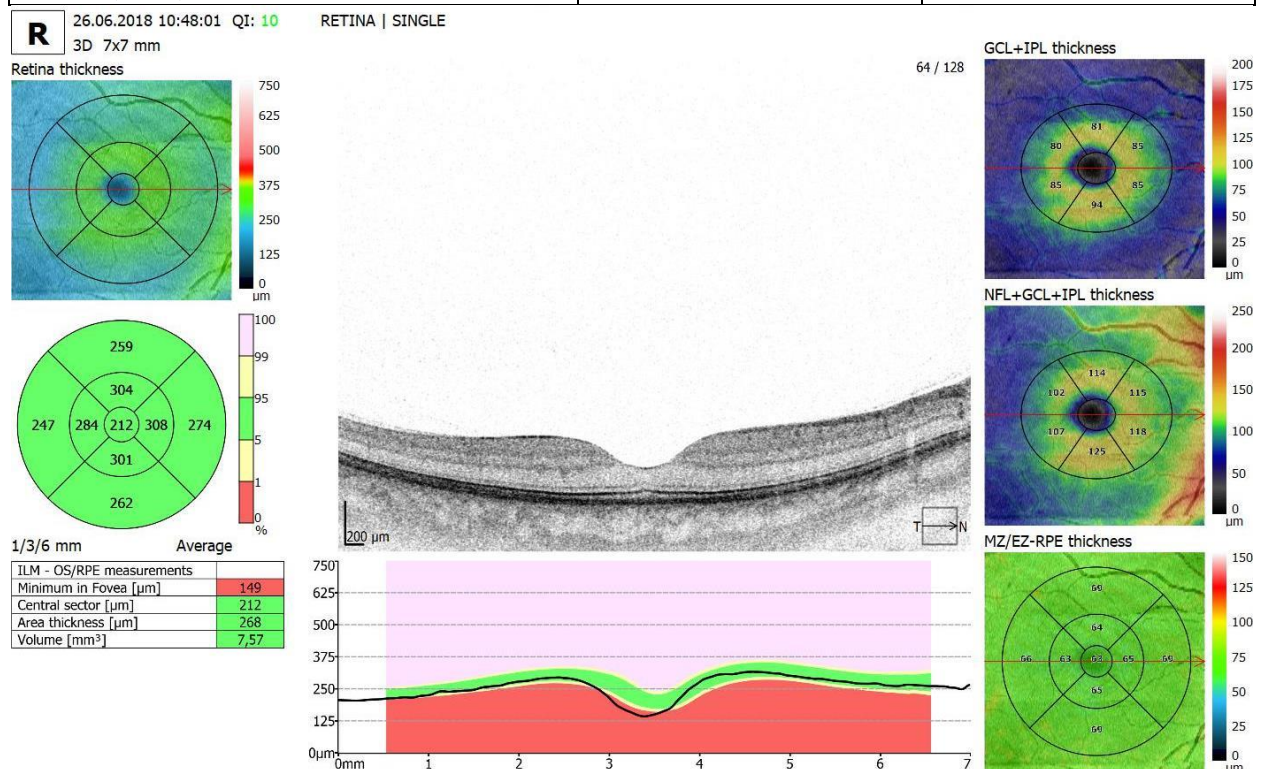
Пацієнтка С., 56 років, (амбулаторна карта №11721) звернулася на консультацію в амбулаторно-поліклінічне відділення Центр лазерних методів лікування ока «Центр мікрохірургії ока МОЗ України» на офтальмологічне обстеження. Хворіє на цукровий діабет 2 типу близько 5 років, стан компенсації. Рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1C = 6.7%. Індекс маси тіла дещо вищий від норми ІМТ=26 кг/м². Притримується дієтотерапії, приймає пероральні цукрознижувальні препарати (Янумед 850 мг х1р/день, люцин 1капс х2р/день). На підставі офтальмологічного обстеження (гострота зору обох очей Visus OU= 0.9/1.0 з sph +0.5d , внутрішньоочний тиск OD=18 мм. рт. ст., OS=19 мм. рт. ст., офтальмоскопічно на обох очах: ДЗН блідо-

рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 2:3, хід судин дещо звивистий нерівномірно і асиметрично (OS>OD), незначне звуження артерій, вени повнокровні, над верхньо-темпоральною аркадою два точкові інtrarетинальні крововиливи та мікроаневризми, макулярна область – фовеолярний рефлекс збережений. Діагноз: Гіперметропія слабого ступеня обох очей. Пресбіопія. Діабетична ретинопатія, непроліферативна стадія, легкого ступеня тяжкості обох очей. Діабетичний набряк обох очей відсутній (ДМН 0 стадія).

За даними оптично когерентної томографії (прилад Revo NX, Optopol technology, програма Retina, рис. 3.5).

Початок рис. 3.5

Показники ОКТ	OD	OS
Area thickness (мкн)	268	262
Min in fovea (мкн)	149	154
Central sector (мкн)	212	214
Volume (мм3)	7,57	7,41
NFC+GCL+IPL average (мкн)	113	115
NFC+GCL+IPL min (мкн)	102	104
GCL (мкн)	28	29
NFC (мкн)	85	86



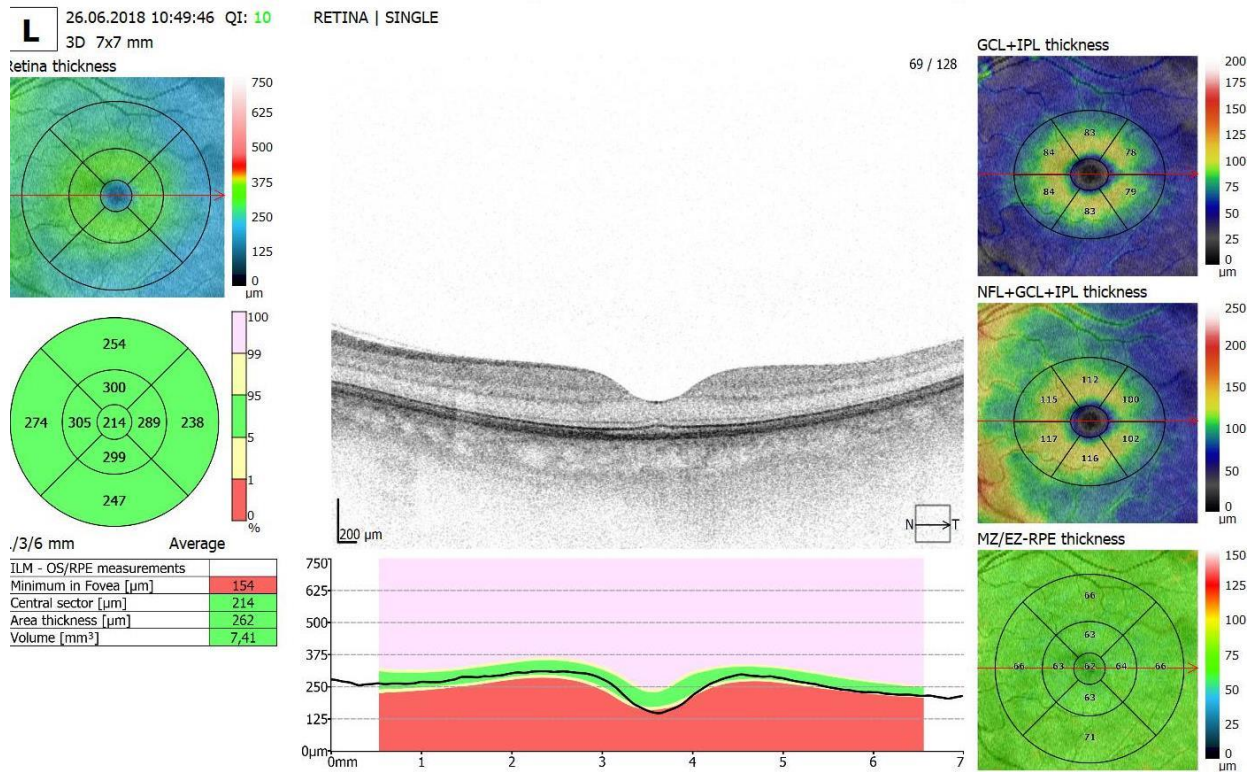


Рис. 3.5. Дані оптично когерентної томографії пацієнтки С.

Опис ОКТ: фовеальна ямка збережена. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness 268 мкм правого ока, 262 мкм лівого ока (НОРМА 230-270 мкм). Структура і рефлексивність шарів сітківки макули без видимих змін. Дещо зменшена мінімальна товщина сітківки в центрі макули (фовеа) Min in fovea до 149 мкм правого ока та 154 мкм лівого ока. Середня товщина сітківки в секторах 1-9 решітки ETDRS в межах норми (зелене маркування). Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром, однорідної рефлексивності. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та Середня товщина шару гангліозних клітин NFC в межах норми.

Було проведено ОКТ-ангіографію (прилад Revo NX, Optopol technology, програма Retina Angio wide 6*6, рис. 3.6).

Опис ОКТ ангіографії: безсудинна зона центральної ямки в межах норми. Поверхнєве судинне сплетіння: візуалізуються множинні лінійні судини, котрі сходяться до центральної ямки від аркад. Вторинні судини відходять від основних судинних стовбурів, формуючи судинну сітку.

Товщина судин незмінна на всій площині скана. Судинна сітка характеризується правильним малюнком, незначною звивистості судин $OS > OD$ і судинних петель.

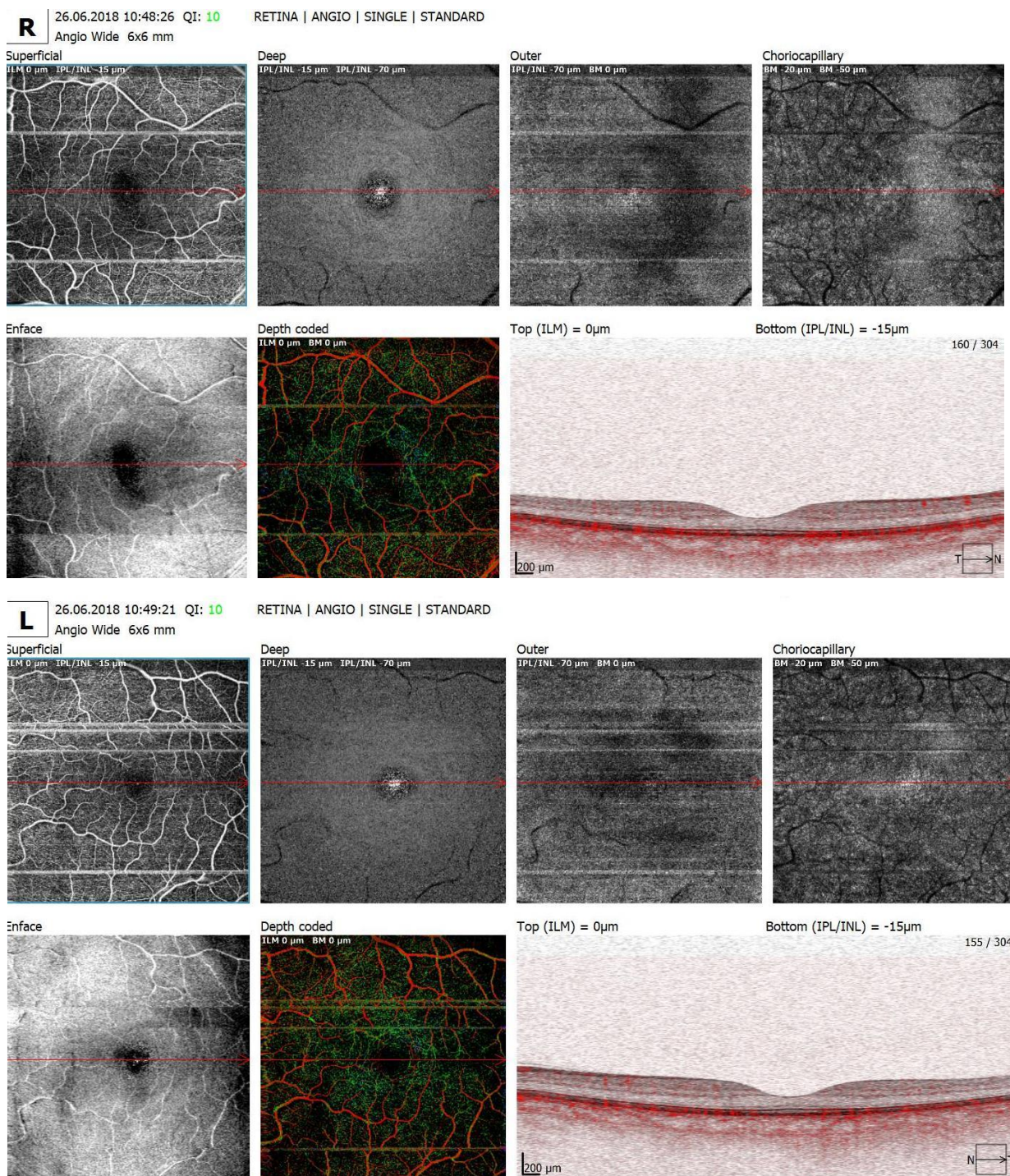


Рис. 3.6. Дані ОКТ ангіографії пацієнтки С.

Навколо безсудинної зони капіляри через однакові проміжки формують неперервні перифовеальні аркади. Глибоке сплетіння: по всій площині сканування товщина судин і інтенсивність кровообігу однакова. Судини, котрі

формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки правильний малюнок (концентричний малюнок).

Резюме

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

3.4. Особливості клінічного перебігу, стану сітківки та мікроциркуляторного русла за даними ОКТ та ангіо-ОКТ у пацієнтів з легким діабетичним макулярним набряком (стадії 1) при ЦД 2 типу

У цьому підрозділі наведено результати дослідження клінічного перебігу, стану сітківки та мікроциркуляторного русла за даними ОКТ та ангіо-ОКТ у пацієнтів із легким діабетичним макулярним набряком (стадії 1), хворих на НПДР та ЦД 2 типу. У цих пацієнтів досліджували некориговану гостроту зору, максимально кориговану гостроту зору, показники ОКТ та ангіо-ОКТ при зверненні, через 3, 6 місяців та 1 рік.

При зверненні ДМН 1 було зафіксовано на 54 (15,0%) очах. НКГЗ у цих пацієнтів в середньому становила $0,4\pm0,0$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,48\pm0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $8,22\pm0,1$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $8,63\pm0,01\%$. ІМТ в середньому становив $30,12\pm0,5$ кг/м² [44].

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $297,82 \pm 0,5$ мкм, Min in fovea – $180,67 \pm 0,3$ мкм, Central sector – $220,17 \pm 0,4$ мкм, Volume – $8,54 \pm 0,01$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $123,07 \pm 0,2$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $110,57 \pm 0,6$ мкм, GCL – $88,0 \pm 0,1$ мкм, NFL – $35,37 \pm 0,1$ мкм [44].

При проведенні ОКТ-ангіографії superficial FAZ в середньому становила $0,52 \pm 0,006$ мм², deep FAZ – $0,56 \pm 0,004$ мм². Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в нижньому сегменті макулярної ділянки, наявні дрібні зони неперфузії, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $53,15 \pm 0,4\%$. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки дещо нерівномірний малюнок. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $53,13 \pm 0,5\%$ [44].

Через 3 місяці ДМН 1 було зафіксовано на 56 очах (15,56%) у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,38 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,48 \pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $8,59 \pm 0,05$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $8,67 \pm 0,01\%$. ІМТ в середньому становив $32,0 \pm 0,0$ кг/м² [44].

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $297,95 \pm 0,5$ мкм, Min in fovea – $180,77 \pm 0,3$ мкм, Central sector – $220,09 \pm 0,3$ мкм, Volume – $8,54 \pm 0,01$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $122,98 \pm 0,2$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $111,0 \pm 0,3$ мкм, GCL – $87,96 \pm 0,1$ мкм, NFL – $35,39 \pm 0,1$ мкм [44].

При проведенні ОКТ-ангіографії superficial FAZ в середньому становила $0,52 \pm 0,006$ мм², deep FAZ – $0,56 \pm 0,004$ мм². Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в нижньому сегменті макулярної ділянки, наявні дрібні зони неперфузії, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $52,16 \pm 0,4\%$. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки дещо нерівномірний малюнок. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $53,43 \pm 0,5\%$ [44].

Через 6 місяців ДМН 1 було зафіксовано на 56 очах (15,56%). Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,39 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,48 \pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $8,4 \pm 0,05$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $8,61 \pm 0,02\%$. ІМТ в середньому становив $31,91 \pm 0,04$ кг/м² [44].

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $297,16 \pm 0,8$ мкм, Min in fovea – $180,77 \pm 0,3$ мкм, Central sector – $220,09 \pm 0,3$ мкм, Volume – $8,54 \pm 0,01$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $122,98 \pm 0,2$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $111,0 \pm 0,3$ мкм, GCL – $87,91 \pm 0,1$ мкм, NFL – $35,39 \pm 0,1$ мкм [44].

При проведенні ОКТ-ангіографії superficial FAZ в середньому становила $0,52 \pm 0,006$ мм², deep FAZ – $0,56 \pm 0,004$ мм². Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в нижньому сегменті макулярної ділянки, мікроаневризми. Візуалізуються

з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $52,02 \pm 0,4\%$. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки дещо нерівномірний малюнок. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $53,32 \pm 0,5\%$ [44].

Через 1 рік ДМН 1 було зафіксовано на 59 очах (17,56%). НКГЗ в цих пацієнтів у середньому становила $0,37 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,46 \pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $8,01 \pm 0,06$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $8,4 \pm 0,03\%$. ІМТ в середньому становив $31,47 \pm 0,1$ кг/м².

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $295,39 \pm 0,9$ мкм, Min in fovea – $185,10 \pm 2,4$ мкм, Central sector – $218,08 \pm 0,8$ мкм, Volume – $8,47 \pm 0,04$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $117,31 \pm 0,7$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $109,31 \pm 1,6$ мкм, GCL – $88,76 \pm 0,1$ мкм, NFL – $33,41 \pm 0,3$ мкм.

При проведенні ОКТ-ангіографії superficial FAZ в середньому становила $0,53 \pm 0,006$ мм², deep FAZ – $0,57 \pm 0,004$ мм². Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в нижньому сегменті макулярної ділянки, наявні дрібні зони неперфузії, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $51,97 \pm 0,4\%$. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки дещо нерівномірний малюнок. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $53,32 \pm 0,5\%$.

У табл. 3.24 представлено динаміку гостроти зору при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Таблиця 3.24

**Динаміка гостроти зору при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
протягом 1 року спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	Н; р	МКГЗ	Н; р
При зверненні (n=54)	0,4 [0,4; 0,4]	15,98; 0,001	0,5 [0,4; 0,5]	4,79; 0,19
Через 3 місяці (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]		0,5 [0,45; 0,5]	
Через 6 місяців (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]		0,5 [0,5; 0,5]	
Через 1 рік (n=59)	0,4 [0,3; 0,4]		0,5 [0,4; 0,5]	

Примітка:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння);
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.24, при аналізі показників гостроти зору було виявлено достеменні відмінності некоригованої гостроти зору протягом 1 року спостережень. Через 1 рік спостерігалось зниження НКГЗ на 8% на очах з ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу ($p=0,001$). У той же час статистично значущих різниць МКГЗ не виявлено ($p=0,19$).

У табл. 3.25 представлено динаміку показників ОКТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Таблиця 3.25

**Динаміка показників ОКТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
протягом 1 року спостережень**

Показники ОКТ	Терміни спостереження, (кількість очей)			
	При зверненні (n=54)	Через 3 місяці (n=56)	Через 6 місяців (n=56)	Через 1 рік (n=59)
1	2	3	4	5
Area thickness, мкм	298,0 [296,0; 301,0]	298,0 [296,0; 301,0]	298,0 [296,0; 301,0]	297,0 [290,0; 301,0]
	H=4,74; p=0,19			

продовження табл. 3.25

1	2	3	4	5
Min in fovea, мкм	181,0 [178,0; 182,0]	181,5 [178,5; 183,0]	181,5 [178,5; 183,0]	182,0 [178,0; 183,0]
	H=1,9; p=0,59			
Central sector, мкм	221,0 [218,0; 221,0]	221,0 [218,0; 221,0]	221,0 [218,0; 221,0]	219,0 [214,0; 221,0]
	H=5,45; p=0,14			
Volume, мм ³	8,58 [8,47; 8,6]	8,58 [8,47; 8,6]	8,58 [8,47; 8,6]	8,58 [8,47; 8,6]
	H=0,1; p=0,99			
NFL+GCL+IPL average, мкм	123,0 [122,0; 124,0]	123,0 [122,0; 124,0]	123,0 [122,0; 124,0]	116,0 [112,0; 122,0]
	H=43,41; p<0,01			
NFL+GCL+IPL min, мкм	112,0 [110,0; 112,0]	112,0 [110,0; 112,0]	112,0 [110,0; 112,0]	112,0 [109,0; 113,0]
	H=0,28; p=0,96			
GCL, мкм	88,0 [88,0; 89,0]	88,0 [88,0; 88,5]	88,0 [88,0; 88,0]	89,0 [88,0; 89,0]
	H=34,01; p<0,01			
NFL, мкм	36,0 [35,0; 36,0]	36,0 [35,0; 36,0]	36,0 [35,0; 36,0]	34,0 [31,0; 36,0]
	H=28,07; p<0,01			

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. H – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння);
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05).

Як видно з табл. 3.25, аналіз показників ОКТ виявив достеменні відмінності середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару, середньої товщини шару гангліонарних клітин, середньої товщини шару нервових волокон. Через 1 рік NFL+GCL+IPL average знизився на 5% (H=43,41; p<0,01), GCL збільшився на 1% (H=34,01; p<0,01), NFL знизився на 6% (H=28,07; p<0,01).

У табл. 3.26 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини центральної зони сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Таблиця 3.26

Залежність гостроти зору від середньої товщини центральної зони сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

Area thickness, мкм	НКГЗ	Н-критерій; p	МКГЗ	Н-критерій, p
При зверненні (n=54)				
298,0 [296,0; 301,0]	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0	0,5 [0,4; 0,5]	41,08; <0,01
Через 3 місяці (n=56)				
298,0 [296,0; 301,0]	0,4 [0,4; 0,4]	38,03; <0,01	0,5 [0,45; 0,5]	43,57; <0,01
Через 6 місяців (n=56)				
298,0 [296,0; 301,0]	0,4 [0,4; 0,4]	46,84; <0,01	0,5 [0,5; 0,5]	39,09; <0,01
Через 1 рік (n=59)				
297,0 [290,0; 301,0]	0,4 [0,3; 0,4]	58,0; <0,01	0,5 [0,4; 0,5]	58,0; < 0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Area thickness;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.26, аналіз виявив статистично значущу залежність гостроти зору від середньої товщини центральної зони сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 1 протягом 1 року спостережень ($p < 0,01$).

У табл. 3.27 представлено залежність гостроти зору від мінімальної товщини сітківки у фовеа при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Таблиця 3.27

Залежність гостроти зору від мінімальної товщини сітківки у фовеа при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

Min in fovea, мкм	НКГЗ	Н-критерій; p	МКГЗ	Н-критерій, p
При зверненні (n=54)				
181,0 [178,0; 182,0]	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0	0,5 [0,4; 0,5]	48,13; <0,01
Через 3 місяці (n=56)				
181,5 [178,5; 183,0]	0,4 [0,4; 0,4]	42,56; <0,01	0,5 [0,45; 0,5]	50,42; <0,01
Через 6 місяців (n=56)				
181,5 [178,5; 183,0]	0,4 [0,4; 0,4]	55,0; <0,01	0,5 [0,5; 0,5]	44,06; <0,01
Через 1 рік (n=59)				
182,0 [178,0; 183,0]	0,4 [0,3; 0,4]	49,7; <0,01	0,5 [0,4; 0,5]	54,22; <0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Min in fovea;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.27, існує статистично значуща залежність гостроти зору від мінімальної товщини сітківки у фовеа при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($p < 0,01$).

У табл. 3.28 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі макули при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [44].

Таблиця 3.28

**Залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі
макули при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
протягом 1 року спостережень**

Central sector, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=54)				
221,0 [218,0; 221,0]	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0	0,5 [0,4; 0,5]	53,0; <0,01
Через 3 місяці (n=56)				
221,0 [218,0; 221,0]	0,4 [0,4; 0,4]	49,03; <0,01	0,5 [0,45; 0,5]	37,4; <0,01
Через 6 місяців (n=56)				
221,0 [218,0; 221,0]	0,4 [0,4; 0,4]	38,16; <0,01	0,5 [0,5; 0,5]	44,27; <0,01
Через 1 рік (n=59)				
219,0 [214,0; 221,0]	0,4 [0,3; 0,4]	53,33; < 0,01	0,5 [0,4; 0,5]	51,27; < 0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Central sector, мкм;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.28, виявлено статистично значущий зв'язок гостроти зору із середньою товщиною сітківки у центрі макули при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($p < 0,01$) [44].

У табл. 3.29 представлено залежність гостроти зору від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [44].

Таблиця 3.29

**Залежність гостроти зору від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6
при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
протягом 1 року спостережень**

Volume, мм ³	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=54)				
8,58 [8,47; 8,6]	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0	0,5 [0,4; 0,5]	0; 1,0
Через 3 місяці (n=56)				
8,58 [8,47; 8,6]	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0	0,5 [0,45; 0,5]	0; 1,0
Через 6 місяців (n=56)				
8,58 [8,47; 8,6]	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0	0,5 [0,5; 0,5]	0; 1,0
Через 1 рік (n=59)				
8,58 [8,47; 8,6]	0,4 [0,3; 0,4]	0; 1,0	0,5 [0,4; 0,5]	0; 1,0

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Volume, мм³;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.29, не виявлено статистично значущих коливань гостроти зору залежно від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($p=1,0$) [44].

У табл. 3.30 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [44].

Таблиця 3.30

Залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

NFL+GCL+IPL average, мкм	НКГЗ	Н-критерій; p	МКГЗ	Н-критерій, p
При зверненні (n=54)				
123,0 [122,0; 124,0]	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0	0,5 [0,4; 0,5]	7,78; 0,1
Через 3 місяці (n=56)				
123,0 [122,0; 124,0]	0,4 [0,4; 0,4]	45,04; <0,01	0,5 [0,45; 0,5]	41,9; <0,01
Через 6 місяців (n=56)				
123,0 [122,0; 124,0]	0,4 [0,4; 0,4]	41,03; <0,01	0,5 [0,5; 0,5]	42,75; <0,01
Через 1 рік (n=59)				
116,0 [112,0; 122,0]	0,4 [0,3; 0,4]	53,39; <0,01	0,5 [0,4; 0,5]	54,26; <0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник NFL+GCL+IPL average;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.30, зафіксовано статистично значущу залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу через 3, 6 місяців та 1 рік спостережень ($p < 0,01$) [44].

У табл. 3.31 представлено залежність гостроти зору від мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [44].

Таблиця 3.31

Залежність гостроти зору від мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

NFL+GCL+IPL min, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=54)				
112,0 [110,0; 112,0]	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0	0,5 [0,4; 0,5]	2,27; 0,8
Через 3 місяці (n=56)				
112,0 [110,0; 112,0]	0,4 [0,4; 0,4]	55,0; <0,01	0,5 [0,45; 0,5]	40,97; <0,01
Через 6 місяців (n=56)				
112,0 [110,0; 112,0]	0,4 [0,4; 0,4]	43,03; <0,01	0,5 [0,5; 0,5]	49,38; <0,01
Через 1 рік (n=59)				
112,0 [109,0; 113,0]	0,4 [0,3; 0,4]	51,09; <0,01	0,5 [0,4; 0,5]	43,55; <0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник NFL+GCL+IPL min;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.31, існує статистично значуща залежність гостроти зору від мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при термінах спостереження 3, 6 місяців та 1 рік ($p < 0,01$) [44].

У табл. 3.32 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [44].

Таблиця 3.32

Залежність гостроти зору від середньої товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

GCL, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=54)				
88,0 [88,0; 89,0]	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0	0,5 [0,4; 0,5]	0,09; 0,95
Через 3 місяці (n=56)				
88,0 [88,0; 88,5]	0,4 [0,4; 0,4]	40,33; <0,01	0,5 [0,45; 0,5]	55,0; <0,01
Через 6 місяців (n=56)				
88,0 [88,0; 88,0]	0,4 [0,4; 0,4]	26,0; <0,01	0,5 [0,5; 0,5]	49,62; <0,01
Через 1 рік (n=59)				
89,0 [88,0; 89,0]	0,4 [0,3; 0,4]	40,45; <0,01	0,5 [0,4; 0,5]	31,32; <0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник GCL;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.32, встановлено статистично значущі коливання гостроти зору залежно від середньої товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при термінах спостереження 3, 6 місяців та 1 рік ($p < 0,01$) [44].

У табл. 3.33 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [44].

Таблиця 3.33

Залежність гостроти зору від середньої товщини нервових волокон при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

NFL, мкм	НКГЗ	Н-критерій; p	МКГЗ	Н-критерій, p
При зверненні (n=54)				
36,0 [35,0; 36,0]	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0	0,5 [0,4; 0,5]	0,16; 0,9
Через 3 місяці (n=56)				
36,0 [35,0; 36,0]	0,4 [0,4; 0,4]	9,37; <0,01	0,5 [0,45; 0,5]	12,78; <0,01
Через 6 місяців (n=56)				
36,0 [35,0; 36,0]	0,4 [0,4; 0,4]	5,48; 0,06	0,5 [0,5; 0,5]	10,45; <0,01
Через 1 рік (n=59)				
34,0 [31,0; 36,0]	0,4 [0,3; 0,4]	33,56; <0,01	0,5 [0,4; 0,5]	52,39; <0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник NFL;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.33, встановлено статистично значущі коливання гостроти зору залежно від середньої товщини шару нервових волокон при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при термінах спостереження 3, 6 місяців та 1 рік ($p < 0,01$) [44].

У табл. 3.34 представлено залежність некоригованої гостроти зору від показників ангіо-ОКТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.34, встановлено статистично значущий зв'язок НКГЗ із середньою площею поверхні поверхневої та глибокої фовеальної аваскулярної зони та щільністю судинного малюнка поверхневого та глибокого сплетіння при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу ($p < 0,01$) при всіх термінах спостереження [44].

Таблиця 3.34

Залежність НКГЗ від показників ангіо-ОКТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	superficial FAZ, мм ²	deep FAZ, мм ²	Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння	Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння
	1	2	3	4	5
При зверненні (n=54)	0,4 [0,4; 0,4]	0,52 [0,49; 0,57]	0,56 [0,55; 0,58]	54,0 [53,0; 55,0]	55,0 [51,0; 56,0]
	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,01$;				
Через 3 місяці (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]	0,52 [0,49; 0,57]	0,56 [0,55; 0,58]	53,5 [49,0; 55,0]	55,0 [53,5; 56,0]
	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,01$;				
Через 6 місяців (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]	0,52 [0,49; 0,57]	0,56 [0,55; 0,58]	53,5 [49,0; 55,0]	55,0 [54,0; 56,0]
	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,01$;				
Через 1 рік (n=59)	0,4 [0,3; 0,4]	0,52 [0,51; 0,57]	0,56 [0,56; 0,58]	53,0 [49,0; 55,0]	55,0 [54,0; 56,0]
	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,01$;				

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

У табл. 3.35 представлено залежність максимально коригованої гостроти зору від показників ангіо-ОКТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [44].

Як видно з табл. 3.35, встановлено статистично значущу залежність МКГЗ від середньої площі поверхні поверхневої та глибокої фовеальної аваскулярної зони та щільності судинного малюнка поверхневого та глибокого сплетіння при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу ($p < 0,01$) при всіх термінах спостереження [44].

Таблиця 3.35

Залежність МКГЗ від показників ангіо-ОКТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

Терміни спостереження (кількість очей)	МКГЗ	superficial FAZ, мм ²	deep FAZ, мм ²	Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння	Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння
	1	2	3	4	5
При зверненні (n=54)	0,5 [0,4; 0,5]	0,52 [0,49; 0,57]	0,56 [0,55; 0,58]	54,0 [53,0; 55,0]	55,0 [51,0; 56,0]
	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,01$;				
Через 3 місяці (n=56)	0,5 [0,45; 0,5]	0,52 [0,49; 0,57]	0,56 [0,55; 0,58]	53,5 [49,0; 55,0]	55,0 [53,5; 56,0]
	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,01$;				
Через 6 місяців (n=56)	0,5 [0,5; 0,5]	0,52 [0,49; 0,57]	0,56 [0,55; 0,58]	53,5 [49,0; 55,0]	55,0 [54,0; 56,0]
	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,01$;				
Через 1 рік (n=59)	0,5 [0,4; 0,5]	0,52 [0,51; 0,57]	0,56 [0,56; 0,58]	53,0 [49,0; 55,0]	55,0 [54,0; 56,0]
	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,01$;				

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

У табл. 3.36 представлено залежність некоригованої гостроти зору від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.36, встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ та рівнями глюкози ($p < 0,01$) через 3 та 6 місяців спостережень при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. Також через 1 рік зафіксовано достеменний зв'язок НКГЗ із ІМТ ($p < 0,01$) [44].

Таблиця 3.36

**Залежність НКГЗ від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ
при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
протягом 1 року спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	рівень глюкози, (ммоль/л)	глікований Нв, (%)	ІМТ, (кг/м ²)
	1	2	3	4
При зверненні (n=54)	0,4 [0,4; 0,4]	8,4 [7,2; 9,0]	8,7 [8,6; 8,7]	30,5 [28,0; 32,4]
	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=1,0;$			
Через 3 місяці (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]	8,45 [8,4; 9,0]	8,7 [8,6; 8,7]	32,0 [32,0; 32,0]
	$p_{1-2}=0,02; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=1,0;$			
Через 6 місяців (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]	8,4 [8,0; 8,55]	8,7 [8,6; 8,7]	32,0 [32,0; 32,0]
	$p_{1-2} < 0,01; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=0,36;$			
Через 1 рік (n=59)	0,4 [0,3; 0,4]	8,0 [8,0; 8,4]	8,6 [8,2; 8,6]	32,0 [31,0; 32,0]
	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=1,0; p_{1-4} < 0,01;$			

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

У табл. 3.37 представлено залежність максимально коригованої гостроти зору від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [44].

Як видно з табл. 3.37, встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ та рівнями глюкози ($p < 0,01$) через 3 та 6 місяців спостережень при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. Також через 1 рік зафіксовано достеменний зв'язок НКГЗ із ІМТ ($p < 0,01$) [44].

Таблиця 3.37

**Залежність МКГЗ від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ
при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
протягом 1 року спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	МКГЗ	рівень глюкози, (ммоль/л)	глікований Нв, (%)	ІМТ, (кг/м ²)
	1	2	3	4
При зверненні (n=54)	0,5 [0,4; 0,5]	8,4 [7,2; 9,0]	8,7 [8,6; 8,7]	30,5 [28,0; 32,4]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 3 місяці (n=56)	0,5 [0,45; 0,5]	8,45 [8,4; 9,0]	8,7 [8,6; 8,7]	32,0 [32,0; 32,0]
	p ₁₋₂ <0,01; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 6 місяців (n=56)	0,5 [0,5; 0,5]	8,4 [8,0; 8,55]	8,7 [8,6; 8,7]	32,0 [32,0; 32,0]
	p ₁₋₂ <0,01; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =0,23;			
Через 1 рік (n=59)	0,5 [0,4; 0,5]	8,0 [8,0; 8,4]	8,6 [8,2; 8,6]	32,0 [31,0; 32,0]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ <0,01;			

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

Клінічний приклад.

Пацієнт В., 53 роки, (амбулаторна карта 11365) звернувся на консультацію в амбулаторно-поліклінічне відділення Центр лазерних методів лікування ока «Центр мікрохірургії ока МОЗ України» на офтальмологічне обстеження. Хворіє на цукровий діабет 2 типу близько 9 років, стан субкомпенсації. Індекс маси тіла дещо вищий від норми (ІМТ = 30 кг/м²). Рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1C=7,0 %. Дієтотерапії притримується погано, приймає пероральні цукрознижувальні препарати (Метафол 2000 мг). На підставі офтальмологічного обстеження (гострота зору обох очей Visus OD= 0.85/1.0 sph -0.5d, Visus OS=0.2/0.4 sph +1,0d, внутрішньоочний тиск OD=15 мм. рт. ст., OS=18 мм. рт. ст.,

офтальмоскопічно на правому оці: ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 2:3, хід судин не змінений, незначне звуження артерій, вени повнокровні, з темпоральної та назальної сторони макулярної ділянки визначаються зони поодиноких мікроаневризм, локальне потовщення заднього полюса ока, без залучення центру, макулярна область – фовеолярний рефлекс дещо сплюснений. Офтальмоскопічно на лівому оці ознаки епіретинальної фіброплазії, тому в дослідженні ліве око ми не брали до уваги.

Діагноз: Міопія слабого ступеня правого ока. Пресбіопія. Діабетична ретинопатія, непроліферативна стадія, слабого ступеня тяжкості, ДМН 1 стадія правого ока.

За даними оптично когерентної томографії (прилад Revo NX, Optopol technology, програма Retina, рис. 3.7, рис. 3.8).

Опис ОКТ правого ока: фовеальна ямка дещо сплюснена. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness 301 мкм. Товщина сітківки у фовеа в межах норми 177 мкм, товщина сітківки в секторах 7, 8, 9 решітки ETDRS збільшена (маркування жовтим та рожевим), у секторах 1-5 товщина макули в межах норми (маркування зеленим). Структура і рефлексивність шарів сітківки макули: від гангліонарного шару до внутрішнього ядерного шару парафовеально нерівномірні поодинокі гіперрефлексивні включення, які відповідають зонам інтраретинальних крововиливів та твердих ексудатів судинних аномалій. Пігментний епітелій сітківки з рівним контуром, дещо неоднорідної рефлексивності. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFC збільшена нерівномірно.

Початок рис. 3.7

Показники ОКТ	OD
Area thickness (мкм)	301
Min in fovea (мкм)	177
Central sector (мкм)	221
Volume (мм ³)	8,51
NFC+GCL+IPL average (мкм)	122
NFC+GCL+IPL min (мкм)	99
GCL (мкм)	34
NFC (мкм)	88

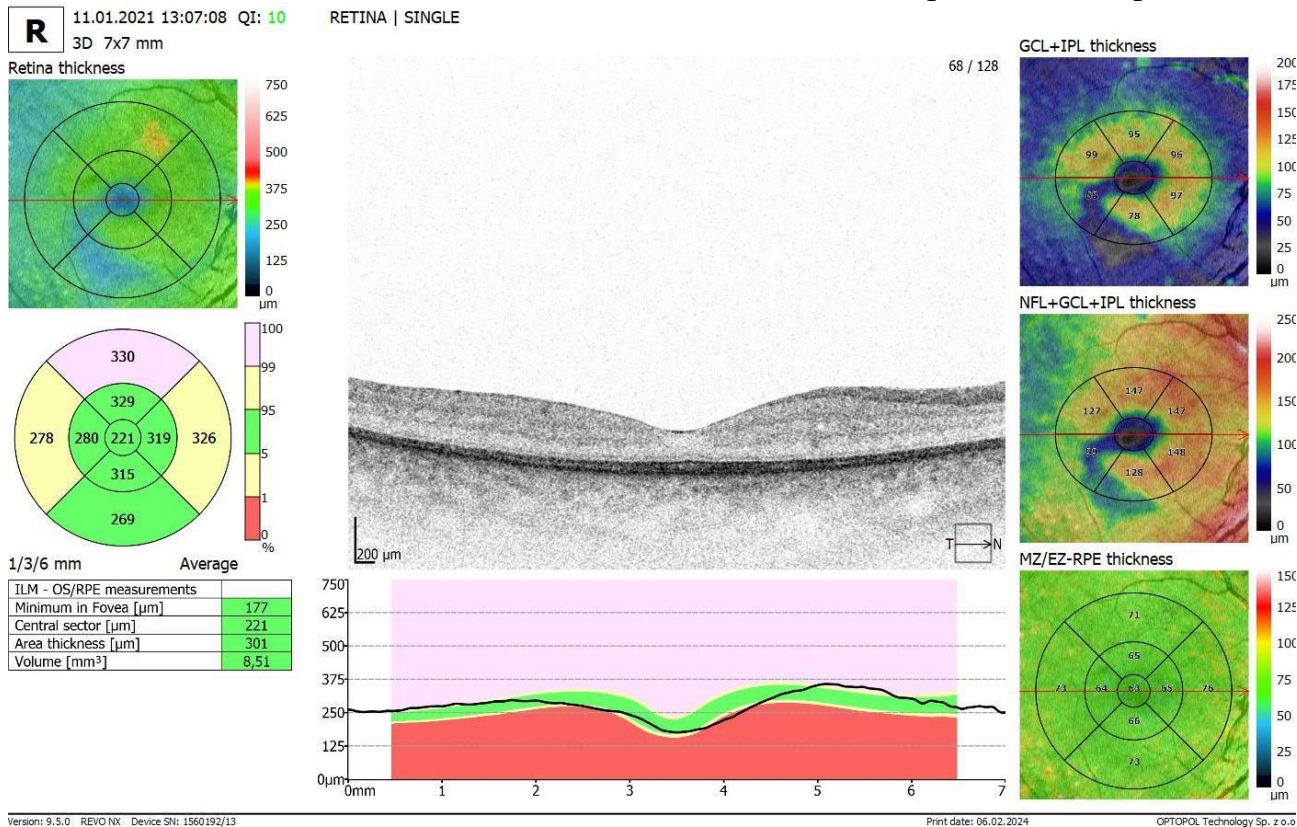


Рис. 3.7. Дані оптично когерентної томографії правого ока пацієнта В.

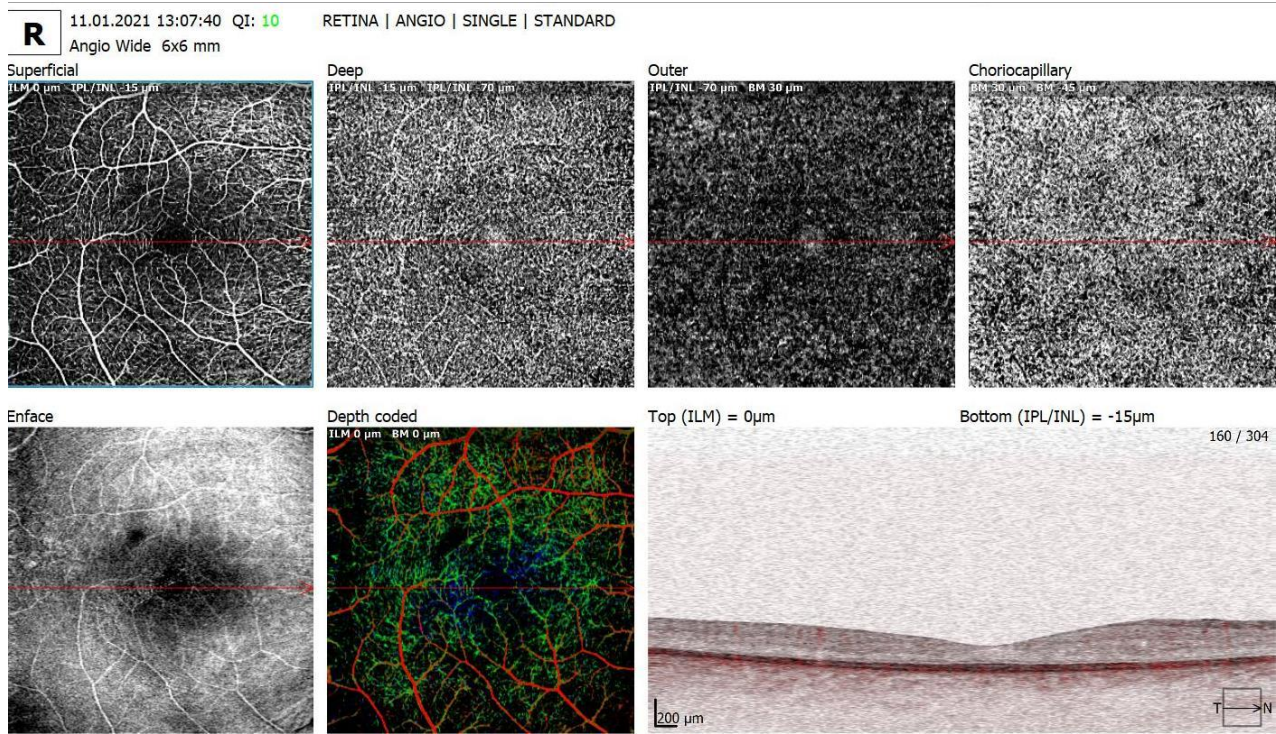


Рис. 3.8. Дані ОКТ ангіографії правого ока пацієнта В.

Опис ОКТ ангіографії: безсудинна зона центральної ямки на межі

норми. Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в нижньому сегменті макулярної ділянки, наявні дрібні зони неперфузії, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки дещо нерівномірний малюнок.

Резюме

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

статистично значущий зв'язок між гостротою зору та рівнями глюкози ($p<0,01$) через 3 та 6 місяців спостережень і ІМТ через 1 рік ($p<0,01$).

3.5. Особливості клінічного перебігу, стану сітківки та мікроциркуляторного русла за даними ОКТ та ангіо-ОКТ у пацієнтів з помірним діабетичним макулярним набряком (стадії 2) при ЦД 2 типу

У цьому підрозділі наведено результати дослідження клінічного перебігу, стану сітківки та мікроциркуляторного русла за даними ОКТ та ангіо-ОКТ у пацієнтів з помірним діабетичним макулярним набряком (стадії 2), хворих на НПДР та ЦД 2 типу. У цих пацієнтів досліджували некориговану гостроту зору, максимально кориговану гостроту зору, показники ОКТ та ангіо-ОКТ при зверненні, через 3, 6 місяців та 1 рік.

При зверненні ДМН 2 було зафіксовано на 56 очах (15,56%). Некоригована гострота зору в цих пацієнтів у середньому становила $0,31\pm0,004$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,4\pm0,0$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $10,23\pm0,3$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $8,86\pm0,02\%$. ІМТ в середньому становив $30,15\pm0,5$ кг/м² [44].

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $321,80\pm1,4$ мкм, Min in fovea – $213,41\pm2,3$ мкм, Central sector – $245,57\pm2,5$ мкм, Volume – $9,23\pm0,03$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $127,73\pm0,1$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $117,8\pm0,1$ мкм, GCL – $91,54\pm0,2$ мкм, NFL – $38,84\pm0,1$ мкм [30].

При проведенні ОКТ-ангіографії ангіографії superficial FAZ в середньому становила $0,51\pm0,01$ мм², deep FAZ – $0,59\pm0,01$ мм². Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в назальному сегменті макулярної ділянки, наявні обширні зони капілярної неперфузії в назальних сегментах, оклюзія дрібних

гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки нерівномірний малюнок. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $47,75 \pm 0,4\%$. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $48,52 \pm 0,3\%$ [44].

Через 3 місяці ДМН 2 було зафіксовано на 56 очах (15,56%) у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,28 \pm 0,005$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,4 \pm 0,0$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $9,92 \pm 0,07$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $8,93 \pm 0,02\%$. ІМТ в середньому становив $32,77 \pm 0,06$ кг/м² [30].

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $321,45 \pm 1,34$ мкм, Min in fovea – $213,41 \pm 2,32$ мкм, Central sector – $246,0 \pm 2,4$ мкм, Volume – $9,23 \pm 0,03$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $127,52 \pm 0,1$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $117,59 \pm 0,2$ мкм, GCL – $91,21 \pm 0,2$ мкм, NFL – $38,84 \pm 0,1$ мкм [30].

При проведенні ОКТ-ангіографії superficial FAZ в середньому становила $0,53 \pm 0,01$ мм², deep FAZ – $0,61 \pm 0,01$ мм². Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в назальному сегменті макулярної ділянки, наявні обширні зони капілярної неперфузії в назальних сегментах, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони

центральної ямки нерівномірний малюнок. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $47,7 \pm 0,4\%$. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $48,46 \pm 0,4\%$ [30].

Через 6 місяців ДМН 2 було зафіксовано на 58 очах (16,11%). Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,29 \pm 0,004$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,4 \pm 0,0$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $9,67 \pm 0,07$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $8,85 \pm 0,01\%$. ІМТ в середньому становив $32,64 \pm 0,06$ кг/м².

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $323,60 \pm 1,5$ мкм, Min in fovea – $213,97 \pm 2,4$ мкм, Central sector – $246,86 \pm 2,4$ мкм, Volume – $9,22 \pm 0,03$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $127,52 \pm 0,1$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $117,59 \pm 0,1$ мкм, GCL – $91,1 \pm 0,2$ мкм, NFL – $38,83 \pm 0,1$ мкм.

При проведенні ОКТ-ангіографії superficial FAZ в середньому становила $0,54 \pm 0,01$ мм², deep FAZ – $0,62 \pm 0,01$ мм². Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в назальному сегменті макулярної ділянки, наявні обширні зони капілярної неперфузії в назальних сегментах, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки нерівномірний малюнок. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $47,4 \pm 0,5\%$. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $48,12 \pm 0,4\%$.

Через 1 рік ДМН 2 було зафіксовано на 58 очах (17,26%). Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,27 \pm 0,006$.

Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,4 \pm 0,0$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $9,27 \pm 0,05$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $8,79 \pm 0,01\%$. ІМТ в середньому становив $32,41 \pm 0,05$ кг/м².

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $320,59 \pm 1,2$ мкм, Min in fovea – $199,29 \pm 2,9$ мкм, Central sector – $246,21 \pm 2,2$ мкм, Volume – $9,2 \pm 0,04$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $125,02 \pm 0,3$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $114,67 \pm 0,4$ мкм, GCL – $91,98 \pm 0,3$ мкм, NFL – $38,21 \pm 0,3$ мкм.

При проведенні ОКТ-ангіографії superficial FAZ в середньому становила $0,53 \pm 0,01$ мм², deep FAZ – $0,62 \pm 0,01$ мм². Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в назальному сегменті макулярної ділянки, наявні обширні зони капілярної неперфузії в назальних сегментах, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки нерівномірний малюнок. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $47,21 \pm 0,4\%$. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $47,83 \pm 0,4\%$.

У табл. 3.38 представлено динаміку гостроти зору при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [30].

Як видно з табл. 3.38, НКГЗ достеменно зменшилася на 13% через 1 рік спостережень на очах з ДМН 2 ($p < 0,01$). При дослідженні МКГЗ не було виявлено значущих різниць при оцінці максимально коригованої гостроти зору на очах з ДМН 2 при різних термінах спостереження протягом 1 року ($p = 1,0$) [30].

Таблиця 3.38

**Динаміка гостроти зору при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
протягом 1 року спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	Н; р	МКГЗ	Н; р
При зверненні (n=56)	0,3 [0,3; 0,3]		0,4 [0,4; 0,4]	
Через 3 місяці (n=56)	0,3 [0,3; 0,3]	29,04; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 6 місяців (n=58)	0,3 [0,3; 0,3]		0,4 [0,4; 0,4]	
Через 1 рік (n=58)	0,3 [0,2; 0,3]		0,4 [0,4; 0,4]	

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння);
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.39 представлено динаміку показників ОКТ при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.39, упродовж року було виявлено достеменні коливання середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару та мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару на очах з ДМН 2. Через 1 рік показник NFL+GCL+IPL average знизився на 2%, NFL+GCL+IPL min на 3% ($p < 0,01$) [30].

Таблиця 3.39

**Динаміка показників ОКТ при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
протягом 1 року спостережень**

Показники ОКТ	Терміни спостереження, (кількість очей)			
	При зверненні (n=56)	Через 3 місяці (n=56)	Через 6 місяців (n=58)	Через 1 рік (n=58)
1	2	3	4	5
Area thickness, мкм	319,0 [315,0; 330,0]	319,0 [315,0; 330,0]	320,0 [315,0; 335,0]	319,0 [315,0; 328,0]
	H=1,63; p=0,65;			

1	2	3	4	5
Min in fovea, мкм	205,0 [200,5; 214,0]	205,0 [200,5; 214,0]	205,0 [202,0; 214,0]	199,0 [182,0; 214,0]
	H=26,46; p<0,01;			
Central sector, мкм	242,0 [228,0; 264,0]	242,0 [228,0; 264,0]	246,0 [228,0; 264,0]	248,0 [231,0; 256,0]
	H=0,14; p=0,99;			
Volume, мм ³	9,15 [9,08; 9,26]	9,15 [9,08; 9,26]	9,15 [9,08; 9,26]	9,18 [9,05; 9,4]
	H=0,05; p=1,0;			
NFL+GCL+IPL average, мкм	128,0 [127,0; 128,0]	128,0 [127,0; 128,0]	128,0 [127,0; 128,0]	125,0 [122,0; 128,0]
	H=44,92; p<0,01;			
NFL+GCL+IPL min, мкм	117,5 [117,0; 118,0]	117,0 [117,0; 118,0]	117,0 [117,0; 118,0]	114,0 [112,0; 117,0]
	H=41,75; p<0,01;			
GCL, мкм	91,0 [90,0; 92,0]	91,0 [90,0; 92,0]	91,0 [90,0; 92,0]	91,0 [90,0; 93,0]
	H=5,9; p=0,12;			
NFL, мкм	39,0 [38,0; 39,0]	39,0 [38,0; 39,0]	39,0 [38,0; 39,0]	39,0 [36,0; 40,0]
	H=0,77; p=0,86;			

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. H – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння);
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05).

У табл. 3.40 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини центральної зони сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [30].

Як видно з табл. 3.40, НКГЗ статистично значуще залежить від середньої товщини центральної зони сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу через 3 та 6 місяців спостережень (p<0,01). Достеменного зв'язку МКГЗ із середньою товщиною центральної зони сітківки в квадранті 6*6 упродовж року не було встановлено (p=1,0) [30].

Таблиця 3.40

**Залежність гостроти зору від середньої товщини центральної зони
сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
протягом 1 року спостережень**

Area thickness, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=56)				
319,0 [315,0; 330,0]	0,3 [0,3; 0,3]	3,76; 0,88	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 3 місяці (n=56)				
319,0 [315,0; 330,0]	0,3 [0,3; 0,3]	49,81; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 6 місяців (n=58)				
320,0 [315,0; 335,0]	0,3 [0,3; 0,3]	50,05; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 1 рік (n=58)				
319,0 [315,0; 328,0]	0,3 [0,2; 0,3]	22,56; 0,31	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Area thickness;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.41 представлено залежність гостроти зору від мінімальної товщини сітківки у фовеа при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.41, НКГЗ статистично значуще залежить від мінімальної товщини сітківки у фовеа при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу через 3, 6 місяців та 1 рік спостережень ($p < 0,01$). Достеменного зв'язку МКГЗ із мінімальною товщиною сітківки у фовеа упродовж року не було встановлено ($p = 1,0$) [30].

Таблиця 3.41

Залежність гостроти зору від мінімальної товщини сітківки у фовеа при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

Min in fovea, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=56)				
205,0 [200,5; 214,0]	0,3 [0,3; 0,3]	0,81; 0,99	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 3 місяці (n=56)				
205,0 [200,5; 214,0]	0,3 [0,3; 0,3]	55,0; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 6 місяців (n=58)				
205,0 [202,0; 214,0]	0,3 [0,3; 0,3]	39,64; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 1 рік (n=58)				
199,0 [182,0; 214,0]	0,3 [0,2; 0,3]	25, 83; 0,02	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Min in fovea;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.42 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі макули при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.42, НКГЗ статистично значуще залежить від середньої товщини сітківки у центрі макули при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу через 3 та 6 місяців спостережень ($p < 0,01$). Достеменного зв'язку МКГЗ із середньою товщиною сітківки у центрі макули упродовж року не було встановлено ($p = 1,0$) [30].

Таблиця 3.42

**Залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі
макули при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року
спостережень**

Central sector, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=56)				
242,0 [228,0; 264,0]	0,3 [0,3; 0,3]	7,5; 0,82	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 3 місяці (n=56)				
242,0 [228,0; 264,0]	0,3 [0,3; 0,3]	46,7; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 6 місяців (n=58)				
246,0 [228,0; 264,0]	0,3 [0,3; 0,3]	57,0; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 1 рік (n=58)				
248,0 [231,0; 256,0]	0,3 [0,2; 0,3]	17,3; 0,84	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Central sector, мкм;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.43 представлено залежність гостроти зору від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.43, не виявлено статистично значущих коливань гостроти зору залежно від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($p=1,0$) [30].

Таблиця 3.43

**Залежність гостроти зору від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6
при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року
спостережень**

Volume, мм ³	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=56)				
9,15 [9,08; 9,26]	0,3 [0,3; 0,3]	0; 1,0	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0
Через 3 місяці (n=56)				
9,15 [9,08; 9,26]	0,3 [0,3; 0,3]	0; 1,0	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0
Через 6 місяців (n=58)				
9,15 [9,08; 9,26]	0,3 [0,3; 0,3]	0; 1,0	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0
Через 1 рік (n=58)				
9,18 [9,05; 9,4]	0,3 [0,2; 0,3]	0; 1,0	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Volume, мм³;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.44 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [30].

Як видно з табл. 3.44, НКГЗ статистично значуще залежить від середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу через 3, 6 місяців та 1 рік спостережень ($p < 0,01$). Достеменного зв'язку МКГЗ із

середньою товщиною шару нервових волокон, шаром гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару упродовж року не було встановлено ($p=1,0$) [30].

Таблиця 3.44

Залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

NFL+GCL+IPL average, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=56)				
128,0 [127,0; 128,0]	0,3 [0,3; 0,3]	0,21; 0,98	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 3 місяці (n=56)				
128,0 [127,0; 128,0]	0,3 [0,3; 0,3]	38,41; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 6 місяців (n=58)				
128,0 [127,0; 128,0]	0,3 [0,3; 0,3]	48,9; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 1 рік (n=58)				
125,0 [122,0; 128,0]	0,3 [0,2; 0,3]	34,27; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник NFL+GCL+IPL average;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$).

У табл. 3.45 представлено залежність гостроти зору від мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.45, існує статистично значуща залежність НКГЗ від мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу через 3, 6 місяців та 1 рік спостережень ($p<0,01$). Достеменного зв'язку МКГЗ

із мінімальною товщиною шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару упродовж року не було встановлено ($p=1,0$) [30].

Таблиця 3.45

Залежність гостроти зору від мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

NFL+GCL+IPL min, мкм	НКГЗ	Н-критерій; p	МКГЗ	Н-критерій, p
При зверненні (n=56)				
117,5 [117,0; 118,0]	0,3 [0,3; 0,3]	1,19; 0,76	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 3 місяці (n=56)				
117,0 [117,0; 118,0]	0,3 [0,3; 0,3]	44,02; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 6 місяців (n=58)				
117,0 [117,0; 118,0]	0,3 [0,3; 0,3]	45,89; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 1 рік (n=58)				
114,0 [112,0; 117,0]	0,3 [0,2; 0,3]	34,81; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник NFL+GCL+IPL min;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$).

У табл. 3.46 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.46, встановлено статистично значущий зв'язок НКГЗ із середньою товщиною шару гангліонарних клітин при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при термінах спостереження 3 та 6 місяців ($p<0,01$).

Достепенного зв'язку МКГЗ із середньою товщиною шару гангліонарних клітин упродовж року не було встановлено ($p=1,0$) [30].

Таблиця 3.46

Залежність гостроти зору від середньої товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

GCL, мкм	НКГЗ	Н-критерій; p	МКГЗ	Н-критерій, p
При зверненні (n=56)				
91,0 [90,0; 92,0]	0,3 [0,3; 0,3]	1,32; 0,86	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 3 місяці (n=56)				
91,0 [90,0; 92,0]	0,3 [0,3; 0,3]	44,82; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 6 місяців (n=58)				
91,0 [90,0; 92,0]	0,3 [0,3; 0,3]	49,29; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 1 рік (n=58)				
91,0 [90,0; 93,0]	0,3 [0,2; 0,3]	5,63; 0,23	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник GCL;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$).

У табл. 3.47 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.47, встановлено статистично значущі коливання НКГЗ залежно від середньої товщини шару нервових волокон при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при термінах спостереження 3, 6 місяців та 1 рік спостережень ($p<0,05$). Достепенного зв'язку МКГЗ із середньою товщиною шару нервових волокон упродовж року не було встановлено ($p=1,0$) [30].

Таблиця 3.47

Залежність гостроти зору від середньої товщини нервових волокон при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

NFL, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=56)				
39,0 [38,0; 39,0]	0,3 [0,3; 0,3]	4,77; 0,09	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 3 місяці (n=56)				
39,0 [38,0; 39,0]	0,3 [0,3; 0,3]	49,30; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 6 місяців (n=58)				
39,0 [38,0; 39,0]	0,3 [0,3; 0,3]	30,0; <0,01	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0
Через 1 рік (n=58)				
39,0 [36,0; 40,0]	0,3 [0,2; 0,3]	14,61; 0,02	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник NFL;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.48 представлено залежність некоригованої гостроти зору від показників ангіо-ОКТ при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.48, встановлено статистично значущу залежність НКГЗ від середньої площі поверхні поверхневої та глибокої фовеальної аваскулярної зони ($p < 0,05$), а також від щільності судинного малюнка поверхневого та глибокого сплетіння при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$) [30].

Таблиця 3.48

**Залежність НКГЗ від показників ангіо-ОКТ при ДМН 2 у пацієнтів з
НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	superficial FAZ, мм ²	deep FAZ, мм ²	Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння	Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння
	1	2	3	4	5
При зверненні (n=56)	0,3 [0,3; 0,3]	0,49 [0,42; 0,6]	0,6 [0,55; 0,65]	47,0 [45,0; 51,0]	48,0 [46,0; 51,0]
	$p_{1-2}=0,04; p_{1-3}=0,04; p_{1-4}=0,02; p_{1-5}=0,01;$				
Через 3 місяці (n=56)	0,3 [0,3; 0,3]	0,6 [0,43; 0,62]	0,6 [0,6; 0,65]	47,0 [45,0; 51,0]	48,0 [46,0; 51,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}<0,01; p_{1-4}<0,01; p_{1-5}<0,01;$				
Через 6 місяців (n=58)	0,3 [0,3; 0,3]	0,6 [0,43; 0,63]	0,6 [0,6; 0,66]	47,0 [45,0; 51,0]	48,0 [46,0; 51,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}<0,01; p_{1-4}<0,01; p_{1-5}<0,01;$				
Через 1 рік (n=58)	0,3 [0,2; 0,3]	0,6 [0,42; 0,63]	0,6 [0,6; 0,65]	47,0 [45,0; 49,0]	48,0 [46,0; 48,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}<0,01; p_{1-4}<0,01; p_{1-5}<0,01;$				

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

У табл. 3.49 представлено залежність максимально коригованої гостроти зору від показників ангіо-ОКТ при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.49, не було встановлено достеменної залежності МКГЗ від середньої площі поверхні поверхневої та глибокої фовеальної аваскулярної зони та щільності судинного малюнка поверхневого та глибокого сплетіння при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження ($p=1,0$) [30].

Таблиця 3.49

**Залежність МКГЗ від показників ангіо-ОКТ при ДМН 2 у пацієнтів з
НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	МКГЗ	superficial FAZ, мм ²	deep FAZ, мм ²	Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння	Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння
	1	2	3	4	5
При зверненні (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]	0,49 [0,42; 0,6]	0,6 [0,55; 0,65]	47,0 [45,0; 51,0]	48,0 [46,0; 51,0]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0; p ₁₋₅ =1,0;				
Через 3 місяці (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]	0,6 [0,43; 0,62]	0,6 [0,6; 0,65]	47,0 [45,0; 51,0]	48,0 [46,0; 51,0]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0; p ₁₋₅ =1,0;				
Через 6 місяців (n=58)	0,4 [0,4; 0,4]	0,6 [0,43; 0,63]	0,6 [0,6; 0,66]	47,0 [45,0; 51,0]	48,0 [46,0; 51,0]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0; p ₁₋₅ =1,0;				
Через 1 рік (n=58)	0,4 [0,4; 0,4]	0,6 [0,42; 0,63]	0,6 [0,6; 0,65]	47,0 [45,0; 49,0]	48,0 [46,0; 48,0]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0; p ₁₋₅ =1,0;				

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

У табл. 3.50 представлено залежність некоригованої гостроти зору від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.50, встановлено статистично значущий зв'язок НКГЗ із показником ІМТ через 1 рік спостережень при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу [30].

Таблиця 3.50

**Залежність НКГЗ від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ
при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року
спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	Рівень глюкози, (ммоль/л)	глікований Нв, (%)	ІМТ, (кг/м ²)
	1	2	3	4
При зверненні (n=56)	0,3 [0,3; 0,3]	10,45 [10,0; 12,35]	8,9 [8,8; 8,9]	30,5 [28,0; 32,4]
	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=1,0;$			
Через 3 місяці (n=56)	0,3 [0,3; 0,3]	10,1 [9,4; 10,2]	8,9 [8,8; 8,95]	33,0 [32,4; 33,0]
	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=0,63;$			
Через 6 місяців (n=58)	0,3 [0,3; 0,3]	10,0 [9,1; 10,2]	8,9 [8,8; 8,9]	32,4 [32,4; 33,0]
	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=0,49;$			
Через 1 рік (n=58)	0,3 [0,2; 0,3]	9,1 [9,0; 9,4]	8,8 [8,7; 8,9]	32,4 [32,0; 33,0]
	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}<0,01;$			

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

У табл. 3.51 представлено залежність максимально коригованої гостроти зору від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.51, не встановлено статистично значущої залежності МКГЗ від рівнів глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження [30].

Таблиця 3.51

**Залежність МКГЗ від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ
при ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року
спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	МКГЗ	рівень глюкози, (ммоль/л)	глікований Нв, (%)	ІМТ, (кг/м ²)
	1	2	3	4
При зверненні (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]	10,45 [10,0; 12,35]	8,9 [8,8; 8,9]	30,5 [28,0; 32,4]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 3 місяці (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]	10,1 [9,4; 10,2]	8,9 [8,8; 8,95]	33,0 [32,4; 33,0]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 6 місяців (n=58)	0,4 [0,4; 0,4]	10,0 [9,1; 10,2]	8,9 [8,8; 8,9]	32,4 [32,4; 33,0]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 1 рік (n=58)	0,4 [0,4; 0,4]	9,1 [9,0; 9,4]	8,8 [8,7; 8,9]	32,4 [32,0; 33,0]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

Клінічний приклад.

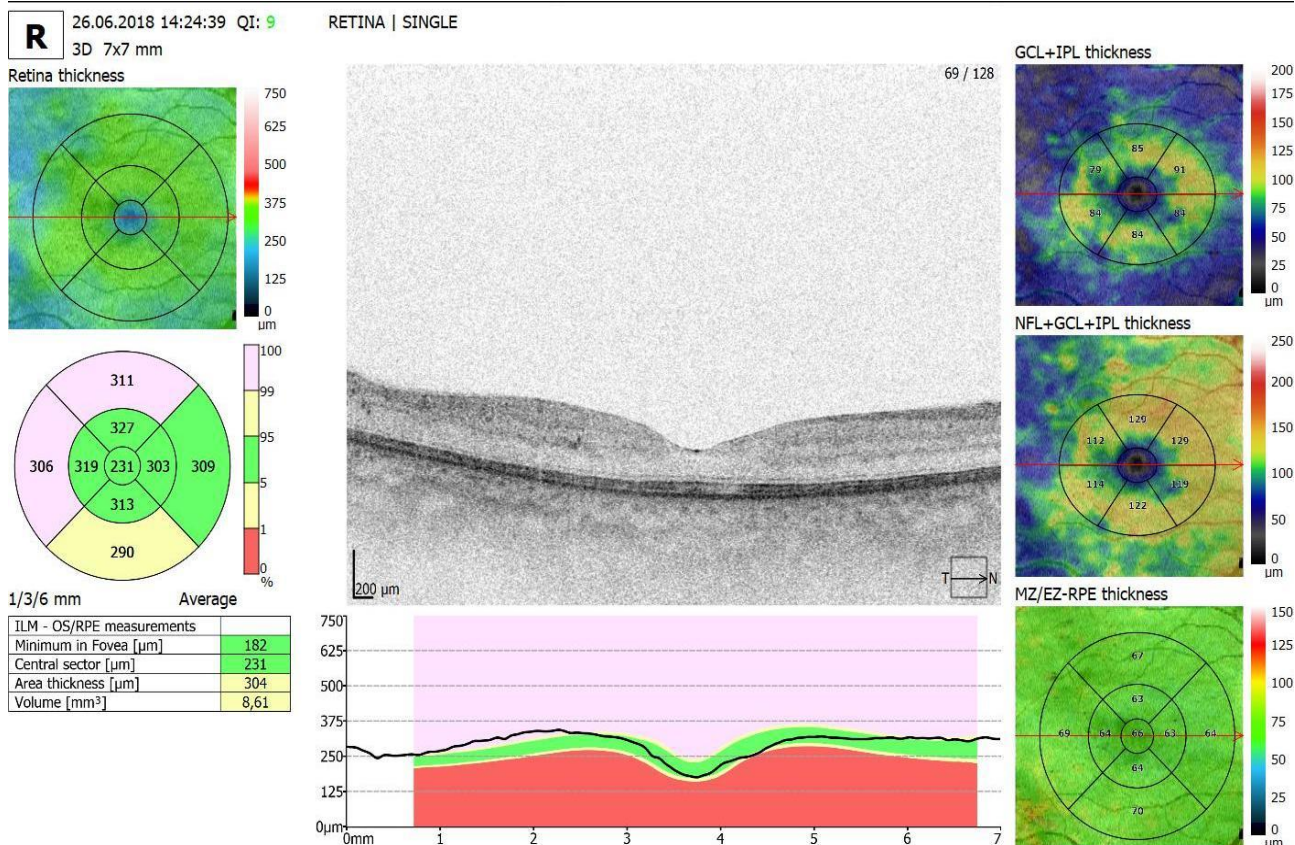
Пацієнтка Т., 55 років, (амбулаторна карта № 10724) звернулася на консультацію в амбулаторно-поліклінічне відділення Центр лазерних методів лікування ока «Центр мікрохірургії ока МОЗ України» на офтальмологічне обстеження. Хворіє на цукровий діабет 2 типу близько 10 років, стан декомпенсації. Рівень глікозильованого гемоглобіну підвищений (HbA1C = 10.1 %). Індекс маси тіла вищий від норми (ІМТ=30 кг/м²). Перебуває на інсулінотерапії (актропід 8 ОДх3/добу, протафан 16 ОД+14 ОД). На підставі офтальмологічного обстеження (гострота зору обох очей Visus OD= 0.1/0.5 з sph -2.0d, Visus OS= 0.1/0.5 з sph -2.0d внутрішньоочний тиск OD=18 мм. рт. ст., OS=18 мм. рт. ст., офтальмоскопічно на обох очах: ДЗН блідо-рожевого

кольору, співвідношення артерій до вен 1:3, хід судин дещо звивистий нерівномірно, незначне звуження артерій, вени повнокровні, у двох квадрантах інтравитинальні крововиливи, м'які екsudати, мікроаневризми, макулярна область – фовеолярний рефлекс згладжений. Діагноз: Міопія слабого ступеня обох очей. Пресбіопія. Діабетична ретинопатія, непроліферативна стадія сітківки обох очей. Діабетичний набряк ДМН 2 ст. Лівого ока, ДМН 1 ст. правого ока.

За даними оптично когерентної томографії (прилад Revo NX, Optopol technology, програма Retina, рис. 3.9).

початок рис. 3.9

Показники ОКТ	OD	OS
Area thickness (мкн)	304	341
Min in fovea (мкн)	182	199
Central sector(мкн)	212	214
Volume(мм3)	8.61	9.65
NFL+GCL+IPL average(мкн)	121	128
NFL+GCL+IPL min(мкн)	112	117
GCL(мкн)	85	90
NFL(мкн)	36	38



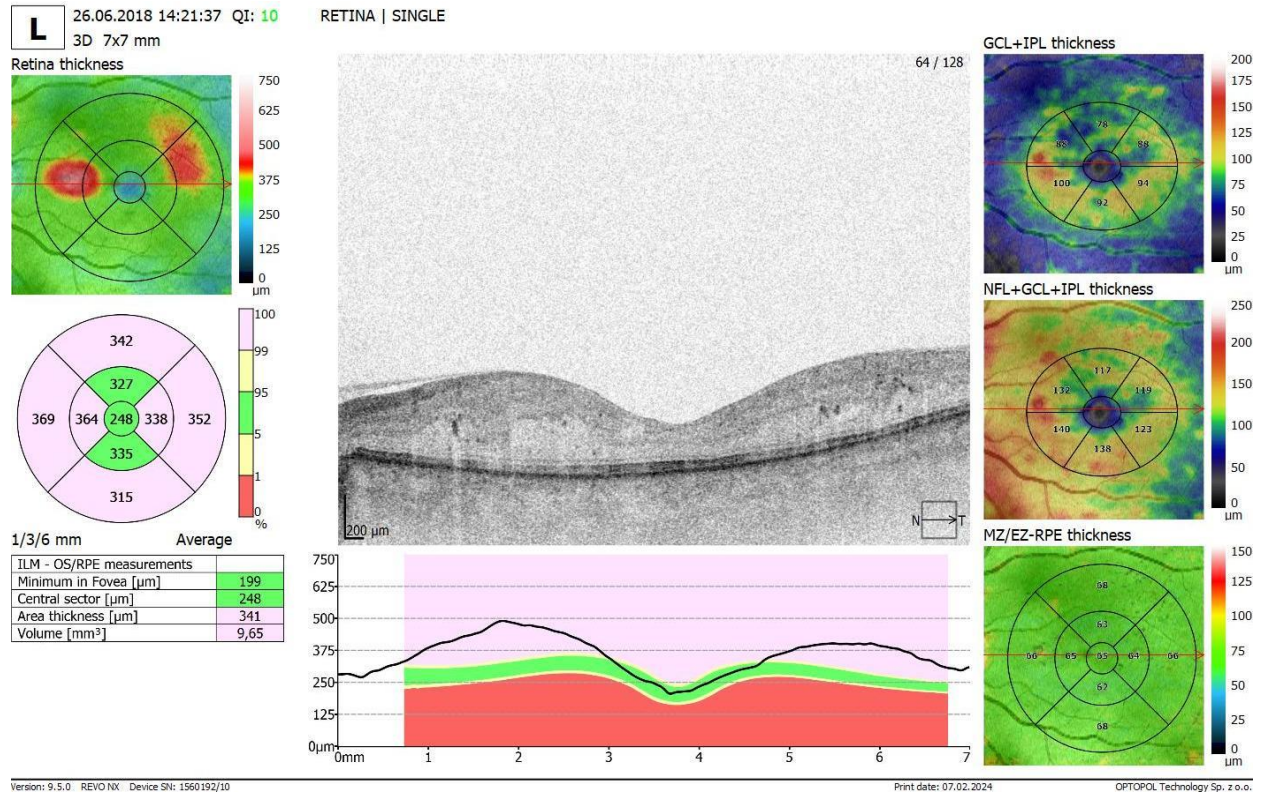


Рис. 3.9. Дані оптично когерентної томографії пацієнтки Т.

Опис ОКТ: фовеальна ямка збережена. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness 304 мкм правого ока, 341 мкм лівого ока (НОРМА 230-270 мкм). Структура і рефлексивність шарів сітківки макули порушена значною мірою на лівому оці, проте без втягування зони фовеа (відстань більше 500 мкм). На правому оці середня товщина сітківки в секторах 6, 8, 9 решітки ETDRS збільшена (маркування жовтим та рожевим), а на лівому оці товщина сітківки збільшена (рожеве маркування) у всіх секторах, окрім 1, 2, 4. Також на лівому оці на карті товщини сітківки Retina thickness ми бачимо локальні зони потовщення сітківки більше 400 мкм (помаранчевий та червоний колір), що містяться в межах 1500 мкм від центру фовеа, та не залучають фовеа в патологічний процес. Структура і рефлексивність шарів сітківки макули: від гангліонарного шару до внутрішнього ядерного шару парафовеально нерівномірні поодинокі гіперрефлексивні включення (OS>OD), які відповідають зонам інтравитреальних крововиливів, твердих ексудатів, інтравитреальних судинних аномалій. На лівому оці гіпореклексивні

утворення парафовеоларно, що відповідають зонам інтратретинальних кіст переважно у зовнішніх шарах сітківки (OS>OD). Пігментний епітелій сітківки дещо неоднорідної рефлексивності. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFL збільшена нерівномірно.

Було проведено ОКТ-ангіографію (прилад Revo NX, Optopol technology, програма Retina Angio wide 6*6, рис. 3.10).

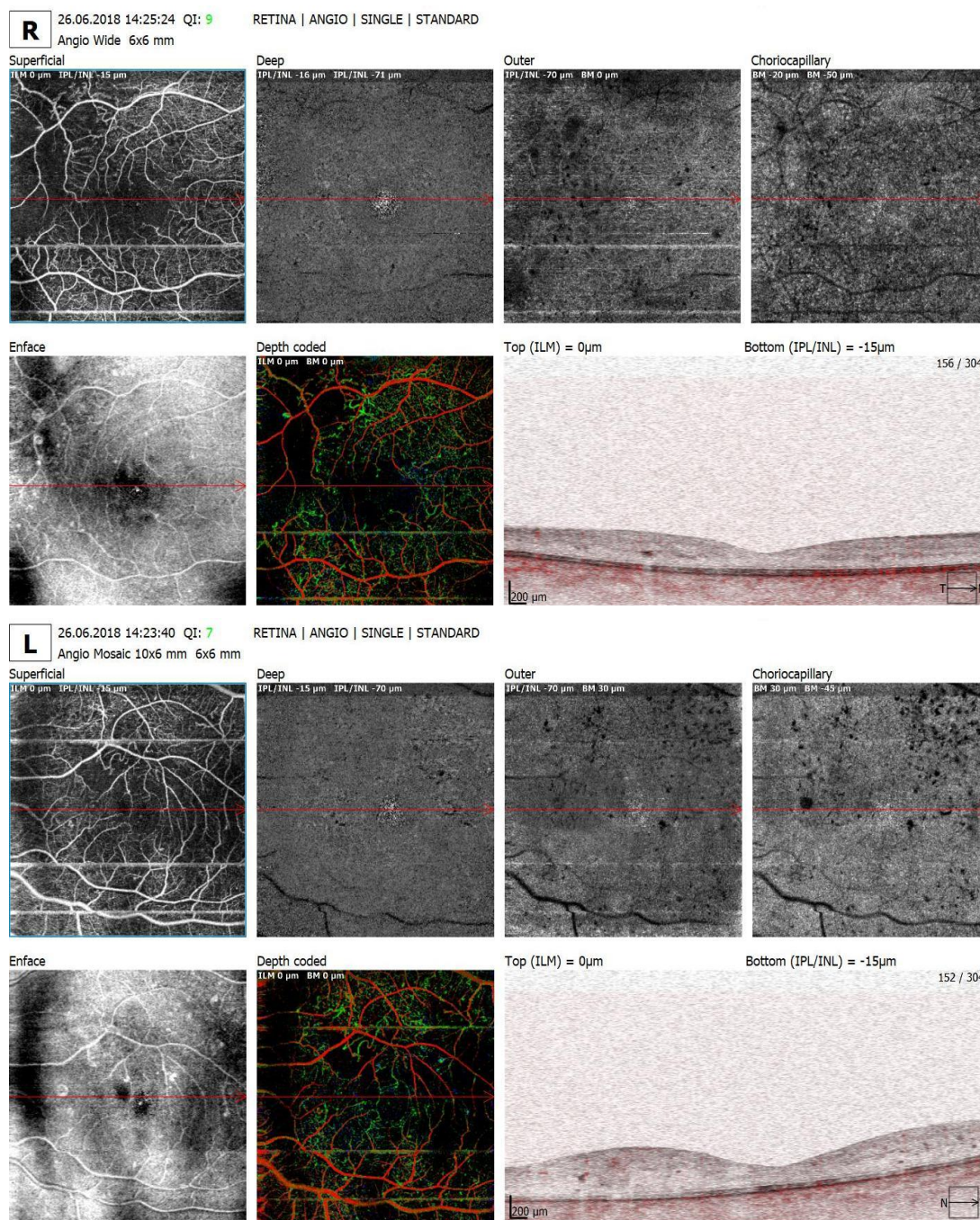


Рис. 3.10. Дані ОКТ ангіографії пацієнтки Т.

Опис ОКТ ангіографії: безсудинна зона центральної ямки розширена.

Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в назальному сегменті макулярної ділянки, наявні обширні зони капілярної неперфузії в назальних сегментах, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, котрі формують глибоке сплетіння, формують навколо безсудинної зони центральної ямки нерівномірний малюнок.

Резюме

При дослідженні клінічного перебігу ДМН 2 протягом 1 року встановлено, що НКГЗ достеменно зменшилася на 13% через 1 рік спостережень на очах з ДМН 2 ($p < 0,01$). Упродовж року були виявлені достеменні коливання середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару та мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару на очах з ДМН 2 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. Через 1 рік показник NFL+GCL+IPL average знизився на 2%, NFL+GCL+IPL min на 3% ($p < 0,01$). НКГЗ статистично значуще залежить від середньої товщини центральної зони сітківки в квадранті 6*6 через 3 та 6 місяців спостережень ($p < 0,01$), мінімальної товщини сітківки у фовеа через 3, 6 місяців та 1 рік спостережень ($p < 0,01$), середньої товщини сітківки в центрі макули через 3 та 6 місяців спостережень ($p < 0,01$), середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару через 3, 6 місяців та 1 рік спостережень ($p < 0,01$), мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару через 3, 6 місяців та 1 рік спостережень ($p < 0,01$), середньої товщини шару гангліонарних клітин при термінах спостереження 3 та 6 місяців ($p < 0,01$),

середньої товщини шару нервових волокон при термінах спостереження 3, 6 місяців та 1 рік спостережень ($p<0,05$), ІМТ через 1 рік спостережень ($p<0,01$).

3.6. Особливості клінічного перебігу, стану сітківки та мікроциркуляторного русла за даними ОКТ та ангіо-ОКТ у пацієнтів з тяжким діабетичним макулярним набряком (стадії 3) при ЦД 2 типу

У цьому підрозділі наведено результати дослідження клінічного перебігу, стану сітківки та мікроциркуляторного русла за даними ОКТ та ангіо-ОКТ у пацієнтів з тяжким діабетичним макулярним набряком (стадії 3), хворих на НПДР та ЦД 2 типу. У цих пацієнтів досліджували некориговану гостроту зору, максимально кориговану гостроту зору, показники ОКТ та ангіо-ОКТ при зверненні, через 3, 6 місяців та 1 рік.

При зверненні ДМН 3 було зафіксовано на 50 очах (13,89%). Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,15\pm0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,32\pm0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $6,66\pm0,06$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $9,89\pm0,04\%$. ІМТ в середньому становив $30,12\pm0,5$ кг/м² [29].

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $355,68\pm1,8$ мкм, Min in fovea – $358,54\pm2,4$ мкм, Central sector – $401,06\pm2,09$ мкм, Volume – $10,42\pm0,1$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $138,3\pm0,7$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $122,78\pm0,6$ мкм, GCL – $97,2\pm1,0$ мкм, NFL – $42,12\pm0,2$ мкм [29].

При проведенні ОКТ-ангіографії ангіографії superficial FAZ в середньому становила $0,78\pm0,002$ мм², deep FAZ – $0,72\pm0,002$ мм². Спостерігається значне розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні з появою обширних зон капілярної неперфузії в назальному, нижньому сегментах, оклюзія дрібних та середніх гілок, значна кількість мікроаневризм, артеріо-венозних шунтів. Фіксується зниження кровотоку у всіх сегментах макулярної ділянки. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному

сплетінні часткова закупорка капілярів. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $48,0 \pm 0,5\%$. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $48,46 \pm 0,4\%$ [29].

Через 3 місяці ДМН 3 було зафіксовано на 50 очах (13,89%) у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,14 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,32 \pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $12,16 \pm 0,1$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $9,94 \pm 0,04\%$. ІМТ в середньому становив $34,76 \pm 0,2$ кг/м² [29].

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $357,62 \pm 1,8$ мкм, Min in fovea – $360,04 \pm 2,4$ мкм, Central sector – $403,52 \pm 2,1$ мкм, Volume – $10,67 \pm 0,1$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $139,26 \pm 0,4$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $124,38 \pm 0,3$ мкм, GCL – $98,94 \pm 0,3$ мкм, NFL – $42,42 \pm 0,2$ мкм [29].

При проведенні ОКТ-ангіографії ангіографії superficial FAZ в середньому становила $0,78 \pm 0,002$ мм², deep FAZ – $0,72 \pm 0,002$ мм². Спостерігається значне розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні з появою обширних зон капілярної неперфузії в назальному, нижньому сегментах, оклюзія дрібних та середніх гілок, значна кількість мікроаневризм, артеріо-венозних шунтів. Фіксується зниження кровотоку у всіх сегментах макулярної ділянки. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні часткова закупорка капілярів. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $47,68 \pm 0,4\%$. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $48,22 \pm 0,4\%$ [29].

Через 6 місяців ДМН 3 було зафіксовано на 58 очах (16,11%). Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,14 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,32 \pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $11,94 \pm 0,1$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $9,87 \pm 0,05\%$. ІМТ в середньому становив $34,57 \pm 0,2$ кг/м².

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $363,59 \pm 1,7$ мкм, Min in fovea – $361,67 \pm 2,2$ мкм, Central sector – $404,38 \pm 1,8$ мкм, Volume – $10,7 \pm 0,1$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $139,47 \pm 0,4$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $124,66 \pm 0,3$ мкм, GCL – $99,05 \pm 0,3$ мкм, NFL – $42,52 \pm 0,2$ мкм.

При проведенні ОКТ-ангіографії ангіографії superficial FAZ в середньому становила $0,79 \pm 0,002$ мм², deep FAZ – $0,72 \pm 0,002$ мм². Спостерігається значне розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні з появою обширних зон капілярної неперфузії в назальному, нижньому сегментах, оклюзія дрібних та середніх гілок, значна кількість мікроаневризм, артеріо-венозних шунтів. Фіксується зниження кровотоку у всіх сегментах макулярної ділянки. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні часткова закупорка капілярів. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $46,9 \pm 0,4\%$. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $47,43 \pm 0,4\%$.

Через 1 рік ДМН 0 було зафіксовано на 57 очах (16,96%). Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,14 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,27 \pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив $10,98 \pm 0,1$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому становив $9,45 \pm 0,06\%$. ІМТ в середньому становив $34,46 \pm 0,2$ кг/м².

За даними оптичної когерентної томографії, Area thickness становила $364,75 \pm 1,8$ мкм, Min in fovea – $354,49 \pm 3,4$ мкм, Central sector – $397,6 \pm 5,3$ мкм, Volume – $10,6 \pm 0,1$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $139,04 \pm 0,5$ мкм, NFL+GCL+IPL min – $126,58 \pm 0,3$ мкм, GCL – $97,68 \pm 0,7$ мкм, NFL – $43,58 \pm 0,1$ мкм.

При проведенні ОКТ-ангіографії ангіографії superficial FAZ в середньому становила $0,79 \pm 0,002$ мм², deep FAZ – $0,72 \pm 0,002$ мм².

Спостерігається значне розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні з появою обширних зон капілярної неперфузії в назальному, нижньому сегментах, оклюзія дрібних та середніх гілок, значна кількість мікроаневризм, артеріо-венозних шунтів. Фіксується зниження кровотоку у всіх сегментах макулярної ділянки. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні часткова закупорка капілярів. Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння – $46,77 \pm 0,4\%$. Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння – $47,46 \pm 0,4\%$.

У табл. 3.52 представлено динаміку гостроти зору при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Таблиця 3.52

**Динаміка гостроти зору при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
протягом 1 року спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	Н; р	МКГЗ	Н; р
При зверненні (n=50)	0,1 [0,1; 0,2]		0,3 [0,3; 0,3]	
Через 3 місяці (n=50)	0,1 [0,1; 0,2]	1,67; 0,64	0,3 [0,3; 0,3]	30,02; <0,01
Через 6 місяців (n=58)	0,1 [0,1; 0,2]		0,3 [0,3; 0,3]	
Через 1 рік (n=57)	0,1 [0,1; 0,2]		0,3 [0,3; 0,3]	

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння);
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.52, не було виявлено значущих різниць при оцінці некоригованої гостроти зору на очах з ДМН 3 при спостереженні протягом 1 року ($p=0,64$). При дослідженні МКГЗ встановлено її достеменне зменшення на 16% через 1 рік спостережень на очах з ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу ($p < 0,01$) [29].

У табл. 3.53 представлено динаміку показників ОКТ при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Таблиця 3.53

**Динаміка показників ОКТ при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу
протягом 1 року спостережень**

Показники ОКТ	Терміни спостереження, (кількість очей)			
	При зверненні (n=50)	Через 3 місяці (n=50)	Через 6 місяців (n=58)	Через 1 рік (n=57)
Area thickness, мкм	354,0 [346,0; 368,0]	356,5 [346,0; 368,0]	365,0 [350,0; 377,0]	368,0 [355,0; 376,0]
	H=17,08; p<0,01;			
Min in fovea, мкм	362,0 [344,0; 377,0]	365,0 [344,0; 377,0]	368,0 [344,0; 377,0]	356,0 [338,0; 377,0]
	H=1,7; p=0,64;			
Central sector, мкм	399,0 [388,0; 413,0]	402,0 [388,0; 415,0]	406,0 [395,0; 415,0]	399,0 [387,0; 415,0]
	H=1,98; p=0,58;			
Volume, мм ³	9,9 [9,8; 11,4]	10,2 [9,8; 11,4]	10,2 [9,9; 11,4]	10,6 [9,79; 11,4]
	H=3,16; p=0,37;			
NFL+GCL+IPL average, мкм	139,0 [138,0; 141,0]	140,0 [139,0; 141,0]	140,0 [139,0; 141,0]	140,0 [139,0; 140,0]
	H=2,53; p=0,47;			
NFL+GCL+IPL min, мкм	123,0 [123,0; 125,0]	124,0 [123,0; 126,0]	125,0 [123,0; 126,0]	127,0 [127,0; 127,0]
	H=67,68; p<0,01;			
GCL, мкм	99,0 [97,0; 100,0]	99,0 [97,0; 100,0]	99,0 [97,0; 101,0]	100,0 [95,0; 102,0]
	H=1,39; p=0,71;			
NFL, мкм	42,0 [41,0; 43,0]	42,0 [41,0; 44,0]	43,0 [41,0; 44,0]	44,0 [43,0; 44,0]
	H=43,98; p<0,01;			

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. H – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння);
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05).

Як видно з табл. 3.53, достеменно встановлено через 1 рік спостережень підвищення середньої товщини центральної зони сітківки в квадранті 6*6 на 3% (p<0,01), мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару на 3% (p<0,01), середньої товщини шару нервових волокон на 4% (p<0,01) на очах з ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу [29].

У табл. 3.54 представлено залежність гостроти зору від середньої

товщини центральної зони сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [29].

Таблиця 3.54

Залежність гостроти зору від середньої товщини центральної зони сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

Area thickness, мкм	НКГЗ	Н-критерій; p	МКГЗ	Н-критерій, p
При зверненні (n=50)				
354,0 [346,0; 368,0]	0,1 [0,1; 0,2]	45,37; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	38,93; <0,01
Через 3 місяці (n=50)				
356,5 [346,0; 368,0]	0,1 [0,1; 0,2]	45,94; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	38,6; <0,01
Через 6 місяців (n=58)				
365,0 [350,0; 377,0]	0,1 [0,1; 0,2]	55,0; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	48,4; <0,01
Через 1 рік (n=57)				
368,0 [355,0; 376,0]	0,1 [0,1; 0,2]	53,19; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	56,0; < 0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Area thickness;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.54, встановлено достеменний зв'язок гостроти зору із середньою товщиною центральної зони сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 3 ($p < 0,01$) у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [29].

У табл. 3.55 представлено залежність гостроти зору від мінімальної товщини сітківки у фовеа при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень [29].

Як видно з табл. 3.55, виявлено статистично значущу залежність гостроти зору від мінімальної товщини сітківки у фовеа при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($p < 0,01$) [29].

Таблиця 3.55

Залежність гостроти зору від мінімальної товщини сітківки у фовеа при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

Min in fovea, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=50)				
362,0 [344,0; 377,0]	0,1 [0,1; 0,2]	48,33; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	49,0; <0,01
Через 3 місяці (n=50)				
365,0 [344,0; 377,0]	0,1 [0,1; 0,2]	46,28; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	42,71; <0,01
Через 6 місяців (n=58)				
368,0 [344,0; 377,0]	0,1 [0,1; 0,2]	53,79; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	54,32; <0,01
Через 1 рік (n=57)				
356,0 [338,0; 377,0]	0,1 [0,1; 0,2]	56,0; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	49,28; < 0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Min in fovea;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.56 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі макули при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.56, виявлено статистично значущу залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі макули при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($p < 0,01$) [29].

Таблиця 3.56

**Залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі
макули при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року
спостережень**

Central sector, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=50)				
399,0 [388,0; 413,0]	0,1 [0,1; 0,2]	48,33; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	49,0; <0,01
Через 3 місяці (n=50)				
402,0 [388,0; 415,0]	0,1 [0,1; 0,2]	46,28; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	43,41; <0,01
Через 6 місяців (n=58)				
406,0 [395,0; 415,0]	0,1 [0,1; 0,2]	52,19; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	57,0; <0,01
Через 1 рік (n=57)				
399,0 [387,0; 415,0]	0,1 [0,1; 0,2]	50,93; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	50,68; < 0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Central sector, мкм;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.57 представлено залежність гостроти зору від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.57, не виявлено статистично значущих коливань гостроти зору залежно від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень ($p=1,0$).

**Залежність гостроти зору від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6
при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року
спостережень**

Volume, мм ³	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=50)				
9,9 [9,8; 11,4]	0,1 [0,1; 0,2]	0; 1,0	0,3 [0,3; 0,3]	0; 1,0
Через 3 місяці (n=50)				
10,2 [9,8; 11,4]	0,1 [0,1; 0,2]	0; 1,0	0,3 [0,3; 0,3]	0; 1,0
Через 6 місяців (n=58)				
10,2 [9,9; 11,4]	0,1 [0,1; 0,2]	0; 1,0	0,3 [0,3; 0,3]	0; 1,0
Через 1 рік (n=57)				
10,6 [9,79; 11,4]	0,1 [0,1; 0,2]	0; 1,0	0,3 [0,3; 0,3]	0; 1,0

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник Volume, мм³;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.58 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.58, зафіксовано статистично значущу залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостережень ($p < 0,01$) [29].

Таблиця 3.58

Залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

NFL+GCL+IPL average, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=50)				
139,0 [138,0; 141,0]	0,1 [0,1; 0,2]	39,6; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	44,22; <0,01
Через 3 місяці (n=50)				
140,0 [139,0; 141,0]	0,1 [0,1; 0,2]	39,81; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	46,21; <0,01
Через 6 місяців (n=58)				
140,0 [139,0; 141,0]	0,1 [0,1; 0,2]	53,33; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	46,61; <0,01
Через 1 рік (n=57)				
140,0 [139,0; 140,0]	0,1 [0,1; 0,2]	40,8; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	47,38; <0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник NFL+GCL+IPL average;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.59 представлено залежність гостроти зору від мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.59, існує статистично значуща залежність гостроти зору від мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$) [29].

Таблиця 3.59

Залежність гостроти зору від мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

NFL+GCL+IPL min, мкм	НКГЗ	Н-критерій; p	МКГЗ	Н-критерій, p
При зверненні (n=50)				
123,0 [123,0; 125,0]	0,1 [0,1; 0,2]	31,98; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	27,98; <0,01
Через 3 місяці (n=50)				
124,0 [123,0; 126,0]	0,1 [0,1; 0,2]	45,17; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	26,84; <0,01
Через 6 місяців (n=58)				
125,0 [123,0; 126,0]	0,1 [0,1; 0,2]	51,66; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	32,92; <0,01
Через 1 рік (n=57)				
127,0 [127,0; 127,0]	0,1 [0,1; 0,2]	31,23; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	54,59; <0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник NFL+GCL+IPL min;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.60 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.60, встановлено статистично значущі коливання гостроти зору залежно від середньої товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$) [29].

Таблиця 3.60

Залежність гостроти зору від середньої товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 0 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

GCL, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=50)				
99,0 [97,0; 100,0]	0,1 [0,1; 0,2]	41,0; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	38,25; <0,01
Через 3 місяці (n=50)				
99,0 [97,0; 100,0]	0,1 [0,1; 0,2]	45,6; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	32,61; <0,01
Через 6 місяців (n=58)				
99,0 [97,0; 101,0]	0,1 [0,1; 0,2]	50,77; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	39,65; <0,01
Через 1 рік (n=57)				
100,0 [95,0; 102,0]	0,1 [0,1; 0,2]	53,89; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	51,01; <0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник GCL;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.61 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.61, встановлено статистично значущі коливання гостроти зору залежно від середньої товщини шару нервових волокон при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,05$ [29]).

Таблиця 3.61

Залежність гостроти зору від середньої товщини нервових волокон при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

NFL, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=50)				
42,0 [41,0; 43,0]	0,1 [0,1; 0,2]	42,39; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	19,69; <0,01
Через 3 місяці (n=50)				
42,0 [41,0; 44,0]	0,1 [0,1; 0,2]	42,88; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	24,02; <0,01
Через 6 місяців (n=58)				
43,0 [41,0; 44,0]	0,1 [0,1; 0,2]	48,99; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	31,66; <0,01
Через 1 рік (n=57)				
44,0 [43,0; 44,0]	0,1 [0,1; 0,2]	40,8; <0,01	0,3 [0,3; 0,3]	9,13; 0,01

Примітки:

1. Формат відображення даних: Ме [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Категоризоване значення, сформоване на основі межових інтервалів – показник NFL;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 3.62 представлено залежність некоригованої гостроти зору від показників ангіо-ОКТ при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.62, встановлено статистично значущу залежність НКГЗ від середньої площі поверхні поверхневої та глибокої фовеальної аваскулярної зони ($p < 0,01$), а також від щільності судинного малюнка поверхневого та глибокого сплетіння при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$) [29].

Таблиця 3.62

**Залежність НКГЗ від показників ангіо-ОКТ при ДМН 3 у пацієнтів з
НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	superficial FAZ, мм ²	deep FAZ, мм ²	Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння	Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння
	1	2	3	4	5
При зверненні (n=50)	0,1 [0,1; 0,2]	0,78 [0,77; 0,79]	0,72 [0,71; 0,73]	48,0 [46,0; 51,0]	48,0 [46,0; 51,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}<0,01; p_{1-4}<0,01; p_{1-5}<0,01;$				
Через 3 місяці (n=50)	0,1 [0,1; 0,2]	0,79 [0,77; 0,8]	0,72 [0,71; 0,73]	48,0 [46,0; 50,0]	48,0 [46,0; 51,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}<0,01; p_{1-4}<0,01; p_{1-5}<0,01;$				
Через 6 місяців (n=58)	0,1 [0,1; 0,2]	0,79 [0,77; 0,8]	0,72 [0,71; 0,73]	47,0 [43,0; 50,0]	48,0 [44,0; 51,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}<0,01; p_{1-4}<0,01; p_{1-5}<0,01;$				
Через 1 рік (n=57)	0,1 [0,1; 0,2]	0,79 [0,77; 0,8]	0,72 [0,71; 0,73]	47,0 [43,0; 50,0]	48,0 [44,0; 51,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}<0,01; p_{1-4}<0,01; p_{1-5}<0,01;$				

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

У табл. 3.63 представлено залежність максимально коригованої гостроти зору від показників ангіо-ОКТ при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.63, встановлено статистично значущу залежність МКГЗ від середньої площі поверхні поверхневої та глибокої фовеальної аваскулярної зони ($p<0,01$), а також від щільності судинного малюнка

поверхневого та глибокого сплетіння при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$) [29].

Таблиця 3.63

Залежність МКГЗ від показників ангіо-ОКТ при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень

Терміни спостереження (кількість очей)	МКГЗ	superficial FAZ, мм ²	deep FAZ, мм ²	Середня щільність судинного малюнка поверхневого сплетіння	Середня щільність судинного малюнка глибокого сплетіння
	1	2	3	4	5
При зверненні (n=50)	0,3 [0,3; 0,3]	0,78 [0,77; 0,79]	0,72 [0,71; 0,73]	48,0 [46,0; 51,0]	48,0 [46,0; 51,0]
	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,01$;				
Через 3 місяці (n=50)	0,3 [0,3; 0,3]	0,79 [0,77; 0,8]	0,72 [0,71; 0,73]	48,0 [46,0; 50,0]	48,0 [46,0; 51,0]
	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,01$;				
Через 6 місяців (n=58)	0,3 [0,3; 0,3]	0,79 [0,77; 0,8]	0,72 [0,71; 0,73]	47,0 [43,0; 50,0]	48,0 [44,0; 51,0]
	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,01$;				
Через 1 рік (n=57)	0,3 [0,3; 0,3]	0,79 [0,77; 0,8]	0,72 [0,71; 0,73]	47,0 [43,0; 50,0]	48,0 [44,0; 51,0]
	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,01$;				

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

У табл. 3.64 представлено залежність некоригованої гостроти зору від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.64, встановлено статистично значущу залежність НКГЗ від рівню глікованого гемоглобіну при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при терміні спостереження 6 місяців ($p < 0,01$) [29].

Таблиця 3.64

**Залежність НКГЗ від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ
при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року
спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	Рівень глюкози, (ммоль/л)	Глікований Нв, (%)	ІМТ, (кг/м ²)
	1	2	3	4
При зверненні (n=50)	0,1 [0,1; 0,2]	6,8 [6,1; 7,0]	10,0 [9,7; 10,1]	31,0 [28,0; 32,4]
	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=1,0;$			
Через 3 місяці (n=50)	0,1 [0,1; 0,2]	12,4 [11,6; 12,7]	10,0 [9,8; 10,1]	33,8 [33,8; 36,4]
	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=1,0;$			
Через 6 місяців (n=58)	0,1 [0,1; 0,2]	12,3 [11,4; 12,5]	10,0 [9,5; 10,1]	33,8 [33,4; 36,4]
	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}<0,01; p_{1-4}=1,0;$			
Через 1 рік (n=57)	0,1 [0,1; 0,2]	10,7 [10,2; 11,6]	9,5 [9,0; 9,8]	33,8 [33,4; 36,4]
	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=1,0;$			

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

У табл. 3.65 представлено залежність максимально коригованої гостроти зору від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень.

Як видно з табл. 3.65, встановлено статистично значущу залежність МКГЗ від рівню глікованого гемоглобіну при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при терміні спостереження 6 місяців ($p<0,01$) [29].

Таблиця 3.65

**Залежність МКГЗ від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ
при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року
спостережень**

Терміни спостереження (кількість очей)	МКГЗ	Рівень глюкози, (ммоль/л)	Глікований Нв, (%)	ІМТ, (кг/м ²)
	1	2	3	4
При зверненні (n=50)	0,3 [0,3; 0,3]	6,8 [6,1; 7,0]	10,0 [9,7; 10,1]	31,0 [28,0; 32,4]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 3 місяці (n=50)	0,3 [0,3; 0,3]	12,4 [11,6; 12,7]	10,0 [9,8; 10,1]	33,8 [33,8; 36,4]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 6 місяців (n=58)	0,3 [0,3; 0,3]	12,3 [11,4; 12,5]	10,0 [9,5; 10,1]	33,8 [33,4; 36,4]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ <0,01; p ₁₋₄ =1,0;			
Через 1 рік (n=57)	0,3 [0,3; 0,3]	10,7 [10,2; 11,6]	9,5 [9,0; 9,8]	33,8 [33,4; 36,4]
	p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =1,0; p ₁₋₄ =1,0;			

Примітки:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при p<0,05) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

Клінічний приклад.

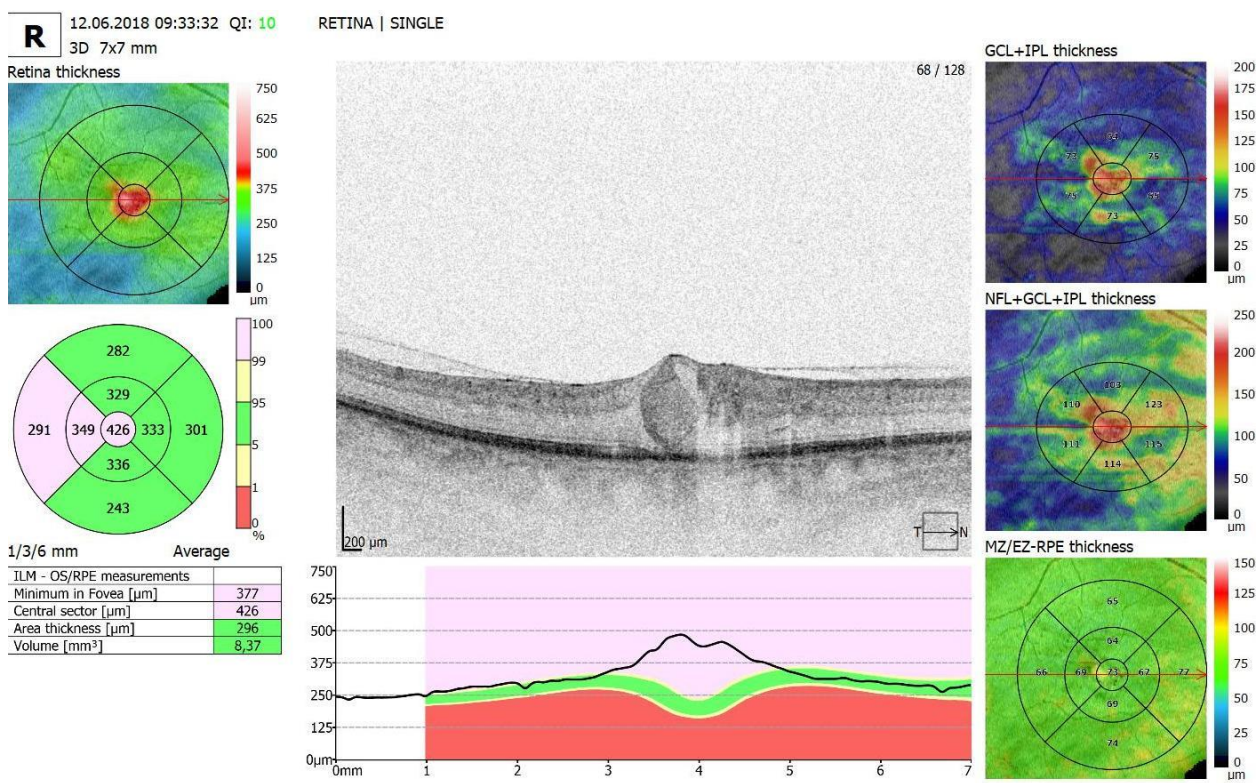
Пацієнтка Т., 55 років, (амбулаторна карта 12421) звернулася на консультацію в амбулаторно-поліклінічне відділення Центр лазерних методів лікування ока «Центр мікрохірургії ока МОЗ України» на офтальмологічне обстеження. Хворіє на цукровий діабет 2 типу близько 15 років, стан декомпенсації. Рівень глікозильованого гемоглобіну підвищений (HbA1C = 9 .47 %). Індекс маси тіла вищий від норми (ІМТ=29 кг/м²). Перебуває на інсулінотерапії (Новомікс 30 флекспен). На підставі офтальмологічного обстеження (гострота зору обох очей Visus OD=0.1 нк, Visus OS=0.5 нк внутрішньоочний тиск OD=21 мм. рт. ст., OS=22 мм. рт. ст., офтальмоскопічно на обох очах: ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій до вен 2:3,

хід судин дещо звивистий нерівномірно, незначне звуження артерій, вени повнокровні, у всіх квадрантах інtrarетинальні крововиливи, м'які екsudати, мікроаневризми, макулярна область – фовеолярний рефлекс відсутній. Діагноз: Діабетична ретинопатія, непроліферативна стадія сітківки обох очей. Діабетичний набряк ДМН 3 ст. обох очей.

За даними оптично когерентної томографії (прилад Revo NX, Optopol technology, програма Retina, рис. 3.11).

Початок рис. 3.11

Показники ОКТ	OD	OS
Area thickness(мкн)	296	346
Min in fovea(мкн)	377	334
Central sector(мкн)	426	385
Volume(мм3)	8.37	9.79
NFL+GCL+IPL average(мкн)	111	139
NFL+GCL+IPL min(мкн)	106	123
GCL(мкн)	70	97
NFL(мкн)	41	42



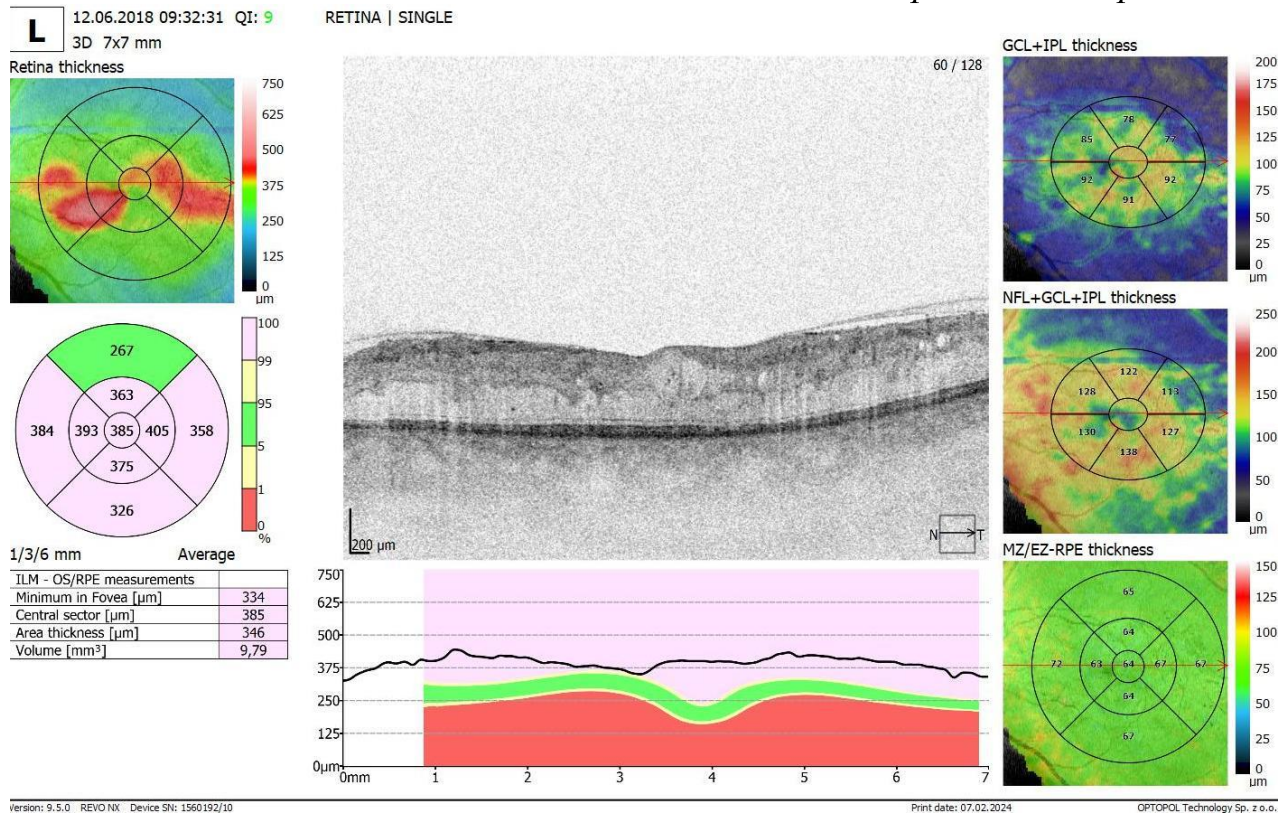


Рис. 3.11. Дані оптично когерентної томографії пацієнтки Т.

Опис ОКТ: зміна ретинального профілю за рахунок потовщення сітківки із залученням зони фовеа. Середня товщина центральної зони сітківки area thickness збільшена до 309 мкм на правому оці та 342 мкм на лівому оці. Потовщення сітківки в секторах 1, 5, 9 решітки ETDRS (маркування жовтим та рожевим) на правому оці та у всіх секторах 1-9, окрім 6 решітки ETDRS на лівому оці. Виявляються гіпорекфлексивні фовеолярні та парафовеолярні зони інtrarетинальних кіст, переважно у зовнішніх шарах сітківки, дезорганізація внутрішніх шарів сітківки DRIL, наявність у шарах нероепітелію нерівномірних порожнин різного розміру, ексудатів на фоні альтерації фоторецепторів, зовнішньої пограничної мембрани та лінії злиття зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів (лінія IS|OS). Від гангліонарного шару до внутрішнього ядерного шару парафовеально нерівномірні поодинокі гіперрефлексивні включення, які відповідають зонам твердих ексудатів, інtrarетинальних крововиливів та судинних аномалій. Пігментний епітелій

сітківки з рівним контуром, неоднорідної рефлексивності. Середня товщина шару нервових волокон (GCL) та гангліозних клітин NFC збільшена нерівномірно.

Було проведено ОКТ-ангіографію (прилад Revo NX, Optopol technology, програма Retina Angio wide 6*6, рис. 3.12).

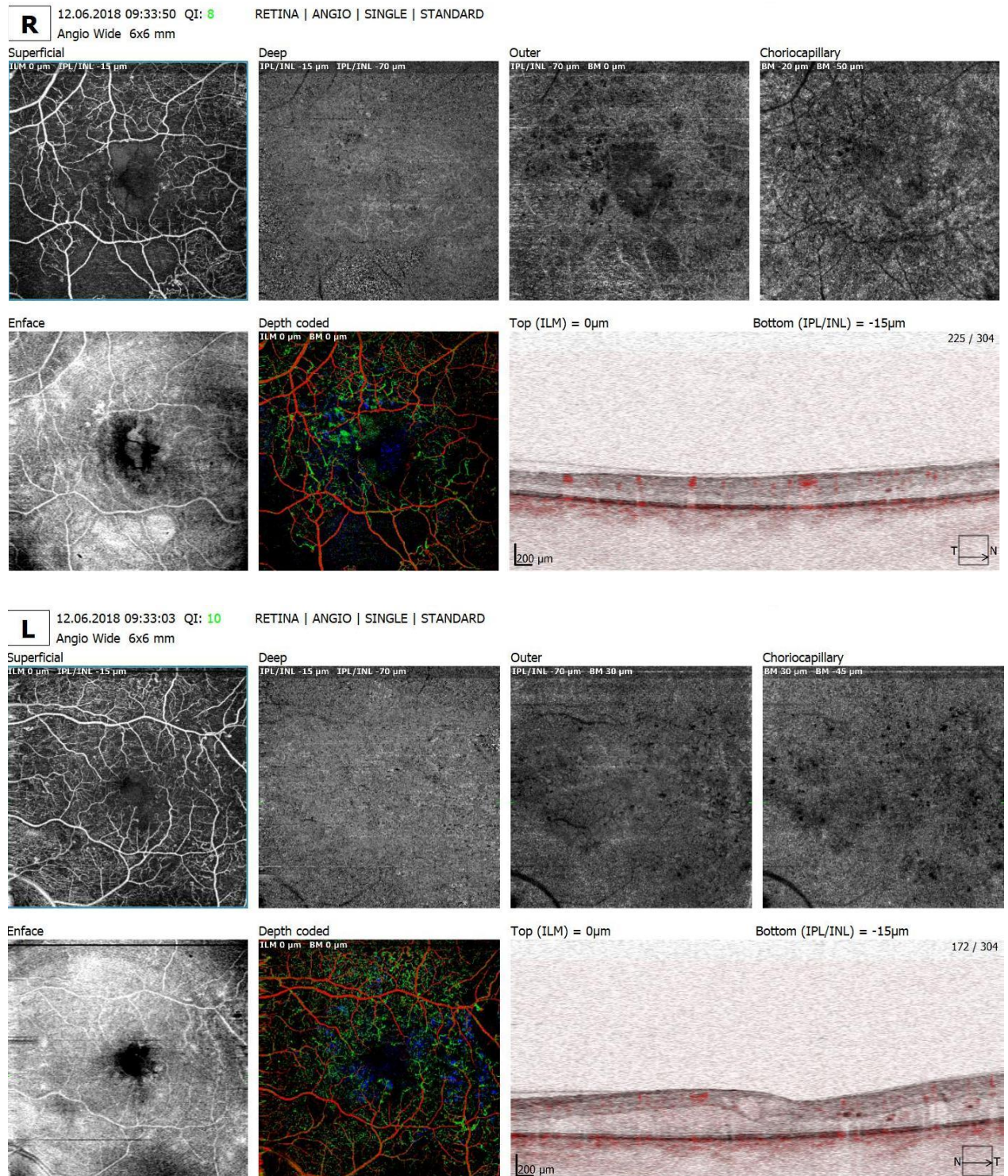


Рис. 3.12. Дані ОКТ ангіографії пацієнтки Т.

Опис ОКТ ангіографії: OD – Безсудинна зона центральної ямки значно розширена. Спостерігається значне розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні з появою обширних зон капілярної неперфузії в назальному, нижньому сегментах, оклюзія дрібних та середніх гілок, значна кількість мікроаневризми, артеріо-венозних шунтів. Фіксується зниження кровотоку в у всіх сегментах макулярної ділянки. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні часткова закупорка капілярів. OS – безсудинна зона центральної ямки розширена. Спостерігається розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетінні, звуження просвіту капілярів і розширення їх кінцевих відділів, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку у всіх сегментах макулярної ділянки, наявні зони капілярної неперфузії в нижньому та темпоральному сегментах макулярної ділянки, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми, артеріо-венозні шунти. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетінні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку. Спотворений віялоподібний судинний малюнок.

Резюме

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

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

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

Цей розділ висвітлено в матеріалах таких публікацій:

1. [18] Пасечникова Н. В., Сук С. А., Кузнецова Т. А., Пархоменко О. Г. Диабетическая макулопатия. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения [Монография]. К.: Издательство ООО «Карбон ЛТД», 2010; 154 с.
2. [220] Walker J., Рыков С. А., Сук С. А., Саксонов С. Г. Диабетическая ретинопатия. Просто о сложном [Монография]. К.: Издательство ООО «Бизнес-Логика», 2013; 320 с.
3. [41] Сук С. А. Особливості розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Архів офтальмології України. 2024; 12(2): 100-105.
4. [44] Сук С. А. Особливості розвитку і клінічного перебігу легкого діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Медична наука України. 2024; 20 (3): 34-43.
5. [30] Сук С. А. Особливості розвитку помірного діабетичного макулярного набряку пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в найближчі терміни спостереження. Архів офтальмології України. 2024; 12(3): 163-169.
6. [29] Сук С. А. Діагностичні маркери тяжкого діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД2. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2024; 20 (7):
7. [39] Сук С. А., Рыков С. А., Могилевский С. Ю., Денисюк Л. И.

Новые патогенетические механизмы в развитие диабетического макулярного отека у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Збірник праць «Рефракційний пленер 2020». Київ, 2019; 118-119.

РОЗДІЛ 4.
НОВИЙ МЕТОД ОЦІНКИ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ
ЗОНИ СІТКІВКИ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ СТАДІЯМИ
ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ
ПРИ НПДР ТА ЦД 2 ТИПУ

При дослідженні ДМН та розробки методу оцінки мікроциркуляції центральної зони сітківки було взято до уваги показники капілярної щільності центральної зони сітківки і площі фовеолярної аваскулярної зони (ФАЗ). Ці критерії дозволяють визначити порушення мікроциркуляції на різних стадіях захворювання; крім того, ці кількісні показники є найбільш інформативними маркерами діабетичної ретинопатії, зокрема при розвитку та прогресуванні ДМН.

Для розробки методу оцінки мікроциркуляції центральної зони сітківки ми використовували метод оптично-когерентної томографії – ангиографії, яка має високу точність знімків, а автоматично-кількісні алгоритми дозволяють об'єктивно оцінити та обробити дані ангиографії, зокрема судинні знімки сітківки очей та порівняти їх із різними стадіями ДМН. Спочатку ми отримували знімки поверхневого та глибокого сплетіння судин макулярної зони сітківки, після чого знімки транспортували в програму для обробки растрової графіки (Adobe Photoshop), де проводили бінаризацію отриманих знімків, після чого підраховували кількість білих і чорних пікселів, які відповідали капілярній та міжкапілярній зонам сітківки, і на основі цього оцінювали капілярну щільність (КЩ) центральної зони сітківки. Для одержання площі ФАЗ в редакторі растрової графіки після бінаризації знімків до них застосовували алгоритм виділення суміжних за кольором пікселів, у результаті чого виділяють зону з градієнтом сірих пікселів, за якою судять про площу ФАЗ [19, 42].

Самі по собі показники капілярної щільності та площі аваскулярної зони можуть варіюватися в нормі в різних людей, проте значення співвідношення

цих показників у нормі та патології, а також у взаємозв'язку з гостротою зору відкривають нові перспективи в діагностиці таких захворювань, як ДМН, виявлення прихованих зон ішемії, з'ясування невідповідності стану сітківки та зорових функцій, підбору оптимальної тактики лікування та прогнозу зорових функцій.

Далі ми оцінювали співвідношення отриманих показників площі ФАЗ до КЩ поверхневого та глибокого капілярних сплетіння, що відповідало розробленому коефіцієнту мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях [19].

Визначення коефіцієнта, відповідно до якого судять про стан мікроциркуляції центральної зони сітківки, здійснювали так: на 20 здорових добровольцях (40 очей) за даними ОКТ – ангиографії розраховували показники співвідношення площі ФАЗ/КЩ у поверхневому та глибокому капілярному сплетінні сітківки. У всіх випадках вказаний показник у поверхневому капілярному сплетінні не перевищував 0,076 (середнє значення 0,033) та у глибокому капілярному сплетінні – 0,025 (середнє значення 0,017) [19, 42].

Таким чином, при відхиленні співвідношення отриманих показників ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння судин вище, ніж 0,076, і вище, ніж 0,025, глибокого капілярного сплетіння судять про стан сітківки та прогресування діабетичного макулярного набряку [19].

У нашому дослідженні в групі контролю (40 очей) при проведенні ОКТА коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні дорівнював $0,05 \pm 0,01$, у глибокому капілярному сплетінні – $0,02 \pm 0,001$.

ДМН 0 було діагностовано на 200 очах (55,56%), ДМН 1 на 54 очах (15,0%), ДМН 2 на 56 очах (15,56%), ДМН 3 на 50 очах (13,89%).

При огляді 200 очей з ДМН 0 у пацієнтів із ЦД2 НКГЗ в середньому становила $0,56 \pm 0,2$, МКГЗ – $0,69 \pm 0,3$. При проведенні ОКТ-ангиографії КЩ поверхневого сплетіння в середньому становила $13,07 \pm 0,6$ мм², КЩ глибокого сплетіння – $18,59 \pm 0,3$ мм². При дослідженні ФАЗ поверхневого сплетіння вона становила – $0,45 \pm 0,05$ мм², ФАЗ глибокого сплетіння – $0,43 \pm 0,03$ мм² [31, 32, 211, 212].

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення в цих пацієнтів розробленого нами коефіцієнта мікроциркуляції, а саме співвідношення площі ФАЗ до КЩ у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях, який дозволяє оцінити стан сітківки та прогресування діабетичного макулярного набряку.

При проведенні ОКТА коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні дорівнював $0,047 \pm 0,01$, у глибокому капілярному сплетінні – $0,022 \pm 0,001$.

При огляді 54 очей з ДМН 1 НКГЗ в середньому становила $0,4 \pm 0,2$, МКГЗ – $0,48 \pm 0,2$. При проведенні ОКТА КЩ поверхневого сплетіння в середньому становила – $11,48 \pm 0,8$ мм², КЩ глибокого сплетіння – $17,37 \pm 0,4$ мм². При дослідженні ФАЗ поверхневого сплетіння вона становила – $0,54 \pm 0,04$ мм², ФАЗ глибокого сплетіння – $0,57 \pm 0,04$ мм². Коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні дорівнював $0,07 \pm 0,02$, у глибокому капілярному сплетінні – $0,03 \pm 0,003$ [31, 32, 211].

При огляді 56 очей з ДМН 2 НКГЗ в середньому становила $0,31 \pm 0,1$, МКГЗ – $0,4 \pm 0,2$. При проведенні ОКТА КЩ поверхневого сплетіння в середньому становила – $9,06 \pm 0,7$ мм², КЩ глибокого сплетіння – $15,82 \pm 0,5$ мм². При дослідженні ФАЗ поверхневого сплетіння вона становила – $0,74 \pm 0,05$ мм², ФАЗ глибокого сплетіння – $0,7 \pm 0,03$ мм². При проведенні ОКТА коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні дорівнював $0,1 \pm 0,01$, у глибокому капілярному сплетінні – $0,05 \pm 0,004$ [31, 32, 211].

При огляді 50 очей з ДМН 3 НКГЗ в середньому становила $0,15 \pm 0,09$, МКГЗ – $0,32 \pm 0,1$. При проведенні ОКТА КЩ поверхневого сплетіння в середньому становила – $7,45 \pm 0,4$ мм², КЩ глибокого сплетіння – $11,88 \pm 1,0$ мм². При дослідженні ФАЗ поверхневого сплетіння вона становила – $0,81 \pm 0,05$ мм², ФАЗ глибокого сплетіння – $0,75 \pm 0,06$ мм². При проведенні ОКТА коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні

дорівнював $0,1 \pm 0,01$, у глибокому капілярному сплетінні – $0,06 \pm 0,004$ [31, 32].

У табл. 4.1 представлено розроблений коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні при ДМН різних стадій та у групі контролю у пацієнтів із ЦД 2 типу [31, 32].

Таблиця 4.1

Розроблений коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні при ДМН різних стадій та у групі контролю у пацієнтів із ЦД 2 типу

Коефіцієнт мікроциркуляції (M ± SD)	Стадія діабетичного макулярного набряку				
	контроль (n=40)	ДМН 0 (n=200)	ДМН1 (n=54)	ДМН 2 (n=56)	ДМН 3 (n=50)
ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	$0,05 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$0,1 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,04$
H-критерій Kruskal-Wallis	277,47				
вірогідність відмінностей, p	<0,01				

Примітки:

1. Формат відображення даних: $M \pm SD$;
2. H – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння);
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 4.1, у пацієнтів із ЦД 2 типу коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення на 40% при ДМН1, при ДМН 2 – у 2 рази, при ДМН 3 – у 3 рази в порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($H=277,47$; $p < 0,01$).

У табл. 4.2 представлено розроблений коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні центральної зони сітківки при ДМН різних стадій та у групі контролю у пацієнтів із ЦД 2 типу.

**Розроблений коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному
сплетінні при ДМН різних стадій та у групі контролю
у пацієнтів із ЦД 2 типу**

Коефіцієнт мікроциркуляції ($M \pm SD$)	Стадія діабетичного макулярного набряку				
	контроль (n=40)	ДМН 0 (n=200)	ДМН1 (n=54)	ДМН 2 (n=56)	ДМН 3 (n=50)
ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння	0,02±0,001	0,02±0,001	0,03±0,003	0,05±0,004	0,06±0,004
Н-критерій Kruskal-Wallis	320,53				
вірогідність відмінностей, p	<0,01				

Примітки:

1. Формат відображення даних: $M \pm SD$;
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння);
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 4.2, у пацієнтів із ЦД 2 типу коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення в 2 рази при ДМН1 та в 3 рази при ДМН 2 і ДМН 3 у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($H=320,53$; $p < 0,01$) [31, 32].

На рис. 4.1 показані бінарізовані знімки ПКС, розділені по групах відповідно до стадії ДМН, де ми можемо бачити розширення фовеолярної аваскулярної зони та зниження капілярної щільності при прогресуванні ДМН [42].

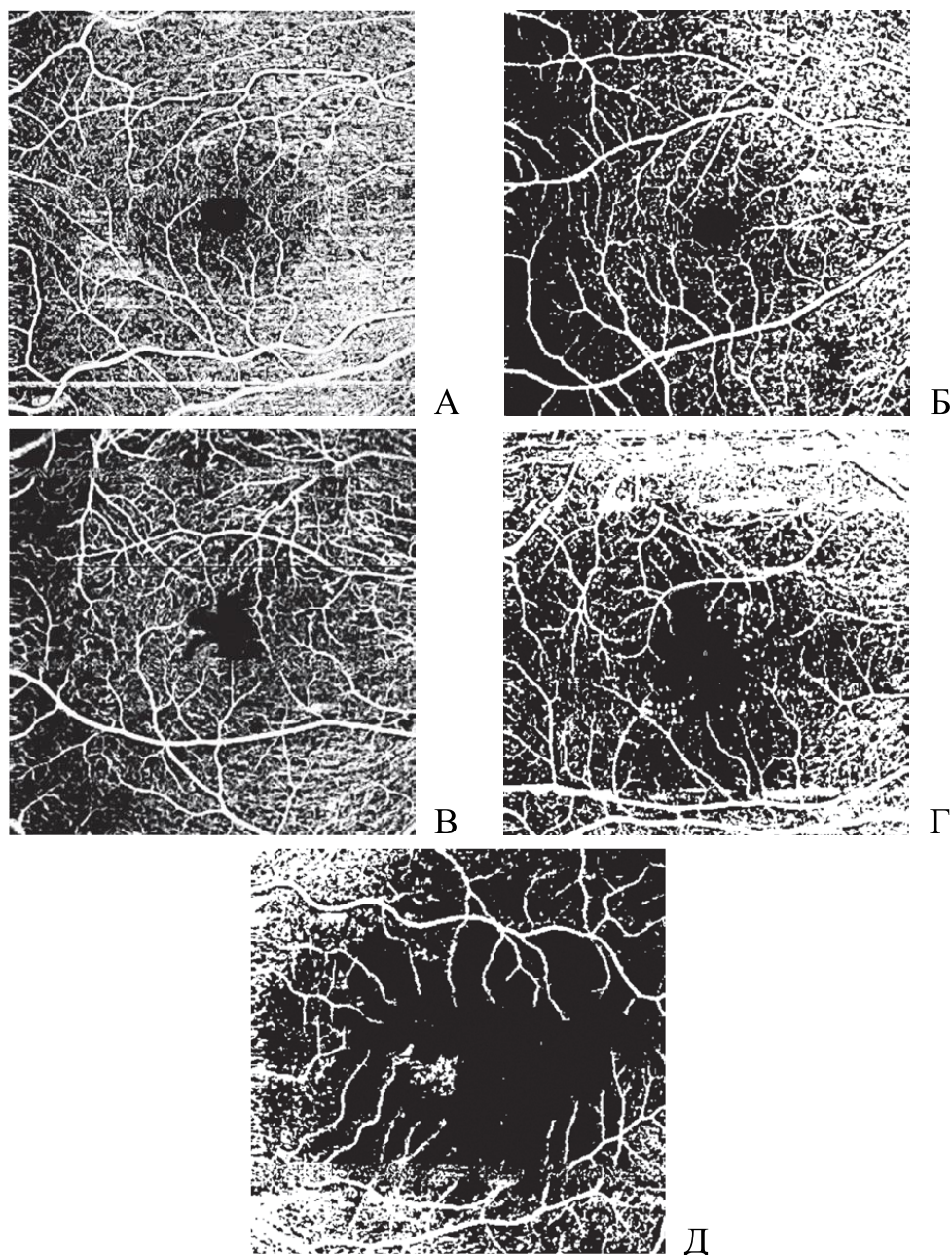


Рис. 4. 1. Бінаризовані знімки ПКС, розділені по групах:

А – бінаризоване зображення ПКС контрольної групи;

Б – бінаризоване зображення ПКС групи ДМН 0;

В – бінаризоване зображення ПКС групи ДМН 1;

Г – бінаризоване зображення ПКС групи ДМН 2;

Д – бінаризоване зображення ПКС групи ДМН 3 [42]

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення зв'язку розробленого нами коефіцієнта мікроциркуляції (ФАЗ/КЩ) із гостротою зору у пацієнтів із ДМН різних стадій при ЦД 2 типу.

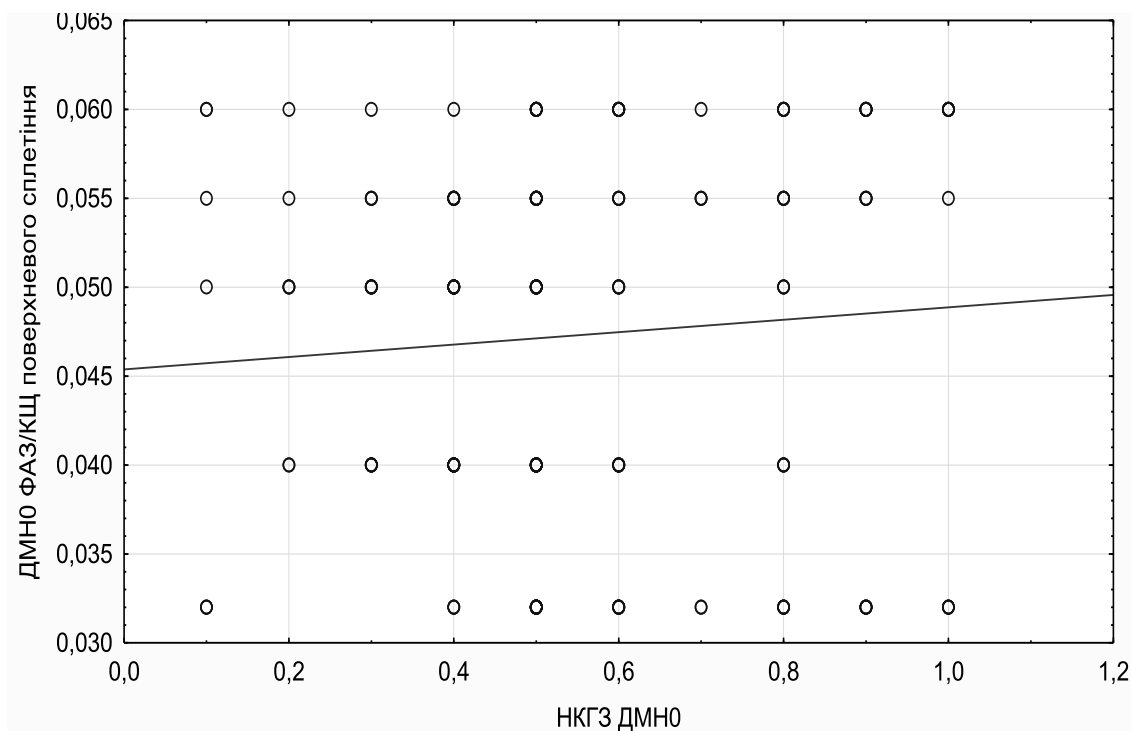


Рис. 4.2. Діаграма розсіювання НКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні при ДМНО у пацієнтів із ЦД 2 типу

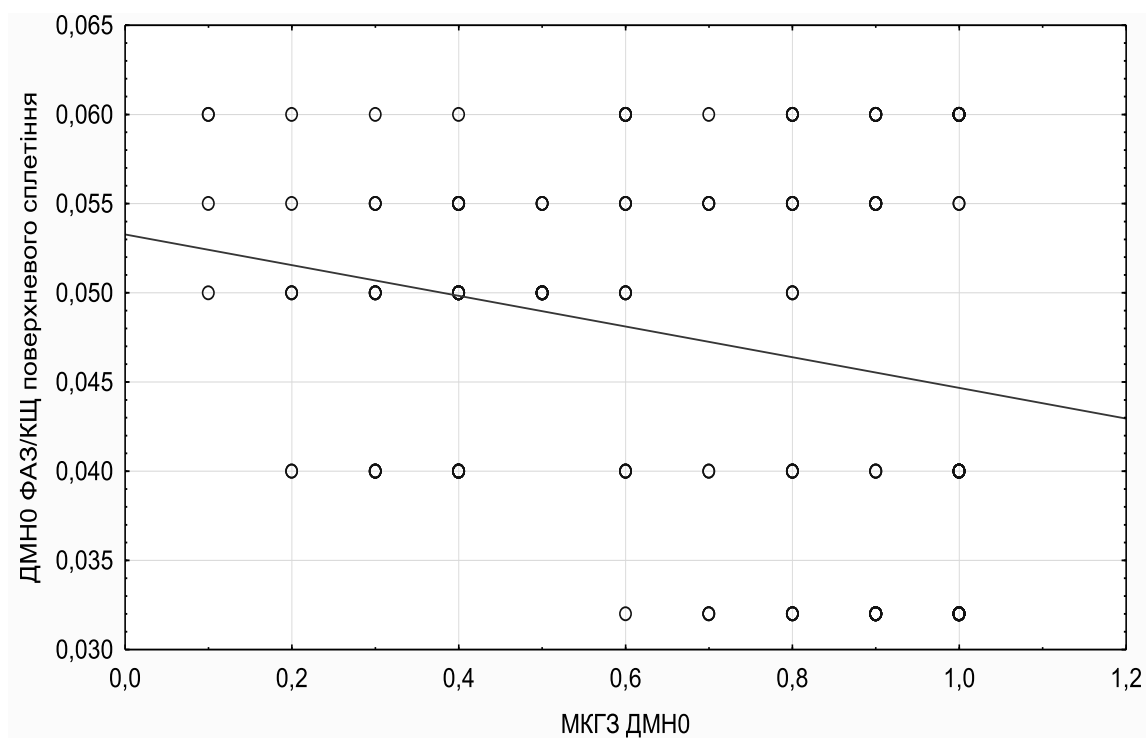


Рис. 4.3. Діаграма розсіювання МКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні при ДМНО у пацієнтів із ЦД 2 типу

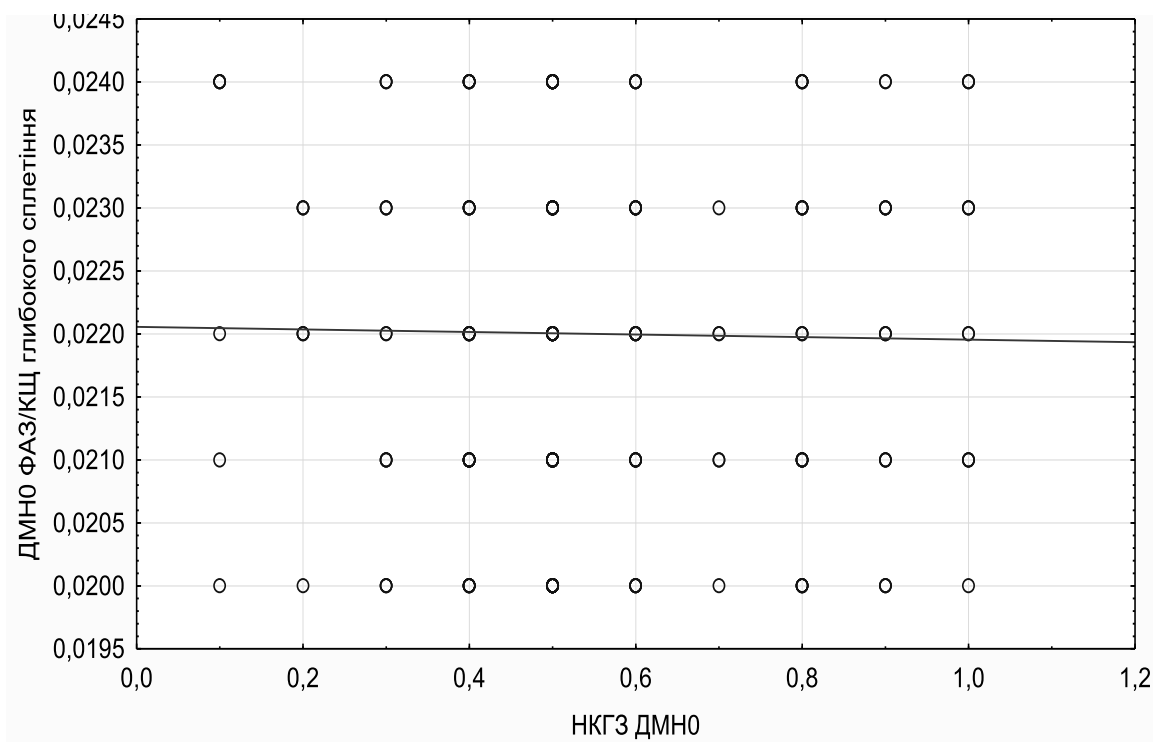


Рис. 4.4. Діаграма розсіювання НКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні при ДМНО у пацієнтів із ЦД 2 типу

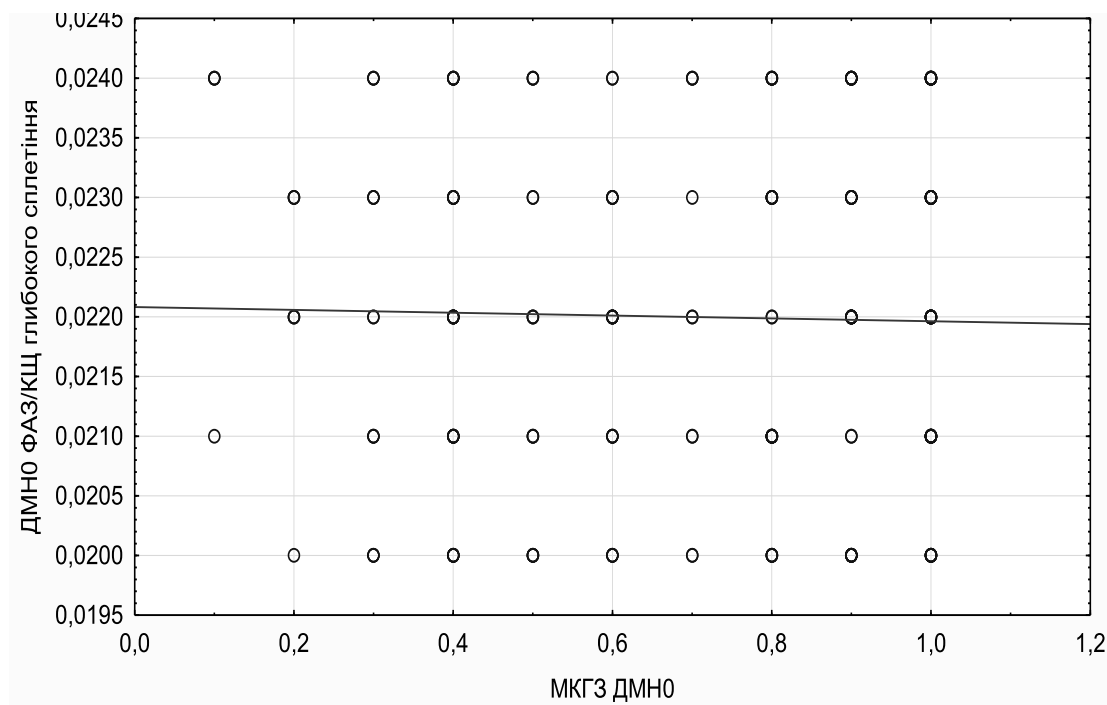


Рис. 4.5. Діаграма розсіювання МКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні при ДМНО у пацієнтів із ЦД 2 типу.

У табл. 4.3 представлено зв'язок гостроти зору із коефіцієнтами мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях при ДМН 0 у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Таблиця 4.3

Зв'язок гостроти зору із коефіцієнтами мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях при ДМН 0 у пацієнтів з ЦД 2 типу

Статистичні показники	ДМН 0(n=200)		
	НКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,56±0,2	0,047±0,01	0,022±0,001
г	$r_{1-2} = -0,96; r_{1-3} = -0,96.$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,05;$		
Статистичні показники	МКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,69±0,3	0,047±0,01	0,022±0,001
г	$r_{1-2} = -0,97; r_{1-3} = -0,98$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,05;$		

Примітки:

1. Формат відображення даних: $M \pm SD$ – середнє значення та його стандартне відхилення;
2. г – показник рангової кореляції Спірмена;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 4.3, при ДМН 0 встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ, МКГЗ та значенням коефіцієнта мікроциркуляції у поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях. Встановлено негативний сильний кореляційний зв'язок між цими показниками, а саме при підвищенні коефіцієнта мікроциркуляції знижується показник НКГЗ та МКГЗ ($r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,96$, $r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ глибок}} = -0,96$; $r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,97$, $r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ глибок}} = -0,98$; $p < 0,05$) [31, 35].

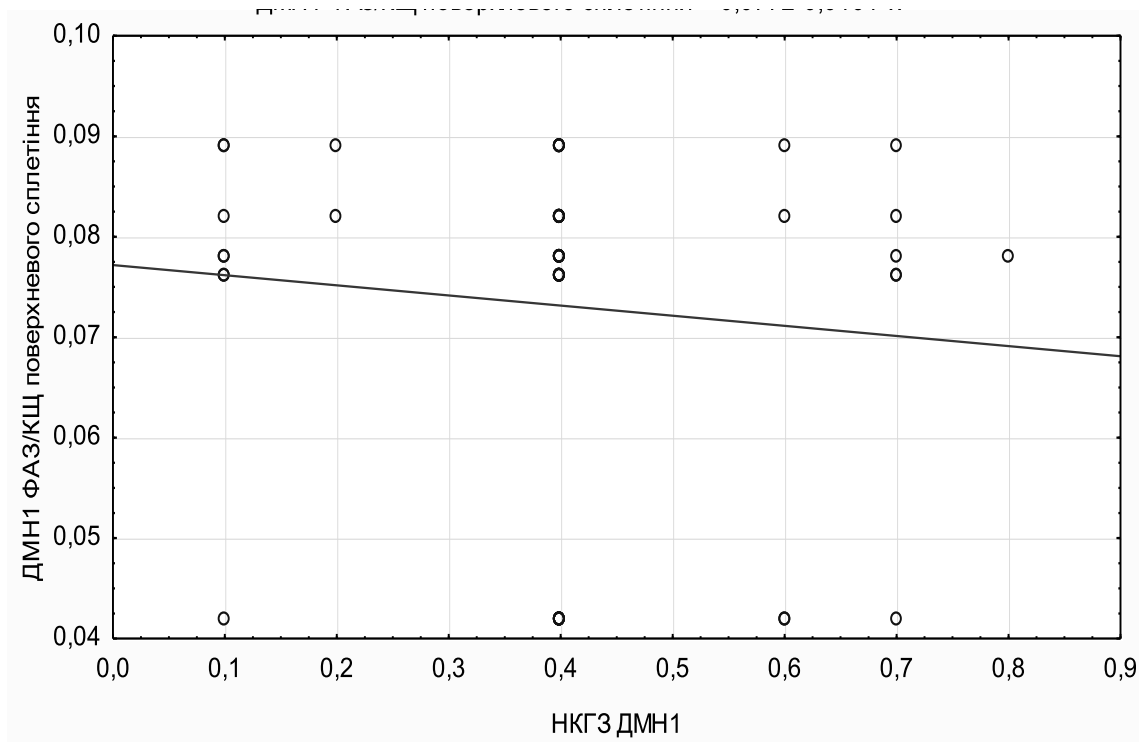


Рис. 4.6. Діаграма розсіювання НКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні при ДМН1 у пацієнтів із ЦД 2 типу

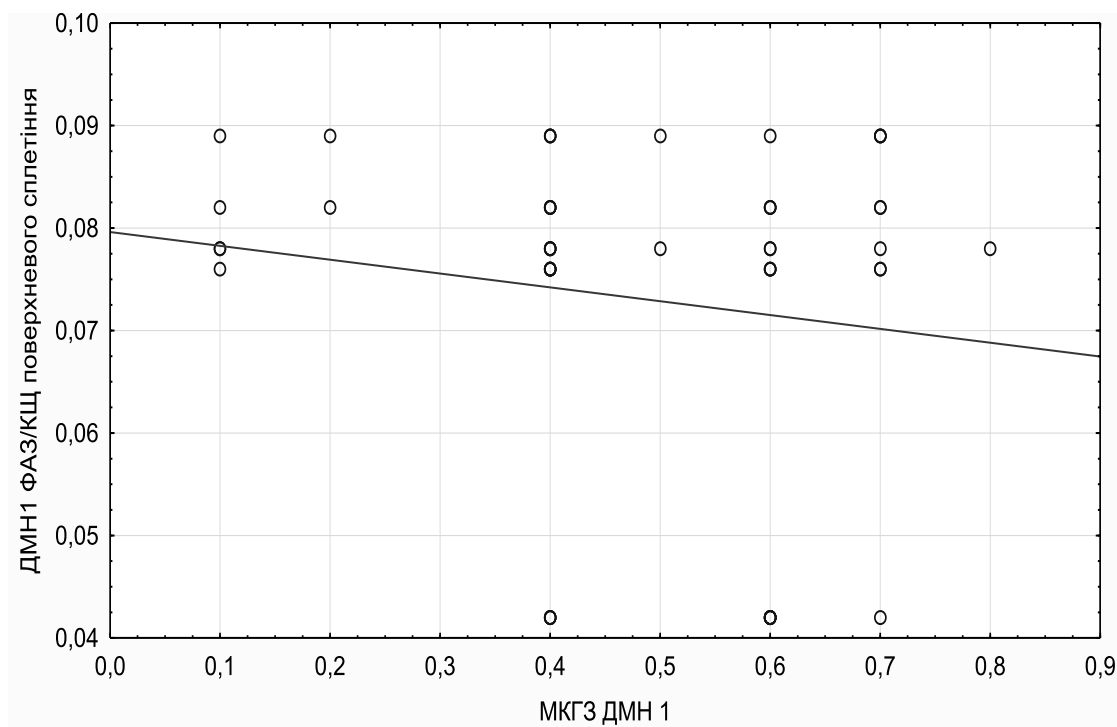


Рис. 4.7. Діаграма розсіювання МКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні при ДМН1 у пацієнтів із ЦД 2 типу

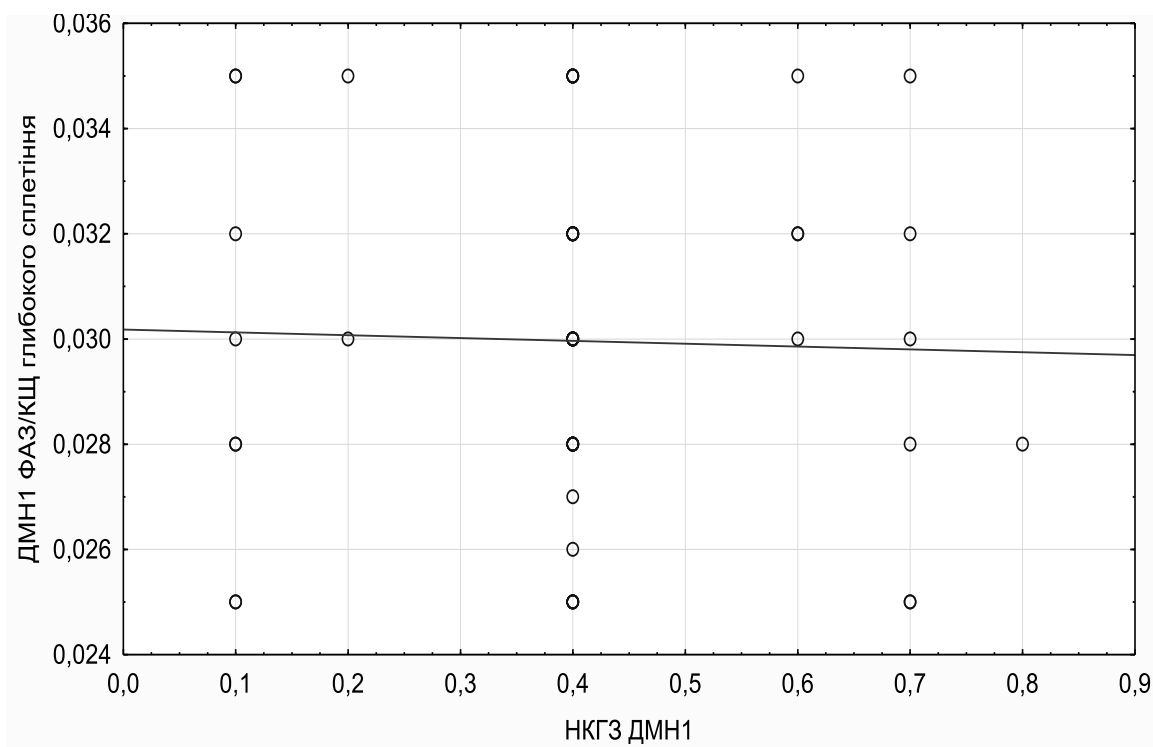


Рис. 4.8. Діаграма розсіювання НКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні при ДМН1 у пацієнтів із ЦД 2 типу

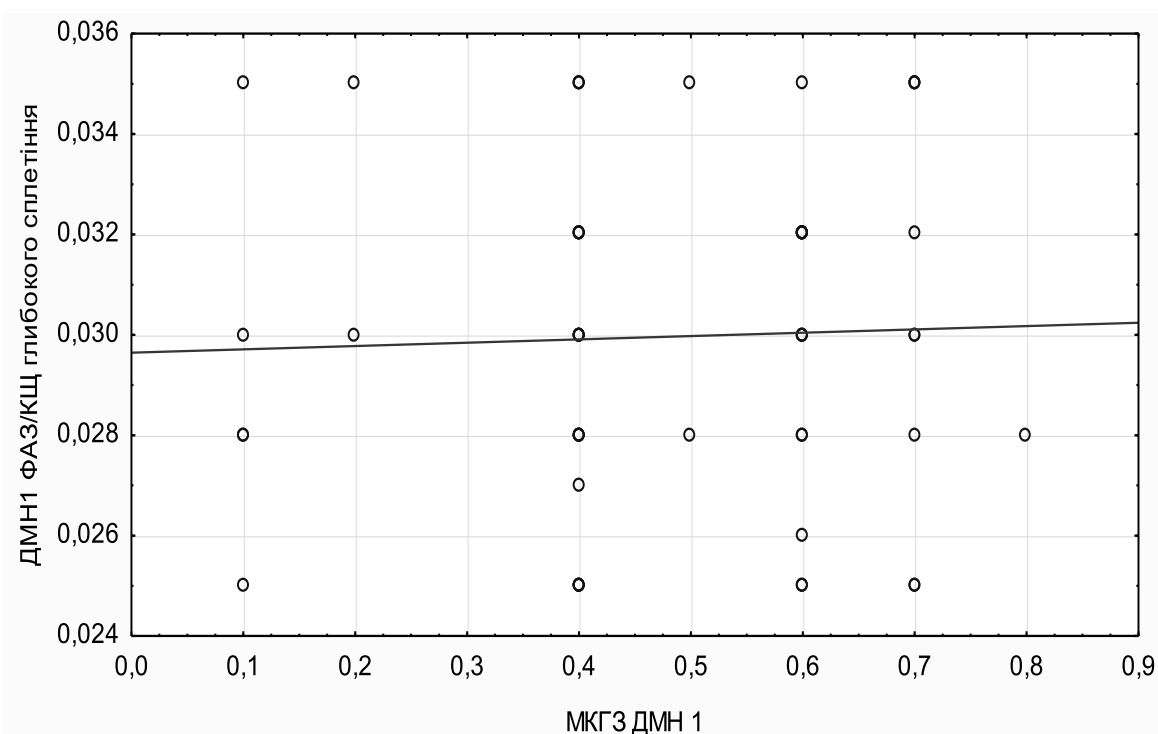


Рис. 4.9. Діаграма розсіювання МКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні при ДМН1 у пацієнтів із ЦД 2 типу.

У табл. 4.4 представлено зв'язок гостроти зору із коефіцієнтами мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях при ДМН 1 у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Таблиця 4.4

Зв'язок гостроти зору із коефіцієнтами мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях при ДМН 1 у пацієнтів з ЦД 2 типу

Статистичні показники	ДМН 1 (n=54)		
	НКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,4±0,2	0,07±0,02	0,03±0,003
г	$r_{1-2} = -0,88; r_{1-3} = -0,88.$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,05;$		
Статистичні показники	МКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,48±0,2	0,07±0,02	0,03±0,003
г	$r_{1-2} = -0,94; r_{1-3} = -0,94$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,05;$		

Примітки:

1. Формат відображення даних: $M \pm SD$ – середнє значення та його стандартне відхилення;
2. г – показник рангової кореляції Спірмена;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 4.4, при ДМН 1 встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ, МКГЗ та значенням коефіцієнта мікроциркуляції у поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях. Встановлено негативний сильний кореляційний зв'язок між цими показниками, а саме при підвищенні коефіцієнта мікроциркуляції знижується показник НКГЗ та МКГЗ ($r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,88, r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ глиб}} = -0,88; r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,94, r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ глиб}} = -0,94; p < 0,05$) [31, 35].

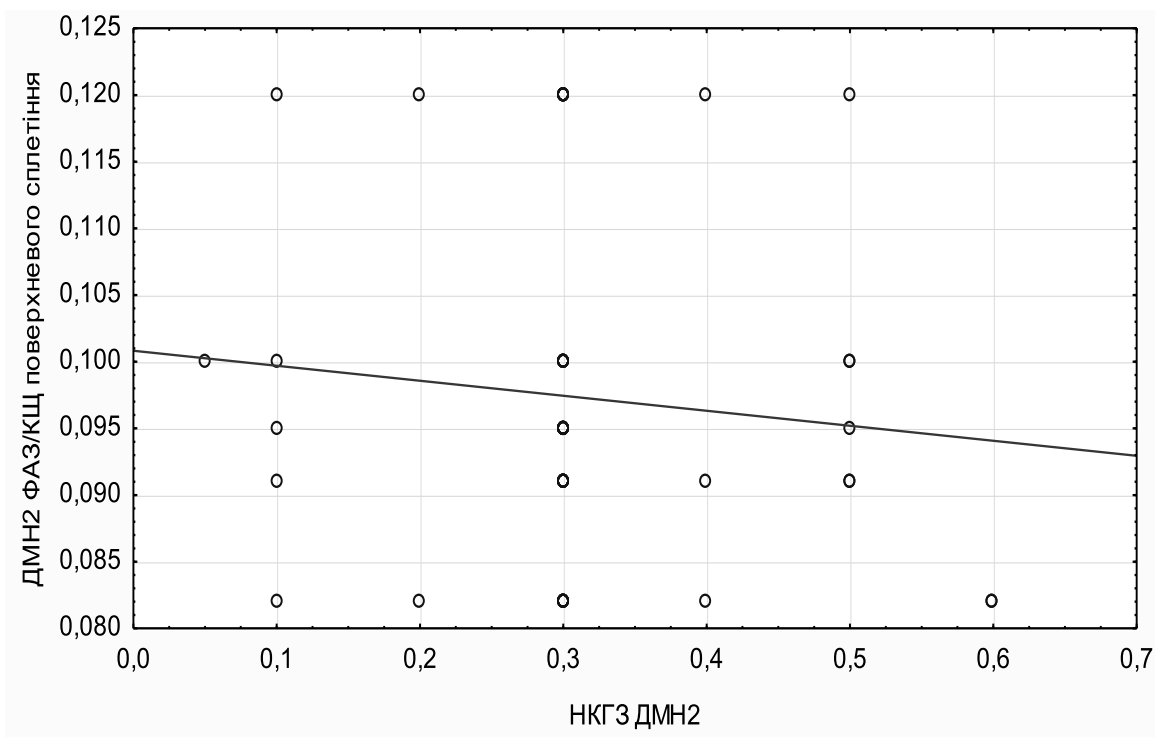


Рис. 4.10. Діаграма розсіювання НКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні при ДМН2 у пацієнтів із ЦД 2 типу

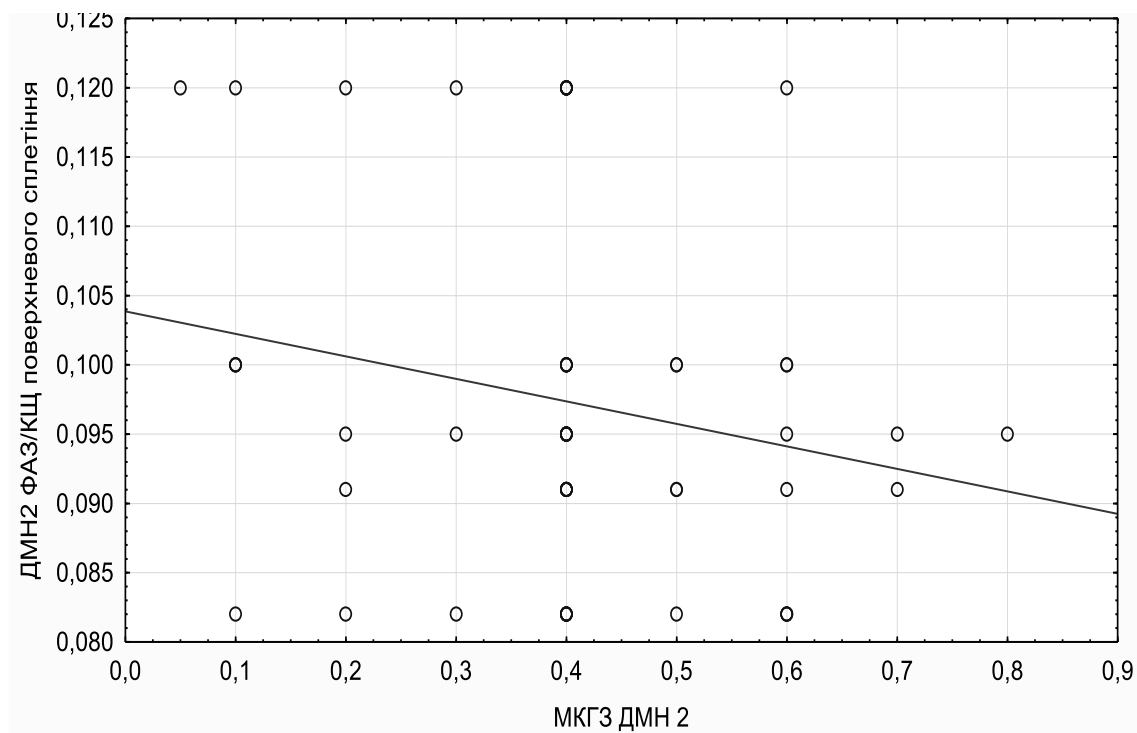


Рис. 4.11. Діаграма розсіювання МКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні при ДМН2 у пацієнтів із ЦД 2 типу

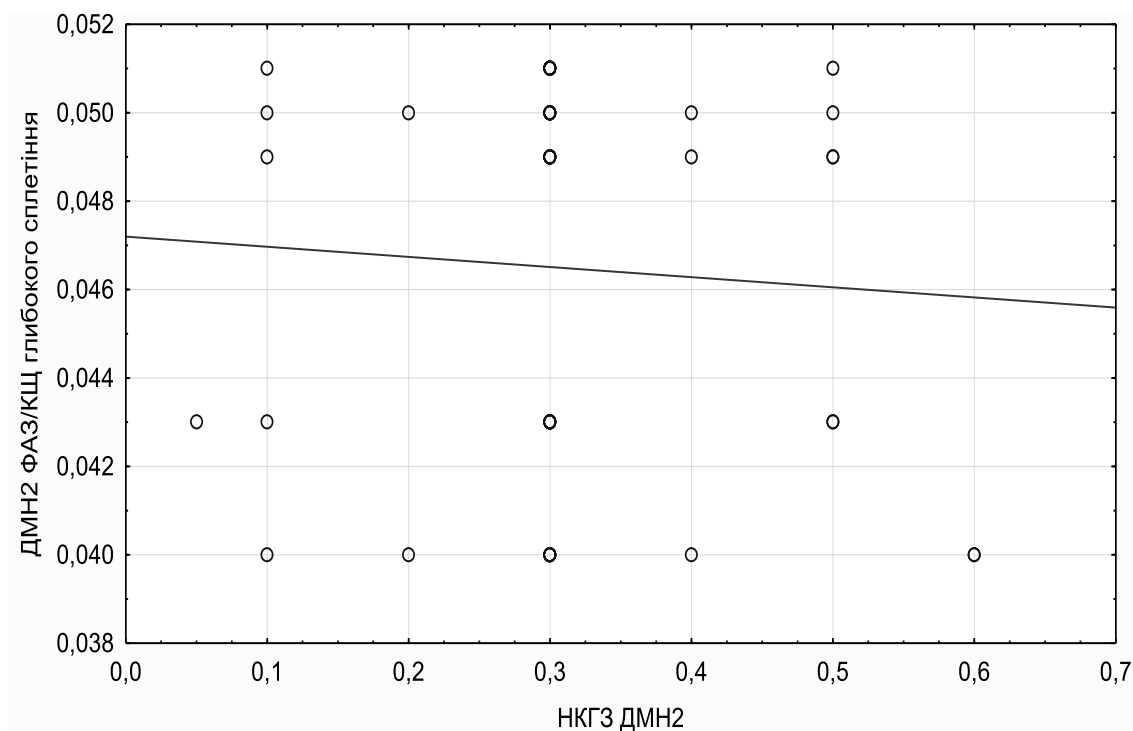


Рис. 4.12. Діаграма розсіювання НКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні при ДМН2 у пацієнтів із ЦД 2 типу

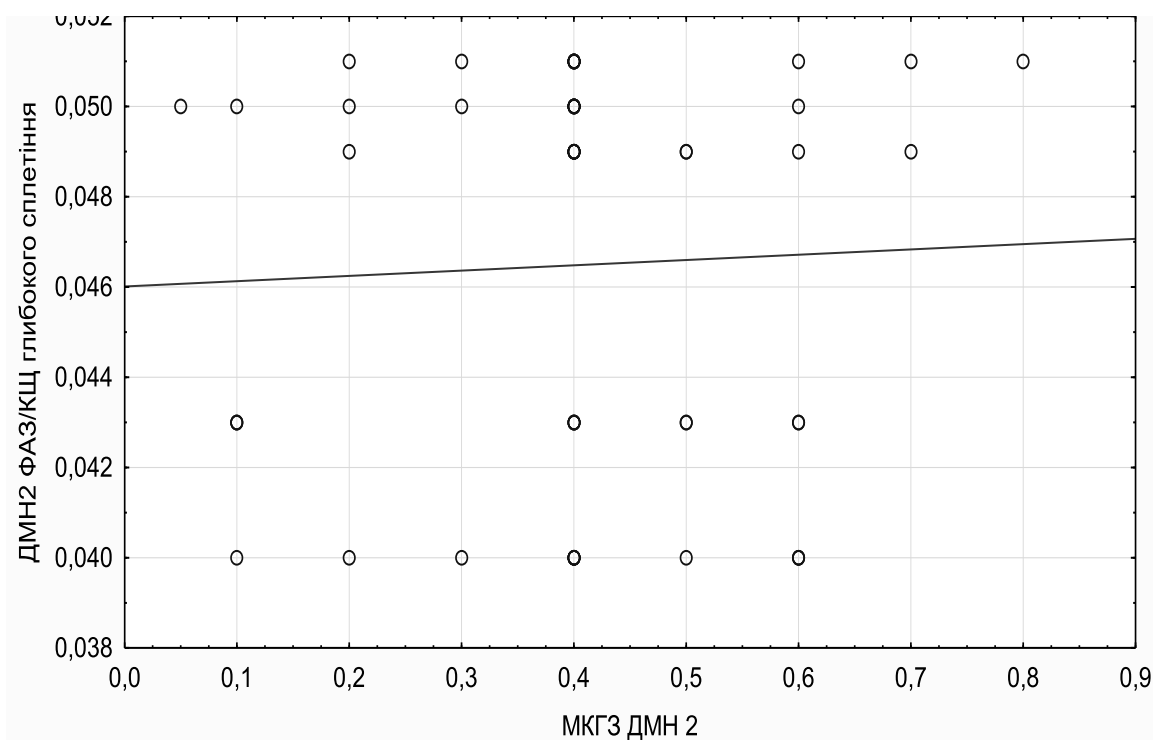


Рис. 4.13. Діаграма розсіювання МКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні при ДМН2 у пацієнтів із ЦД 2 типу.

У табл. 4.5 представлено зв'язок гостроти зору із коефіцієнтами мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях при ДМН 2 у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Таблиця 4.5

Зв'язок гостроти зору із коефіцієнтами мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях при ДМН 2 у пацієнтів з ЦД 2 типу

Статистичні показники	ДМН 2 (n=56)		
	НКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,31±0,1	0,1±0,01	0,05±0,004
г	$r_{1-2} = -0,82; r_{1-3} = -0,82.$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,05;$		
Статистичні показники	МКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,4±0,2	0,1±0,01	0,05±0,004
г	$r_{1-2} = -0,92; r_{1-3} = -0,92$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,05;$		

Примітки:

1. Формат відображення даних: $M \pm SD$ – середнє значення та його стандартне відхилення;
2. г – показник рангової кореляції Спірмена;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 4.5, при ДМН 2 встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ, МКГЗ та значенням коефіцієнта мікроциркуляції у поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях. Встановлено негативний сильний кореляційний зв'язок між цими показниками, а саме при підвищенні коефіцієнта мікроциркуляції знижується показник НКГЗ та МКГЗ ($r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,82, r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ глиб}} = -0,82; r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,92, r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ глиб}} = -0,92; p < 0,05$) [31, 35].

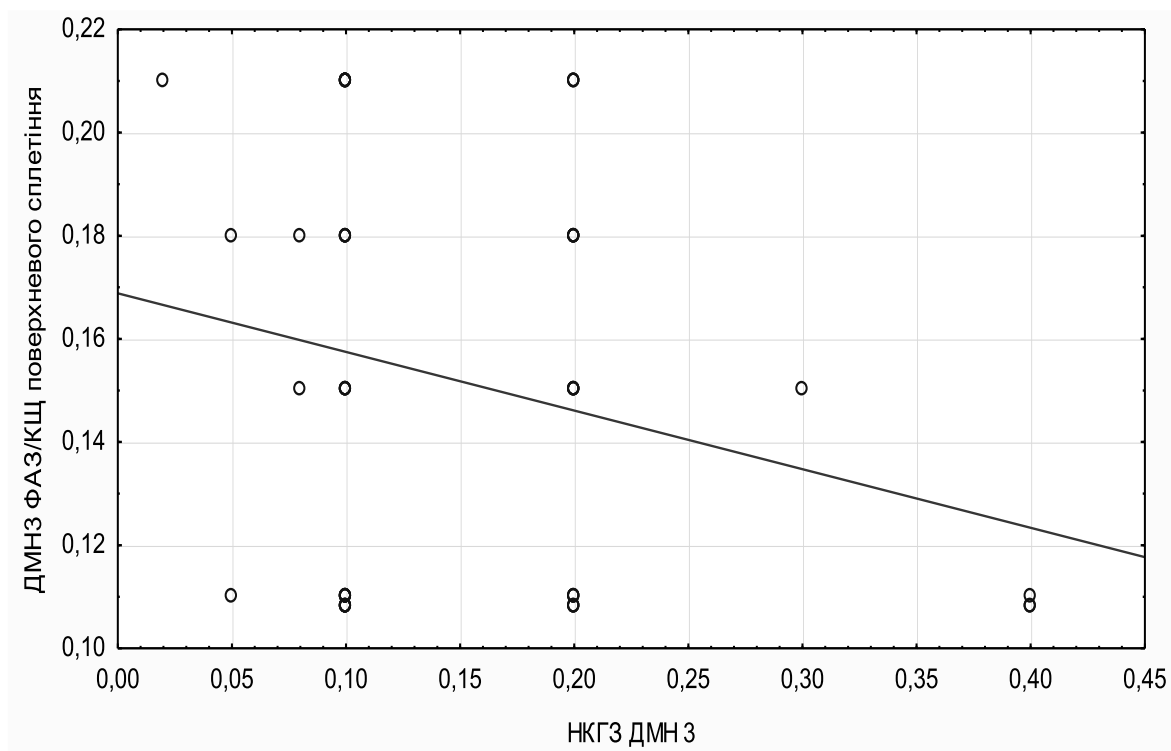


Рис. 4.14. Діаграма розсіювання НКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні при ДМНЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу

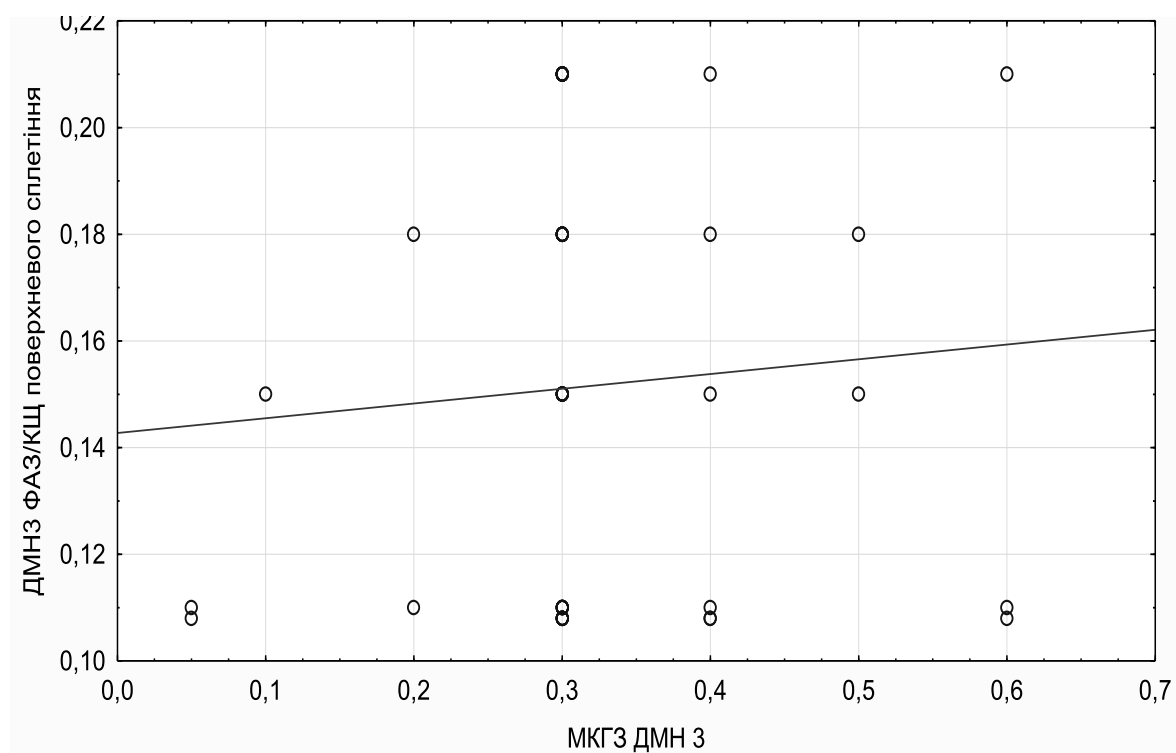


Рис. 4.15. Діаграма розсіювання МКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні при ДМНЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу

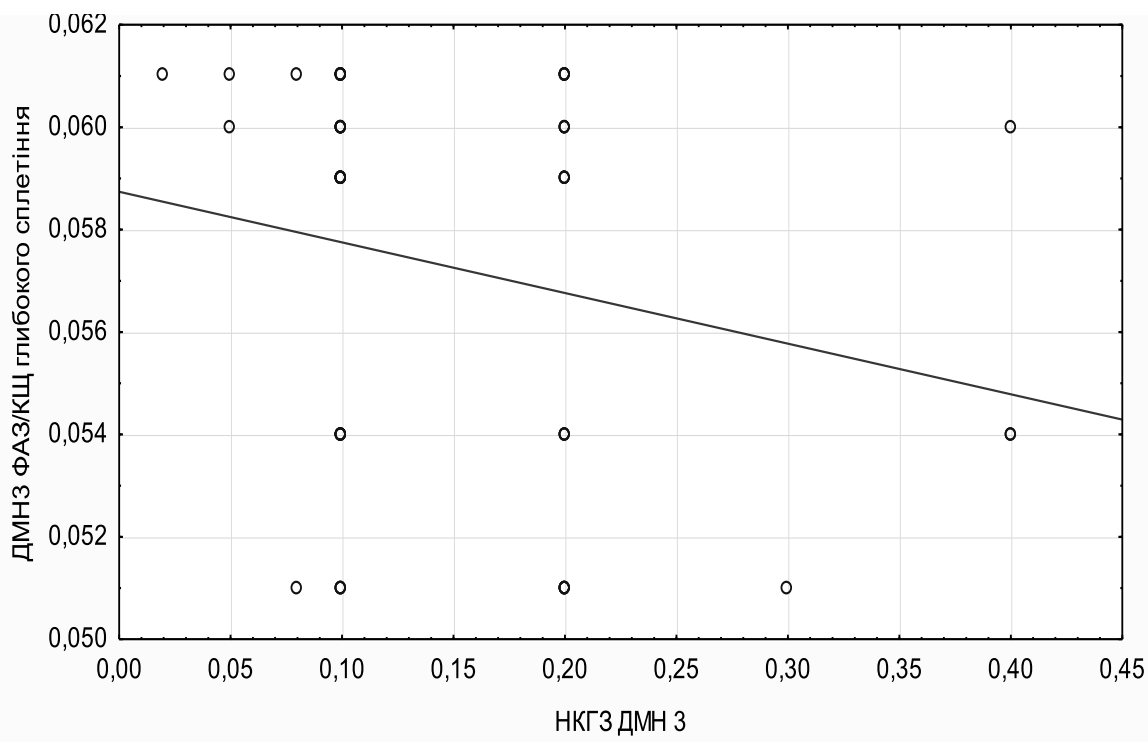


Рис. 4.16. Діаграма розсіювання НКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні при ДМНЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу

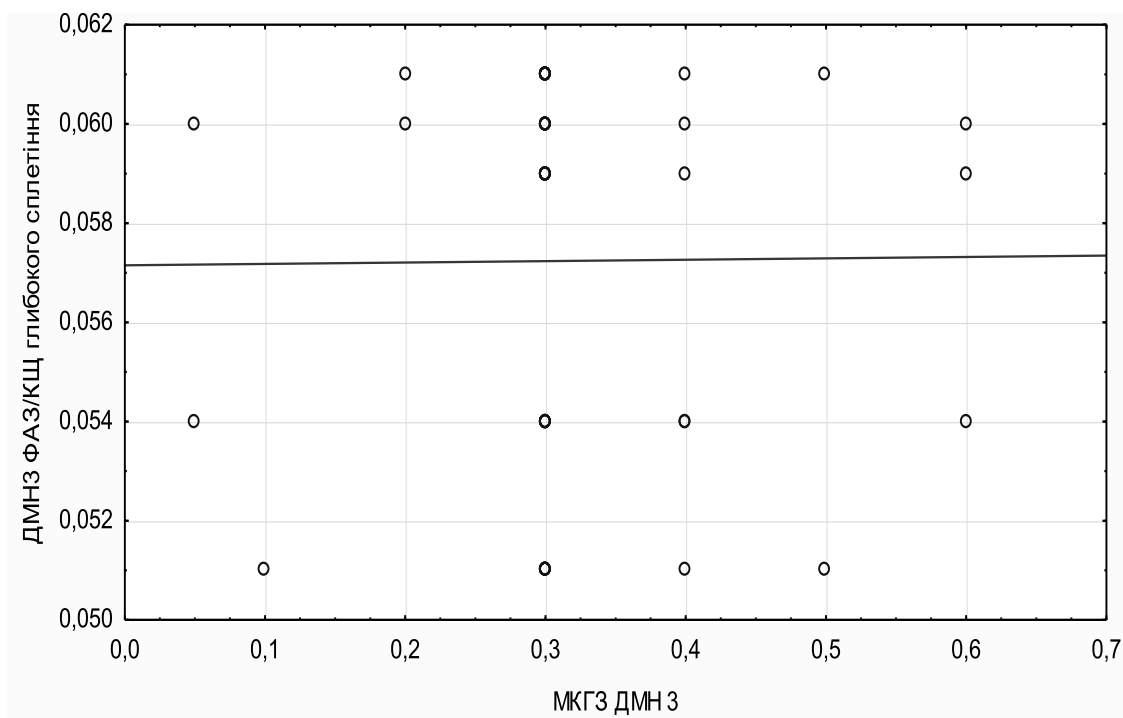


Рис. 4.17. Діаграма розсіювання МКГЗ залежно від розробленого коефіцієнта мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні при ДМНЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу.

У табл. 4.6 представлено зв'язок гостроти зору із коефіцієнтами мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Таблиця 4.6

Зв'язок гостроти зору із коефіцієнтами мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2 типу

Статистичні показники	ДМН 3 (n=50)		
	НКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,15±0,09	0,1±0,01	0,06±0,004
г	$r_{1-2} = -0,9; r_{1-3} = -0,89.$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,05;$		
Статистичні показники	МКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,32±0,1	0,1±0,01	0,06±0,004
г	$r_{1-2} = -0,82; r_{1-3} = -0,8$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,05;$		

Примітки:

1. Формат відображення даних: $M \pm SD$ – середнє значення та його стандартне відхилення;
2. г – показник рангової кореляції Спірмена;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 4.6, при ДМН 3 встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ, МКГЗ та значенням коефіцієнта мікроциркуляції у поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях. Встановлено негативний сильний кореляційний зв'язок між цими показниками, а саме при підвищенні коефіцієнта мікроциркуляції знижується показник НКГЗ та МКГЗ ($r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,9, r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ глибо}} = -0,89; r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,82, r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ глибо}} = -0,8; p < 0,05$) [31, 35].

Резюме

Отже, при проведенні дослідження для оцінки стану мікроциркуляції центральної зони сітківки ми розробили новий коефіцієнт мікроциркуляції поверхневого та глибокого капілярних сплетінь центральної зони сітківки.

Було встановлено, що коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення на 40% при ДМН1, при ДМН 2 – у 2 рази, при ДМН 3 – у 3 рази у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($N=277,47$; $p<0,01$), коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення в 2 рази при ДМН1 та в 3 рази при ДМН 2 і ДМН 3 у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($N=320,53$; $p<0,01$) [10, 18, 36].

Також у нашому дослідженні ми встановили негативний сильний кореляційний зв'язок між гостротою зору та коефіцієнтом мікроциркуляції у поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях при ДМН різних стадій у пацієнтів з ЦД 2 типу, що дозволило розглядати його як прогностичний маркер зорових функцій у досліджуваного контингенту пацієнтів. При збільшенні коефіцієнта мікроциркуляції в обох капілярних сплетіннях центральної зони сітківки показники НКГЗ та МКГЗ на кожній зі стадій ДМН знижувалися ($p<0,05$) [32, 35, 36, 42].

Цей розділ висвітлено в матеріалах таких публікацій:

1. [31] Сук С. А., Венедіктова О. А. Прогнозування зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. Медична наука України. 2025; 21 (1): 27-36.

2. [19] Пат. 135239 Ф Україна, МПК А 61 В3/10. Спосіб діагностики стану сітківки ока при діабетичному макулярному набряку (UA); заявник і патентовласник Сук С.А. – № 201900136; Заявл. 04.01.2019; Опубл. 25.06.2019. Бюл. № 12.

3. [32] Сук С. А., Могілевський С. Ю., Ковтун М. І., Жупан Б. Б. Новий

метод оцінки мікроциркуляції сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025; 21(2): 167-173.

4. [36] Сук С. А., Могилевський С. Ю., Денисюк Л. І., Венедіктова О. А. Оцінка мікроциркуляції макулярної ділянки сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу за допомогою нового методу. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: Київ, 2025: 137-139.

5. [35] Сук С. А., Могилевський С. Ю., Денисюк Л. І., Венедіктова О. А. Зв'язок коефіцієнта мікроциркуляції в прогнозуванні зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: Київ, 2025: 140-142.

6. [162] Mogilevskyy Sergey, Suk Sviatoslav. Diabetic macular edema and microcirculation state of the macular zone of the retina in type 2 diabetes. Debats scientifiques et orientations prospectives du development scientifique: c avec des materiaux de la VI conference scientifique et pratique internationale, Paris, 1er Mars 2024. Paris-Vinnytsia: La Fedelta & UKRLOGOS Group LLC, 2024, 431:434.

7. [212] Svyatoslav Suk. The state of microcirculation of the central retinal region at different stages of diabetic macular edema. Abstract book of 17th congress of the Black Sea Ophthalmological Society, 19-21 April 2019, Istanbul, Turkey.46.

8. [211] Svyatoslav Suk, Sergey Rykov, Sergey Mogilevskyy, Lyubov Denisuk. Method of diagnostics of the microcirculation of the central region of the retina with diabetic macular edema. Abstract book of 17th congress of the Black Sea Ophthalmological Society, 19-21 April 2019, Istanbul, Turkey: 46-47.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ КЛАСТЕРИНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ
В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДІАБЕТИЧНИМ МАКУЛЯРНИМ НАБРЯКОМ
ІЗ НПДР ПРИ ЦД 2 ТИПУ ТА АНАЛІЗ ЙОГО ЗВ'ЯЗКУ
З МОРФОЛОГІЧНИМ СТАНОМ МАКУЛЯРНОЇ ДІЛЯНКИ СІТКІВКИ

5.1. Вміст кластерину в сироватці крові при різних формах ДМН в пацієнтів з НПДР при ЦД 2 типу

Вміст кластерину в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу при різних формах діабетичного макулярного набряку представлено в табл. 5.1 [6].

Таблиця 5.1

Вміст кластерину в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу при різних формах ДМН

Показник	Me (Q _I – Q _{III}) [Min; Max]				Рівень значущості відмінності, p
	ДМН 0 (n=12)	ДМН 1 (n=18)	ДМН 2 (n=25)	ДМН 3 (n=27)	
Кластерин, мкг/мл	76,9 (59,4-94,4) [48,7; 120,3]	75,7 (69,2-89,7) [54,9; 117,9]	78,7 (67,7-87,2) [54,6; 149,1]	76,3 (64,6-93,4) [47,8; 122,5]	0,99

Примітки:

1. При порівнянні показників використано критерій Крускала-Уолліса.
2. Вказано медіанне значення, у круглих дужках вказано значення Q_I і Q_{III}, а в квадратних – мінімальне і максимальне значення показника.

При проведенні статистичного аналізу концентрації кластерину в сироватці крові (центрів розподілу) не було виявлено відмінностей за рівнем кластерину крові між пацієнтами 4-ох груп (p=0,99) [6, 38], вони перебували в

межах рекомендованих референтних значень інструкції набору для проведення ІФА (рис. 5.1).

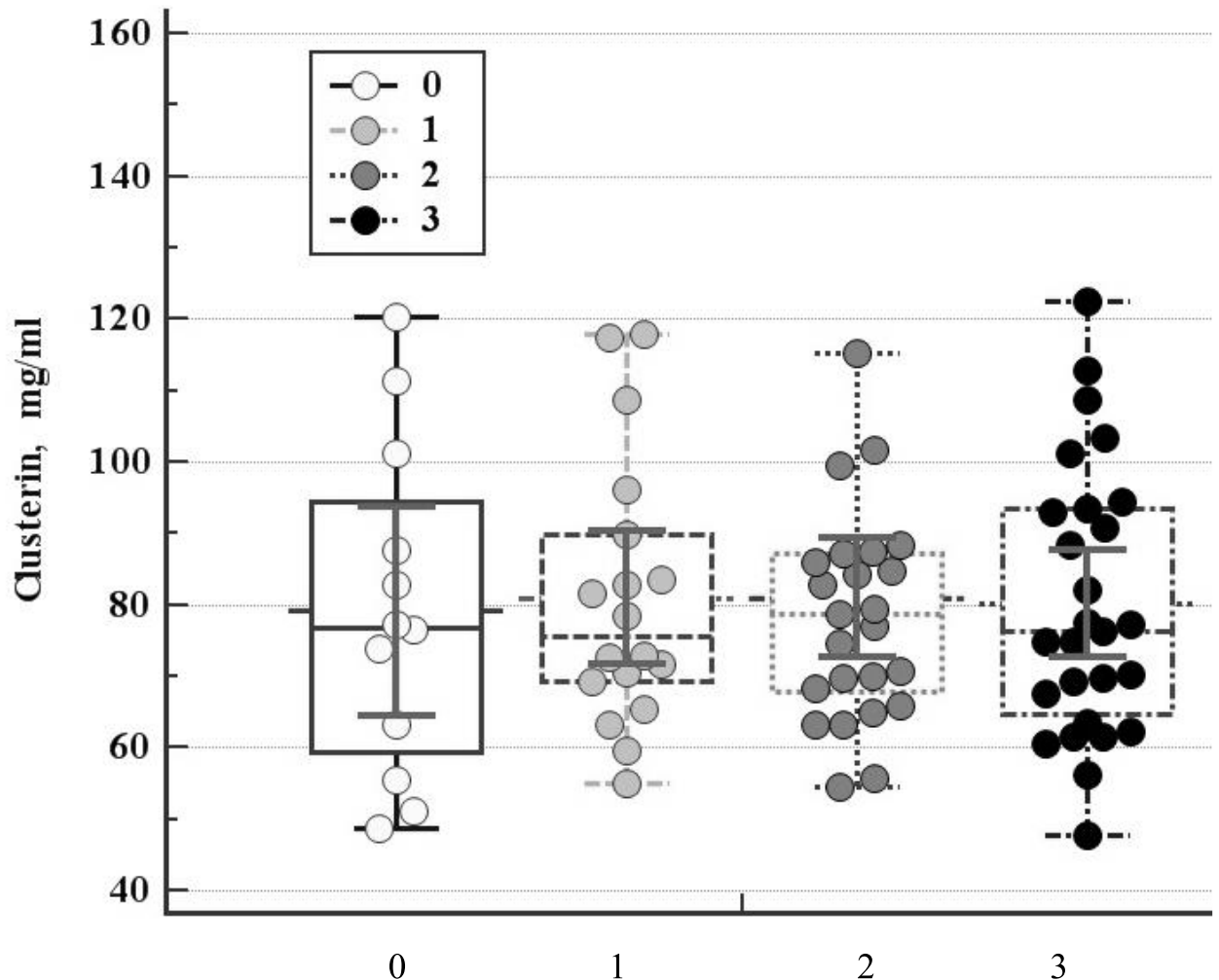


Рис. 5.1. Рівень кластерину в крові у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу при різних формах діабетичного макулярного набряку: ДМН 0 (0), ДМН 1 (1), ДМН 2 (2), ДМН 3 (3). Указане медіанне значення, значення QI і QIII, мінімальне та максимальне (за винятком викидів) та 95% ДІ. При порівнянні показників використано критерій Крускала-Уолліса [38].

При проведенні порівняння ступеня варіабельності (дисперсії) показників рівня кластерину в крові для пацієнтів 4-ох груп ми не виявили статистично значущої відмінності між групами ($p=0,84$ за критерієм Бартлета) [6].

5.2. Аналіз зв'язку показників вмісту кластерину в сироватці крові із непогіршенням стану макули у хворих із ДМН за даними інструментальних методів дослідження очного дна та гостроти зору

Для аналізу зв'язку рівня показників кластерину із непогіршенням стану макули за даними гостроти зору (Visus), товщини шару нервових волокон (nerve fibre layer – NFL), шару гангліонарних клітин (ganglion cell layer – GCL), внутрішнього граничного шару (inner posterior layer – IPL), площі міжкапілярного простору в центральній зоні сітківки ($S_{\text{міжкапілярна}}$), центральної товщини сітківки (central sector), об'єму макули (volume macula) та центральної ямки (volume fovea), мінімальної товщини центральної ямки (minimum in fovea), середньої товщини сітківки макули (area thickness) було використано методи побудови та аналізу однофакторних моделей регресії.

Аналіз зв'язку за гостротою зору (Visus).

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{Visus} < 0,6$ (значення менші першого квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику розвитку не дуже високого ($< 0,6$) значення гостроти зору. У табл. 5.2. представлено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 5.2

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком розвитку не дуже високої гостроти зору

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$-0,003 \pm 0,013$	0,81	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня кластерину з ризиком розвитку не дуже високого значення гостроти зору.

Аналіз зв'язку за NFL+GCL+IPL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $NFL+GCL+IPL>115$ мкн (значення більші першого квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького (>115 мкн) значення товщини NFL+GCL+IPL. У табл. 5.3 представлено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 5.3

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком не низького значення товщини NFL+GCL+IPL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,040 \pm 0,017$	0,02	1,04 (1,01–1,08)

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

Для визначення порогового значення рівня кластерину використано ROC-аналіз. На рис. 5.2 представлено криву операційних характеристик цього тесту. Площа під ROC-кривою $AUC=0,68$ (95% ДІ 0,57 – 0,78, $p=0,005$), що свідчить про середній ступінь вираженості зв'язку рівня кластерину із ризиком виникнення не низького значення товщини NFL+GCL+IPL макули [6].

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

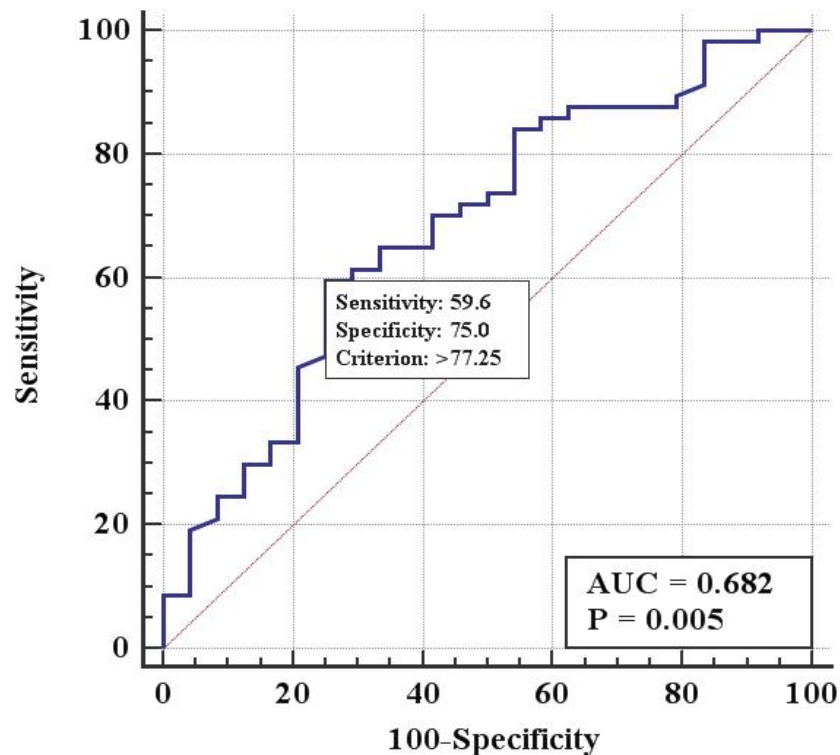


Рис. 5.2. Крива операційних характеристик однофакторної логістичної моделі регресії прогнозування ризику наявності не низького значення товщини NFL+GCL+IPL за рівнем кластерину крові.

Аналіз зв'язку за NFL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $NFL > 31$ мкн (значення більші першого квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($NFL > 31$ мкн) значення NFL. У табл. 5.4 представлено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 5.4

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком не низького значення товщини NFL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,043 \pm 0,018$	0,02	1,04 (1,01–1,08)

При проведенні аналізу виявлено вірогідне зростання ($p=0,02$) ризику не низького значення товщини NFL із збільшенням рівня кластерину (ВШ = 1,04 (95% ДІ 1,01 – 1,08)) на кожен 1 мкг/мл.

Для визначення порогового значення рівня кластерину використано ROC-аналіз. На рис. 5.3 представлена крива операційних характеристик цього тесту. Площа під ROC-кривою $AUC=0,69$ (95% ДІ 0,58 – 0,79), свідчить про середній ступінь вираженості зв'язку рівня кластерину з ризиком не низького значення товщини NFL [6].

Встановлено, що при значенні рівня кластерину $>77,37$ мг/мл прогнозується ризик наявності не низького значення NFL, у протилежному випадку – прогноз сприятливий. При обраному оптимальному порозі чутливість тесту становить 56,7% (95% ДІ 43,2% – 69,4%), специфічність – 76,2% (95% ДІ 52,8% – 91,8%), прогностичність позитивного значення (ППЗ+)=87,2% (95% ДІ 75,4% – 93,8%), прогностичність негативного значення (ПНЗ–)=38,1% (95% ДІ 29,7% – 47,2%) [6].

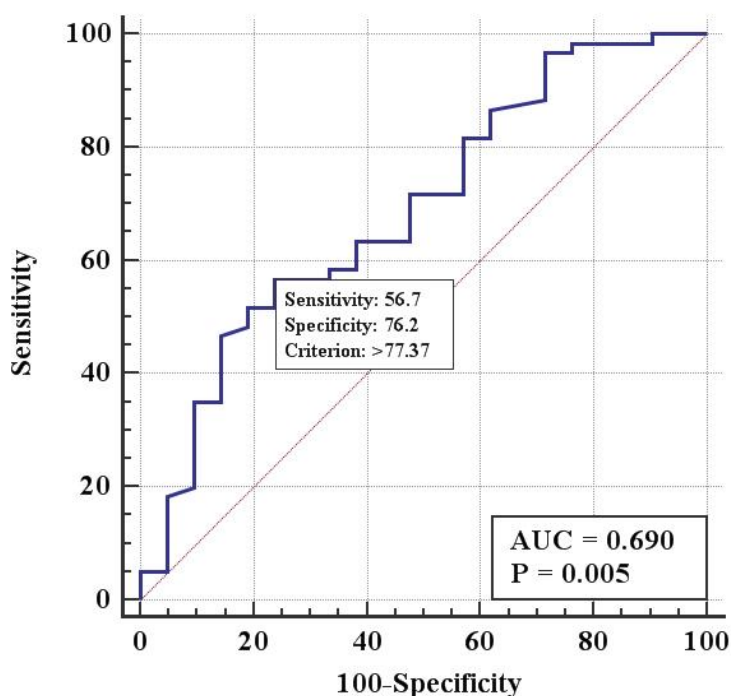


Рис. 5.3. Крива операційних характеристик однофакторної логістичної моделі регресії прогнозування ризику наявності не низького значення товщини NFL за рівнем кластерину крові.

Аналіз зв'язку за GCL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $GCL > 84$ мкн (значення більші першого квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($GCL > 84$ мкн) значення товщини GCL. У табл. 5.5 представлено результати однофакторного аналізу [6].

Таблиця 5.5

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком не низького значення товщини GCL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,022 \pm 0,014$	0,12	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня кластерину з шансом наявності не низького значення товщини GCL ($p > 0,05$) [6].

Аналіз зв'язку за minimum in fovea.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат мінімального значення товщини $fovea > 195$ мкн (значення більші першого квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику наявності не низького ($minimum \text{ in } fovea > 195$ мкн) значення мінімальної товщини центральної ямки. У табл. 5.6 представлено результати однофакторного аналізу [6].

Таблиця 5.6

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком не низького значення мінімальної товщини центральної ямки

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,020 \pm 0,015$	0,16	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня кластерину з шансами наявності не низького мінімального значення товщини fovea ($p>0,05$).

Аналіз зв'язку за central sector.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{central sector} \geq 248$ мкн (значення більші першого квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\text{central sector} \geq 248$ мкн) значення товщини central sector. У табл. 5.7 представлено результати однофакторного аналізу [6].

Таблиця 5.7

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком не низького значення мінімальної товщини central sector

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,004 \pm 0,013$	0,76	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня кластерину з ризиком не низького значення товщини central sector ($p>0,05$).

Аналіз зв'язку за area thickness.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{area thickness} > 284$ мкн (значення більші першого квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\text{area thickness} > 284$ мкн) значення товщини area thickness. У табл. 5.8 представлено результати однофакторного аналізу [6].

Таблиця 5.8

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком не низького значення товщини area thickness

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,004 \pm 0,013$	0,76	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня кластерину з ризиком не низького значення товщини area thickness ($p>0,05$).

Аналіз зв'язку за volume macula.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{volume macula}>8,03 \text{ мм}^3$ (значення більші першого квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\text{volume macula}>8,03 \text{ мм}^3$) значення volume macula. У табл. 5.9 представлено результати однофакторного аналізу [6].

Таблиця 5.9

**Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком не низького значення
volume macula**

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,003 \pm 0,013$	0,82	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня кластерину з ризиком не низького значення volume macula ($p>0,05$).

Аналіз зв'язку за volume fovea.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{volume fovea}>0,19 \text{ мм}^3$ (значення більші першого квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\text{volume fovea}>0,19 \text{ мм}^3$) значення volume fovea. У табл. 5.10 представлено результати однофакторного аналізу [6].

Таблиця 5.10

**Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком не низького значення
volume fovea**

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Кластерин	$-0,005 \pm 0,013$	0,67	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня кластерину з ризиком не низького значення volume fovea ($p>0,05$).

Аналіз зв'язку за $S_{\text{міжкапілярна}}$

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $S_{\text{міжкапілярна}} > 25,3 \text{ мм}^2$ (значення більші першого квартиля), зворотному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($>25,3 \text{ мм}^2$) значення $S_{\text{міжкапілярна}}$. У табл. 5.11 представлено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 5.11

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком не низького значення

$S_{\text{міжкапілярна}}$

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Кластерин	$-0,020 \pm 0,013$	0,12	—

При проведенні однофакторного аналізу не виявлено зв'язку рівня кластерину з ризиком не низького значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ ($p>0,05$).

5.3. Аналіз зв'язку показників вмісту кластерину в сироватці крові із ризиком погіршення стану макули у хворих із ДМН за даними інструментальних методів дослідження очного дна та гостроти зору

Для аналізу зв'язку рівня показників кластерину із погіршенням стану макули за даними гостроти зору (Visus), товщини шару нервових волокон (nerve fibre layer – NFL), шару гангліонарних клітин (ganglion cell layer – GCL), внутрішнього граничного шару (inner posterior layer – IPL), площі міжкапілярного простору в центральній зоні сітківки ($S_{\text{міжкапілярна}}$), центральної товщини сітківки (central sector), об'єму макули (volume macula) та центральної ямки (volume fovea), мінімальної товщини центральної ямки (minimum in fovea) було використано методи побудови та аналізу однофакторних моделей регресії.

Аналіз зв'язку за гостротою зору (Visus).

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $Visus < 0,1$ (значення менші третього квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику розвитку низького ($< 0,1$) значення гостроти зору. У табл. 5.12 представлено результати однофакторного аналізу [38].

Таблиця 5.12

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком розвитку низької гостроти зору

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,0100 \pm 0,012$	0,41	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня кластерину з ризиком розвитку низької гостроти зору ($p > 0,05$) [38].

Аналіз зв'язку за NFL+GCL+IPL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $NFL+GCL+IPL \geq 138$ мкн (значення більші третього квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого (≥ 138 мкн) значення товщини NFL+GCL+IPL. У табл. 5.13 представлено результати однофакторного аналізу [38].

Таблиця 5.13

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення товщини NFL+GCL+IPL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,011 \pm 0,012$	0,38	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зростання ($p > 0,05$) шансів наявності високого значення товщини NFL+GCL+IPL із збільшенням рівня кластерину.

Аналіз зв'язку за NFL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $NFL \geq 42$ мкн (значення більші третього квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого ($NFL > 31$ мкн) значення NFL. У табл. 5.14 представлено результати однофакторного аналізу [38].

Таблиця 5.14

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення товщини NFL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,001 \pm 0,013$	0,82	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідне зростання ризику високого значення товщини NFL із збільшенням рівня кластерину ($p > 0,05$) [38].

Аналіз зв'язку за GCL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $GCL \geq 97$ мкн (значення більші третього квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого ($GCL \geq 97$ мкн) значення товщини GCL. У табл. 5.15 представлено результати однофакторного аналізу [38].

Таблиця 5.15

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення товщини GCL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Кластерин	$0,012 \pm 0,013$	0,34	—

При проведенні аналізу не вірогідного виявлено зв'язку рівня кластерину з шансом наявності високого значення товщини GCL ($p>0,05$) [38].

Аналіз зв'язку за minimum in fovea.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат мінімального значення товщини $fovea \geq 333$ мкн (значення більші третього квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику наявності високого (≥ 333 мкн) значення товщини центральної ямки. У табл. 5.16 представлено результати однофакторного аналізу [38].

Таблиця 5.16

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення мінімальної товщини центральної ямки

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,003 \pm 0,013$	0,80	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня кластерину з шансами наявності високого значення мінімальної товщини $fovea$ ($p>0,05$) [38].

Аналіз зв'язку за central sector.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $central\ sector \geq 407$ мкн (значення більші третього квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого (≥ 407 мкн) значення товщини $central\ sector$. У табл. 5.17 представлено результати однофакторного аналізу [38].

Таблиця 5.17

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення товщини central sector

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,006 \pm 0,013$	0,66	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня кластерину з ризиком не високого значення товщини central sector ($p>0,05$) [38].

Аналіз зв'язку за area thickness.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{area thickness} \geq 354$ мкн (значення більші третього квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого (≥ 354 мкн) значення товщини area thickness. У табл. 5.18 представлено результати однофакторного аналізу [38].

Таблиця 5.18

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення товщини area thickness

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,010 \pm 0,013$	0,42	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня кластерину з ризиком високого значення товщини area thickness ($p>0,05$) [38].

Аналіз зв'язку за volume macula.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{volume macula} \geq 9,92$ мм³ (значення більші третього квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого ($\geq 9,92$ мм³) значення volume macula. У табл. 5.19 представлено результати однофакторного аналізу [38].

Таблиця 5.19

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення volume macula

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,006 \pm 0,013$	0,63	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня кластерину з ризиком високого значення volume macula ($p>0,05$) [38].

Аналіз зв'язку за volume fovea.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат volume fovea $\geq 0,36$ мм³ (значення більші третього квартиля), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\geq 0,36$ мм³) значення volume fovea. У табл. 5.20 представлено результати однофакторного аналізу [38].

Таблиця 5.20

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення volume fovea

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$-0,001 \pm 0,013$	0,96	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня кластерину з ризиком високого значення volume fovea ($p>0,05$) [38].

Аналіз зв'язку за $S_{\text{міжкапілярна}}$.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $S_{\text{міжкапілярна}} \geq 27,5$ мм² (значення більші третього квартиля), зворотному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого ($\geq 27,5$ мм²) значення $S_{\text{міжкапілярна}}$. У табл. 5.21 представлено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 5.21

Зв'язок показників вмісту кластерину з ризиком високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Кластерин	$-0,007 \pm 0,014$	0,61	—

При проведенні однофакторного аналізу не виявлено зв'язку рівня кластерину з ризиком високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ ($p>0,05$).

Аналіз зв'язку за загальним ризиком.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат, коли негативний результат був за ≥ 4 показниками, у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого загального ризику. У табл. 5.22 представлено результати однофакторного аналізу [38].

Таблиця 5.22

Зв'язок показників кластерину з високим значенням загального ризику погіршення стану макули

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Кластерин	$0,004 \pm 0,012$	0,74	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня кластерину з високим значенням загального ризику ($p>0,05$) [38].

Проведений кореляційний аналіз показав, що вміст кластерину в крові вірогідно негативно корелює із концентрацією sICAM-1 сироватки (показник рангової кореляції Спірмена $\rho=(-)0,223$, $p=0,0437$) [40].

Проведений кореляційний аналіз між формами діабетичного макулярного набряку показав, що умовно сумарний вміст кластерину в крові при клінічно значущому діабетичному макулярному набряку (ДМН1-ДМН3) вірогідно також негативно корелює із сумарною концентрацією sICAM-1 сироватки (показник рангової кореляції

Спірмена $\rho=(-)0,253$, $p=0,0344$, 95% ДІ -0,461 до -0,0195) у порівнянні із станом без діабетичного макулярного набряку (ДМН0) (табл. 5.23).

Таблиця 5.23

**Показники рангової кореляції Спірмена кластерину та sICAM-1
при різних формах ДМН**

Для діагнозу = ДМН0

Rank Correlation

Variable Y	clusterin__mg_ml
Variable X	sICAM_`1_ng_ml
Filter	Діагноз_ДМН=0
Sample size	12
Spearman's coefficient of rank correlation (rho)	-0.0490
Significance level	P=0.8799
95% Confidence Interval for rho	-0.606 to 0.540

Для діагнозу = ДМН1+2+3

Rank Correlation

Variable Y	clusterin__mg_ml
Variable X	sICAM_`1_ng_ml
Filter	Діагноз_ДМО>0
Sample size	70
Spearman's coefficient of rank correlation (rho)	-0.253
Significance level	P=0.0344
95% Confidence Interval for rho	-0.461 to -0.0195

Резюме

Узагальнюючи результати, отримані в цьому розділі, можна зробити висновок, що кластерин не асоціюється як із ризиком високого значення товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, площі міжкапілярного простору в центральній зоні сітківки, центральної товщини сітківки, об'єму макули та центральної ямки, мінімальної товщини центральної ямки, низькою гостротою зору, так і з

загальним високим ризиком погіршення стану макули у хворих на ЦД 2 типу. Із збільшенням рівня кластерину понад 77,2 мг/мл достеменно зростають шанси виявлення не низького значення (але більш сприятливого в порівнянні з високим значенням) товщини NFL+GCL+IPL та NFL макули. Також було встановлено, що вміст кластерину в крові вірогідно негативно корелював із концентрацією sICAM-1 сироватки крові.

Цей розділ висвітлено в матеріалах таких публікацій:

1. [6] Кирилюк М. Л., Сук С. А., Риков С. О., Могілевський С. Ю. Роль кластерину у розвитку діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2019; 3:22-8.
2. [38] Сук С. А., Риков С. О., Кирилюк М. Л. Роль кластерину як антиапоптичного фактору глії у розвитку діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2019; 7 (2): 32-37.
3. [20] Патент на винахід №123490 Україна, А61В3/00 G01N33/50. «Спосіб оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу» Кирилюк М. Л., Сук С. А. (UA); заявник і патентовласник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (UA). – № u201910714; Заявл. 30.10.2019; Опубл. 25.08.20. Бюл. № 11.
4. [145] Kyryliuk M. L., Suk S. A. MON-668 The Content of Serum Clusterin in Patients with Diabetic Macular Edema Depending on the Kind of Glucose Lowering Therapy, Journal of the Endocrine Society, Volume 4, Issue Supplement_1, April-May 2020, MON–668, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.049>.
5. [40] Сук С. А. Особливості вмісту кластерину, фракталкіну та ICAM-1 в сироватці крові пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу в залежності від типу цукрознижувальної терапії. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):48-53.

РОЗДІЛ 6.

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ФРАКТАЛКІНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ
В ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНИМ МАКУЛЯРНИМ НАБРЯКОМ
ІЗ НПДР ПРИ ЦД 2 ТИПУ ТА АНАЛІЗ ЙОГО ЗВ'ЯЗКУ
З МОРФОЛОГІЧНИМ СТАНОМ МАКУЛЯРНОЇ ДІЛЯНКИ СІТКІВКИ**

6.1. Вміст фракталкіну в сироватці крові при різних формах діабетичного макулярного набряку в пацієнтів з НПДР при ЦД 2 типу

Вміст фракталкіну в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу при різних формах ДМН представлено в табл. 6.1 [37] та рис. 6.1 [7].

Таблиця 6.1

**Вміст фракталкіну в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу
при різних формах ДМН**

Показник	Me (Q _I – Q _{III}) [Min; Max]				Рівень значущості відмінності, р
	ДМН 0 (n=12)	ДМН 1 (n=18)	ДМН 2 (n=25)	ДМН 3 (n=27)	
Фракталкін, нг/мл	1,792 (1,738-1,931) [1,48; 3,154]	1,903 (1,685-2,018) [1,632; 2,198]	1,96 (1,792-2,198) [1,137; 3,079]	1,847 (1,632-2,107) [1,384; 5,585]	0,50

Примітки:

1. При порівнянні показників використано критерій Крускала-Уолліса.
2. Вказано медіанне значення (Me), в круглих дужках вказані значення Q_I і Q_{III}, а в квадратних – мінімальне і максимальне значення показника.

При проведенні статистичного аналізу концентрації фракталкіну в сироватці крові (центрів розподілу) не було виявлено відмінностей за середнім рівнем між пацієнтами 4-ох груп (p=0,50 за критерієм Крускала-Уолліса), хоча зміщення вгору центрів розподілу рівнів фракталкіну в крові по мірі збільшення тяжкості ДМН спостерігається [7, 37].

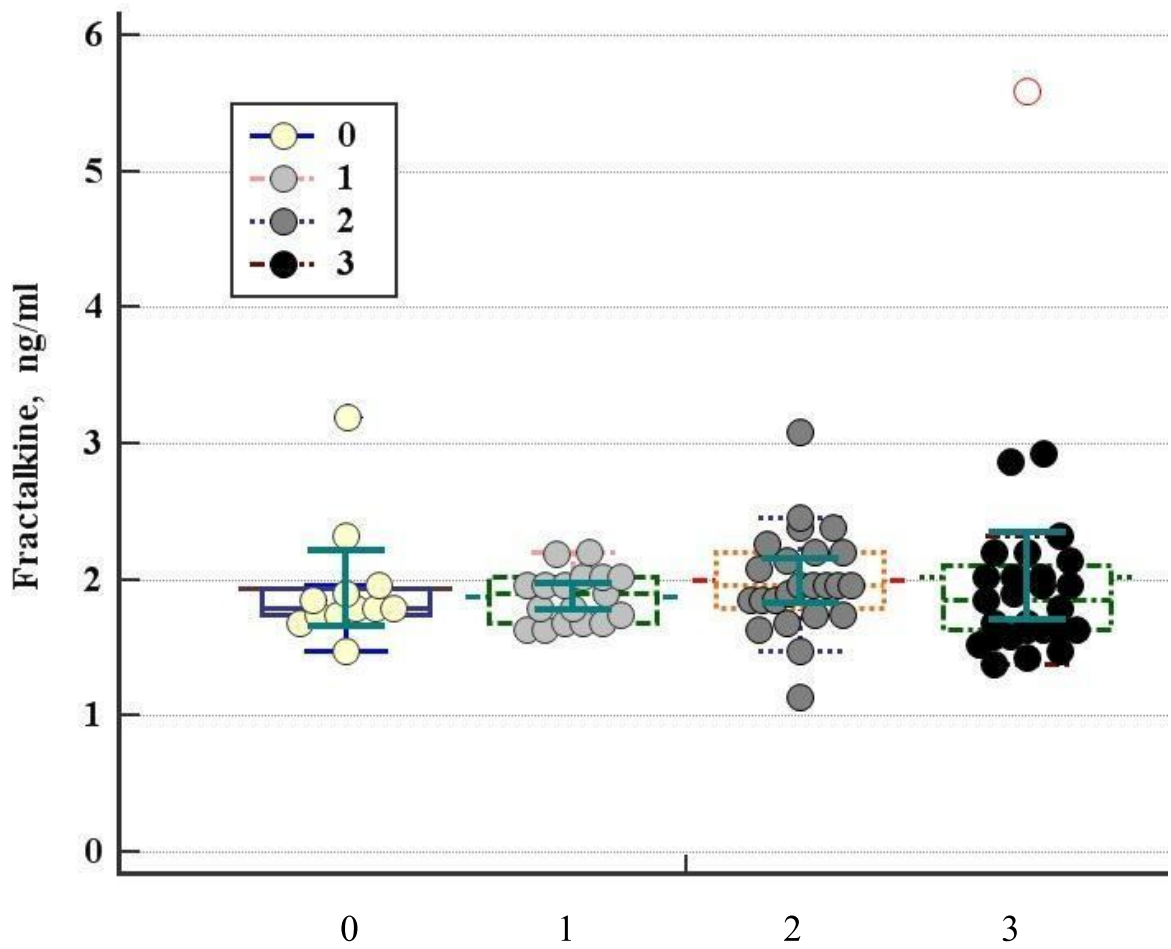


Рис. 6.1. Рівень фракталкіну в крові у пацієнтів з ЦД 2 типу при різних формах ДМН: ДМН 0 (0), ДМН 1 (1), ДМН 2 (2), ДМН 3 (3). Указане медіанне значення, значення QI і QIII, мінімальне та максимальне (за виключенням викидів) та 95% ДІ. При порівнянні показників використано критерій Крускала-Уолліса [7].

При проведенні порівняння ступеня варіабельності (дисперсії) показників рівню фракталкіну в крові для пацієнтів 4-ох груп ми не виявили статистично значущої відмінності між групами ($p=0,06$ за критерієм Бартлета). У той же час слід зазначити, що варіабельність показника (стандартне відхилення $SD=0,64$ нг/мл) для умовно об'єднаної групи ДМО 2-3 була статистично значно вищою, ніж в іншій умовно об'єднаній групі ДМО 0-1 (стандартне відхилення $SD=0,31$ нг/мл) ($p=0,003$, $F=4,3$, дисперсія вища, ніж у 4 рази) [7, 10].

6.2. Аналіз зв'язку показників вмісту фракталкіну в сироватці крові із непогіршенням стану макули у хворих із ДМН за даними інструментальних методів дослідження очного дна та гостроти зору

Для аналізу зв'язку рівня показників фракталкіну із непогіршенням стану макули за даними гостроти зору (Visus), товщини шару нервових волокон (nerve fibre layer – NFL), шару гангліонарних клітин (ganglion cell layer – GCL), внутрішнього граничного шару (inner posterior layer – IPL), площі міжкапілярного простору в центральній зоні сітківки ($S_{\text{міжкапілярна}}$), центральної товщини сітківки (central sector), об'єму макули (volume macula) та центральної ямки (volume fovea), мінімальної товщини центральної ямки (minimum in fovea), середньої товщини сітківки макули (area thickness) було використано методи побудови та аналізу однофакторних моделей регресії [7].

Аналіз зв'язку за гостротою зору (Visus).

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{Visus} < 0,6$ (значення менші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику розвитку не дуже високого ($< 0,6$) значення гостроти зору. У табл. 6.2 представлено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 6.2

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком розвитку не дуже високої гостроти зору

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-0,53 \pm 0,72$	0,46	–

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з ризиком розвитку не дуже високого значення гостроти зору.

Аналіз зв'язку за $NFL+GCL+IPL$.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято

результат $NFL+GCL+IPL > 115$ мкн (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького (>115 мкн) значення товщини $NFL+GCL+IPL$. У табл. 6.3 представлено результати однофакторного аналізу [7].

Таблиця 6.3

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком не низького значення товщини $NFL+GCL+IPL$

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-0,33 \pm 0,68$	0,62	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з шансом наявності не низького значення товщини $NFL+GCL+IPL$ ($p > 0,05$) [7].

Аналіз зв'язку за NFL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $NFL > 31$ мкн (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($NFL > 31$ мкн) значення NFL. У табл. 6.4 представлено результати однофакторного аналізу [7].

Таблиця 6.4

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком не низького значення товщини NFL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-0,03 \pm 0,73$	0,97	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з шансом

наявності не низького значення товщини NFL ($p=0,97$) [7].

Аналіз зв'язку за GCL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $GCL>84$ мкн (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($GCL>84$ мкн) значення товщини GCL. У табл. 6.5 представлено результати однофакторного аналізу [7].

Таблиця 6.5

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком не низького значення товщини GCL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Фракталкін	$-0,64 \pm 0,67$	0,34	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з шансом наявності не низького значення товщини GCL ($p>0,05$) [7].

Аналіз зв'язку за minimum in fovea.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат мінімального значення товщини fovea >195 мкн (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику наявності не низького (minimum in fovea >195 мкн) значення мінімальної товщини центральної ямки. У табл. 6.6 представлено результати однофакторного аналізу [7].представлено результати

Таблиця 6.6

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком не низького значення мінімальної товщини центральної ямки

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$0,27 \pm 0,72$	0,71	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з шансами наявності не низького мінімального значення товщини fovea ($p>0,05$) [7].

Аналіз зв'язку за central sector.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{central sector} \geq 248$ мкн (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\text{central sector} \geq 248$ мкн) значення товщини central sector. У табл. 6.7 представлено результати однофакторного аналізу [7].

Таблиця 6.7

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком не низького значення мінімальної товщини central sector

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$0,39 \pm 0,73$	0,59	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з ризиком не низького значення товщини central sector ($p>0,05$) [7].

Аналіз зв'язку за area thickness.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{area thickness} > 284$ мкн (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\text{area thickness} > 284$ мкн) значення товщини area thickness. У табл. 6.8 представлені результати однофакторного аналізу [7].

Таблиця 6.8

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком не низького значення товщини area thickness

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-0,36 \pm 0,70$	0,96	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з ризиком не низького значення товщини area thickness ($p>0,05$) [7].

Аналіз зв'язку за volume macula.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{volume macula}>8,03 \text{ мм}^3$ (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\text{volume macula}>8,03 \text{ мм}^3$) значення volume macula. У табл. 6.9 представлено результати однофакторного аналізу [7].

Таблиця 6.9

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком не низького значення volume macula

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-0,02 \pm 0,71$	0,98	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з ризиком не низького значення volume macula ($p>0,05$) [7].

Аналіз зв'язку за volume fovea.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{volume fovea}>0,19 \text{ мм}^3$ (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\text{volume fovea}>0,19 \text{ мм}^3$) значення volume fovea. У табл. 6.10 представлено результати однофакторного аналізу [7].

Таблиця 6.10

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком не низького значення volume fovea

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$0,34 \pm 0,73$	0,64	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з ризиком не низького значення volume fovea ($p > 0,05$) [7].

Аналіз зв'язку за $S_{\text{міжкапілярна}}$.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $S_{\text{міжкапілярна}} > 25,3 \text{ мм}^2$ (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($> 25,3 \text{ мм}^2$) значення $S_{\text{міжкапілярна}}$. У табл. 6.11 представлено результати однофакторного аналізу (із урахуванням математичного виключення викидів).

Таблиця 6.11

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком не низького значення

$S_{\text{міжкапілярна}}$

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$3,48 \pm 1,19$	0,004	32,5 (3,1 – 335)

При проведенні аналізу виявлено вірогідне ($p=0,004$) збільшення ризику наявності не низького значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ із збільшенням рівня фракталкіну на кожен 1 нг/мл (ВШ = 32,5 (95% ДІ 3,1 – 335)).

Для визначення порогового значення рівня фракталкіну використано ROC-аналіз. На рис. 6.2 представлено криву операційних характеристик цього тесту.

Площа під ROC-кривою $AUC=0,78$ (95% ДІ 0,67 – 0,86), що свідчить про добру узгодженість рівня фракталкіну з ризиком не низького значення $S_{\text{міжкапілярна}}$. При виборі оптимального порогу фракталкіну ($=1,792 \text{ нг/мл}$) встановлено, що при перевищенні порогу ($>1,792 \text{ нг/мл}$) прогнозується ризик наявності не низького ($> 25,3 \text{ мм}^2$) значення $S_{\text{міжкапілярна}}$, у протилежному випадку – прогноз сприятливий. При обраному оптимальному порозі чутливість тесту становить 73,2% (95% ДІ 59,7% – 84,2%), специфічність – 82,6% (95% ДІ 61,2% – 95,0%), прогностичність позитивного значення

(ППЗ+)=91,1% (95% ДІ 80,6% – 96,2%), прогностичність негативного значення (ПНЗ–)= 55,9% (95% ДІ 44,1% – 67,0%).

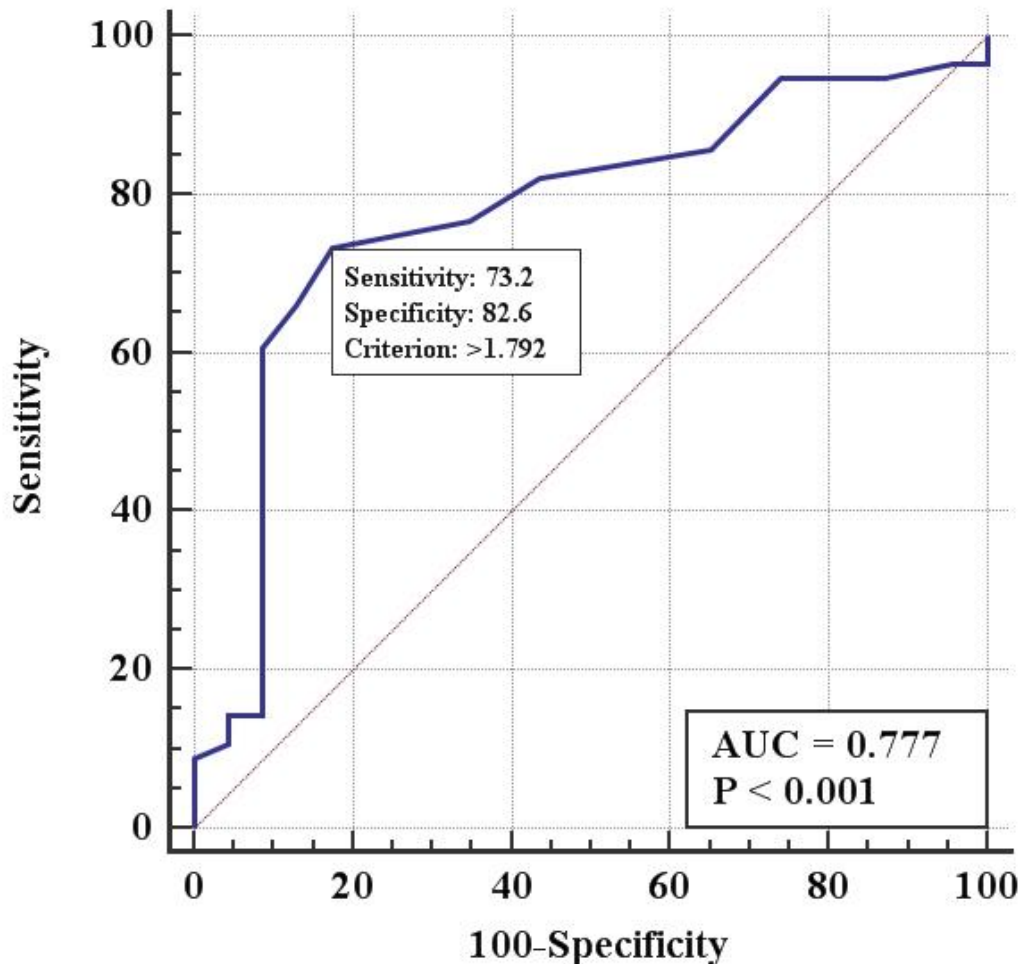


Рис. 6.2 Крива операційних характеристик однофакторної логістичної моделі регресії прогнозування ризику не низького значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ за рівнем фракталкіну сироватки крові.

6.3 Аналіз зв'язку показників вмісту фракталкіну в сироватці крові із ризиком погіршення стану макули у хворих із ДМН за даними інструментальних методів дослідження очного дна та гостроти зору

Для аналізу зв'язку рівня показників фракталкіну із погіршенням стану макули за даними гостроти зору (Visus), товщини шару нервових волокон (nerve fibre layer – NFL), шару гангліонарних клітин (ganglion cell layer – GCL),

внутрішнього граничного шару (inner posterior layer – IPL), площі міжкапілярного простору в центральній зоні сітківки ($S_{\text{міжкапілярна}}$), центральної товщини сітківки (central sector), об'єму макули (volume macula) та центральної ямки (volume fovea), мінімальної товщини центральної ямки (minimum in fovea) були використані методи побудови та аналізу однофакторних моделей регресії.

Аналіз зв'язку за гостротою зору (Visus).

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{Visus} < 0,1$ (значення менші Q_{III}), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику розвитку низького ($< 0,1$) значення гостроти зору. У табл. 6.12 представлено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 6.12

**Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком розвитку
низької гостроти зору**

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-0,21 \pm 0,56$	0,70	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня фракталкіну з ризиком розвитку низької гостроти зору ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку за $NFL+GCL+IPL$.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $NFL+GCL+IPL \geq 138$ мкн (значення більші Q_{III}), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого (≥ 138 мкн) значення товщини $NFL+GCL+IPL$. У табл. 6.13 представлено результати однофакторного аналізу [37].

Таблиця 6.13

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком високого значення товщини NFL+GCL+IPL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-0,24 \pm 0,53$	0,65	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зростання ($p > 0,05$) шансів наявності високого значення товщини NFL+GCL+IPL із збільшенням рівня фракталкіну [37].

Аналіз зв'язку за NFL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $NFL \geq 42$ мкн (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого ($NFL > 31$ мкн) значення NFL. У табл. 6.14 представлено результати однофакторного аналізу [37].

Таблиця 6.14

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком високого значення товщини NFL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Фракталкін	$-0,59 \pm 0,65$	0,37	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідне зростання ризику високого значення товщини NFL із збільшенням рівня фракталкіну ($p > 0,05$) [37].

Аналіз зв'язку за GCL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $GCL \geq 97$ мкн (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого ($GCL \geq 97$ мкн) значення

товщини GCL. У табл. 6.15 представлено результати однофакторного аналізу [37].

Таблиця 6.15

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком високого значення товщини GCL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Фракталкін	$-0,66 \pm 0,72$	0,35	—

При проведенні аналізу не вірогідного виявлено зв'язку рівня фракталкіну з шансом наявності високого значення товщини GCL ($p > 0,05$) [37].

Аналіз зв'язку за minimum in fovea.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат мінімального значення товщини fovea ≥ 333 мкн (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику наявності високого (≥ 333 мкн) значення товщини центральної ямки. У табл. 6.16 представлено результати однофакторного аналізу [37].

Таблиця 6.16

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком високого значення мінімальної товщини центральної ямки

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-0,31 \pm 0,57$	0,59	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня фракталкіну з шансами наявності високого значення мінімальної товщини fovea ($p > 0,05$) [37].

Аналіз зв'язку за central sector.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{central sector} \geq 407$ мкн (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого (≥ 407 мкн) значення товщини central sector. У табл. 6.17 представлено результати однофакторного аналізу [37].

Таблиця 6.17

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком високого значення товщини central sector

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-0,67 \pm 0,71$	0,34	–

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня фракталкіну з ризиком не високого значення товщини central sector ($p > 0,05$) [37].

Аналіз зв'язку за area thickness.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{area thickness} \geq 354$ мкн (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого (≥ 354 мкн) значення товщини area thickness. У табл. 6.18 представлено результати однофакторного аналізу [37].

Таблиця 6.18

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком високого значення товщини area thickness

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Фракталкін	$-2,25 \pm 1,02$	0,03	0,11 (0,01 – 0,78)

При проведенні аналізу виявлено вірогідне зниження ($p=0,03$) ризику високого значення area thickness із збільшенням рівня фракталкіну на кожен 1 нг/мл (ВШ = 0,11 (95% ДІ 0,01 – 0,78)). Шанси високого значення area thickness зменшуються у 10 разів на кожному 1 нг/мл [37].

Для визначення порогового значення рівня фракталкіну використано ROC-аналіз. На рис. 6.3 представлено криву операційних характеристик цього тесту. Площа під ROC-кривою $AUC=0,67$ (95% ДІ 0,56 – 0,78), що свідчить про середній ступінь вираженості зв'язку рівня фракталкіну з ризиком високого значення area thickness [37]. Оптимальний поріг тесту визначався за показником Jouden Index (Youden, 1950).

Встановлено, що при значенні рівня фракталкіну $\leq 1,632$ нг/мл прогнозується ризик високого (≥ 354 мкн) значення area thickness, у протилежному випадку – прогноз сприятливий. При обраному оптимальному порозі чутливість тесту становить 42,9% (95% ДІ 21,8% – 70,2%), специфічність – 88,4% (95% ДІ 77,1% – 95,1%), ППЗ=56,2% (95% ДІ 35,4% – 75,1%), ПНЗ=81,2% (95% ДІ 74,7% – 86,4%) [37].

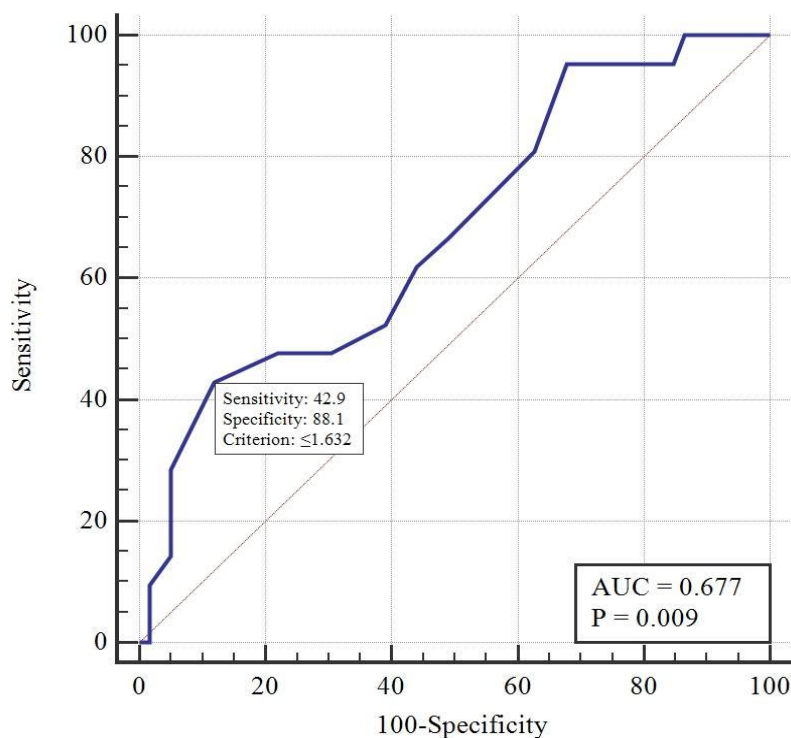


Рис. 6.3. Крива операційних характеристик однофакторної логістичної моделі регресії прогнозування ризику високого значення area thickness за рівнем фракталкіну крові [37].

Аналіз зв'язку за volume macula.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{volume macula} \geq 9,92 \text{ мм}^3$ (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого ($\geq 9,92 \text{ мм}^3$) значення volume macula . У табл. 6.19 представлено результати однофакторного аналізу [37].

Таблиця 6.19

**Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком високого значення
volume macula**

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-1,38 \pm 0,88$	0,12	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня фракталкіну з ризиком високого значення volume macula ($p > 0,05$) [37].

Аналіз зв'язку за volume fovea.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{volume fovea} \geq 0,36 \text{ мм}^3$ (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\geq 0,36 \text{ мм}^3$) значення volume fovea . У табл. 6.20 представлено результати однофакторного аналізу [37].

Таблиця 6.20

**Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком високого значення
volume fovea**

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-1,18 \pm 0,84$	0,16	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня фракталкіну з ризиком високого значення volume fovea ($p>0,05$) [37].

Аналіз зв'язку за $S_{\text{міжкапілярна}}$

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $S_{\text{міжкапілярна}} \geq 27,5 \text{ мм}^2$ (значення більші QIII), зворотньому випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого ($\geq 27,5 \text{ мм}^2$) значення $S_{\text{міжкапілярна}}$. У табл. 6.21 представлено результати однофакторного аналізу (із урахуванням математичного виключення викидів).

Таблиця 6.21

Зв'язок показників вмісту фракталкіну з ризиком високого значення

$S_{\text{міжкапілярна}}$

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$2,27 \pm 0,82$	0,006	9,7 (1,9 – 48,8)

Виявлено вірогідне ($p=0,006$) збільшення ризику високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ із збільшенням рівня фракталкіну на кожен 1 нг/мл (ВШ = 9,7 (95% ДІ 1,9 – 48,8)). Шанси високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ зростають у 10 разів на кожен 1 нг/мл.

Для визначення порогового значення рівня фракталкіну використано ROC-аналіз. На рис. 6.4 представлено криву операційних характеристик цього тесту.

Площа під ROC-кривою $AUC=0,72$ (95% ДІ 0,61 – 0,82), що свідчить про досить високу узгодженість рівня фракталкіну з ризиком високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$. При виборі оптимального порогу фракталкіну ($=2,077 \text{ нг/мл}$) встановлено, що при перевищенні порогу прогнозується ризик високого ($\geq 27,5 \text{ мм}^2$) значення $S_{\text{міжкапілярна}}$, у протилежному випадку – прогноз сприятливий.

При обраному оптимальному порозі чутливість тесту становить 57,1% (95% ДІ 34,0% – 78,2%), специфічність – 89,7% (95% ДІ 78,8% – 96,1%),

прогностичність позитивного значення (ППЗ+)=66,7% (95% ДІ 46,3% – 82,3%), прогностичність негативного значення (ПНЗ–)=85,2% (95% ДІ 77,8% – 90,5%).

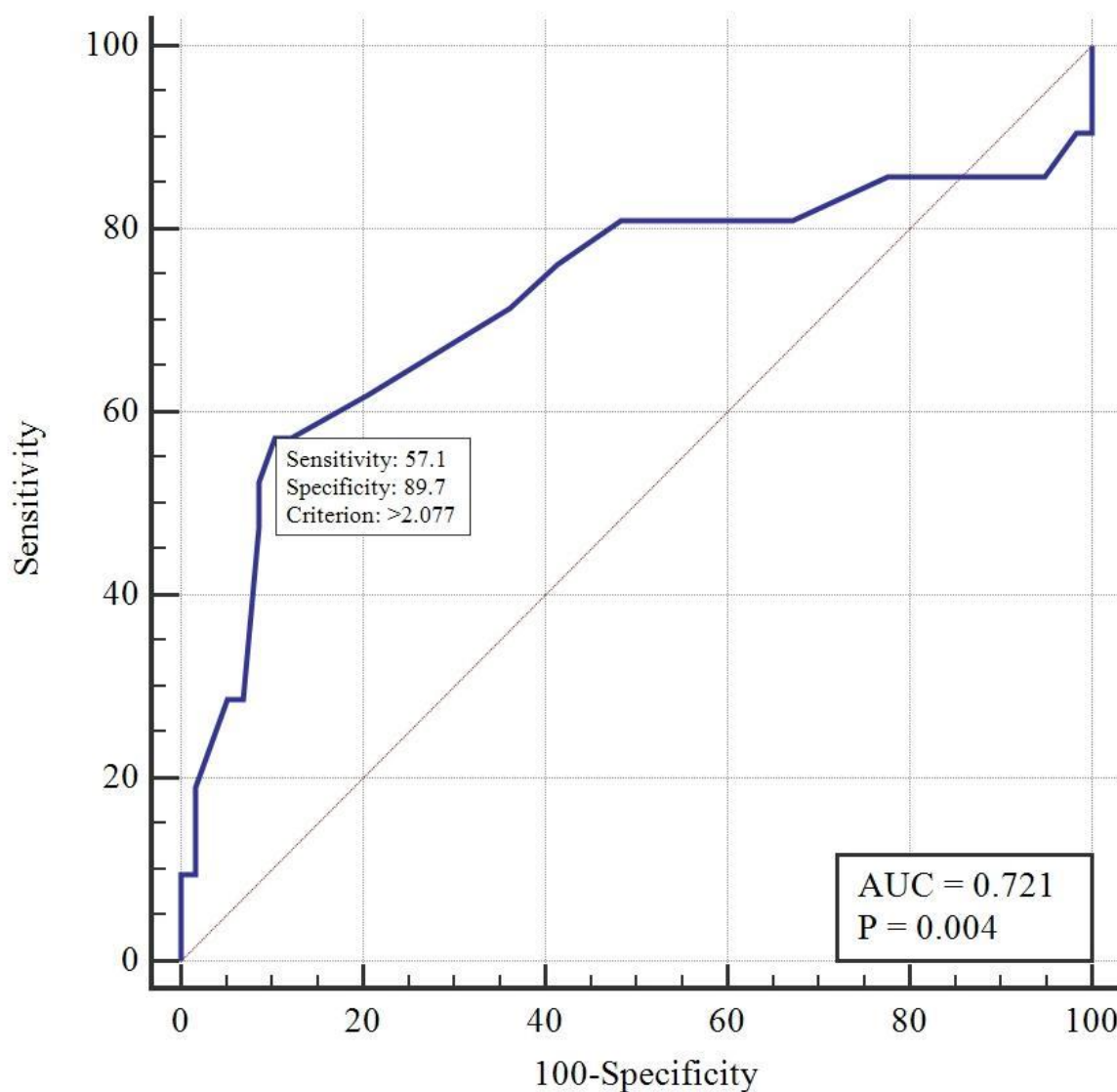


Рис. 6.4. Крива операційних характеристик однофакторної логістичної моделі регресії прогнозування ризику високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ за рівнем фракталкіну крові

Аналіз зв'язку за загальним ризиком.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат, коли негативний результат був за ≥ 4 показниками, у

протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ймовірності високого загального ризику. У табл. 6.22 представлено результати однофакторного аналізу [7].

Таблиця 6.22

Зв'язок показників фракталкіну з високим значенням загального ризику погіршення стану макули

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Фракталкін	$-0,30 \pm 0,52$	0,56	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня фракталкіну з високим значенням загального ризику ($p > 0,05$) [7].

Резюме

У результаті власних досліджень показано, що у хворих на ЦД 2 типу зі збільшенням тяжкості ДМН вірогідно (у 4 рази) зростає дисперсія значень концентрації фракталкіну в крові, що вказує на зацікавленість цього хемокіну в патогенезі діабетичних офтальмологічних ускладнень [7, 10]. Дослідження вмісту фракталкіну в сироватці крові показало певне його підвищення при ДМН-2 за середніми значеннями (до 1,96 нг/мл) та при ДМН-3 за абсолютними (до 5,585 нг/мл). Ми визначили порогове значення рівня фракталкіну $\leq 1,632$ нг/мл при чутливості тесту 42,9 % і специфічності 88,4 %. При цьому концентрація фракталкіну має вірогідний середній ступінь вираженості зв'язку із ризиком високого значення area thickness. При менших за поріг рівнях фракталкіну сироватки крові ймовірність шансів виникнення високого значення area thickness становить 56,2 %, при більших – 81,2 % [37, 40].

У представленому фрагменті роботи ми встановили, що вміст фракталкіну не асоціюється із загальним високим ризиком погіршення стану

макули у хворих на ЦД 2 типу. Виявлено збільшення шансів виникнення не низького та високого значення площі міжкапілярного простору в центральній зоні сітківки, високого значення area thickness залежно від концентрації фракталкіну в крові. Встановлено прогностичну значущість рівня фракталкіну крові для оцінки ступеня ДМН за даними офтальмологічних методів дослідження [7, 37].

Цей розділ висвітлено в матеріалах таких публікацій:

1. [37] Сук С. А., Риков С. О., Кирилюк М. Л. Аналіз зв'язку вмісту фракталкіну в крові зі станом сітківки у хворих з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичний макулярний набряком. Офтальмологія. 2019; 1 (9): 20-34.
2. [7] Кирилюк М. Л., Сук С. А., Риков С. О., Могілевський С. Ю. Роль фракталкіну в розвитку діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Международный эндокринологический журнал. 2019; 15 (1):10-5.
3. [10] Кирилюк М. Л., Сук С. А. Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль гліального компонента (огляд літератури та власні дані). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023; 6:433-7.
4. [40] Сук С. А. Особливості вмісту кластерину, фракталкіну та ICAM-1 в сироватці крові пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу в залежності від типу цукрознижувальної терапії. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):48-53.

РОЗДІЛ 7

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ РОЗЧИННОЇ МОЛЕКУЛИ МІЖКЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ-1 В СИРОВАТЦІ КРОВІ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДІАБЕТИЧНИМ МАКУЛЯРНИМ НАБРЯКОМ З НПДР ПРИ ЦД 2 ТИПУ ТА АНАЛІЗ ЙОГО ЗВ'ЯЗКУ ІЗ МОРФОЛОГІЧНИМ СТАНОМ МАКУЛЯРНОЇ ДІЛЯНКИ СІТКІВКИ

7.1. Вміст sICAM-1 в сироватці крові при різних формах ДМН в пацієнтів з НПДР при ЦД 2 типу

Вміст sICAM-1 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу при різних формах ДМН представлено в табл. 7.1 [33] та рис. 7.1 [24].

Таблиця 7.1

**Вміст sICAM-1 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу
при різних формах ДМН**

Показник	Me (Q _I – Q _{III}) [Min; Max]				Рівень значущості відмінності, p
	ДМН 0 (n=12)	ДМН 1 (n=18)	ДМН 2 (n=25)	ДМН 3 (n=27)	
sICAM-1, нг/мл	600,3 (593,1-610,1) [581,2; 686,4]	558,45 (504,7-603,8) [453; 660,5]	569,4 (511,3-608,6) [470,9; 686,7]	539,4 (508,3-604,3) [463,1; 667,4]	0,09

Примітки:

1. При порівнянні показників використано критерій Крускала-Уолліса.
2. Вказано медіанне значення (Me), у круглих дужках вказані значення Q_I і Q_{III}, а в квадратних – мінімальне і максимальне значення показника.

При проведенні статистичного аналізу концентрації sICAM-1 в сироватці крові (центрів розподілу) не було виявлено відмінностей за середнім рівнем між пацієнтами 4-ох груп (p=0,09 за критерієм Крускала-Уолліса), у той же час, середнє значення показника для групи ДМН 0 (Me = 600,3 нг/мл (593,1 нг/мл – 610,1 нг/мл)) було статистично значно (p=0,01) вищим, ніж в інших групах (ДМН 1-ДМН 3) (Me = 558,5 нг/мл (506,9 нг/мл – 607 нг/мл)) [33].

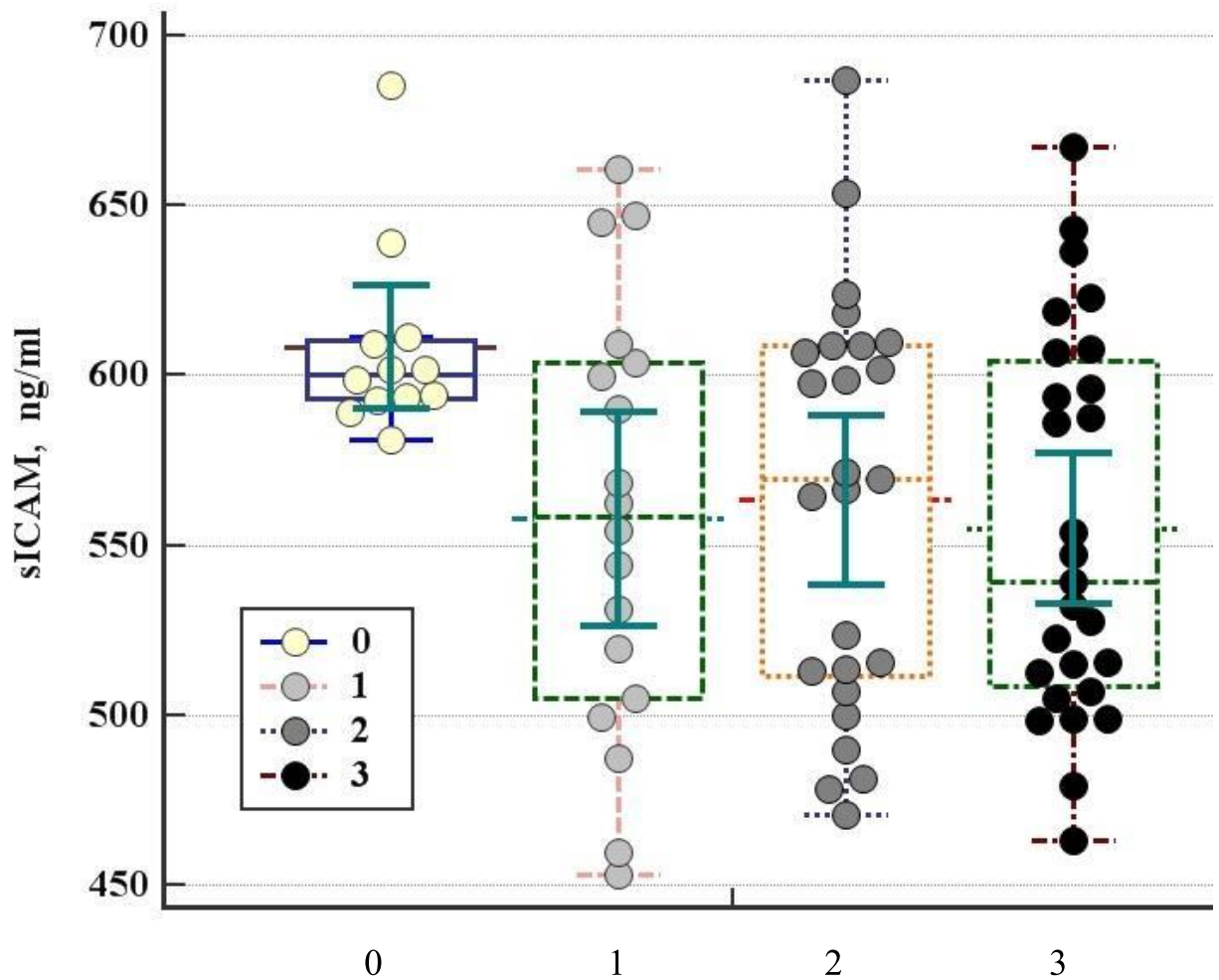


Рис. 7.1. Рівень sICAM-1 в крові у пацієнтів з ЦД 2 типу при різних формах ДМН: ДМН 0 (0), ДМН 1 (1), ДМН 2 (2), ДМН 3 (3). Указано медіанне значення, значення QI і QIII, мінімальне та максимальне (за виключенням викидів) та 95% ДІ. При порівнянні показників використано критерій Крускала-Уолліса

При проведенні порівняння ступеня варіабельності (дисперсії) показників рівню sICAM-1 в крові для пацієнтів 4-ох груп ми виявили статистично значущу ($p < 0,001$ за критерієм Бартлета) відмінність між групами. При попарному постеріорному (з урахуванням поправки Бонферроні) порівнянні встановлено статистично значно меншу варіабельність показника рівню sICAM для пацієнтів групи ДМН 0 у порівнянні з групою ДМН 1 ($p < 0,05$), ДМН 2 ($p < 0,05$), ДМН 3 ($p < 0,05$). При

цьому слід зазначити, що для пацієнтів 3-ох останніх груп розширення варіабельності показника sICAM відбувається в бік менших (до 450 нг/мл) значень, на відміну від групи ДМО 0, де всі значення показника перебувають у діапазоні [581,2 нг/мл; 686,4 нг/мл] [24, 39].

7.2. Аналіз зв'язку показників вмісту sICAM-1 в сироватці крові із непогіршенням стану макули у хворих із ДМН за даними інструментальних методів дослідження очного дна та гостроти зору

Для аналізу зв'язку рівня показників sICAM-1 із непогіршенням стану макули за даними гостроти зору (Visus), товщини шару нервових волокон (nerve fibre layer – NFL), шару гангліонарних клітин (ganglion cell layer – GCL), внутрішнього граничного шару (inner posterior layer – IPL), площі міжкапілярного простору в центральній зоні сітківки ($S_{\text{міжкапілярна}}$), центральної товщини сітківки (central sector), об'єму макули (volume macula) та центральної ямки (volume fovea), мінімальної товщини центральної ямки (minimum in fovea), середньої товщини сітківки макули (area thickness) було використано методи побудови та аналізу однофакторних моделей регресії [24].

Аналіз зв'язку за гостротою зору (Visus).

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{Visus} < 0,6$ (значення менші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику розвитку не дуже високого ($< 0,6$) значення гостроти зору. У табл. 7.2 представлено результати однофакторного аналізу [24].

Таблиця 7.2

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком розвитку не дуже високої гостроти зору

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0035 \pm 0,0044$	0,43	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком розвитку не дуже високого ($<0,6$) значення гостроти зору.

Аналіз зв'язку за NFL+GCL+IPL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $NFL+GCL+IPL > 115$ мкн (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького (>115 мкн) значення товщини NFL+GCL+IPL. У табл. 7.3 представлено результати однофакторного аналізу [34].

Таблиця 7.3

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком не низького значення товщини NFL+GCL+IPL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0068 \pm 0,0044$	0,12	–

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня sICAM-1 з шансом наявності не низького значення товщини NFL+GCL+IPL ($p=0,12$).

Аналіз зв'язку за NFL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $NFL > 31$ мкн (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($NFL > 31$ мкн) значення NFL. У табл. 7.4 представлено результати однофакторного аналізу [34].

Таблиця 7.4

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком не низького значення товщини NFL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0096 \pm 0,0048$	0,04	0,99 (0,98 – 1,00)

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

Для визначення порогового значення рівня sICAM-1 використано ROC-аналіз. На рис. 7.2 представлена крива операційних характеристик цього тесту. Площа під ROC-кривою $AUC=0,65$ (95% ДІ 0,54 – 0,75), що свідчить про середній ступінь вираженості зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком не низького значення NFL. Встановлено, що при значенні рівня $sICAM \leq 587,7$ нг/мл прогнозується ризик не низького значення NFL, у протилежному випадку – прогноз сприятливий [34].

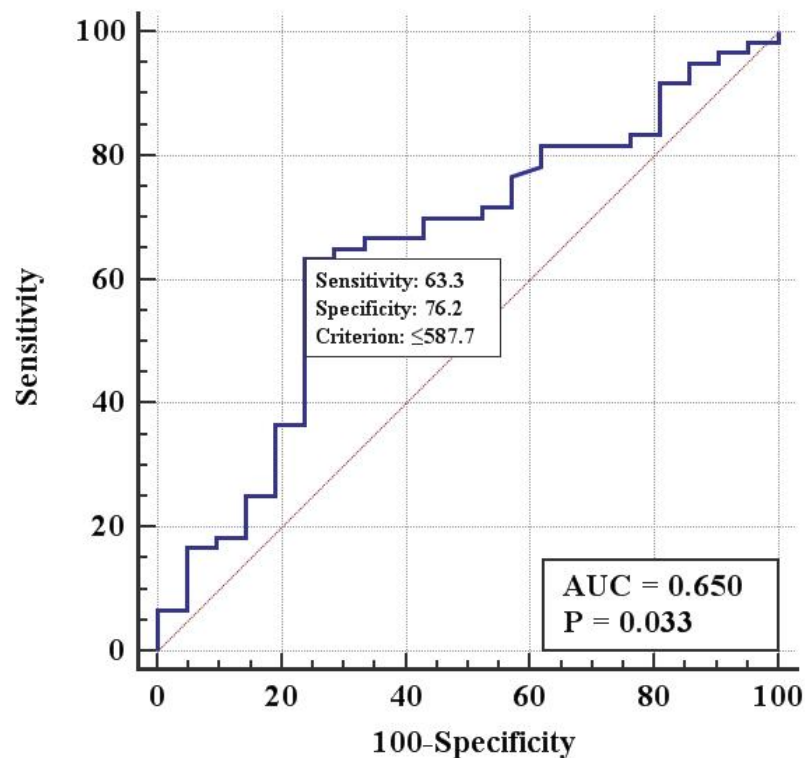


Рис. 7.2. Крива операційних характеристик однофакторної логістичної моделі регресії прогнозування ризику не низького значення NFL за рівнем sICAM-1 [34].

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

94,4%), прогностичність негативного значення (ПНЗ–)= 42,1% (95% ДІ 32,6% – 52,3%) [34].

Аналіз зв'язку за GCL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $GCL > 84$ мкн (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($GCL > 84$ мкн) значення товщини GCL. У табл. 7.5 представлено результати однофакторного аналізу [34].

Таблиця 7.5

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком не низького значення товщини GCL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0050 \pm 0,0043$	0,24	–

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня sICAM-1 з шансом наявності не низького значення товщини GCL ($p=0,24$).

Аналіз зв'язку за minimum in fovea.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат мінімального значення товщини fovea > 195 мкн (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику наявності не низького (minimum in fovea > 195 мкн) значення мінімальної товщини центральної ямки. У табл. 7.6 представлено результати однофакторного аналізу [34].

Таблиця 7.6

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком не низького значення мінімальної товщини центральної ямки

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0049 \pm 0,0044$	0,26	–

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня sICAM-1 з шансами наявності не низького мінімального значення товщини fovea ($p=0,26$).

Аналіз зв'язку за central sector.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{central sector} \geq 248$ мкн (значення більші QI), у зворотному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\text{central sector} \geq 248$ мкн) значення товщини central sector. У табл. 7.7 представлено результати однофакторного аналізу [34].

Таблиця 7.7

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком не низького значення мінімальної товщини central sector

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0025 \pm 0,0045$	0,55	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком не низького значення товщини central sector ($p=0,55$).

Аналіз зв'язку за area thickness.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{area thickness} > 284$ мкн (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\text{area thickness} > 284$ мкн) значення товщини area thickness. У табл. 7.8 представлено результати однофакторного аналізу [34].

Таблиця 7.8

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком не низького значення товщини area thickness

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0096 \pm 0,0046$	0,03	0,99 (0,98 – 1,00)

При проведенні аналізу виявлено зниження ($p=0,03$) ризику не низького значення товщини area thickness із збільшенням на кожен 1 нг/мл рівня sICAM (ВШ = 0,99 (95% ДІ 0,98 – 1,00)).

Для визначення порогового значення рівня sICAM-1 використано ROC-аналіз. На рис. 7.3 представлено криву операційних характеристик цього тесту. Площа під ROC-кривою $AUC=0,65$ (95% ДІ 0,54 – 0,76), що свідчить про середню ступінь вираженості зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком не низького значення area thickness [34].

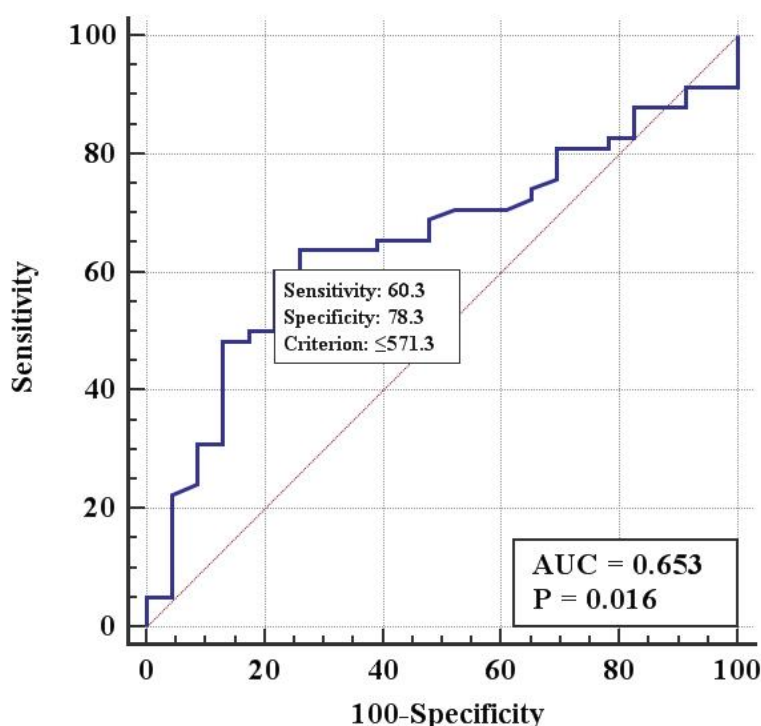


Рис. 7.3. Крива операційних характеристик однофакторної логістичної моделі регресії прогнозування ризику не низького значення area thickness за рівнем sICAM-1 [34].

Встановлено, що при значенні рівня $sICAM \leq 571,3$ нг/мл прогнозується ризик не низького значення area thickness, у протилежному випадку – прогноз сприятливий.

При обраному оптимальному порозі чутливість тесту становить 60,3% (95% ДІ 46,6% – 73,0%), специфічність – 78,3% (95% ДІ 56,3% – 92,5%),

прогностичність позитивного значення (ППЗ+)=87,5% (95% ДІ 75,8% – 94,0%), прогностичність негативного значення (ПНЗ–)=43,9% (95% ДІ 34,8% – 53,5%) [34].

Аналіз зв'язку за volume macula.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{volume macula} > 8,03 \text{ мм}^3$ (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\text{volume macula} > 8,03 \text{ мм}^3$) значення volume macula . У табл. 7.9 представлено результати однофакторного аналізу [34].

Таблиця 7.9

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком не низького значення volume macula

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0093 \pm 0,0047$	0,03	0,99 (0,98 – 1,00)

При проведенні аналізу виявлено вірогідне ($p=0,03$) зниження ризику не низького значення volume macula із збільшенням на кожен 1 нг/мл рівня sICAM (ВШ = 0,99 (95% ДІ 0,98 – 1,00)) [34].

Для визначення порогового значення рівня sICAM-1 використано ROC-аналіз. На рис. 7.4 представлена крива операційних характеристик цього тесту. Площа під ROC-кривою $AUC=0,65$ (95% ДІ 0,54 – 0,76), що свідчить про середню ступінь вираженості зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком не низького значення volume macula .

Встановлено, що при значенні рівня $\text{sICAM} \leq 571,3 \text{ нг/мл}$ прогнозується ризик не низького значення volume macula , у протилежному випадку – прогноз сприятливий. При обраному оптимальному порозі чутливість тесту становить 59,3% (95% ДІ 45,7% – 71,9%), специфічність – 77,3% (95% ДІ 54,6% – 92,2%), прогностичність позитивного значення (ППЗ+)=87,5% (95% ДІ 75,9% – 94,0%), прогностичність негативного значення (ПНЗ–)=41,5% (95% ДІ 32,6% – 50,9%) [34].

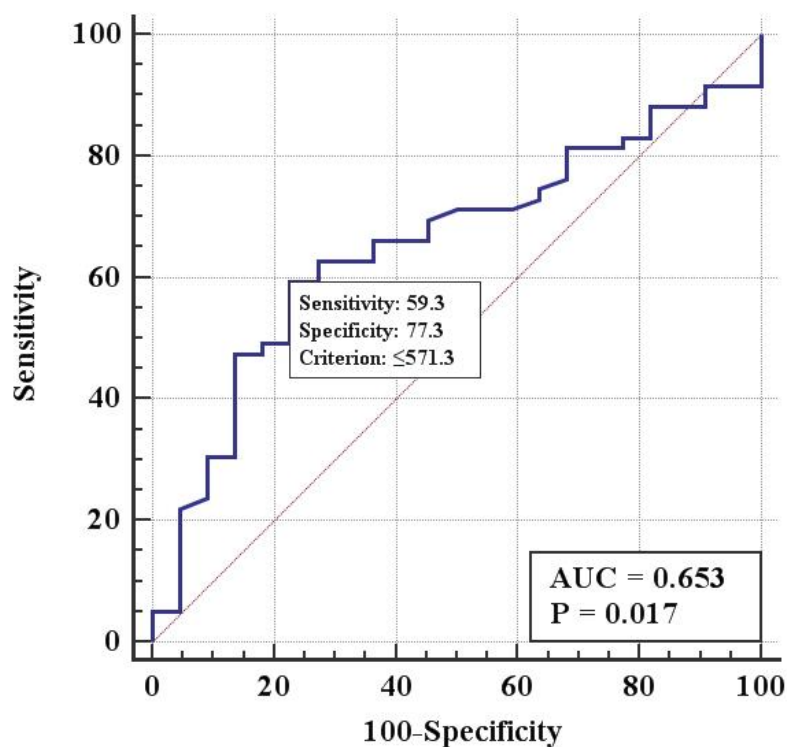


Рис. 7.4. Крива операційних характеристик однофакторної логістичної моделі регресії прогнозування ризику не низького значення volume macula за рівнем sICAM-1 [34]

Аналіз зв'язку за volume fovea.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{volume fovea} > 0,19 \text{ мм}^3$ (значення більші QI), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\text{volume fovea} > 0,19 \text{ мм}^3$) значення volume fovea. У табл. 7.10 представлено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 7.10

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком не низького значення volume fovea

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0010 \pm 0,0043$	0,81	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком не низького значення volume fovea ($p=0,81$).

Аналіз зв'язку за $S_{\text{міжкапілярна}}$.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $S_{\text{міжкапілярна}} > 25,3 \text{ мм}^2$ (значення більші QI), зворотному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($>25,3 \text{ мм}^2$) значення $S_{\text{міжкапілярна}}$. У табл. 7.11 представлено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 7.11

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком не низького значення

$S_{\text{міжкапілярна}}$

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$0,0016 \pm 0,0042$	0,71	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком не низького значення $S_{\text{міжкапілярна}}$.

7.3. Аналіз зв'язку показників вмісту sICAM-1 в сироватці крові із ризиком погіршення стану макули у хворих із ДМН за даними інструментальних методів дослідження очного дна та гостроти зору

Для аналізу зв'язку рівня показників sICAM-1 із погіршенням стану макули за даними гостроти зору (Visus), товщини шару нервових волокон (nerve fibre layer – NFL), шару гангліонарних клітин (ganglion cell layer – GCL), внутрішнього граничного шару (inner posterior layer – IPL), площі міжкапілярного простору в центральній зоні сітківки ($S_{\text{міжкапілярна}}$), центральної товщини сітківки (central sector), об'єму макули (volume macula) та центральної ямки (volume fovea), мінімальної товщини центральної ямки (minimum in fovea), середньої товщини сітківки макули (area thickness) було використано методи побудови та аналізу однофакторних моделей регресії.

Аналіз зв'язку за гостротою зору (Visus).

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $Visus < 0,1$ (значення менші Q_{III}), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику розвитку низького ($< 0,1$) значення гостроти зору. У табл. 7.12 представлено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 7.12

**Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком розвитку
низької гостроти зору**

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0049 \pm 0,0044$	0,26	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком розвитку низької гостроти зору ($p > 0,05$).

Аналіз зв'язку за NFL+GCL+IPL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $NFL+GCL+IPL \geq 138$ мкн (значення більші третього квартиля Q_{III}), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого (≥ 138 мкн) значення товщини NFL+GCL+IPL. У табл. 7.13 представлено результати однофакторного аналізу [24].

Таблиця 7.13

**Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком високого значення
товщини NFL+GCL+IPL**

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0005 \pm 0,0042$	0,91	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зростання ($p=0,91$) шансів наявності високого значення товщини NFL+GCL+IPL із збільшенням рівня sICAM-1 [24].

Аналіз зв'язку за NFL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $NFL \geq 42$ мкн (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого ($NFL > 31$ мкн) значення NFL. У табл. 7.14 представлено результати однофакторного аналізу [24].

Таблиця 7.14

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком високого значення товщини NFL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
sICAM-1	$-0,0045 \pm 0,0043$	0,30	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зростання ризику високого значення товщини NFL із збільшенням рівня sICAM-1 ($p=0,30$) [24].

Аналіз зв'язку за GCL.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $GCL \geq 97$ мкн (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого ($GCL \geq 97$ мкн) значення товщини GCL. У табл. 7.15 представлено результати однофакторного аналізу [24].

Таблиця 7.15

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком високого значення товщини GCL

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
sICAM-1	$-0,0007 \pm 0,0044$	0,87	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня sICAM-1

з шансом наявності високого значення товщини GCL ($p=0,87$) [24].

Аналіз зв'язку за minimum in fovea.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат мінімального значення товщини $fovea \geq 333$ мкн (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику наявності високого (≥ 333 мкн) значення товщини центральної ямки. У табл. 7.16 представлено результати однофакторного аналізу [24].

Таблиця 7.16

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком високого значення мінімальної товщини центральної ямки

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0002 \pm 0,0044$	0,96	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня sICAM-1 з шансами наявності високого значення мінімальної товщини $fovea$ ($p=0,96$) [24].

Аналіз зв'язку за central sector.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $central\ sector \geq 407$ мкн (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого (≥ 407 мкн) значення товщини $central\ sector$. У табл. 7.17 представлено результати однофакторного аналізу [24].

Таблиця 7.17

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком високого значення товщини central sector

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0066 \pm 0,0045$	0,14	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком не високого значення товщини central sector ($p=0,14$) [24].

Аналіз зв'язку за area thickness.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат товщини $\text{area thickness} \geq 354$ мкн (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого (≥ 354 мкн) значення товщини area thickness. У табл. 7.18 представлено результати однофакторного аналізу [24].

Таблиця 7.18

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком високого значення товщини area thickness

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
sICAM-1	$-0,0062 \pm 0,0045$	0,17	—

При проведенні однофакторного аналізу не виявлено зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком високого значення area thickness ($p=0,17$) [24].

Аналіз зв'язку за volume macula.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{volume macula} \geq 9,92$ мм³ (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого ($\geq 9,92$ мм³) значення volume macula. У табл. 7.19 представлено результати однофакторного аналізу [24].

Таблиця 7.19

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком високого значення volume macula

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0057 \pm 0,0045$	0,20	—

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком високого значення volume macula ($p=0,20$) [24].

Аналіз зв'язку за volume fovea.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $\text{volume fovea} \geq 0,36 \text{ мм}^3$ (значення більші QIII), у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику не низького ($\geq 0,36 \text{ мм}^3$) значення volume fovea. У табл. 7.20 представлено результати однофакторного аналізу [24].

Таблиця 7.20

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком високого значення volume fovea

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0066 \pm 0,0045$	0,14	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня sICAM-1 з ризиком високого значення volume fovea ($p=0,14$).

Аналіз зв'язку за $S_{\text{міжкапілярна}}$.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат $S_{\text{міжкапілярна}} \geq 27,5 \text{ мм}^2$ (значення більші QIII), зворотньому випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого ($\geq 27,5 \text{ мм}^2$) значення $S_{\text{міжкапілярна}}$. У табл. 7.21 представлено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 7.21

Зв'язок показників вмісту sICAM-1 з ризиком високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0011 \pm 0,0043$	0,81	—

При проведенні однофакторного аналізу не виявлено зв'язку рівня sICAM з ризиком високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ ($p=0,81$).

Аналіз зв'язку за загальним ризиком.

При проведенні аналізу негативним (вихідна змінна $Y=1$) прийнято результат, коли негативний результат був за ≥ 4 показниками, у протилежному випадку $Y=0$. Таким чином, проведено аналіз ризику високого загального ризику. У табл. 7.22 представлено результати однофакторного аналізу [24].

Таблиця 7.22

Зв'язок показників sICAM-1 з високим значенням загального ризику погіршення стану макули

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
sICAM-1	$-0,0043 \pm 0,0042$	0,30	—

При проведенні аналізу не виявлено вірогідного зв'язку рівня sICAM-1 з високим значенням загального ризику ($p=0,30$) [24].

Проведений кореляційний аналіз показав, що вміст sICAM-1 в крові вірогідно негативно корелює із показниками volume macula (показник рангової кореляції Спірмена $\rho=(-)0,248$, $p=0,0249$) та товщиною area thickness (показник рангової кореляції Спірмена $\rho=(-)0,239$, $p=0,0309$) [4].

Резюме

Таким чином, результати, описані в цьому розділі, дозволили зробити висновок, що sICAM-1 сироватки не асоціюється із загальним високим ризиком погіршення стану макули у хворих на ЦД 2 типу. Виявлено вірогідне зменшення середнього значення sICAM-1 умовно об'єднаної групи (ДМН 1-ДМН 3) у порівнянні із групою хворих із ДМН 0. Показано шанси виникнення не низького значення товщини NFL, area thickness та volume macula залежно від концентрації sICAM-1 в крові. Встановлено прогностичну значущість

рівня sICAM-1 в крові для оцінки ступеня ДМН за даними офтальмологічних методів обстеження. Доведено, що вміст sICAM-1 в крові вірогідно негативно корелює із volume macula та area thickness.

Цей розділ висвітлено в матеріалах таких публікацій:

1. [33] Сук С. А., Кирилюк М. Л., Риков С. О. Показники sICAM-1 в крові у хворих на цукровий діабет II типу при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку. Офтальмологічний журнал. 2019; 5:18-21. doi:10.31288/oftalmolzh201951821.
2. [24] Риков С. О., Кирилюк М. Л., Сук С. А. Роль sICAM-1 у розвитку діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019; 2 (66):46-54.
3. [34] Сук С. А., Кирилюк М. Л., Рыков С. А. Содержание sICAM-1 в крови при диабетическом макулярном отёке у пациентов с сахарным диабетом 2 типа во взаимосвязи с данными инструментальных методов исследования глазного дна. Офтальмология. Восточная Европа. 2020; 10 (1):65-73.
4. [40] Сук С. А. Особливості вмісту кластерину, фракталкіну та ICAM-1 в сироватці крові пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу в залежності від типу цукрознижувальної терапії. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):48-53.
5. [4] Денисюк Л. І., Сук С. А., Кирилюк М. Л., Венедіктова О. А., Ряба О. П. Вміст sICAM-1 в крові у хворих із цукровим діабетом 2-го типу залежно від ступеня тяжкості макулярного набряку. Офтальмологія. 2021; 3 (14):75-6.

РОЗДІЛ 8.

МАТЕМАТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДУ ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ ІЗ ВИЗНАЧЕННЯМ ФРАКТАЛКІНУ, КЛАСТЕРИНУ І sICAM-1 В КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НПДР ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Для з'ясування ролі фракталкіну, кластерину і sICAM-1 в розвитку і прогресуванні ДМН було проведено багатомірний дискримінантний аналіз сукупності цих показників у хворих з ЦД 2 типу. Метою цього аналізу було з'ясувати, який набір із цих показників статистично значно відрізняє осіб без ДМН (група 0) від осіб із різними формами ДМН: ДМН1 (група 1), ДМН2 (група 2) і ДМН3 (група 3).

Оскільки за трьома досліджуваними показниками (фракталкін, кластерин і sICAM-1) не вдалося побудувати статистично значущої моделі дискримінації (можливо, через вимоги математичної процедури дискримінації до відповідності числа показників вихідних даних кількості груп), у набір вихідних показників ми додали показник тривалості ЦД 2 типу. Надалі було побудовано 2 моделі дискримінації 4-х груп, параметри яких представлено в табл. 8.1.

Модель 1 дискримінації 4-х груп за 4 показниками з ефективністю 38,7% має низькі можливості дискримінації об'єктів. Тільки значення ФД1 статистично значущі ($p=0,01$), що дозволяє графічне представлення розташування об'єктів (пацієнтів) тільки по осі X. Згідно з координатами центрів груп розсіювання об'єктів на осі X, ФД1 описує найбільші відмінності між групою 0 і групою 1, тоді як центри групи розсіювання об'єктів групи 2 і групи 3 займають на осі X проміжне положення між цими групами (без ДМН0 і ДМН1). Збільшення інформативності вихідних даних до 45% за рахунок додавання змінної ДР (модель 2) поліпшує властивості дискримінації об'єктів попередньої моделі, однак не дозволяє знайти відмінності за формою ДМН.

Згідно зі структурами моделі 1 і моделі 2, підвищення рівня фракталкіну, більший стаж ЦД і наявність ДР, а також зниження рівня кластерину і sICAM-1 беруть безпосередню участь у розвитку і прогресуванні ДМН [8].

Таблиця 8.1

**Параметри моделей дискримінації 4-х обстежуваних груп хворих
із ЦД 2 типу**

Набір змінних у моделі	Стандартизовані коефіцієнти функцій дискримінації (ФД)	Інформативність (%) і статистична значущість дискримінантних функцій (р)	Координати центроїдів положення груп на площині по осі X
<i>Модель 1</i> Тривалість ЦД Фракталкін Кластерин sICAM-1	0,81 -0,01 -0,21 -0,76	38,75% ФД1 (p=0,01) ФД2 (p=0,71) ФД3 (p=0,92)	Гр 0 (-1,12) Гр 1 (0,68) Гр 2 (0,13) Гр 3 (-0,05)
<i>Модель 2</i> Тривалість ЦД Фракталкін Кластерин sICAM-1 ДР	0,23 0,11 -0,11 -0,50 0,76	45,0% ФД1 (p=0,0002) ФД2 (p=0,13) ФД3 (p=0,90)	Гр 0 (-1,64) Гр 1 (0,24) Гр 2 (0,34) Гр 3 (0,27)

Примітки:

1. Без ДМН (група 0).
2. ДМН1 (група 1).
3. ДМН2 (група 2).
4. ДМН3 (група 3).

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

Графіки рівня кластерину в крові в пацієнтів із ДМН залежно від типу терапії ЦД представлено на рис. 8.1. Отримані дані дозволяють обговорювати нейропротекторну роль кластерину саме на ранніх стадіях формування ДМН, оскільки пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП) призначають хворим із легкою формою ЦД або хворим із ЦД середнього ступеня тяжкості [40, 118, 169].

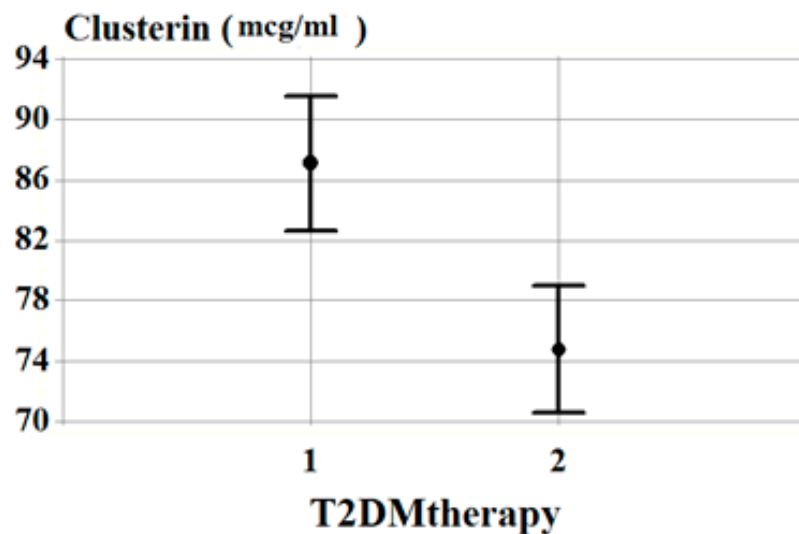


Рис. 8.1. Вплив типу цукрознижувальної терапії на рівень кластерину в крові у хворих на ЦД 2 типу з ДМН. Пероральні цукрознижувальні препарати (1), інсулінотерапія (2) (М; 95% ДІ) [40]

Поглиблений аналіз причин варіабельності вихідних даних фракталкіну виявив такі закономірності. Тип цукрознижувальної терапії (ТТер) ЦД або асоційовані з ним вікові та метаболічні характеристики хворих на ЦД впливають на рівень фракталкіну. Порівняння середніх значень цього показника (М) у пацієнтів з ДМН залежно від типу терапії та без урахування форми ДМН виявив статистично значущі відмінності: ТТер (1) $1,81 \pm 0,09$ нг/мл [95% ДІ 1,67 – 1,94 нг/мл]; ТТер (2) $2,11 \pm 0,08$ нг /мл [95% ДІ 1,98-2,23 нг/мл] ($p=0,02$) (рис. 8.2). Внесок фракталкіну в ФД1 обумовлений показниками саме підгрупи ТТер(2) (інсулінотерапія) хворих на ЦД 2 типу [40, 143, 207].

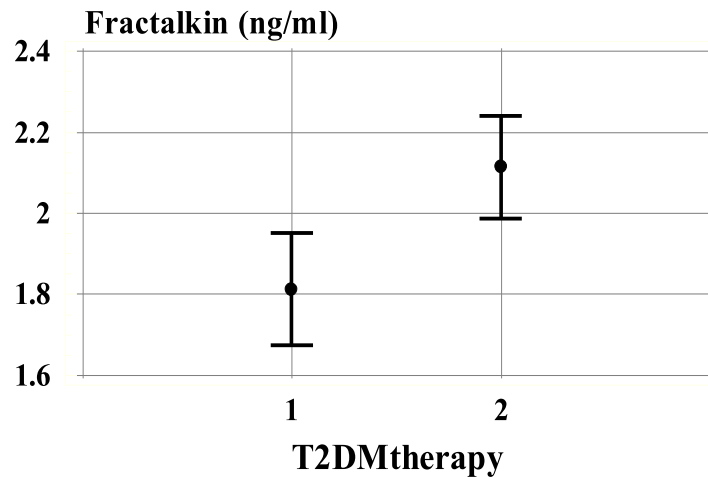


Рис. 8.2. Рівень фракталкіну у хворих на ЦД 2 типу з ДМН із збільшенням тяжкості ДМН, які приймають пероральні цукрознижувальні препарати (1) або інсулінотерапію (2) (М; 95% ДІ) [40]

Щодо рівня sICAM-1 в крові у пацієнтів з ДМН, то було також відзначено залежність його вмісту від типу терапії ЦД. Порівняння середніх значень цього показника у пацієнтів з ДМН залежно від типу терапії та без урахування форми ДМН виявив статистично значущі відмінності: ТТер (1) $536,3 \pm 9,5$ нг/мл [95% ДІ 522,7 – 549,9 нг/мл]; ТТер (2) $578,5 \pm 9,1$ нг/мл [95% ДІ 565,7 – 591,3 нг/мл] ($p=0,002$) (рис. 8.3) [4, 34, 207].

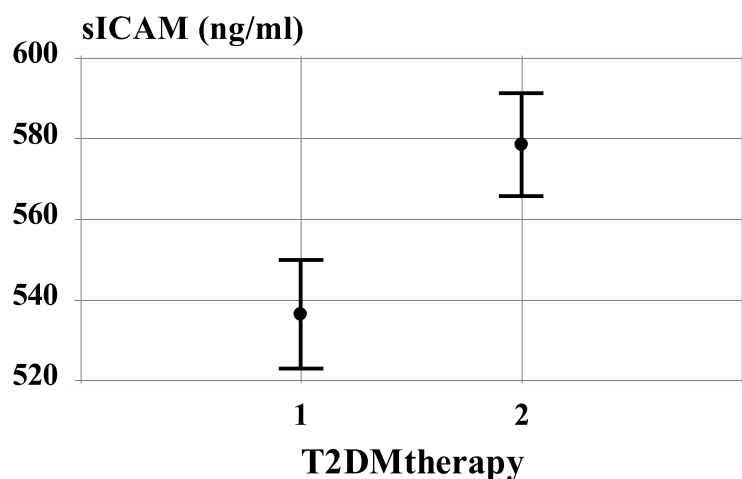


Рис. 8.3. Вплив типу цукрознижувальної терапії на рівень sICAM-1 в крові у хворих на ЦД 2 типу з ДМН із збільшенням тяжкості ДМН. Пероральні цукрознижувальні препарати (1), інсулінотерапія (2) [40]

На наступному етапі аналізу було проведено пошук дискримінантних моделей для прикладного їх використання в прогнозуванні розвитку ДМН. Розглядали дві групи пацієнтів з ЦД 2 типу: без ДМН (група 0) і з ДМН незалежно від тяжкості (група 1+2+3). Результати пошуку більш ефективних моделей та структуру моделей наведено в табл. 8.2 [8, 40].

Таблиця 8.2

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

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

Модель 3 описує дискримінацію груп без ДМН і з ДМН без урахування форми тяжкості захворювання з ефективністю 65% (p=0,02). Внесок у формування ДМН дає зниження рівня кластерину, підвищення рівня фракталкіну і зниження рівня sICAM-1 [8, 43].

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

(антиапоптотична активність) на тлі високого рівня sICAM-1 (індикатор стану мікроциркуляції) [8].

Функції класифікації:

Модель 3.

$$\Phi K1_{\text{ДМН}(0)} = -107,399 + 8,23473 * \Phi p + 0,558618 * K_{\text{Л}} + 0,252003 * \text{sICAM} \quad (8.1)$$

$$\Phi K2_{\text{ДМН}(1+2+3)} = -95,1158 + 8,4412 * \Phi p + 0,540849 * K_{\text{Л}} + 0,232629 * \text{sICAM} \quad (8.2)$$

Модель 4.

$$\begin{aligned} \Phi K2_{\text{ДМН}(0)} = & -107,436 + 8,26971 * \Phi p + 0,559227 * K_{\text{Л}} + 0,251256 * \text{sICAM} + \\ & + 0,0374847 * \text{ТривЦД} \end{aligned} \quad (8.3)$$

$$\begin{aligned} \Phi K3_{\text{ДМН}(1+2+3)} = & -95,7866 + 8,5899 * \Phi p + 0,543438 * K_{\text{Л}} + 0,229456 * \text{sICAM} + \\ & + 0,15938 * \text{ТривЦД} \end{aligned} \quad (8.4)$$

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

Об'єднання груп ДМН2 і ДМН3 і побудова моделі за трьома групами: ДМН0, ДМН1 і ДМН2+3 призвели до наступних результатів (табл. 8.3): у прогресування ДМН надають свій внесок тривалість ЦД, наявність ДР, зниження рівнів кластерину на тлі підвищення рівня фракталкіну і зниження вмісту sICAM-1 [8, 43].

Параметри моделей дискримінації досліджуваних груп з ЦД
(без ДМН₀ (Гр₀), ДМН₁ (Гр₁), ДМН₂₊₃(Гр₂+Гр₃))

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

Модель 5 дозволяє представити графічне зображення об'єктів на площині ФД1 і ФД2 (рис. 8.4).

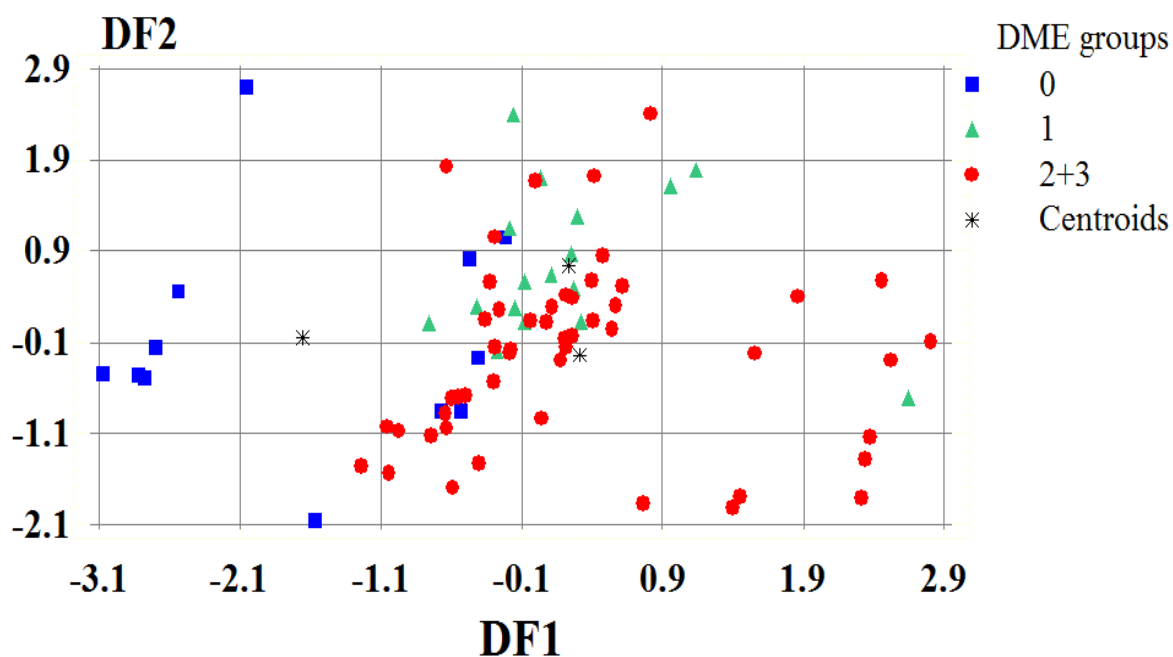


Рис. 8.4. Розсіювання об'єктів у площині функцій дискримінації ФД1 і ФД2 [8].

Як впливає з координат центрів, на осі X групи розподілені відповідно від періоду відсутності ДМН (gr_0) до його формування та прогресування (gr_1 та gr_{2+3}). По осі Y спостерігається найбільша дискримінація між групами ДМН₁ і ДМН₂₊₃.

Функції класифікації моделі 5:

$$\begin{aligned} \Phi K1_{\text{ДМН}(0)} = & -111,278 + 8,57411 * \Phi p + 0,562616 * K_{\text{Л}} + 0,257994 * \text{sICAM} - \\ & -0,139202 * \text{ТривЦД} + 7,72433 * \text{ДР} \end{aligned} \quad (8.5)$$

$$\begin{aligned} \Phi K2_{\text{ДМН}(1)} = & -101,108 + 8,5887 * \Phi p + 0,544401 * K_{\text{Л}} + 0,235155 * \text{sICAM} + \\ & + 0,0261057 * \text{ТривЦД} + 10,1873 * \text{ДР} \end{aligned} \quad (8.6)$$

$$\begin{aligned} \Phi K3_{\text{ДМН}(2+3)} = & -105,68 + 9,06663 * \Phi p + 0,552074 * K_{\text{Л}} + 0,241348 * \text{sICAM} - \\ & -0,102963 * \text{ТривЦД} + 11,8493 * \text{ДР} \end{aligned} \quad (8.7)$$

Загалом, розрахунок (прогнозування) розвитку і прогресування ДМН відбувається так [27]. На 1-му етапі вимірюють концентрації фракталкіну, кластерину і sICAM-1 в крові, з'ясовують тривалість діабету (для моделі 1, 2, 4, 5) і стадію ДР (для моделі 2 і 5) [8, 20].

На 2-му етапі за отриманими даними підраховують функціональні класи (ФК) ФК1, ФК2 або ФК3 залежно від обраної моделі і формули. На 3-му етапі порівнюють ФК1 з ФК2 або ФК2 з ФК3 і визначають, яка з них більша [20].

Прогностичне рішення приймають як вибір тієї ФК, яка має більше значення. Так, якщо $\Phi K1 > \Phi K2$, то прогноз – можлива певна стабілізація патологічного процесу. У разі, якщо $\Phi K1 < \Phi K2$ або $\Phi K2 < \Phi K3$, то прогноз – існує ймовірність прогресування патологічного процесу від більш легкої форми ДМН до більш тяжкої [8, 20, 43].

Клінічний приклад 1.

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

Розрахунок ФК:

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

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

$$\Phi K1 = 108,444 > \Phi K2 = 108,082 \text{ [20].}$$

Висновок: У хворого можлива стабілізація патологічного процесу.

Клінічний приклад 2.

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

Розрахунок ФК:

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

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

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

Висновок: У хворої можливе прогресування/відсутність стабілізації ДМН. Рекомендації: поліпшення глікемічного контролю, оптимізація цукрознижувальної терапії та місцевої терапії.

Власні дослідження показали, що застосування представленого алгоритму надає можливість спрогнозувати перебіг ДМН, інформативність щодо якого становить 65 % ($p=0,02$) [20].

Резюме

Отже, на підставі цього етапу нашого дослідження можна вважати, що

такі чинники, як підвищення рівня фракталкіну, більший стаж ЦД 2 типу і наявність ДР, а також зниження рівня кластерину і sICAM-1 в крові мають безпосереднє відношення до розвитку і прогресування ДМН при НПДР та ЦД 2.

За власними даними показано, що застосування пероральних цукрознижувальних препаратів у хворих на ЦД 2-го типу і ДМН вірогідно підвищує вміст кластерину сироватки крові порівняно з інсулінотерапією [40]. Отримані дані дозволяють обговорювати нейропротекторну роль кластерину саме на ранніх стадіях формування ДМН, оскільки пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП) призначають хворим із легкою формою ЦД або хворим із ЦД середнього ступеня тяжкості [10].

Показано, що інсулінотерапія модулює (підвищує) вміст фракталкіну в крові, що можна розцінювати як її нейропротекторну роль. Проведено пошук та розроблено дискримінантні моделі для прикладного їх використання в прогнозуванні розвитку ДМН. Максимальна інформативність найбільш оптимальної моделі становить 77,5% ($p=0,002$) [8, 40, 117, 145].

Важливим фактом внеску sICAM-1 в крові у формування ДМН є залежність його вмісту від типу терапії ЦД 2 типу. Порівняння середніх значень sICAM-1 залежно від типу цукрознижувальної терапії виявив статистично значуще збільшення його вмісту в крові у хворих, яким призначали інсулінотерапію ($p=0,002$). Слід зазначити, що перераховані вище закономірності, пов'язані з типом цукрознижувальної терапії, не спостережено в групі пацієнтів без ДМН [40].

Цей розділ висвітлено в матеріалах таких публікацій:

1. [8] Кирилюк М. Л., Сук С. А. Математичне модулювання оцінки ймовірності розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу. Медична наука України. 2023; 4:30-6.

2. [20] Патент на винахід №123490 Україна, А61В3/00 G01N33/50. «Спосіб оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у

хворих на цукровий діабет 2 типу» Кирилюк М.Л., Сук С.А. (UA); заявник і патентовласник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (UA). – № u201910714; Заявл. 30.10.2019; Опубл. 25.08.20. Бюл. № 11.

3. [145] Kyryliuk M. .L, Suk S. A. MON-668 The Content of Serum Clusterin in Patients with Diabetic Macular Edema Depending on the Kind of Glucose Lowering Therapy, Journal of the Endocrine Society, Volume 4, Issue Supplement_1, April-May 2020, MON–668, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.049>.

4. [143] Kyryliuk M., Suk S. ODP246 The Content of Blood Chemokine Fractalkine in Patients with Type 2 Diabetes and Diabetic Macular Edema Depending on The Type of Glucose Lowering Therapy. J Endocr Soc. 2022 Nov 1; 6(Suppl 1):A334–5. doi: 10.1210/jendso/bvac150.694. PMCID: PMC9624588.

5. [207] Suk Sviatoslav. Прогнозування розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу. The VIII International Scientific and Practical Conference "Information technologies and automation of learning in modern conditions", February 26-28, 2024, Munich, Germany., 171:173.

6. [43] Сук С. А. Роль типу цукрознижувальної терапії у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу на особливості вмісту ісат-1, кластерину, фракталкіну у сироватці крові. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: Київ, 2025: 134-136.

7. [40] Сук С. А. Особливості вмісту кластерину, фракталкіну та ІСАМ-1 в сироватці крові пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу залежно від типу цукрознижувальної терапії. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):48-53.

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

За даними ВООЗ, близько 4,8% випадків сліпоти викликані ДР [226]. Характерними ланками патогенезу ушкодження сітківки за ЦД є хронічне неспецифічне запалення, вивільнення багатьох видів цитокінів, факторів адгезії, що приводить до мікросудинної дисфункції, розщеплення ГРБ та утворення ДМН [242, 243]. Через високу поширеність ЦД 2 типу у світі ДМН є однією з головних причин порушення зору у діабетичних пацієнтів [236].

У результаті наших досліджень було встановлено, що частота ДМН при НПДР та ЦД 2 типу у пацієнтів з української популяції становила 41,36% (616 очей), із яких частота ДМН 1 становила 15,31% (228 очей), ДМН 2 – 13,49 % (201 око), ДМН 3 – 12,56 % (187 очей). Відсутність клінічних ознак ДМН (ДМН 0) було зафіксовано на 873 очах (58,64 %).

При проведенні статистичного аналізу розвитку діабетичного макулярного набряку при НПДР та ЦД 2 типу досліджуваної групи 203 пацієнтів (360 очей) протягом 1 року спостережень було встановлено, що при зверненні частота ДМН 0 в середньому становила 55,56%, ДМН 1 – 15,0%, ДМН 2 – 15,56%, ДМН 3 – 13,89%. Через 3 місяці частота ДМН 0 – 55,0%, ДМН 1 – 15,56%, ДМН 2 – 15,56%, ДМН 3 – 13,89%. Через 6 місяців ДМН 0 – 52,22%, ДМН 1 – 15,56%, ДМН 2 та ДМН 3 – 16,11%. Через 1 рік ДМН 0 – 48,21%, ДМН 1 – 17,56%, ДМН 2 – 17,26%, ДМН 3 – 16,96%. Таким чином, із часом спостерігалася тенденція до збільшення відсотка більш тяжких стадій ДМН ($p < 0,01$).

У процесі досліджень було встановлено статистично значущий зв'язок частоти ДМН різних стадій з тривалістю ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження. Протягом 1 року середня частота ДМН 0 у пацієнтів при тривалості ЦД 2 типу до 10 років – 20,04%, від 11 до 20 років – 18,9%, понад 20 років – 13,81%. Середня частота ДМН 1 у пацієнтів з тривалістю ЦД 2 типу до 10 років – 3,88%, від 11 до 20 років – 5,67%, понад 20 років – 6,37%. Середня

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

Також у процесі досліджень встановлено статистично значущу залежність частоти діабетичного макулярного набряку від ІМТ пацієнтів при всіх термінах спостереження. Протягом 1 року середня частота ДМН 0 у пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² в середньому становила 20,19%, з ІМТ 25-29 кг/м² – 18,89%, з ІМТ вище 30 кг/м² – 13,67%. Середня частота ДМН 1 у пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² – 3,75%, з ІМТ 25-29 кг/м² – 5,81%, з ІМТ вище 30 кг/м² – 6,37%. Середня частота ДМН 2 пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² – 3,39%, з ІМТ 25-29 кг/м² – 6,22%, з ІМТ вище 30 кг/м² – 6,51%. Середня частота ДМН 3 пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² – 2,76%, з ІМТ 25-29 кг/м² – 5,95%, з ІМТ вище 30 кг/м² – 6,51%. При підвищенні ІМТ зменшується частота ДМН 0 і збільшується частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3. Частота ДМН 0 у пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² статистично значуще вища на 7% та 48%, ніж у пацієнтів з ІМТ 25-29 кг/м² та вище 30 кг/м² відповідно. Частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 у пацієнтів з ІМТ вище 30 кг/м² та ІМТ 25-29 кг/м² у 2 рази вища в порівнянні з пацієнтами з ІМТ менше 25 кг/м² ($p<0,05$).

При дослідженні зв'язку частоти діабетичного макулярного набряку із терапевтичним лікуванням встановлено статистично значущу залежність частоти діабетичного макулярного набряку від терапевтичного лікування у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу.

Середня частота ДМН 0 при прийомі цукрознижувальних препаратів становила 38,84%, на інсулінотерапії – 13,9%, частота ДМН 1 при прийомі

цукрознижувальних препаратів – 5,74%, на інсулінотерапії – 10,18%, частота ДМН 2 при прийомі цукрознижувальних препаратів – 6,22%, на інсулінотерапії – 9,9%, частота ДМН 3 при прийомі цукрознижувальних препаратів – 5,6%, на інсулінотерапії – 9,6%. При прийомі цукрознижувальних препаратів статистично значуще зростає частота ДМН 0, а на інсулінотерапії збільшується частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3. Частота ДМН 0 у пацієнтів при прийомі цукрознижувальних препаратів статистично значуще вища в 3 рази, ніж у пацієнтів на інсулінотерапії. Частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 у пацієнтів на інсулінотерапії у 2 рази вища у порівнянні з пацієнтами, які приймали цукрознижувальні препарати ($p < 0,01$).

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

При аналізі дослідження показників периметрії було зафіксовано, що статистично значущих коливань показників статичної периметрії Humphrey при різних стадіях ДМН у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 1 року спостережень не засвідчено.

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

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

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

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

При вивченні клінічного перебігу ДМН 2 протягом 1 року встановлено, що НКГЗ достеменно знизилася на 13% через 1 рік спостережень на очах із ДМН 2 ($p<0,01$). Упродовж року було виявлено достеменні коливання середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і

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

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

волокон ($p < 0,05$), рівнем глікованого гемоглобіну ($p < 0,01$).

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

На наступному етапі досліджень ми визначали коефіцієнт поверхневого та глибокого капілярних сплетінь, відповідно до якого судять про стан мікроциркуляції центральної зони сітківки. Було встановлено, що коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні мав достеменне зростання на 40% при ДМН1, при ДМН 2 у 2 рази, при ДМН 3 в 3 рази у порівнянні з групою контролю та пацієнтами з ДМН 0 ($N=277,47$; $p < 0,01$), коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення у 2 рази при ДМН1 та в 3 рази при ДМН 2 і ДМН 3 у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($N=320,53$; $p < 0,01$).

Також ми встановили негативний сильний кореляційний зв'язок між гостротою зору та коефіцієнтом мікроциркуляції в поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях при ДМН різних стадій у пацієнтів із ЦД 2 типу, що дозволяє розглядати коефіцієнт мікроциркуляції центральної зони сітківки прогностичним маркером зорових функцій у відповідної групи пацієнтів. При збільшенні коефіцієнта мікроциркуляції в обох капілярних сплетіннях центральної зони сітківки знижується показник НКГЗ та МКГЗ на кожній зі стадій ДМН ($p < 0,05$).

ДМН – це багатofакторне запальне захворювання, може виникати на будь-якій стадії ретинопатії, навіть до видимих змін у судинах сітківки [49, 67, 177]. Традиційно, характерними рисами ДМН є підвищена проникність судин, просочування рідини через судини (або лікедж від англ. *leakage*), набряк та потовщення сітківки [89]. При діабетичних мікросудинних та нейрональних ускладненнях зменшується кліренс рідини, збільшується накопичення рідини в сітківці, що призводить до фізіологічного проявлення макулярного набряку [74, 199].

ДР і ДМН виникають унаслідок взаємодії та перекриття судинних і нейрональних процесів, викликаних гіперглікемією. Невідомо, чи виникають спочатку дефекти судин або нервових клітин; вони, скоріш за все, взаємозалежні [55]. До недавнього часу ні одна уніфікована гіпотеза не пов'язувала ці механізми та не виявила явного зв'язку між будь-якими з цих механізмів [141].

На сьогодні вже розмежовують та протиставляють запальні та судинні аспекти (diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory [182] та підсилюють роль нейросудинної одиниці сітківки ока та мікроглії в патогенезі ДР та ДМН [56, 86, 87, 106, 176, 194].

Дані літератури свідчать про те, що запальний процес лежить в основі декількох спільних механізмів, які сприяють ранньому нейрональному пошкодженню або смерті та мікросудинному порушенню. Крім того, наявний збіг між впливом нервових та судинних ефектів. Наприклад, вивільнення запальних чинників викликає лейкостаз у судинній сітці або загибель нейронів, як у випадку активованої мікроглії в субретинальному просторі. Коли запускається нейродегенеративний процес, відбувається накопичення глутамату і втрата нейропротекторних чинників. За допомогою складних базових механізмів це сприяє розщепленню та пробою ГРБ, вазорегресії та порушенню гемодинамічної відповіді (або своєчасній доставці крові до активних нервових тканин), що призводить до ранньої мікросудинної недостатності. Посилення мікросудинної недостатності призводить до втрати нейронів, що ще більше зміцнює зв'язок між цими процесами [198, 199].

Оскільки кластерин відіграє істотну роль у відновленні щільних контактів і обмеженні реактивної відповіді на метаболічне пошкодження (двох основних ознак патогенезу ДМН), видається актуальним дослідження внеску кластерину в розвиток ДМН [75, 117, 138, 156].

Результати дослідження концентрації кластерину в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу показали відсутність вірогідних відмінностей центрів розподілу кластерину між пацієнтами з різними формами ДМН у порівнянні з

діабетичними пацієнтами без ДМН (за критерієм Крускала-Уолліса) з деяким підвищенням при ДМН 2 за абсолютними значеннями (149,1 мкг/мл). Середній рівень концентрації кластерину в сироватці крові співзвучний із результатами дослідження ролі кластерину, але в розвитку та прогресуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням (28,39-42,48 мкг/мл) [140]. За даними літератури, дослідження концентрації кластерину в склоподібному тілі у хворих на ЦД 2 типу та ДМН не виявило вірогідної різниці у порівнянні з контролем ($3,78 \pm 2,31$ мкг/мл vs $5,53 \pm 3,68$ мкг/мл, $p > 0,05$). Проте після перерахунку на вміст протеїну були отримані вірогідні відмінності ($3,13 \pm 1,47$ мкг/мг vs $1,99 \pm 0,89$ мкг/мг, $p < 0,05$) в бік зменшення його вмісту в склоподібному тілі у хворих із ДМН [117]. В іншій роботі протеомічне дослідження склоподібних тіл пацієнтів з ДР показало, що вміст кластерину у склоподібному тілі також знижується. Тому передбачалося, що він може відігравати захисну роль при ДР [223].

Інші автори також вказують, що кластерин може захищати ендотеліальні клітини сітківки людини від смерті, викликані оксидативною травмою [196]; він захищає клітини від загибелі, викликані TNF- α , завдяки підвищенню активності PI3K/Akt шляху [54]; кластериновий білок захищає від оксидативного стресу (наприклад, кардіоміоцити) через Akt/GSK-3 β сигнальний шлях [126]; кластерин також допомагає прибрати патологічне накопичення β -амілоїду при захворюванні Альцгеймера за допомогою ендоцитозу або трансцитозу [65].

Оскільки на клітини Мюллера впливають прозапальні фактори [109], то це призводить до набухання і редукції кліренсу рідини з внутрішньої тканини сітківки [73, 74, 170]. Це порушення кліренсу (очищення) рідини, котре супроводжується збільшенням васкулярного лікеджу завдяки пробою ГБР, сприяє розвитку макулярного набряку [73, 163].

При аналізі дослідження зв'язку концентрації кластерину із товщиною NFL+GCL+IPL/NFL макули ми виявили, що шанси наявності не низького

значення товщини NFL+GCL+IPL макули вірогідно збільшуються із зростанням рівня кластерину на кожен 1 мкг/мл, а концентрація кластерину має зв'язок середнього ступеня вираженості із ризиком не низького значення товщини NFL+GCL+IPL макули. Визначено оптимальне порогове значення рівня кластерину – 77,2 мкг/мл при чутливості тесту 59,6% і специфічності – 75,0%. При більших за поріг рівнях кластерину сироватки крові ймовірність шансів виникнення не низького значення товщини NFL+GCL+IPL макули становить 85,0%, у протилежному випадку – прогноз сприятливий (при менших за поріг рівнях кластерину ймовірність шансів виникнення не низького значення товщини NFL+GCL+IPL макули буде 43,9%).

Аналогічно ми виявили, що шанси наявності не низького значення товщини вже NFL макули вірогідно збільшуються із зростанням концентрації кластерину в крові на кожен 1 мкг/мл, а рівень кластерину має середнього ступеня вираженості зв'язок із ризиком не низького значення товщини NFL макули. Ми також визначили порогове значення рівня кластерину – 77,37 мкг/мл при чутливості тесту 56,7% і специфічності – 76,2%. При більших за поріг рівнях кластерину сироватки крові ймовірність шансів наявності не низького значення товщини NFL становить 87,2%, у протилежному випадку – прогноз сприятливий, але ймовірність шансів (при менших за поріг рівнях кластерину) буде 43,9%.

Ці результати вказують, що саме підвищення концентрації кластерину в плазмі крові понад визначений у дослідженні оптимальний поріг у 77,0 мкг/мл може бути індикатором активного запального процесу, набряку (зокрема для ризику не низької товщини NFL+GCL+IPL чи NFL) та ушкодження ГРБ, що певною мірою знаходить підтвердження в літературі [6]. Так, дослідження Zhang С. (2016) обґрунтувало висновок про вирішальну (критичну) роль кластерину в функціонуванні ГРБ. Враховуючи, що ендотеліальні клітини є важливою частиною ГРБ, результати роботи авторів з вивчення взаємовідносин між кластерином та ГРБ показали, що кластерин надходить у міжклітинний простір та кров з ендотеліальних клітин, особливо з найбільш

уражених. Збільшення кластерину в ендотеліальній клітині може бути реакцією на виживання, оскільки кластерин широко визнаний як цитопротекторний фактор за різних травматичних та стресорних умов [6, 241].

Показано, що сполучні білки ZO-1 і оклюдин є компонентами щільних з'єднань в ендотеліальних клітинах сітківки [82, 132, 134]. Зокрема, експресія ZO-1 обернено пропорційна проникності ГРБ [82, 131, 132, 134]. Було показано, що ZO-1 і оклюдин втрачаються в ендотеліальних клітинах сітківки після депривації кисню і глюкози і відновлюються після лікування кластерином [134].

Кластерин, вироблений і вивільнений зокрема клітинами Мюллера, може також відігравати важливу роль у патогенезі ішемічного ушкодження в сітківці щурів [112]. Грунтуючись на активності кластерину як позаклітинного шаперона, продемонстровано, що його активність підвищується в ендотеліальних клітинах сітківки, що зазнають гіпоксії. Виявлено, що кластерин при розвитку судин сітківки захищає клітини від стресу та сприяє життєздатності клітин [134]. Кластерин захищає ендотеліальні клітини сітківки від індукованої вільно-радикальним стресом апоптотичної загибелі клітин та втрати білків замикаючих зон. Цей процес опосередковується геномною Akt-активацією [134].

Точний механізм можливого прямого впливу кластерину на ГРБ залишається все ж таки невідомим. Одна гіпотеза передбачає пряме, опосередковане рецепторами, внутрішньоклітинне проникнення кластерину та подальший внутрішньоклітинний процесинг біологічної активності. Наприклад, ЛПНЩ-зв'язаний рецептор-2 як потенціальний кластериновий рецептор здійснює кліренс кластерину через ендотеліальні клітини судин мозку, які можуть бути задіяні в нейрональній акумуляції кластерину та β -амілоїдного пептиду [65]. На додаток до цього прямого ефекту, який було постульовано, кластерин чинить і непрямий вплив як позаклітинний шаперон [65, 174, 227].

Таким чином, захисна роль кластерину не поширюється на тяжкий ДМН

із значним ушкодженням ендотелію, макроглії (тоб то ГРБ), коли джерело кластерину (клітини ендотелію, клітини Мюллера) *de facto* не компенсує ступінь ураження сітківки [9, 38, 40].

Власні отримані результати показали, що кластерин не асоціюється як із ризиком високого значення товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, центральної товщини сітківки, об'єму макули та центральної ямки, мінімальної товщини центральної ямки, низькою гостротою зору, так і з загальним високим ризиком погіршення стану макули у хворих на ЦД 2 типу, що є підтвердженням обмеженої ролі кластерину та його відносної недостатності при тяжкому ДМН, що вказує на його необхідність як додаткового лікувального заходу *in situ*, що знаходить підтримку в літературі [38].

Кластерин через регулювання функції ендотеліальних (через антиапоптоз) клітин має нейропротекторну захисну функцію при пошкодженні судин сітківки [129, 201] і може покращити зір при його ураженні. При вивченні *in vivo* функції кластерину при ДР, де головною патологією є мікросудинні ушкодження, показано, що кластерин може відновити в ендотеліальних клітинах втрату білку замикаючої зони, пов'язану з ішемією [134]. На рівні мРНК було протестовано чотири типи білків замикаючої зони, спостережено значні мікросудинні аномалії, включаючи плями гіперфлюоресценції та викривлення судин сітківки в групі з ДР, але їх було небагато у групі лікування кластериновим білком [57]. Іншими словами, результати надали докази того, що кластерин може захищати мікросудинну структуру сітківки від діабетичних пошкоджень, зберігаючи при цьому інтегрований білок.

Загалом, нейрональні ушкодження при ДР також розглядають як важливий чинник погіршення зору. Кластерин як фактор антипроникності та антиапоптозу природно виділяється клітинами глії, захищає ГРБ від руйнування, тісно пов'язаного з ішемічним пошкодженням сітківки, має терапевтичний потенціал для лікування діабетичного ушкодження ГРБ [181],

оскільки «виключення» та апоптотична смерть ядерних клітин у щурів з діабетом послаблюється при інтравітреальному введенні кластерину [6].

Дані наукової літератури щодо цитопротекторної ролі кластерину в ендотеліальних клітинах сітківки показали, що він виконує захисну функцію для ГРБ, надає нейропротекторний ефект, забезпечує інтеграцію білку замикаючих зон, запобігає розщепленню та руйнуванню ГБР (при ранньому діабеті на експериментальній моделі ДР).

Отримані дані дозволяють обговорювати нейропротекторну роль кластерину саме на ранніх стадіях формування ДМН, оскільки ПЦЗП призначають хворим із легкою формою ЦД або хворим із ЦД середнього ступеня тяжкості. Так, порівняння середніх значень кластерину в пацієнтів із ДМН залежно від типу цукрознижувальної терапії виявив статистично значущі відмінності, а саме: вищий рівень кластерину крові у хворих, які отримують ПЦЗП у порівнянні з групою хворих, які отримують інсулінотерапію ($p=0,006$) [40, 145].

Кластерин може представляти собою багатообіцяюче індивідуальне лікування або додаткове лікування до анти-VEGF терапії. У перспективі можливе його застосування для профілактики ушкодження ГРБ, викликаного ішемічними наслідками ЦД 2 типу, оскільки початкове ураження зору, спричинене високим вмістом глюкози, частково вдалося врятувати шляхом інтравітреального введення кластерину.

Одним із важливих сучасних хемокінів, що беруть участь у нормальному функціонуванні нейросудинної одиниці ока, є фракталкін [213]. У науковій літературі були лише спроби дослідження рівня фракталкіну у водянистій волозі передньої камери очей разом із епідермальним чинником зростання, чинником росту фібробластів-2, трансформуючим чинником зросту- α , інтерфероном $\alpha 2$ та γ , інтерлейкінами і $\text{TNF-}\beta$ у взаємозв'язку з товщиною макули після інтравітреального введення ранібізумаба при ДМН [217].

В експерименті виявлено зменшення розчинного фракталкіну в тканинах сітківки мишей Ins2Akita-КО, зниження кількості нейронів,

збільшення кількості мікроглії сітківки і посилення морфологічної активації в діабетичній сітківці мишей, у яких відсутній ген CX3CR1 (Ins2Akita CX3CR1-Wild-тип мишей) [77].

Зниження рівня хемокіна фракталкіну, що секретується гангліонарними клітинами сітківки (RGC), визначає нейротоксичність і сприяє збільшенню вмісту прозапальних цитокінів інтерлейкіну 1 бета (IL-1 β) та інтерферону гамма (IFN- γ) в шарі нервових волокон і в діабетичній сітківці, тим самим викликаючи модуляцію функції RGC і морфологічні аномалії [76, 107, 184], що свідчить про необхідність подальшого вивчення ролі фракталкіну в розвитку ДМН у хворих на ЦД 2 типу, особливо у взаємозв'язку з товщиною шарів макули.

Результати власного дослідження концентрації фракталкіну в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу показали відсутність вірогідних відмінностей центрів розподілу фракталкіну між пацієнтами з різними формами ДМН у порівнянні з діабетичними пацієнтами без ДМН (за критерієм Крускала-Уолліса) з певним підвищенням при ДМН 2 за середніми значеннями (1,96 нг/мл) та при ДМН 3 за абсолютними (5,585 нг/мл), про що опосередковано, але вірогідно, свідчить зростання в 4 рази дисперсії цього показника по мірі зростання тяжкості ДМН. Середній рівень концентрації фракталкіну в сироватці крові співзвучний із результатами дослідження ролі фракталкіну у хворих із ускладненим ЦД 2 типу та ожирінням (0,989-1,031 нг/мл) [140].

У нашій роботі з'ясовано, що у хворих на ЦД 2 типу вміст фракталкіну в крові не асоціюється із загальним високим ризиком погіршення стану макули та із ризиком не низького значення (значення більші QI) товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, центральної товщини сітківки, об'єму макули та центральної ямки, мінімальної товщини центральної ямки, середньої товщини макули [7, 37].

Проте ми визначили порогове значення рівня фракталкіну $\leq 1,632$ нг/мл при чутливості тесту 42,9% і специфічності – 88,4%. При цьому концентрація

фракталкіну має вірогідний середній ступінь вираженості зв'язку із ризиком високого значення area thickness. При менших за поріг рівнях фракталіну сироватки крові ймовірність шансів виникнення високого значення area thickness становить 56,2%, при більших – 81,2%.

Таким чином, ми виявили вірогідне зменшення шансів високого значення area thickness із зростанням рівня фракталіну на кожен 1 нг/мл. При більших за поріг рівнях фракталіну сироватки крові ймовірність шансів виникнення високого значення area thickness зростає до 81,2%. Це вказує на те, що підвищення концентрації фракталіну в плазмі крові за визначений поріг певний час може бути індикатором активного неспецифічного запального процесу в нейроглії, набряку та передвісником загибелі гангліонарних клітин та втрати зору (зокрема для ризику високого значення area thickness) [37]. Результатом протективного впливу фракталіну може бути або поліпшення морфо-функціонального стану та зменшення набряку макули, або, за умов його зменшення в крові, – ризик високого значення area thickness у половини пацієнтів з ДМН та подальша нейродегенерація сітківки та втрата зору, оскільки активована мікроглія, активація резидентних гліальних клітин із індукцією синтезу цілої низки прозапальних цитокінів та хемокінів (первинних індикаторів запального процесу і пошкодження) діють за типом двосічного меча [178], несучи в собі як нейропротекцію (захисну реакцію), так і можуть викликати пошкодження нейронів сітківки [31, 50, 66].

Так, при дослідженні вмісту 37 хемокінів у водянистій волозі передньої камери ока в пацієнтів із ДМН і непроліферативною ДР показано, що концентрація фракталіну достовірно збільшувалася там на 60-й день лікування афліберцептом (30,55 пг/мл: 18,90; 51,76) в порівнянні з базовим рівнем (16,3 пг/мл: 1,61; 44,88, $p < 0,035$), залишаючись високою на 120-й день лікування (27,77 пг/мл: 4,61; 41,22). При цьому морфологічні параметри, такі як товщина сітківки і щільність судин сітківки, значно покращилися протягом 5-місячного періоду спостереження [154], хоча цілісність еліпсоїдальної смуги і збереження зовнішньої граничної мембрани є предикторами

функціонального поліпшення зору після лікування [165].

У мембранозв'язаному стані фракталкін проявляє властивості молекули адгезії на ендотеліальних і епітеліальних клітинах [160]. Розчинний хемокіновий домен людського фракталкіну є хемотаксичним для Т-клітин і моноцитів. Фракталкін підсилює міграцію лейкоцитів із кров'яного русла в тканини за рахунок підвищення селектин-опосередкованого зв'язування, викликаючи адгезію і, в кінцевому підсумку, міграцію лейкоцитів через шар ендотеліальних клітин. Тому було важливим дослідження площі міжкапілярного простору в асоціації із вмістом фракталкіну в крові.

Ми виявили, що шанси наявності не низького та високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ вірогідно збільшуються із зростанням рівня фракталкіну на кожен 1 нг/мл, а концентрація фракталкіну має добру узгодженість із ризиком не низького та високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$. Ми визначили порогове значення рівня фракталкіну для не низького значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ – 1,792 нг/мл при чутливості тесту 73,2% і специфічності – 82,6%. При більших за поріг концентраціях фракталкіну сироватки крові ймовірність шансів виникнення не низького значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ становить 91,1%, при менших – 55,9%. Ми також визначили порогове значення рівня фракталкіну для високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ – 2,077 нг/мл при чутливості тесту 57,1% і специфічності – 89,7%. При більших за поріг рівнях фракталкіну сироватки крові ймовірність шансів виникнення високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ становить 66,7%, при менших – 85,2%.

З практичної точки зору отримані дані щодо оцінки ступеня ішемії сітківки вказують на те, що визначений поріг вмісту фракталкіну в крові більш чутливий для не низького значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ (73,2% vs 57,1%) при практично однаковій специфічності (82,6% vs 89,7%). Те ж саме стосується також імовірності шансів виникнення не низького значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ проти високого: 91,1% vs 66,7% – для чутливості та але 55,9% vs 85,2% – для специфічності при збільшенні вмісту фракталкіну в крові. Якщо за певних умов визначити вміст фракталкіну як індикатор ступеня ішемії сітківки, то, як

показали власні дані, він більш чутливий для не низького значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ та більш специфічний – для високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$. Проте обговорення цих умов потребує подальшого окремого дослідження.

Власні дані показали, що тип цукрознижувальної терапії ЦД, асоційовані з ним вікові та метаболічні характеристики хворих на ЦД впливають на рівень фракталкіну в крові. Порівняння середніх значень цього показника в пацієнтів із ДМН залежно від типу терапії виявив статистично значуще збільшення рівня фракталкіну в крові в групі хворих, що застосовують інсулінотерапію ($p=0,02$). Тобто інсулінотерапія підвищує вміст фракталкіну в крові, потенціюючи його протекторний вплив, що можна розцінювати як її незвичайну та цікаву нейропротекторну антиапоптотичну роль [4, 8, 9, 143].

Складається враження, що фракталкін приймає своєїрідну «естафету» нейропротекції від кластерину, оскільки ПЦЗП приймають на початку або в середині захворювання ЦД, а інсулінотерапію призначають уже за великого стажу ЦД 2 типу [40].

Таким чином, фракталкін має перспективний діагностичний (прогностичний) та терапевтичний потенціал у використанні його для оцінки прогнозу ДМН та лікування діабетичних та інших захворювань сітківки, зменшення патогенного впливу ЦД 2 типу на нейросудинну одиницю сітківки ока [40, 77, 181].

У науковій літературі досліджено не менше 27 цитокінів у водянистій волозі передньої камери камер ока в людей із ЦД та без нього [96]. Показано, що прозапальні цитокіни експресуються на більш високих рівнях у складовидному тілі ока з ДМН у порівнянні з очима, що мають не пов'язані з діабетом захворювання або з очима пацієнтів з діабетом, але без ДР [104].

Дослідження вмісту sICAM-1 в сироватці крові в пацієнтів з ЦД 2 типу та ДМН показало, що середні значення його вмісту в крові наших хворих перевищують середні (референтні) значення здорових донорів у 2,34-2,61 рази та в 1,15-1,72 рази за абсолютними значеннями [33, 34].

Виявлено вірогідне ($p=0,01$) зменшення середнього значення sICAM-1 умовно об'єднаної (ДМН1-ДМН3) групи в порівнянні із групою хворих із ДМН 0. Це підтверджують вірогідні ($p<0,001$ за критерієм Бартлета) результати порівняння ступеня дисперсії показників рівня sICAM-1 в крові для пацієнтів 4-ох груп: при попарному постеріорному (з урахуванням поправки Бонферроні) порівнянні встановлено статистично значно меншу варіабельність показника рівня sICAM-1 для пацієнтів групи ДМН 0 у порівнянні з групою ДМН 1 ($p<0,05$), ДМН 2 ($p<0,05$), ДМН 3 ($p<0,05$) у бік менших значень [9, 33].

Показано, що шанси наявності не низького значення товщини NFL вірогідно ($p=0,04$) зменшуються із збільшенням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл, а концентрація sICAM-1 має середній ступінь вираженості зв'язку із ризиком не низького значення товщини NFL. Ми визначили порогове значення рівня sICAM $\leq 587,7$ нг/мл при чутливості тесту 63,3% і специфічності – 76,2%. При менших за поріг рівнях sICAM-1 сироватки крові ймовірність шансів виникнення не низького значення товщини NFL становить 88,4%, при більших – 42,1% [24].

Виявлено, що шанси наявності не низького значення товщини area thickness вірогідно ($p=0,03$) зменшуються із зростанням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл, а концентрація sICAM-1 має середній ступінь вираженості зв'язку із ризиком не низького значення товщини area thickness. Ми визначили порогове значення рівня sICAM $\leq 571,3$ нг/мл при чутливості тесту 60,3% і специфічності – 78,3%. При менших за поріг рівнях sICAM-1 сироватки крові ймовірність шансів виникнення не низького значення area thickness становить 87,5%, при більших – 43,9% [24].

Визначено, що шанси наявності не низького значення volume macula вірогідно ($p=0,03$) зменшуються із зростанням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл, а концентрація sICAM-1 має середній ступінь вираженості зв'язку із ризиком не низького значення товщини volume macula. Ми визначили порогове значення рівня sICAM $\leq 571,3$ нг/мл при чутливості тесту 59,3% і

специфічності – 77,3%. При менших за поріг рівнях sICAM-1 сироватки крові ймовірність шансів виникнення не низького значення volume macula становить 87,5%, при більших – 41,5% [24].

За даними наукової літератури, рівні як VEGF, так і sICAM-1 склоподібного тіла були значно вищими у пацієнтів з гіперфлуоресцентним ДМН, ніж у пацієнтів із мінімально флуоресцентним ДМН ($p=0,0027$ і $p=0,0005$, відповідно). Рівні як VEGF, так і sICAM-1 у склоподібному тілі суттєво корелювали з товщиною сітківки у центральній ямці ($p<0,0001$ і $p=0,0005$, відповідно) з гіперфлуоресцентним ДМН. Ці результати дозволяють припустити, що ICAM-1 та VEGF пов'язані зі збільшенням проникності судин ретини у пацієнтів з ДМН [33, 106].

При дослідженні кореляції між концентраціями sICAM-1, VEGF та MCP-1 у водянистій волозі передньої камери хворих на ЦД з ДМН показано їх вірогідне збільшення порівняно з групою контролю. Максимальна висота субмакулярної рідини, виміряна за допомогою ОКТ, була значною мірою пов'язана з вмістом sICAM-1 ($r=-0.45$, $p=0,034$). Максимальна висота товщини макули, виміряна ОКТ, не була суттєво пов'язана ні з VEGF ($p=0,3$), MCP-1 ($p=0,320$), ані з sICAM-1 ($p=0,285$). Автори зробили висновок, що sICAM-1 може значною мірою сприяти утворенню субретинальної рідини в пацієнтів з ДМН [245].

Власні дані засвідчили, що такі чинники, як зниження рівня кластерину і sICAM-1 в крові, підвищення рівня фракталкіну, більший стаж ЦД 2 типу і наявність ДР мають безпосередній стосунок до розвитку і прогресування ДМН. Показано, що концентрація sICAM-1 сироватки крові у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДМН вірогідно негативно корелює із вмістом кластерину сироватки крові ($p=0,0309$), із volume macula ($p=0,0249$) та товщиною area thickness ($p=0,044$) [24].

Негативна кореляція вмісту sICAM-1 із volume macula та товщиною area thickness, зменшення шансів наявності не низького значення товщини NFL, volume macula та товщини area thickness із збільшенням рівня sICAM-1 за

оптимальний поріг може опосередковано вказувати на значущість sICAM-1 для розвитку ДМН саме на початкових стадіях. Але на якій безпосередньо, нам не вдалось уточнити, що обмежено відносно невеликими групами порівняння [24].

Так, за даними деяких для формування проліферативних процесів у сітківці певне значення мають підвищені значення хемокіну інгібітора активатора плазміногену-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1 – PAI-1) (seu високий ризик тромбоутворення і капілярної оклюзії) на непроліферативній стадії ДР [27]. На препроліферативній стадії ДР виявлено статистично значуще зменшення рівня молекули судинної клітинної адгезії-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1 – VCAM-1) в крові в порівнянні з непроліферативною стадією ДР в групі інсулінотерапії [21]. Показано, що запалення є критичним елементом нейрональних та судинних складників ДМН, а запалення та судинний лікедж відіграють особливу й важливу роль саме на початку захворювання діабетом [177].

Певною мірою на це вказує той факт, що, згідно з результатами наших власних досліджень, у хворих на ЦД 2 типу вміст sICAM-1 в крові не асоціюється із загальним високим ризиком погіршення стану макули та із ризиком високого значення (значення більші QIII) товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин, внутрішнього граничного шару, центральної товщини сітківки, об'єму макули та центральної ямки, мінімальної товщини центральної ямки, середньої товщини макули [24].

Важливим фактом внеску sICAM-1 в крові у формування ДМН є залежність його вмісту від виду терапії ЦД 2 типу. Порівняння середніх значень sICAM-1 залежно від типу цукрознижувальної терапії виявив статистично значуще збільшення його вмісту в крові у хворих, яким призначали інсулінотерапію ($p=0,002$). Слід зазначити, що перерахованих вище закономірностей, пов'язаних із типом цукрознижувальної терапії, не засвідчено в групі пацієнтів без ДМН [40].

Негативна кореляція вмісту sICAM-1 із рівнем сироваткового

кластерину вказує на те, що разом із факторіальним підвищенням міжклітинної адгезії може зменшуватись захисна (антиапоптотична) здатність гліальних компонентів сітківки ока, що прямо вказує на необхідність застосування кластерину в клінічній практиці для запобігання ушкодження гангліонарних клітин на ранніх стадіях ДМН, спричинених через sICAM-1 ішемію сітківки [112].

У науковій літературі представлено дані стосовно оцінки ефективності лікування ДМН ранібізумабом на основі дослідження ICAM-1 у водянистій волозі передньої камери ока. Показано, що вміст ICAM-1 у водянистій волозі передньої камери хворих на ЦД 2 типу зменшувався вже на 2-му місяці та продовжував знижуватись на 3-му місяці лікування ДМН ранібізумабом у порівнянні з вихідними даними (від початку лікування). Після корекції отриманих даних вмісту ICAM-1 за віком, розміром зони фовеальної безсудинної зони і тяжкістю ретинопатії методом множинної лінійної регресії було показано, що підвищений рівень ICAM-1 і знижений рівень VEGF перед початком лікування ДМН асоційовані зі сприятливою анатомічною (інструментальною) відповіддю на лікування, хоча не завжди є пряма кореляція між морфологічною реакцією та гостротою зору [118].

Додатково ми виявили, що такі чинники, як підвищення рівня фракталкіну, більший стаж ЦД 2 типу і наявність ДР, а також зниження рівня кластерину і sICAM-1 в крові, мають безпосереднє відношення до розвитку і прогресування ДМН.

Загалом, ЦД 2 типу порушує баланс між сприяючими виживанню клітин нейротропними факторами (нейротрофінами) і прозапальними медіаторами, призводячи до гіперактивних запальних реакцій в ендотелії сітківки, у мікро- та макроглії, появи запальних медіаторів, що викликають підвищену судинну проникність, адгезію, припинення капілярного кровотоку, апоптозу ендотеліальних клітин, нейродистрофії (апоптоз нервових клітин, дегенерація аксонів) і неоваскуляризації.

Новими терапевтичними шляхами лікування ДМН є застосування не

тільки блокаторів неоваскуляризації, але й поліпшення (стабілізування) морфо-функціонального стану нейросудинної одиниці ока, зменшення нейрогліальної дегенерації та набряку макули, підсилення антиапоптотичних властивостей компонентів нейроглії сітківки за рахунок використання в лікувальній практиці кластерину та фракталкіну [10, 75].

З огляду на викладене, отримані результати вносять нові дані в патогенез ДМН (див. рисунок 9.1) та дозволяють сформувати нову патогенетичну концепцію протидії діабетичному пошкодженню нейросудинної одиниці сітківки ока шляхом додаткового залучення в перспективі в лікувальний процес для запобігання негативного впливу sICAM-1 на ендотеліальну функцію препаратів кластерину та фракталкіну як чинників протидії дегенерації ендотеліальних клітин (судинний компонент захисту) та перицитів (гліальний компонент захисту).

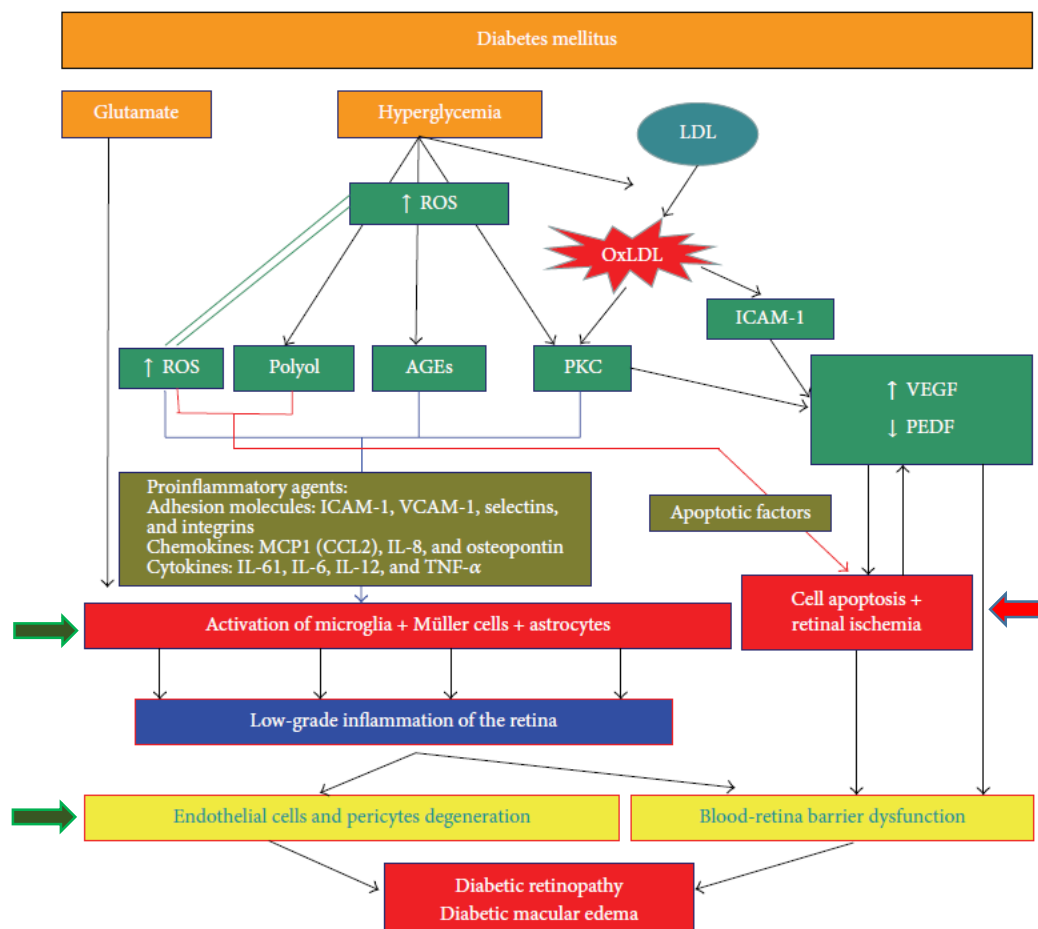


Рис. 9.1. Патогенез діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку (Romero-Aroca P. et al., 2016). Стрілками вказано місце

кластерину (зеленою) та фракталкіну (червоною).

Питання щодо можливості розробки та застосування препаратів кластерину та фракталкіну як факторів антипроникності та антиапоптозу в клінічній практиці для лікування ДМН є актуальним і перспективним [9, 181]. Розроблені нами дискримінантні моделі прогнозування розвитку ДМН ефективні в прикладному їх використанні, що підтвердилось у розробці способу оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих з НПДР та ЦД 2 типу [139].

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

ВИСНОВКИ

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

2. Встановлено, що частота ДМН при НПДР та ЦД 2 типу у пацієнтів з української популяції становила 41,36% (616 очей), із яких частота ДМН 1 становила на 15,31% (228 очей), ДМН 2 13,49 % (201 очей %), ДМН 3 – 12,56 % (187 очей). Відсутність клінічних ознак ДМН (ДМН 0) було зафіксовано на 873 очах (58,64 %).

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

4. Встановлений статистично значущий зв'язок ($p < 0,05$) частоти ДМН різних стадій при НПДР та ЦД 2 типу у пацієнтів з української популяції від

тривалості ЦД, ІМТ пацієнтів, виду терапевтичного лікування цукрового діабету при всіх термінах спостереження.

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

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

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

8. Встановлено негативний сильний кореляційний зв'язок між гостротою зору та коефіцієнтом мікроциркуляції у поверхневому і глибокому

капілярних сплетіннях при ДМН різних стадій у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. При збільшенні коефіцієнта мікроциркуляції в обох капілярних сплетіннях центральної зони сітківки знижується показник НКГЗ та МКГЗ на кожній стадії ДМН ($p \leq 0,05$).

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

10. У пацієнтів із НПДР та ЦД 2 типу вірогідно зростає (в 4 рази, $p=0,003$) дисперсія рівнів фракталкіну крові при збільшенні тяжкості ДМН. У них вірогідно ($p=0,004$) збільшуються шанси наявності не низького значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ ($>25,3$ мм²) та високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ ($\geq 27,5$ мм²) із зростанням рівня фракталкіну на кожен 1 нг/мл (ВШ=32,5 (95% ДІ 3,1 – 335) та ВШ=9,7 (95% ДІ 1,9–48,8) відповідно.) Зв'язок рівня фракталкіну із не низьким значенням та високим значенням $S_{\text{міжкапілярна}}$ має досить високу узгодженість ($AUC=0.777$, $p<0.001$; $AUC=0.721$, $p=0,004$ відповідно). Шанси високого значення area thickness (≥ 354 мкн) вірогідно ($p=0,03$) зменшуються у 10 разів на кожен 1 нг/мл (ВШ=0,11 (95% ДІ 0,01–0,78)). Зв'язок рівня фракталкіну із високим значенням area thickness має середній ступінь вираженості ($AUC=0.677$, $p=0.009$). Порівняння значень фракталкіну у пацієнтів з ДМН залежно від типу терапії виявило статистично значуще збільшення його рівня в крові в групі, де застосовували інсулінотерапію ($p=0,02$).

11. При ДМН, НПДР та ЦД 2 типу виявлено вірогідне ($p=0,01$)

зменшення середнього значення sICAM-1 для групи ДМН 0 у порівнянні із умовно об'єднаною ДМН 1–ДМН 3. Концентрація sICAM-1 сироватки крові вірогідно негативно корелювала із вмістом кластерину сироватки крові ($\rho=(-)0.253$; $p=0,0344$), із volume macula ($\rho=(-)0.248$; $p=0.0249$) та товщиною area thickness ($\rho=(-)0.239$; $p=0.0309$). Із збільшенням рівня sICAM на кожен 1 нг/мл (ВШ=0,99 (95% ДІ 0,98–1,00)) вірогідно ($p=0,04$) зменшуються шанси наявності не низького значення товщини area thickness (>284 мкн). Зв'язок концентрації sICAM-1 із товщиною area thickness має середній ступінь вираженості ($AUC=0.653$, $p=0,016$). Вірогідно ($p=0,03$) зменшуються шанси наявності не низького значення volume macula ($>8,03$ мм³) із збільшенням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл (ВШ = 0,99 (95% ДІ 0,98 – 1,00)). Зв'язок концентрації sICAM-1 із volume macula має середній ступінь вираженості ($AUC=0.653$, $p=0,017$). Шанси наявності не низького значення товщини NFL (>31 мкн) вірогідно ($p=0,04$) зменшуються із збільшенням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл (ВШ = 0,99 (95% ДІ 0,98 – 1,00)). Зв'язок концентрації sICAM -1 із товщиною NFL має середній ступінь вираженості ($AUC=0.650$, $p=0,033$). Порівняння значень sICAM-1 у пацієнтів з ДМН залежно від типу терапії виявило статистично значуще збільшення його вмісту в крові пацієнтів, яким призначали інсулінотерапію ($p=0,002$). Цієї закономірності не виявлено у групи пацієнтів без ДМН.

12. Основні теоретичні здобутки, отримані в результаті дослідження, впроваджено в навчальний процес та наукову роботу кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, кафедри офтальмології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри очних хвороб Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України. Практичні рекомендації, розроблені на підставі проведеного дослідження, впроваджено в лікувальну роботу Київської міської клінічної

офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока», КП «Дніпропетровська клінічна офтальмологічна лікарня», медичного центру «Офтальміка» м. Харків, офтальмологічного центру «Ukrainian Vision Center», м. Київ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

2. Пороговим значенням вмісту кластерину сироватки крові є 77,0 мкг/мл. При обраному оптимальному порозі для товщини $NFL+GCL+IPL$ (>115) мкн чутливість тесту становить 59,6%, специфічність – 75,0%, а для товщини NFL (>31 мкн) чутливість тесту становить 56,7%, специфічність 76,2%. При більших за поріг рівнях кластерину сироватки крові ймовірність шансів виникнення не низького значення товщини $NFL+GCL+IPL$ та товщини NFL макули становить 85,0-87,2%, а при менших – 43,9%.

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

4. Пороговим значенням вмісту sICAM-1 сироватки крові для *не низького значення товщини NFL* (>31 мкн) визначено вміст $\leq 587,7$ нг/мл при чутливості тесту 63,3%, специфічності 76,2%. При менших за поріг рівнях sICAM-1 ймовірність шансів виникнення не низького значення *товщини NFL* становить 88,4%, при більших – 42,1%. Пороговим значенням вмісту sICAM-1 сироватки крові для *не низького значення area thickness* (>284 мкн) визначено вміст $\leq 571,3$ нг/мл при чутливості тесту 60,3%, специфічності 78,3%. При менших за поріг рівнях sICAM-1 ймовірність шансів виникнення не низького значення *area thickness* становить 87,5%, при більших – 41,5%. Пороговим значенням вмісту sICAM-1 сироватки крові для *не низького значення volume macula* ($>8,03$ мм³) визначено вміст $\leq 571,3$ нг/мл при чутливості тесту 59,3% та специфічності 77,3%. При менших за поріг рівнях sICAM-1 ймовірність шансів виникнення не низького значення *volume macula* становить 87,5%, при більших – 43,9%.

5. Максимальна інформативність найбільш оптимальної моделі математичної оцінки прогнозу виникнення та розвитку ДМН при НПДР та ЦД 2 типу із урахуванням вмісту фракталкіну, кластерину, sICAM-1 сироватки крові та стажу ЦД 2 типу становить 77,5% ($p=0,002$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Веселовська Н. М., Веселовська З. Ф. Фундаментальні дослідження в офтальмології – сучасна перспектива нових підходів до первинної та вторинної профілактики судинних захворювань органа зору. Офтальмологія. 2015; 1 (01):11-7.
2. Водяник В. В., Зябліцев С. В., Андрущенко В. І. Вплив блокади тирозинових протеїніназ на стан мікроглії сітківки при діабетичній ретинопатії. Міжнародний ендокринний журнал. 2023;19(5):337-343.
3. Гур'янов В. Г., Лях Ю. Є., Парій В. Д., Короткий О. В., Чалий О. В., Чалий К. О., Цехмістер Я. В. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics). Навчальний посібник. К.: Вістка; 2018; 208 с.
4. Денисюк Л. І., Сук С. А., Кирилюк М. Л., Венедіктова О. А., Ряба О. П. Вміст sICAM-1 в крові у хворих із цукровим діабетом 2-го типу залежно від ступеня тяжкості макулярного набряку. Офтальмологія. 2021; 3 (14):75-6.
5. Ищенко В. А., Сердюк В. Н., Кирилюк М. Л. Математическое обоснование метода оценки риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии с определением лептина в сыворотке крови у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом II типа. Офтальмологический журнал. 2018; 2:17-21.
6. Кирилюк М. Л., Сук С. А., Риков С. О., Могілевський С. Ю. Роль кластерину у розвитку діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2019; 3:22-8.
7. Кирилюк М. Л., Сук С. А., Риков С. О., Могілевський С. Ю. Роль фракталіну в розвитку діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Международный эндокринологический журнал. 2019; 15 (1):10-5.
8. Кирилюк М. Л., Сук С. А. Математичне модулювання оцінки

ймовірності розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу. Медична наука України. 2023; 4:30-6.

9. Кирилюк М. Л., Сук С. А. Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль прозапальних та судинних факторів. Огляд літератури. *International journal of endocrinology*. 2022; 18 (3):180-3.

10. Кирилюк М. Л., Сук С. А. Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль гліального компонента (огляд літератури та власні дані). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023; 19 (6):433-7.

11. Кобринська О. Рівень фракталкіну у хворих на цукровий діабет 2 типу із різною масою тіла. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)* [інтернет]. 30, Березень 2023 [цит. за 31, Липень 2025]; (1):20-5. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2023-1-20>

12. Кухтина Н. Б., Арефьева Т. И., Рулева Н. Ю., Сидорова М. В., Азьмуко А. А., Беспалова Ж. Д., Красникова Т. Л. Пептидные фрагменты хемокинового домена фракталикина: влияние на миграцию моноцитов человека. *Биоорг. Химия*. 2012; 38 (6):660-6.

13. Лопіна Н. А. Взаємозв'язок рівня фракталкіну з модифікованими і немодифікованими факторами серцево-судинного ризику, вираженістю атеросклеротичного ураження коронарних судин. *Львівський клінічний вісник*. 2016; 4:59-63.

14. Місюра К. В., Кравчун П. П., Дунаєва І. П., Кравчун Н. О. Метаболічні порушення у пацієнтів з надлишком ваги: формування та прогнозування. *Проблеми ендокринної патології*. 2019;1:38-51.

15. Місюра К. В., Кравчун П. П. Кластерин як маркер системного запалення у осіб із різною масою тіла. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; 3(1):174-9.

16. Наказ МОЗ України від 24.07.2024 № 1300 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих»» <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-24-07-2024-1300-pro->

zatverdzhennya-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoyi-ta-specializovanoyi-medichnoyi-dopomogi-cukrovij-diabet-2-tipu-u-doroslih

17. Панченко Ю., Могілевський С., Зябліцев С., Чернобривцев О. Нові прогностичні чинники розвитку діабетичної макулопатії при цукровому діабеті 2 типу. Журнал «Медична наука України» (НМУ). 2018; 14(3-4): 60-65.

18. Пасечникова Н. В., Сук С. А., Кузнецова Т. А., Пархоменко О. Г. Диабетическая макулопатия. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения [Монография]. К.: Изд-во ООО «Карбон ЛТД». 2010; 154 с.

19. Патент 135239 Ф Україна, МПК А 61 В3/10. Спосіб діагностики стану сітківки ока при діабетичному макулярному набряку (UA); заявник і патентовласник Сук С.А. – № 201900136; Заявл. 04.01.2019; Опубл. 25.06.2019. Бюл. № 12.

20. Патент на винахід №123490 Україна, А61В3/00 G01N33/50. «Спосіб оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу» Кирилюк М. Л., Сук С. А. (UA); заявник і патентовласник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (UA). – № u201910714; Заявл. 30.10.2019; Опубл. 25.08.20. Бюл. № 11.

21. Пилипенко Л. Ю., Сердюк В. Н. Сравнительная оценка влияния факторов прогрессии диабетической ретинопатии на содержание маркера адгезийной дисфункции эндотелия VCAM-1 в крови при метаболическом синдроме. Архів офтальмології. 2018; 6 (1(10)):42-7.

22. Путієнко О. О., Панченко Ю. О., Могілевський С. Ю., Жупан Б. Б., Денисюк О. Ю., Гуліда А. О. Особливості викладання теми «Зміни органа зору при цукровому діабеті: класифікація, етіологія, патогенез, фактори ризику. Алгоритм ранньої діагностики» в умовах воєнного стану. Архів офтальмології України. 2025; 13 (1): 76-80. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.13.1.2025.405>

23. Риков С. О., Денисюк Л. І., Сук С. А. Сучасні можливості ОКТ-

ангіографії в діагностиці макулярного набряку у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу. Збірник праць «Шевальовські читання 2019».-Запоріжжя. 2019: 49-51.

24. Риков С. О., Кирилюк М. Л., Сук С. А. Роль sICAM-1 у розвитку діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019; 2 (66):46-54.

25. Риков С. О., Нетребін Л. І. Оцінка ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі гіповітамінозу D. Архів офтальмології України. 2024;1(12):30-34.

26. Сердюк В. Н., Ищенко В. А. Морфометрические и биохимические кластеры метаболического синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях диабетической ретинопатии. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016; 7 (79): 69-74.

27. Сердюк В. Н., Кирилюк М. Л., Пилипенко Л. Ю. Показатели активности ингибитора активаторов плазминогена-1 в крови больных с метаболическим синдромом в зависимости от стадии диабетической ретинопатии. Офтальмологический журнал. 2018; 3:52-6.

28. Солов'юк О. А. Клініко-діагностичне та прогностичне значення порушення біомаркера жирової тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу із ожирінням та порушенням вуглеводного обміну. Буковинський медичний вісник. 2020; 24(1):134-41.

29. Сук С. А. Діагностичні маркери тяжкого діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД2. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2024; 20 (8): 613-621.

30. Сук С. А. Особливості розвитку помірного діабетичного макулярного набряку пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в найближчі терміни спостереження. Архів офтальмології України. 2024; 12(3): 163-169.

31. Сук С. А., Венедіктова О. А. Прогнозування зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. Медична наука України. 2025; 21 (1): 27-36.

32. Сук С. А., Могілевський С. Ю., Ковтун М. І., Жупан Б. Б. Новий

метод оцінки мікроциркуляції сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025; 21(2): 167-173.

33. Сук С. А., Кирилюк М. Л., Риков С. О. Показники sICAM-1 в крові у хворих на цукровий діабет II типу при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку. Офтальмологічний журнал. 2019; 5:18-21. doi:10.31288/oftalmolzh201951821.

34. Сук С. А., Кирилюк М. Л., Рыков С. А. Содержание sICAM-1 в крови при диабетическом макулярном отёке у пациентов с сахарным диабетом 2 типа во взаимосвязи с данными инструментальных методов исследования глазного дна. Офтальмология. Восточная Европа. 2020; 10 (1):65-73.

35. Сук С. А., Могилевський С. Ю., Денисюк Л. І., Венедіктова О. А. Зв'язок коефіцієнта мікроциркуляції в прогнозуванні зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: Київ, 2025: 140-142.

36. Сук С. А., Могилевський С. Ю., Денисюк Л. І., Венедіктова О. А. Оцінка мікроциркуляції макулярної ділянки сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу за допомогою нового методу. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: Київ, 2025: 137-139.

37. Сук С. А., Риков С. О., Кирилюк М. Л. Аналіз зв'язку вмісту фракталкіну в крові зі станом сітківки у хворих з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичний макулярний набряком. Офтальмологія. 2019; 1 (9): 20-34.

38. Сук С. А., Риков С. О., Кирилюк М. Л. Роль кластерину як антиапоптичного фактору глії у розвитку діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2019; 7 (2): 32-37.

39. Сук С. А., Рыков С. А., Могилевский С. Ю., Денисюк Л. И. Новые патогенетические механизмы в развитие диабетического макулярного отека у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Збірник праць «Рефракційний пленер 2020». Київ, 2019; 118-119.
40. Сук С. А. Особенности вмісту кластерину, фракталіну та ICAM-1 в сироватці крові пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу в залежності від типу цукрознижувальної терапії. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):48-53.
41. Сук С. А. Особенности розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Архів офтальмології України. 2024; 12(2): 100-105.
42. Сук С. А. Оцінка стану мікроциркуляції центральної зони сітківки при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2023; 11 (2):32-5.
43. Сук С. А. Роль типу цукрознижувальної терапії у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу на особливості вмісту ісам-1, кластерину, фракталіну у сироватці крові. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: Київ, 2025: 134-136.
44. Сук С. А. Особенности розвитку і клінічного перебігу легкого діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Медична наука України. 2024; 20 (3): 34-43.
45. Тронько Н. Д., Зак К. П. Б. Современные достижения клинической патофизиологии в изучении патогенеза сахарного диабета 1-го и 2-го типа у человека. Международный Эндокринологический Журнал. 2019; 6:422-34.
46. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. 1998; 352 с.
47. ААО. Diabetic Retinopathy 2014. © 2014 American Academy of Ophthalmology® Updated January 2016, December 2017. www.aao.org/ppp.

48. Ahmed M. Abu El-Asrar, Hani S. Al-Mezaine, Mohammad Shamsul Ola. Pathophysiology and Management of Diabetic Retinopathy Expert Review of Ophthalmology. 2009; 4(6):627-47.
49. Albini H. A. Clinical Relevance of the Proinflammatory State Real-world cases reflect the multifactorial nature of diabetic macular edema. Supplement to retina today. 2015 November/December;11.
50. Aloisi F. Immune function of microglia. *Glia*. 2001;36:165–79.
51. American Academy of Ophthalmology Retina-Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines: Diabetic Retinopathy. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology; 2014.
52. American Diabetes Association (ADA) “Standards of Care in Diabetes” 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes —2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl.1):S231–S243.
53. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*, 41(Suppl_1), S13-S27.
54. Ammar H., Closset J. L. Clusterin activates survival through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Biol Chem*. 2008; 283(19):12851-61.
55. Antonetti D. A., Barber A. J., Bronson S. K., et al. JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006; 55:2401-11.
56. Antonetti D. A., Ronald Klein, Thomas W. Gardner Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med*. 2012 Mar 29;366(13):1227-39. doi: 10.1056/NEJMra1005073.
57. Aronow B. J., Lund S. D., Brown T. L., Harmony J. A., Witte D. P. Apolipoprotein J expression at fluid-tissue interfaces: potential role in barrier cytoprotection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90(2):725-9.
58. Ascaso F. J., Huerva V., Grzybowski A. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014:432685.

59. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology (indexed on: Mon Aug 27 11:17:55 CEST 2018) http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_CX3CR1.html
60. AttaAllah, H. R.; Mohamed, A. A. M.; Ali, M. A. Macular vessels density in diabetic retinopathy: Quantitative assessment using optical coherence tomography angiography. *Int. Ophthalmol.* 2019, 39, 1845–1859.
61. Barber A. J., Lieth E., Khin S. A., Antonetti D. A., Buchanan A. G., Gardner T. W. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes: early onset and effect of insulin. *J Clin Invest.* 1998; 102:783-91.
62. Barber A. J. A new view of diabetic retinopathy: A neurodegenerative disease of the eye. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2003; 27: 283-90.
63. Bazan J. F., Bacon K. B., Hardiman G. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature.* 1997; 385 (6617):640-4.
64. Beli E., Dominguez J. M., Hu P., Thinschmidt J. S., Caballero S., Li C. S., et al. CX3CR1 deficiency accelerates the development of retinopathy in a rodent model of type 1 diabetes. *J. Mol. Med. (Berl).* 2016; 94:1255-65.
65. Bell R. D., Sagare A. P., Friedman A. E. Transport pathways for clearance of human Alzheimer's amyloid beta-peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27:909-18.
66. Benveniste E. N. Role of macrophages/microglia in multiple sclerosis and experimental allergic encephalomyelitis. *Journal of Molecular Medicine.* 1997;75:165–73.
67. Bhagat N., Grigorian R. A., Tutela A., Zarbin M. A. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009; 54:1-32.
68. Blaschuk O., Burdzy K., Fritz I. B. Purification and characterization of a cell-aggregating factor (clusterin), the major glycoprotein in ram rete testis fluid. *J Biol Chem.* 1983; 258:7714-20.
69. Boyer D. S., Hopkins J. J., Sorof J., Ehrlich J. S. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrin*

Metab. 2013; 4:151-69.

70. Boyer D. S. Insights into the pathophysiology of diabetic macular edema. A growing body of scientific evidence reveals multiple therapeutic targets. Supplement to retina today. 2015 November/December; 15.

71. Bressler N. M., Beaulieu W. T., Glassman A. R., Blinder K. J., Bressler S. B., Jampol L. M., Melia M., Wells J. A. 3rd Diabetic retinopathy clinical research network. persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2018;136:257–269. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6565.

72. Bringmann A., Iandiev I., Pannicke T., et al. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects. Prog Retin Eye Res. 2009; 28:423-51.

73. Bringmann A., Pannicke T., Grosche J., et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. Prog Retin Eye Res. 2006; 25:397-424.

74. Bringmann A., Wiedemann P. Müller glial cells in retinal disease. Ophthalmologica. 2012; 227:1-19.

75. Camacho-Hernández NP, Peña-Ortega F. Fractalkine/CX3CR1-dependent modulation of synaptic and network plasticity in health and disease. Neural Plasticity. Jan 2023;2023(1):Article ID 4637073(17p).

76. Cardona A. E., Pioro E. P., Sasse M. E., et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. Nat Neurosci. 2006; 9:917-24.

77. Cardona S. M., Mendiola A. S., Yang Y. Ch., Adkins S. L., Torres V., Cardona A. E. Disruption of Fractalkine Signaling Leads to Microglial Activation and Neuronal Damage in the Diabetic Retina. ASN Neuro. First Published October 29, 2015 Research Article

78. Cefalu W. T. Fractalkine: a cellular link between adipose tissue inflammation and vascular pathologies. Diabetes. 2011;60(5):1380-2. doi: 10.2337/db11-0239.

79. Chatziralli I. Editorial-Suboptimal response to intravitreal anti-VEGF

treatment for patients with diabetic macular edema: is there any point in switching treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22 (15): 5047-5050.

80. Chen B., Frangogiannis N. G. Chemokines in myocardial infarction. *J Cardio-vasc Transl Res.* 2021 Feb;14(1):35-52. doi: 10.1007/s12265-020-10006-7.

81. Cho Nam Han, et al. Managing older people with type 2 diabetes. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium. 2013; 94 p.

82. Choi Y. K., Kim J. H., Kim W. J. AKAP12 regulates human blood-retinal barrier formation by downregulation of hypoxia-inducible factor-1 α . *J Neurosci.* 2007; 27:4472-81.

83. Choi-Miura N. H., Takahashi Y., Nakano Y., Tobe T., Tomita M. Identification of the disulfide bonds in human plasma protein SP-40, 40 (apolipoprotein-J). *J Biochem.* 1992; 112(4):557-61.

84. Chou C.-Y., Hsu D.-Y., Chou C.-H.. Predicting the Onset of Diabetes with Machine Learning Methods. *J Pers Med,* 2023; 13(3), 406. <https://doi.org/10.3390/jpm13030406>.

85. Chu Z., Lin J., Gao C., et al. Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography. *J. Biomed. Opt.* 2016; 21:66008.

86. Church K. A., Rodriguez D., Mendiola A. S., Vanegas D., Gutierrez I. L., Tamayo I., Amadu A., Velazquez P., Cardona S. M., Gyoneva S., et al. Pharmacological depletion of microglia alleviates neuronal and vascular damage in the diabetic CX3CR1-WT retina but not in CX3CR1-KO or hCX3CR1(I249/M280)-expressing retina. *Front. Immunol.* 2023, 14, 1130735.

87. Church K. A., Rodriguez D., Vanegas D., Gutierrez I. L., Cardona S. M., Madrigal J. L. M., Kaur T., Cardona A. E.. Models of microglia depletion and replenishment elicit protective effects to alleviate vascular and neuronal damage in the diabetic murine retina. *J. Neuroinflamm.* 2022, 19, 300.

88. Cimato T. R., Palka B. A. Fractalkine (CX3CL1), GM-CSF and VEGF-a levels are reduced by statins in adult patients. *Clin Transl Med.* 2014;3:14.

89. Ciulla T. A., Amador A. G., Zinman B. Diabetic retinopathy and

diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003; 9:2653-64.

90. Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

91. Cunha-Vaz J., Bernardes R., Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol*. 2011; 21 (6):3-9.

92. De Silva H. V., Harmony J. A., Stuart W. D., Gil C. M., Robbins J. Apolipoprotein J: structure and tissue distribution. *Biochemistry*. 1990; 29(22):5380-9.

93. Demirkaya Nazli, Schuppen Sanne, Abràmoff Michael, Garvin Mona, Sonka Milan, Schlingemann Reinier, Verbraak Frank. Effect of Age on Individual Retinal Layer Thickness in Normal Eyes as Measured With Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 54(7). DOI:10.1167/iovs.13-11913

94. DIAMANTE Consortium. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation. *J Pers Med*, 2023; 13(3), 406. <https://doi.org/10.3390/jpm13030406>.

95. Ding J., Wong T. Y. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2012; 12(4): 346-54.

96. Dong N., Xu B., Wang B., Chu L. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. *Mol Vis*. 2013; 19:1734-46.

97. Dongwei Lai, Yang Wu, Chuhan Shao, Qinghua Qiu. The Role of Müller Cells in Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023 Jul 7;64(10):8. doi: 10.1167/iovs.64.10.8

98. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified Airlie house classification: ETDRS report № 10. *Ophthalmology*. 2020 Apr. 127(4S). 99-119.

99. Ferris F. L., Patz A. Macular edema. A complication of diabetic

retinopathy. *Surv Ophthalmol.* 1984; 28:452-61.

100. Finneran D., Li Q., Subbarayan M. S., et al. Concentration and proteolysis of CX3CL1 may regulate the microglial response to CX3CL1. *Glia.* 2023Feb;71(2):245-258.

101. Fischer-Colbrie R., Zangerle R., Frischenschlager I., Weber A., Winkler H. Isolation and immunological characterization of a glycoprotein from adrenal chromaffin granules. *J Neurochem.* 1984; 42(4):1008-16.

102. Fractalkine Found to Promote Remyelination in MS Mouse Model <https://multiplesclerosisnewstoday.com/news-posts/2023/01/27/fractalkine-protein-promotes-remyelination-mouse-model-ms/>

103. Fritz I. B., Burdzy K., Setchell B., Blaschuk O. Ram rete testis fluid contains a protein (clusterin) which influences cell-cell interactions in vitro. *Biol Reprod.* 1983; 28(5):1173-88.

104. Funatsu H., Noma H., Mimura T., et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009; 116:73-9.

105. Funatsu H., Yamashita H., Ikeda T., Mimura T., et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2003; 110:1690-6.

106. Funatsu H., Yamashita H., Sakata K., et al. Vitreous Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Intercellular Adhesion Molecule 1 Are Related to Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* June 2005; 112(5):806-16.

107. Garcia J. A., Pino P. A., Mizutani M., Cardona S. M., Charo I. F., Ransohoff R. M., Forsthuber T. G., Cardona A. E. Regulation of adaptive immunity by the fractalkine receptor during autoimmune inflammation. *J Immunol.* 2013; 191:1063-72.

108. Gastinger M. J., Kunselman A. R., Conboy E. E., Bronson S. K., Barber A. J. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cells of Ins2 Akita diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49:2635-42.

109. Gerhardinger C., Costa M. B., Coulombe M. C., et al. Expression of acute-phase response proteins in retinal Müller cells in diabetes. *Invest Ophthalmol*

Vis Sci. 2005; 46:349-57.

110. Gowda K., Zinnanti W. J., LaNoue K. F. The influence of diabetes on glutamate metabolism in retinas. *J Neurochem.* 2011; 117:309-20.

111. Grigsby J. G., Cardona S. M., Pouw C. E., et al. The role of microglia in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol.* 2014; 2014:705783.

112. Gwon J. S., Kim I. B., Lee M. Y., Oh S. J., Chun M. H. Expression of clusterin in Mueller cells of the rat retina after pressure-induced ischemia. *Glia.* 2004; 47:35-45.

113. Gyurko R., Siqueira C. C., Caldon N., Gao L., Kantarci A., Van Dyke T. E. Chronic hyperglycemia predisposes to exaggerated inflammatory response and leukocyte dysfunction in Akita mice. *The Journal of Immunology.* 2006; 177:7250-6.

114. Harris A., Arend O., Danis R. P., Evans D., Wolf S., Martin B. J. Hyperoxia improves contrast sensitivity in early diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 1996; 80 (3):209-13.

115. Hatori K., Nagai A., Heisel R. et al. Fractalkine and fractalkine receptors in human neurons and glial cells. *J. Neurosci Res.* 2002; 69 (3): 418-26.

116. Hawkins B. T., Davis T. P. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev.* 2005; 57:173-85.

117. Hernández C., García Ramírez M., Colomé N., Corraliza L., García-Pascual L., Casado J., Canals F., Simó R. Identification of new pathogenic candidates for diabetic macular edema using fluorescence-based difference gel electrophoresis analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013; 29:499-506.

118. Hillier R. J., Ojaimi E., Wong D. T. et al. Aqueous Humor Cytokine Levels and Anatomic Response to Intravitreal Ranibizumab in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Apr 1; 136 (4):382-8.

119. Holopigian K., Greenstein V. C., Seiple W., Hood D. C., Carr R. E. Evidence for photoreceptor changes in patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997; 38 (11):2355-65.

120. Imai T., Hieshima K., Haskell C., Baba M., Nagira M., Nishimura M.,

Kakizaki M., Takagi S., Nomiyama H., Schall T. J., Yoshie O. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. 1997; 91 (4):521-30.

121. Ishrat Ahmed T. Y., Alvin Liu. The Impact of COVID-19 on Diabetic Retinopathy Monitoring and Treatment. *Curr Diab Rep.* 2021 Sep 8;21(10):40. doi: 10.1007/s11892-021-01411-6

122. Janeway C., Travers P., Walport M., Shlomchik M. J. *Immunobiology: the immune system in health and disease.* 2005; 77-9.

123. Jenne D. E., Tschopp J. Clusterin: the intriguing guises of a widely expressed glycoprotein. *Trends Biochem Sci.* 2002; 17:154-9.

124. Jomary C., Chatelain G., Michel D., Weston A., Neal M. J., Jones S. E. Effect of targeted expression of clusterin in photoreceptor cells on retinal development and differentiation. *J Cell Sci.* 1999; 112 (10):1455-64.

125. Jones S. E., Jomary C. Clusterin. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002; 34:427-31.

126. Jun H. O., Kim D. H., Lee S. W., Lee H. S., Seo J. H., Kim J. H., Kim J. H., Yu Y. S., Min B. H., Kim K. W. Clusterin protects H9c2 cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis via Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Exp Mol Med.* 2011; 43(1):53-61.

127. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48:452-8.

128. Keating G. M. Aflibercept: a review of its use in diabetic macular oedema. *Drugs.* 2015; 75(10):1153-60.

129. Kim H. J., Yoo E. K., Kim J. Y., Choi Y. K., Lee H. J., Kim J. K., Jeoung N. H., et al. Protective role of clusterin/apolipoprotein J against neointimal hyperplasia via antiproliferative effect on vascular smooth muscle cells and cytoprotective effect on endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(10):1558-64.

130. Kim J. H., Kim J.-H., Jun H. O., Min B. H., Kim K. W. Protective effect of clusterin from oxidative stress-induced apoptosis in human retinal pigment

epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(1):561-6.

131. Kim J. H., Kim J.-H., Yu Y. S., Kim D. H., Kim K. W. The recruitment of pericytes and astrocytes is closely related to the formation of tight junction in developing retinal vessels. *J Neurosci Res.* 2009; 87:653-9.

132. Kim J.-H., Kim J. H., Yu Y. S., Min B. H., Kim K.-W. Clusterin inhibits blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(3):1659-65.

133. Kim J. H., Kim J. H., Yu Y. S., Min B. H., Kim K.-W. The role of clusterin in retinal development and free radical damage. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(11):1541-6.

134. Kim J. H., Yu Y. S., Kim J. H., Kim K. W., Min B. H. The role of clusterin in vitro ischemia of human retinal endothelial cells. *Curr Eye Res.* 2007; 32:693-8.

135. Kim Y. S., Kim Y. H., Cheon E. W., Park J. M., Yoo J. M., Kang S. S., Cho G. J., Choi W. S. Retinal expression of clusterin in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Brain Res.* 2003; 976 (1):53-9.

136. Kim A. Y., Chu Z., Shahidzadeh A., Wang R. K., Puliafito C. A., Kashani A. H. Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016; 57:362–370.

137. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Davis M. D., DeMets D. L. : The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1984; 91:1464-74.

138. Kostopoulou E., Kalavrizioti D., Davoulou P., Papachristou E., Sinopidis X., Fouzas S., Dassios T., Gkentzi D., Kyriakou S. I., Karatza A., et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), Activin-A and Clusterin in Children and Adolescents with Obesity or Type-1 Diabetes Mellitus. *Diagnostics.* 2024; 14(4):450.

139. Kowall B., Kostev K., Landgraf R., et al. Diabetes incidence before and after COVID-19 vaccination – results from the German Disease Analyzer

database. Vaccine X 2023;14: 100336 DOI: 10.1016/j.jvacx.2023.100336

140. Kravchun P., Kadykova O., Gabisoniya T. New markers of progression of chronic heart failure in patients with myocardial infarction, type 2 diabetes and obesity. Georgian Medical News №1. 2015; 238:60-4.

141. Kronenberg H. M., Williams R. H. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2008.

142. Kujiraoka T., Hattori H., Miwa Y., et al. Serum apolipoprotein j in health, coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. J. Atheroscler. Thromb. 2006. Vol. 13. P. 314-322.

143. Kyryliuk M., Suk S. ODP246 The Content of Blood Chemokine Fractalkine in Patients with Type 2 Diabetes and Diabetic Macular Edema Depending on The Type of Glucose Lowering Therapy. J Endocr Soc. 2022 Nov 1;6(Suppl 1):A334–5. PMCID: PMC9624588.

144. Kyryliuk M. L., Mogilevskyy S. Yu., Serdiuk V. M. Evaluation of the Prognostic Significance of Adipose Tissue Hormones in the Development of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of the Endocrine Society, 2021; 5(S1), A412-A413.

145. Kyryliuk M. L., Suk S. A. MON-668 The Content of Serum Clusterin in Patients with Diabetic Macular Edema Depending on the Kind of Glucose Lowering Therapy, Journal of the Endocrine Society, Volume 4, Issue Supplement_1, April-May 2020, MON-668.

146. Lee J. et al. Optical coherence tomography angiography of DME and its association with anti-VEGF treatment response. Ophthalmology. 2016; 123 (11): 2368-2375.

147. Lee S. W., Kim W. J., Choi Y. K. SSeCKS regulates angiogenesis and tight junction formation in blood-brain barrier. Nat Med. 2003; 9:900-6.

148. Liang K. J., Lee J. E., Wang Y. D., Ma W., Fontainhas A. M., Fariss R. N., Wong W. T. Regulation of dynamic behavior of retinal microglia by CX3CR1 signaling. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2009; 50:4444-51.

149. Liu Y., Chen J., Liang H., Cai Y., Li X., Yan L., Zhou L., Shan L.,

Wang H. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells not only ameliorate blood glucose but also protect vascular endothelium from diabetic damage through a paracrine mechanism mediated by MAPK/ERK signaling. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Jun 17;13(1):258.

150. Lorenzi M., Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia.* 2001; 44:791-804.

151. Malachkova N. V., Kyryliuk M. L., Komarovska I. V. Association between serum resistin level and diabetic retinopathy in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J ophthalmol (Ukraine).* 2017; 4:9-13.

152. Malachkova N. V., Kyryliuk M. L., Komarovska I. V. Serum adiponectin levels in obese type 2 diabetic patients with diabetic retinopathy. *J ophthalmol (Ukraine).* 2017; 5:39-44.

153. Martin P. M., Roon P., Van Ells T. K., Ganapathy V, Smith S. B. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45 (9):3330-6.

154. Mastropasqua R., D'Aloisio R., Di Nicola M., Di Martino G., Lamolinara A., Di Antonio L., Tognetto D., Toto L. Relationship between aqueous humor cytokine level changes and retinal vascular changes after intravitreal aflibercept for diabetic macular edema *Scientific Reports.* 2018; 8:16548-9.

155. Matsubara T., Ono T. Fractalkine-CX3CR1 axis regulates tumor cell cycle and deteriorates prognosis after radical resection for hepatocellular carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2007; 95 (3):241-9.

156. Mendiola A. S., Church K. A., Cardona S. M. et al. Defective fractalkine-CX3CR1 signaling aggravates neuroinflammation and affects recovery from cuprizone-induced demyelination. *J Neurochem.* May 2022;162(5):430–43.

157. Mendiola A. S., Garza R., Cardona S. M., Mythen Shannon A., Lira S. A., Akassoglou K., Cardona A. E. Fractalkine Signaling Attenuates Perivascular Clustering of Microglia and Fibrinogen Leakage during Systemic Inflammation in Mouse Models of Diabetic Retinopathy. *Front Cell Neurosci.* 2016; 10:303.

158. Mesnyankina O. A., Yanchevskaya E. Y., Ben M. Fractalkine:

pathogenic role and diagnostic capabilities. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017; 1 (2):148-51.

159. Miyamoto K., Khosrof S., Bursell S. E., et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96:10836-41.

160. Mizutani N., Sakurai T., Shibata T., et al. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by Fractalkine. *Immunol*. 2007; 179 (11):7478-87.

161. Moein H. R., Eduardo A., Carl B., Emily D., Ricardo N., André J., et al. Optical coherence tomography angiography to detect macular capillary ischemia in patients with inner retinal changes after resolved diabetic macular edema. *Retina*. 2018; 38:2277–84.

162. Mogilevskyy Sergey, Suk Sviatoslav. Diabetic macular edema and microcirculation state of the macular zone of the retina in type 2 diabetes. *Debats scientifiques et orientations prospectives du developpement scientifique: c avec des materiaux de la VI conference scientifique et pratique internationale, Paris, 1er Mars 2024*. Paris-Vinnytsia: La Fedelta & UKRLOGOS Group LLC, 2024, 431:434.

163. Mori F., Hikichi T., Takahashi J., et al. Dysfunction of active transport of blood-retinal barrier in patients with clinically significant macular edema in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:1248-9.

164. Mourouzis K., Oikonomou E., Siasos G., et al. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes. *Curr Pharm Des*. 2020;26(36):4624-47. doi: 10.2174/1381612826666200413082353. PMID: 32282296

165. Muftuoglu I. K. et al. Integrity of outer retinal layers after resolution of central involved diabetic macular edema. *Retina*. 2017; 37:2015-24.

166. Murphy K. P. *Janeway's Immunobiology*. 8th ed. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2012.

167. National Eye Institute. Facts About Diabetic Eye Disease. <https://nei.nih.gov/health/diabetic/retinopathy>. Accessed October 2, 2015.

168. Noma H., Mimura T., Yasuda K., Shimura M. Role of inflammation in diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2014; 232 (3):127-35.
169. Oliveira M. I. A., de Souza E. M., de Oliveira Pedrosa F., et al. RAGE receptor and its soluble isoforms in diabetes mellitus complications. *J Bras Patol Med Lab*. 2013; 49:97-108.
170. Pannicke T., Iandiev I., Wurm A., et al. Diabetes alters osmotic swelling characteristics and membrane conductance of glial cells in rat retina. *Diabetes*. 2006; 55:633-9.
171. Park S. H., Park J. W., Park S. J., Kim K. Y., Chung J. W., Chun M. H., Oh S. J. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia*. 2003; 46 (9):1260-8.
172. Pelino C. J., Pizzimenti J. J. Contemporary care protocols for DR and DME. *Rev Optom*. 2012; 149 (8):90-9.
173. Perros F., Dorfmuller P., Souza R. et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007; 29 (5):937-43.
174. Poon S., Easterbrook-Smith S. B., Rybchyn M. S., Carver J. A., Wilson M. R. Clusterin is an ATP-independent chaperone with very broad substrate specificity that stabilizes stressed proteins in a folding competent state. *Biochemistry*. 2000; 39:15953-60.
175. Pournaras C. J., Rungger-Brandle E., Riva C. E., Hardarson S. H., Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008; 27:284-330.
176. Quiriconi P., Hristov V., Aburaya M., et al. The role of microglia in the development of diabetic retinopathy. *npj Metab Health Dis*. 2024;2:article 7.
177. Rangasamy S., McGuire P. G., Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012 Jan-Mar; 19 (1):52-9.
178. Ransohoff R. M., Cardona A. E. The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature*. 2010; 468:253-62.

179. Reeder D. J., Stuart W. D., Witte D. P., Brown T. L., Harmony J. A. Local synthesis of apolipoprotein J in the eye. *Exp Eye Res.* 1995; 60 (5):495-504.
180. Richter B., Koller L., Hohensinner P. J., et al. Fractalkine is an independent predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Thromb Haemost.* 2012 Dec;108(6):1220-7. doi: 10.1160/TH12-03-0195.
181. Rodriguez D., Church K. A., Smith C. T., Vanegas D., Cardona S. M., Muzzio I. A., Nash K. R., Cardona A. E. Therapeutic Delivery of Soluble Fractalkine Ameliorates Vascular Dysfunction in the Diabetic Retina. *Int J Mol. Sci.* 2024, 25, 1727.
182. Romero-Aroca Pedro, Baget-Bernaldiz Marc, Pareja-Rios Alicia, Lopez-Galvez Maribel, Navarro-Gil Raul, Verges Raquel. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory *Journal of Diabetes Research.* 2016; 2156273, 17 p.
183. Rorex C., Cardona S. M., Church K. A., Rodriguez D., Vanegas D., Saldivar R., Faz B., Cardona A. E. Astrogliosis in the GFAP-CreERT2:Rosa26iDTR Mouse Model Does Not Exacerbate Retinal Microglia Activation or Müller Cell Gliosis under Hypoxic Conditions. *Biomolecules* 2024, 14, 567.
184. Rübsam A., Parikh S., Fort P. E. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19:942.
185. Ruia S., Saxena S., Cheung C. M. G., Gilhotra J. S., Lai T. Y. Spectral domain optical coherence tomography features and classification systems for diabetic macular edema: a review. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology.* 2016; 5(5): 360-367.
186. Ruopp M. D., Perkins N. J., Whitcomb B. W., Schisterman E. F. Youden Index and Optimal Cut-Point Estimated from Observations Affected by a Lower Limit of Detection. *Biom J.* 2008 Jun; 50(3): 419–430.
187. Rykov S. O., Rybachuk O. V. A model for evaluating of the prognostic significance of the chemokine cd54 in the progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes *Medical Science of Ukraine (MSU).* 2025;21(1): 55-62.

188. Safi S. Z., Qvist R., Kumar S., et al. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *BioMed Research International*. 2014; 2014:801269.
189. Sawai H., Park Y. W., He X., et al. Fractalkine mediates T cell-dependent proliferation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (10):3215-25.
190. Sayed El., Nuha A., et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*, 46(S1), S19-S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
191. Schall T. Fractalkine – a strange attractor in the chemokine landscape. *Immunol. Today*. 1997; 18 (4):147.
192. Serdiuk V. N., Kyryliuk M. L., Ishchenko V. A. Mathematical substantiation of the method for assessing the risk of progression of diabetic retinopathy with serum leptin determination in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. *J. Ophthalmol*. 2018; 2:17-22.
193. Serdiuk V. N., Kyryliuk M. L., Pylypenko LYu. Activity of plasminogen activator inhibitor-1 in blood of patients with metabolic syndrome depending on a stage of diabetic retinopathy. *J. Ophthalmol (Ukraine)*. 2018; 3:52-6.
194. Shah R., Hinkle C. C., Ferguson J. F., et al. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2011 May;60(5):1512-8. doi: 10.2337/db10-0956. PMID: 21525510; PMCID: PMC3292325.
195. Shah R., Matthews G. J., Shah R. Y., et al. Serum fractalkine (CX3CL1) and cardiovascular outcomes and diabetes: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:266-73.
196. Shin Y. J., Kim J. H., Seo J. M., Lee S. M., Hyon J. Y., Yu Y. S., Wee W. R. Protective effect of clusterin on oxidative stress-induced cell death of human corneal endothelial cells. *Mol Vis*. 2009; 15:2789-95.
197. Silvio I., Bergenstal R., Buse J., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M.,

Peters A., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2015; 140-149.

198. Simó R., Hernández C. Advances in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2009; 32:1556-62.

199. Simó R., Hernández C. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25:23-33.

200. Sinclair A., Dunning T., Colagiuri S. International Diabetes Federation. Managing Older People with Type 2 Diabetes. Global Guideline. 2013.

201. Sivamurthy N., Stone D. H., Logerfo F. W., Quist W. C. Apolipoprotein J inhibits the migration and adhesion of endothelial cells. *Surgery*. 2001; 130 (2):204-9.

202. Sohn H. J., Han D. H., Kim I. T., et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152:686-94.

203. Spaide R. F., Klancnik J. M. Jr., Cooney M. J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 13:45–50.

204. Spaide R. F. Retinal vascular cystoid macular edema: Review and new theory. *Retina*. 2016; 36:1823–1842.

205. Stewart M. W. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema. *Curr Diabetes Rep*. 2014; 14 (8):510.

206. Suh D. C., Kim C. M., Choi I. S., Plauschinat C. A., Barone J. A. Trends in blood pressure control and treatment among type 2 diabetes with comorbid hypertension in the United States: 1988-2004. *J Hypertens*. 2009; 27:1908-16.

207. Suk Sviatoslav. Прогнозування розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу. The VIII International Scientific and Practical Conference «Information technologies

and automation of learning in modern conditions», February 26-28, 2024, Munich, Germany, 171:173.

208. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B. B., et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

209. Sun J. K., et al. Updating the staging system for diabetic retinal disease. *Ophthalmology*. 2021; 128 (4):490-493.

210. Sun Z., Tang F., Wong R., Lok, J., Szeto S. K., Chan J. C., Cheung C. Y. (2019). OCT angiography metrics predict progression of diabetic retinopathy and development of diabetic macular edema: a prospective study. *Ophthalmology*. 2019; 126(12): 1675-1684.

211. Svyatoslav Suk, Sergey Rykov, Sergey Mogilevskyy, Lyubov Denisuk. Method of diagnostics of the microcirculation of the central region of the retina with diabetic macular edema. Abstract book of 17th congress of the Black Sea Ophthalmological Society, 19-21 April 2019, Istanbul, Turkey: 46-47.

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

213. Szukiewicz D. CX3CL1 (Fractalkine)-CX3CR1 Axis in Inflammation-Induced Angiogenesis and Tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 25;25(9):4679.

214. Tang J., Kern T. S. Inflammation in diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2011; 30:343-58.

215. Tarek S. Hassan, Royal Oak. Vitrectomy for Diabetic Macular Edema. *Review of Ophthalmology*. Published 13 June 2006.

216. Ting D. S. W., Tan G. S. W., et al. Optical Coherence Tomographic Angiography in Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135:306–312.

217. Tomoyasu Shiraya, Satoshi Kato, Fumiyuki Araki, Takashi Ueta,

Tempei Miyaji, Takuhiro Yamaguchi. Aqueous cytokine levels are associated with reduced macular thickness after intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema. PLoS One. 2017; 12(3):e0174340.

218. Tukey, John W. (1977). *Exploratory Data Analysis*. Addison-Wesley
Tukey, John W (1977). *Exploratory Data Analysis*. Addison-Wesley Publishing Company, Reading, Massachusetts. ISBN 0-201-07616-0. OCLC 3058187.

219. VanGuilder H. D., Brucklacher A. R., Patel K., et al. Diabetes downregulates presynaptic proteins and reduces basal synapsin 1 phosphorylation in rat retina. *Eur J Neurosci*. 2008; 28:1-11.

220. Walker J., Рыков С. А., Сук С. А., Саксонов С. Г. Диабетическая ретинопатия. Просто о сложном [Монография]. К.: Издательство ООО «Бизнес-Логика», 2013; 320 с.

221. Wang H., Feng L., Hu J. W., Xie C. L., Wang F. Characterisation of the vitreous proteome in proliferative diabetic retinopathy. *Proteome Sci*. 2012; 10 (1):15.

222. Wang M., Ma W., Zhao L., et al. Adaptive Müller cell responses to microglial activation mediate neuroprotection and coordinate inflammation in the retina. *J Neuroinflammation*. 2011; 8:173.

223. Wang Y., Wang X., Zhao H., Liang B., Du Q. Clusterin confers resistance to TNF-alpha-induced apoptosis in breast cancer cells through NF-kappaB activation and Bcl-2 overexpression. *J Chemother (Florence, Italy)*. 2012; 24(6):348-57.

224. Wenick A. S., Bressler N. M. Diabetic macular edema: current and emerging therapies. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012; 19:4-12.

225. White G. E., Tan T. C., John A. E., et al. Fractalkine has antiapoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling. *Cardiovascular. Research*. 2010; 85:825-35.

226. WHO. Prevention of Blindness from Diabetes Mellitus-Report of a WHO consultation. WHO Consultation, Geneva, Switzerland, 2006.

227. Wilson M. R., Easterbrook-Smith S. B. Clusterin is a secreted

mammalian chaperone. *Trends Biochem Sci.* 2000; 25:95-8.

228. Wisse B. E. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2792-2800.

229. Wong P., Kutty R. K., Darrow R. M., Shivaram S., Kutty G., Fletcher R. T., Wiggert B., Chader G., Organisciak D. T. Changes in clusterin expression associated with light-induced retinal damage in rats. *Biochem Cell Biol.* 1994; 72(11-12):499-503.

230. Wong P, Ulyanova T, Organisciak DT, Bennett S, Lakins J, Arnold JM, Kutty RK, Tenniswood M, Vanveen T, Darrow RM, Chader G. Expression of multiple forms of clusterin during light-induced retinal degeneration. *Curr Eye Res.* 2001; 23(3):157-65.

231. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation 2011. Geneva: World Health Organization (2013).

232. Wu H., Patterson C. C., Zhang X., Ghani R. B. A., Magliano D. J., Boyko E. J., Luk A. O. Y. Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. *Diabetes Res Clin Pract*, 185, 109785. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109785>.

233. Xu B., Qian Y., Zhao Y., et al. Prognostic value of fractalkine/CX3CL1 concentration in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cytokine.* 2019;113:365-370.

234. Xu Z., Feng J., Xing S., Liu Y., Chen Y., Li J., Feng Y. Global trends and spatial drivers of diabetes mellitus mortality, 1990-2019: a systematic geographical analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024; 15, 1370489. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1370489>.

235. Yang L., Froio R. M., Sciuto T. E, Dvorak A. M., Alon R., Luscinskas F. W. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. *Blood.* 2005; 106 (2):584-92.

236. Yau J. W., Rogers S. L., Kawasaki R., et al. Meta-analysis for eye disease (META-EYE) study group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35(3):556-64.
237. Ye L., Huang Y., Zhao L., Li Y, Sun L., Zhou Y., Zheng J. C. IL-1beta and TNF-alpha induce neurotoxicity through glutamate production: A potential role for neuronal glutaminase. *Journal of Neurochemistry*. 2013; 125:897-908.
238. Youden W. J. Cancer. Index for rating diagnostic tests. 1950;3:32-35.
239. Zabel M. K., Zhao L., Zhang Y., Gonzalez S. R, Ma W., Wang X., et al. Microglial phagocytosis and activation underlying photoreceptor degeneration is regulated by CX3CL1-CX3CR1 signaling in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Glia*. 2016; 64:1479-91.
240. Zeng H. Y, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126:227-32.
241. Zhang C., Nie J., Feng L., Luo W., Yao J., Wang F., Wang H. The emerging roles of clusterin in reduction of both blood retina barrier breakdown and neural retina damage in diabetic retinopathy. *Discov Med*. 2016; 21 (116):227-37.
242. Zhang C., Wang H., Nie J., Wang F. Protective factors in diabetic retinopathy: focus on blood-retinal barrier. *Discov Med*. 2014; 18 (98):105-12.
243. Zhang X., Zeng H., Bao S., et al. Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment. *Cell Biosci*. 2014; 4:27.
244. Zhang Y., Lazzarini P. A., McPhail S. M., van Netten J. J., Armstrong D. G., Pacella R. E. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*, 43(5), 964-974. <https://doi.org/10.2337/dc19-1614>.
245. Zhu D., Zhu H., Wang C., Yang D. Intraocular soluble intracellular adhesion molecule-1 correlates with subretinal fluid height of diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol*. 2014; 62:295-8.
246. Zikang Xie, Hao Liang. Association between diabetic retinopathy in type 2 diabetes and the ICAM-1 rs5498 polymorphism: a meta-analysis of case-control studies. *BMC Ophthalmology*. 2018; 18:297.

ДОДАТКИ

Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи в науковий обіг та практичну діяльність

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного університету охорони
здоров'я України імені П.Л. Шупика

академік-кореспондент НАМН України,

к. мед. н., професор

Олександр ТОЛСТАНОВ



«16» травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Діагностична та прогностична роль кластерину, фракталкіну та sICAM-1 в розвитку та прогресуванні діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

2. **Установа – розробник, автор:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», автор – к. мед. н. Сук Святослав Анатолійович.

3. **Джерело інформації:** Сук С.А. Особливості вмісту кластерину, фракталкіну та ICAM-1 в сироватці крові пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу в залежності від типу цукрознижувальної терапії. Архів Офтальмології України. 2023; 11 (3):48-53.

4. Патент на винахід №123490 Україна, A61B3/00 G01N33/50. «Спосіб оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу» Кирилюк М.Л., Сук С.А. (UA); заявник і патенто-власник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (UA). – № u201910714; Заявл. 30.10.2019; Опубл. 25.08.20. Бюл. № 11.

5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

6. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять.

7. **Термін впровадження:** з 2022 навчального року.

8. **Зауваження та пропозиції:** отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до впровадження в педагогічний процес в закладах післядипломної освіти для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів.

Завідувач кафедри офтальмології
Національного університету охорони
здоров'я України імені П.Л. Шупика
д. мед. н., професор

Олексій ПУТІЄНКО

Продовження додатку 1



ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор ДНП «Львівський
національний медичний університет
імені Данила Галицького»д.мед.н., проф. Орест ЧЕМЕРИС
« 23 » травня 2025 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** Діагностична та прогностична роль кластерину, фракталіну та sICAM-1 в розвитку та прогресуванні діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.
- Установа – розробник, автор:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», автор – к.мед.н. Сук Святослав Анатолійович.
- Джерело інформації:** Сук С.А. Особливості вмісту кластерину, фракталіну та ICAM-1 в сироватці крові пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу в залежності від типу цукрознижувальної терапії. Архів Офтальмології України. 2023; 11 (3):48-53.
Патент на винахід №123490 Україна, A61B3/00 G01N33/50. «Спосіб оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу» Кирилюк М.Л., Сук С.А. (UA); заявник і патентовласник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (UA). – № u201910714; Заявл. 30.10.2019; Опубл. 25.08.20. Бюл. № 11.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», кафедра офтальмології ФПДО.
- Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять.
- Термін впровадження:** з 2022 навчального року.
- Зауваження та пропозиції:** отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до впровадження у навчальний процес в закладах післядипломної освіти для лікарів-інтернів, аспірантів.

Завідувач кафедри офтальмології ФПДО
ДНП «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»
д.мед.н., професор

Андрій ГУДЗЬ

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

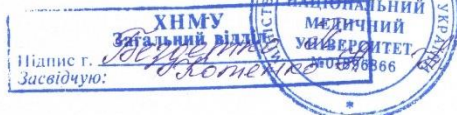
Проректор з науково-педагогічної
роботи Харківського національного
медичного університету

Олександр КРИВОШАПКА

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Діагностична та прогностична роль кластерину, фракталіну та sICAM-1 в розвитку та прогресуванні діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.
2. **Установа – розробник, автор:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», автор – к.мед.н. Сук Святослав Анатолійович.
3. **Джерело інформації:** Сук С.А. Особливості вмісту кластерину, фракталіну та ICAM-1 в сироватці крові пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу в залежності від типу цукрознижувальної терапії. Архів Офтальмології України. 2023; 11 (3):48-53.
Патент на винахід №123490 Україна, А61В3/00 G01N33/50. «Спосіб оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу» Кирилюк М.Л., Сук С.А. (UA); заявник і патентовласник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (UA). – № u201910714; Заявл. 30.10.2019; Опубл. 25.08.20. Бюл. № 11.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Харківського національного медичного університету.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять.
6. **Термін впровадження:** з 2022 навчального року.
7. **Зауваження та пропозиції:** отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до впровадження в педагогічний процес в закладах післядипломної освіти для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів.

Завідувач кафедри офтальмології
Харківського національного
медичного університету
д. мед. н., професорПідпис г.
Засвідчую:

Павло БЕЗДЕТКО

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Одеського національного
медичного університету
д.мед.н., професор
Світлана КОТЮЖИНСЬКА

«19» травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Діагностична та прогностична роль кластерину, фракталіну та sICAM-1 в розвитку та прогресуванні діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

2. **Установа – розробник, автор:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», автор – к.мед.н. Сук Святослав Анатолійович.

3. **Джерело інформації:** Сук С.А. Особливості вмісту кластерину, фракталіну та ICAM-1 в сироватці крові пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу в залежності від типу цукрознижувальної терапії. Архів Офтальмології України. 2023; 11 (3):48-53.

Патент на винахід №123490 Україна, А61В3/00 G01N33/50. «Спосіб оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу» Кирилюк М.Л., Сук С.А. (UA); заявник і патенто-власник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (UA). – № u201910714; Заявл. 30.10.2019; Опубл. 25.08.20. Бюл. № 11.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет, кафедра загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології

5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять.

6. **Термін впровадження:** з 2022 навчального року.

7. **Зауваження та пропозиції:** отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до впровадження в педагогічний процес в закладах післядипломної освіти для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів.

Професор кафедри загальної, дитячої
та військової хірургії з курсом
урології та офтальмології
Одеського національного
медичного університету
д. мед. н., професор




Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету,
д. мед. н., професор
Олександр ГУДАР'ЯН



травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Діагностична та прогностична роль кластерину, фракталкіну та sICAM-1 в розвитку та прогресуванні діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

2. **Установа – розробник, автор:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», автор – к. мед. н. Сук Святослав Анатолійович.

3. **Джерело інформації:** Сук С.А. Особливості вмісту кластерину, фракталкіну та ICAM-1 в сироватці крові пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу в залежності від типу цукрознижувальної терапії. Архів Офтальмології України. 2023; 11 (3):48-53.

Патент на винахід №123490 Україна, A61B3/00 G01N33/50. «Спосіб оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу» Кирилюк М.Л., Сук С.А. (UA); заявник і патентовласник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (UA). – № u201910714; Заявл. 30.10.2019; Опубл. 25.08.20. Бюл. № 11.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Дніпровський державний медичний університет.

5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – в лекційному курсі та при проведенні практичних занять з лікарями-інтернами, аспірантами.

6. **Термін впровадження:** з 2021/22 навчального року.

7. **Зауваження та пропозиції:** отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до впровадження в педагогічний процес для лікарів-інтернів, аспірантів.

В.о. завідувача кафедри офтальмології
Дніпровського державного
медичного університету,
к. мед. н., доцент

Наталія КЛОПОЦЬКА

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету,
Заслужений діяч науки і техніки
України, д.мед.н., професор
Валерій ТУМАНСЬКИЙ



«28» 05 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Діагностична та прогностична роль кластерину, фракталкіну та sICAM-1 в розвитку та прогресуванні діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

2. **Установа – розробник, автор:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», автор – к.мед.н. Сук Святослав Анатолійович.

3. **Джерело інформації:** Сук С.А. Особливості вмісту кластерину, фракталкіну та ICAM-1 в сироватці крові пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу в залежності від типу цукрознижувальної терапії. Архів Офтальмології України. 2023; 11 (3):48-53.

Патент на винахід №123490 Україна, A61B3/00 G01N33/50. «Спосіб оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу» Кирилюк М.Л., Сук С.А. (UA); заявник і патентовласник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (UA). – № u201910714; Заявл. 30.10.2019; Опубл. 25.08.20. Бюл. № 11.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет.

5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять.

6. **Термін впровадження:** з 2022 навчального року.

7. **Зауваження та пропозиції:** отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до впровадження в педагогічний процес в закладах післядипломної освіти для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів.

Завідувач кафедри офтальмології
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету,
д. мед. н., професор

Наталія ЗАВГОРОДНЯ

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Київська міська клінічна
офтальмологічна лікарня
«Центр мікрохірургії ока»
к.мед.н., доцент Любков ДЕНИСЮК

« 18 » травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Розрахунок коефіцієнта мікроциркуляції центральної зони сітківки для прогнозування розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД 2 типу.

2. **Установа – розробник, автор:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», автор – к.мед.н. Сук Святослав Анатолійович.

1. **Джерело інформації:** Сук С.А. Прогнозування зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. Медична наука України. 2025; 21 (1): 27-36.

Сук С.А., Могілевський С.Ю., Ковтун М.І., Жупан Б.Б. Новий метод оцінки мікроциркуляції сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025; 21(2): 167-173.

Пат. 135239 Ф Україна, МПК А 61 В3/10. Спосіб діагностики стану сітківки ока при діабетичному макулярному набряку (UA); заявник і патентовласник Сук С.А.- № 201900136; Заявл. 04.01.2019; Опубл. 25.06.2019.- Бюл. № 12.

3. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока».

4. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

5. **Термін впровадження:** 2020 –2025 роки.

6. **Ефективність:** впровадження запропонованого методу оцінки мікроциркуляції сітківки дозволило підвищити ефективність діагностики та прогнозування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД 2 типу.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає. Рекомендовано для впровадження в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря
з медичної частини
КМКОЛ «Центр мікрохірургії ока»
к.мед.н

Юлія РАДЧЕНКО

Продовження додатку 1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор КП

«Дніпропетровська обласна клінічна
офтальмологічна лікарня»

Заслужений лікар України,

д.мед.н. професор Валерій СЕРДЮК



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Розрахунок коефіцієнта мікроциркуляції центральної зони сітківки для прогнозування розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

2. **Установа – розробник, автор:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», автор – к.мед.н. Сук Святослав Анатолійович.

3. **Джерело інформації:** Сук С.А. Прогнозування зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. Медична наука України. 2025; 21 (1): 27-36.

Сук С.А., Могілевський С.Ю., Ковтун М.І., Жупан Б.Б. Новий метод оцінки мікроциркуляції сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025; 21(2): 167-173.

Пат. 135239 Ф` Україна, МПК А 61 В3/10. Спосіб діагностики стану сітківки ока при діабетичному макулярному набряку (UA); заявник і патентовласник Сук С.А.- № 201900136; Заявл. 04.01.2019; Опубл. 25.06.2019.- Бюл. № 12.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня».

5. **Форми впровадження:** матеріали використовувались в лікувально-діагностичній роботі.

6. **Термін впровадження:** січень 2022 – травень 2025 року.

7. **Ефективність:** впровадження запропонованого методу оцінки мікроциркуляції сітківки дозволило підвищити ефективність діагностики та прогнозування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД 2 типу.

8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає. Рекомендовано для впровадження в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення офтальмології № 2

Людмила БЕРЕЗНІУК

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КП «Волинська обласна
 клінічна лікарня»
 Заслужений лікар України
 Олександр ДУДАР
 «*Ліда Рудавська*» 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Розрахунок коефіцієнта мікроциркуляції центральної зони сітківки для прогнозування розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.
2. **Установа – розробник, автор:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», автор – к.мед.н. Сук Святослав Анатолійович.
 1. **Джерело інформації:** Сук С.А. Прогнозування зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. Медична наука України. 2025; 21 (1): 27-36.
 Сук С.А., Могілевський С.Ю., Ковтун М.І., Жупан Б.Б. Новий метод оцінки мікроциркуляції сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025; 21(2): 167-173.
 Пат. 135239 Ф Україна, МПК А 61 В3/10. Спосіб діагностики стану сітківки ока при діабетичному макулярному набряку (UA); заявник і патенто-власник Сук С.А.- № 201900136; Заявл. 04.01.2019; Опубл. 25.06.2019.- Бюл. № 12.
3. **Базова установа, яка проводить впровадження:** офтальмологічний центр КП «Волинської обласної клінічної лікарні».
4. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.
5. **Термін впровадження:** січень 2022 – травень 2025 року.
6. **Ефективність:** впровадження запропонованого методу оцінки мікроциркуляції сітківки дозволило підвищити ефективність діагностики та прогнозування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД 2 типу.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає. Рекомендовано для впровадження в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач офтальмологічного центру
 КП Волинської обласної клінічної лікарні

Лідія РУДАВСЬКА

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Т.в.о. директора Товариства
з обмеженою відповідальністю

«МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР

ОФТАЛЬМІКА»

Дорошенко А.В.

«12» грудня 2025 р.

Місто Харків

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Розрахунок коефіцієнта мікроциркуляції центральної зони сітківки для прогнозування розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

2. **Установа – розробник, автор:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», автор – к.мед.н. Сук Святослав Анатолійович.

3. **Джерело інформації:** Сук С.А. Прогнозування зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. Медична наука України. 2025; 21 (1): 27-36.

Сук С.А., Могілевський С.Ю., Ковтун М.І., Жупан Б.Б. Новий метод оцінки мікроциркуляції сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025; 21(2): 167-173.

Пат. 135239 Ф Україна, МПК А 61 В3/10. Спосіб діагностики стану сітківки ока при діабетичному макулярному набряку (UA); заявник і патенто-власник Сук С.А.- № 201900136; Заявл. 04.01.2019; Опубл. 25.06.2019.- Бюл. № 12.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ «МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР ОФТАЛЬМІКА».

5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

6. **Термін впровадження:** січень 2022 – травень 2025 року.

7. **Ефективність:** впровадження запропонованого методу оцінки мікроциркуляції сітківки дозволило підвищити ефективність діагностики та прогнозування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД 2 типу.

8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає. Рекомендовано для впровадження в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

ТОВ «МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР ОФТАЛЬМІКА»

Стрілець О.І.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Товариства
з обмеженою відповідальністю
«ЮКРЕНІАН ВІЖН ЦЕНТР»
Сардарян В.В.
«14» травня 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Розрахунок коефіцієнта мікроциркуляції центральної зони сітківки для прогнозування розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД 2 типу.

2. **Установа – розробник, автор:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», автор – к.мед.н. Сук Святослав Анатолійович.

3. **Джерело інформації:** Сук С.А. Прогнозування зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. Медична наука України. 2025; 21 (1): 27-36.

Сук С.А., Могілевський С.Ю., Ковтун М.І., Жупан Б.Б. Новий метод оцінки мікроциркуляції сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025; 21(2): 167-173.

Пат. 135239 Ф Україна, МПК А 61 В3/10. Спосіб діагностики стану сітківки ока при діабетичному макулярному набряку (UA); заявник і патенто-власник Сук С.А.- № 201900136; Заявл. 04.01.2019; Опубл. 25.06.2019.- Бюл. № 12.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ «ЮКРЕНІАН ВІЖН ЦЕНТР».

5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

6. **Термін впровадження:** січень 2022 – травень 2025 року.

7. **Ефективність:** впровадження запропонованого методу оцінки мікроциркуляції сітківки дозволило підвищити ефективність діагностики та прогнозування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД 2 типу.

8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає. Рекомендовано для впровадження в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор
ТОВ «ЮКРЕНІАН ВІЖН ЦЕНТР»

Ключко А.А.

Продовження додатку 1

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор ТОВ «ОК «ВІЗЕКС»
 Юрій ГУДЗЬ
 «22» травня 2025 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Розрахунок коефіцієнта мікроциркуляції центральної зони сітківки для прогнозування розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.
2. **Установа – розробник, автор:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», автор – к.мед.н. Сук Святослав Анатолійович.
3. **Джерело інформації:** Сук С.А. Прогнозування зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. Медична наука України. 2025; 21 (1): 27-36.
 Сук С.А., Могілевський С.Ю., Ковтун М.І., Жупан Б.Б. Новий метод оцінки мікроциркуляції сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025; 21(2): 167-173.
 Пат. 135239 Ф Україна, МПК А 61 В3/10. Спосіб діагностики стану сітківки ока при діабетичному макулярному набряку (UA); заявник і патентовласник Сук С.А.- № 201900136; Заявл. 04.01.2019; Опубл. 25.06.2019.- Бюл. № 12.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ Офтальмологічна клініка «ВІЗЕКС».
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2022 – травень 2025 року.
7. **Ефективність:** впровадження запропонованого методу оцінки мікроциркуляції сітківки дозволило підвищити ефективність діагностики та прогнозування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД 2 типу.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає. Рекомендовано для впровадження в клінічній практиці.

Головний лікар
 ТОВ «ОК «ВІЗЕКС»


 Андрій ГУДЗЬ

Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Пасечникова Н. В., Сук С. А., Кузнецова Т. А., Пархоменко О. Г. Диабетическая макулопатия. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения [Монография]. К.: Издательство ООО «Карбон ЛТД», 2010; 154 с.
2. Walker J, Рыков С. А., Сук С. А., Саксонов С. Г. Диабетическая ретинопатия. Просто о сложном [Монография]. К.: Издательство ООО «Бизнес-Логика», 2013; 320 с.
3. Сук С. А., Кирилюк М. Л., Риков С. О. Показники sICAM-1 в крові у хворих на цукровий діабет II типу при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку. Офтальмологічний журнал. 2019; 5:18-21. doi:10.31288/oftalmolzh201951821.
4. Кирилюк М. Л., Сук С. А., Риков С. О., Могілевський С. Ю. Роль кластерину у розвитку діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2019; 3:22-8.
5. Риков С. О., Кирилюк М. Л., Сук С. А. Роль sICAM-1 у розвитку діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019; 2 (66):46-54.
6. Сук С. А., Риков С. О., Кирилюк М. Л. Роль кластерину як антиапоптичного фактору глії у розвитку діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2019; 7 (2): 32-37.
7. Сук С. А., Риков С. О., Кирилюк М. Л. Аналіз зв'язку вмісту фракталкіну в крові зі станом сітківки у хворих з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичний макулярний набряком. Офтальмологія. 2019; 1 (9): 20-34.
8. Кирилюк М. Л., Сук С. А., Риков С. О., Могілевський С. Ю. Роль фракталкіну в розвитку діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019; 15

(1):10-5.

9. Патент на винахід №123490 Україна, A61B3/00 G01N33/50. «Спосіб оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу» Кирилюк М. Л., Сук С. А. (UA); заявник і патентовласник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (UA). – № u201910714; Заявл. 30.10.2019; Опубл. 25.08.20. Бюл. № 11.

10. Сук С. А., Кирилюк М. Л., Рыков С. А. Содержание sICAM-1 в крови при диабетическом макулярном отёке у пациентов с сахарным диабетом 2 типа во взаимосвязи с данными инструментальных методов исследования глазного дна. Офтальмология. Восточная Европа. 2020; 10 (1):65-73.

11. Сук С. А. Оцінка стану мікроциркуляції центральної зони сітківки при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Архів офтальмології України. 2023; 11 (2):32-5.

12. Кирилюк М. Л., Сук С. А. Математичне модулювання оцінки ймовірності розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу. Медична наука України. 2023; 4:30-6.

13. Кирилюк М. Л., Сук С. А. Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль гліального компонента (огляд літератури та власні дані). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023; 19 (6):433-7.

14. Сук С. А. Особливості вмісту кластерину, фракталкіну та ICAM-1 в сироватці крові пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу в залежності від типу цукрознижувальної терапії. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):48-53.

15. Сук С. А. Особливості розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Архів офтальмології України. 2024; 12(2): 100-105.

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

17. Сук С. А. Особливості розвитку помірного діабетичного макулярного набряку пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в найближчі терміни спостереження. *Архів офтальмології України*. 2024; 12(3): 163-169.

18. Сук С. А. Діагностичні маркери тяжкого діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД2. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2024; 20 (8): 613-621.

19. Сук С. А., Венедіктова О. А. Прогнозування зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. *Медицина України*. 2025; 21 (1): 27-36.

20. Сук С. А., Могілевський С. Ю., Ковтун М. І., Жупан Б. Б. Новий метод оцінки мікроциркуляції сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2025; 21(2): 167-173.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

21. Сук С. А., Рыков С. А., Могилевский С. Ю., Денисюк Л. И. Новые патогенетические механизмы в развитие диабетического макулярного отека у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Збірник праць «Рефракційний пленер 2019»*. Київ, 2019; 118-119. *(Форма участі – публікація тез, усна доповідь)*.

22. Svyatoslav Suk. The state of microcirculation of the central retinal region at different stages of diabetic macular edema. Abstract book of 17th congress of the Black Sea Ophthalmological Society, 19-21 April 2019, Istanbul, Turkey.46. *(Форма участі – публікація тез, презентаційний доклад)*.

23. Svyatoslav Suk, Sergey Rykov, Sergey Mogilevskyy, Lyubov Denisuk. Method of diagnostics of the microcirculation of the central region of the retina with diabetic macular edema. Abstract book of 17th congress of the Black Sea Ophthalmological Society, 19-21 April 2019, Istanbul, Turkey: 46-47. *(Форма участі – публікація тез, презентаційний доклад)*.

24. Рыков С. О., Денисюк Л. И., Сук С. А. Сучасні можливості ОКТ-ангіографії в діагностиці макулярного набряку у пацієнтів на цукровий діабет

2 типу. Збірник праць науково-практичної конференції офтальмологів України «Шевальовські читання 2019».-Запоріжжя. 2019. С.49-51. (*Форма участі – публікація тез, усна доповідь*).

25. Kyryliuk M. L., Suk S. A. The Content of Serum Clusterin in Patients with Diabetic Macular Edema Depending on the Kind of Glucose Lowering Therapy, Journal of the Endocrine Society, Volume 4, Issue Supplement_1, April-May 2020, MON-668, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.049>. (*Форма участі – публікація тез, презентаційний доповідь*).

26. Денисюк Л. І., Сук С. А., Кирилюк М. Л., Венедіктова О. А., Ряба О. П. Вміст sICAM-1 в крові у хворих із цукровим діабетом 2-го типу залежно від ступеня тяжкості макулярного набряку. Офтальмологія. 2021; 3 (14):75-6. (*Форма участі – публікація тез, усна доповідь*).

27. Kyryliuk M, Suk S. ODP246 The Content of Blood Chemokine Fractalkine in Patients with Type 2 Diabetes and Diabetic Macular Edema Depending on The Type of Glucose Lowering Therapy. J Endocr Soc. 2022 Nov 1; 6 (Suppl 1):A334-5. doi: 10.1210/jendso/bvac150.694. PMCID: PMC9624588. (*Форма участі – публікація тез, усна доповідь*).

28. Mogilevskyy Sergey, Suk Sviatoslav. Diabetic macular edema and microcirculation state of the macular zone of the retina in type 2 diabetes. Debats scientifiques et orientations prospectives du developpement scientifique: c avec des materiaux de la VI conference scientifique et pratique internationale, Paris, 1er Mars 2024. Paris-Vinnytsia: La Fedelta & UKRLOGOS Group LLC, 2024, 431:434. (*Форма участі – публікація тез, усна доповідь*).

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

30. Сук С. А. Роль типу цукрознижувальної терапії у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та цукровим діабетом 2 типу на

особливості вмісту ісам-1, кластерину, фракталкіну у сироватці крові. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: Київ, 2025: 134-136. *(Форма участі – публікація тез, презентаційний доклад).*

31. Сук С. А., Могилевський С. Ю., Денисюк Л. І., Венедіктова О. А. Оцінка мікроциркуляції макулярної ділянки сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу за допомогою нового методу. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: Київ, 2025: 137-139. *(Форма участі – публікація тез, усна доповідь).*

32. Сук С. А., Могилевський С. Ю., Денисюк Л. І., Венедіктова О. А. Зв'язок коефіцієнта мікроциркуляції в прогнозуванні зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності: Київ, 2025: 140-142. *(Форма участі – публікація тез, усна доповідь).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

33. Патент на корисну модель 135239 Ф Україна, МПК А 61 В3/10. Спосіб діагностики стану сітківки ока при діабетичному макулярному набряку (UA); заявник і патентовласник Сук С.А. – № 201900136; Заявл. 04.01.2019; Опубл. 25.06.2019. Бюл. № 12.

34. Кирилюк М. Л., Сук С. А. Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль прозапальних та судинних факторів. Огляд літератури. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022; 18 (3):180-3.