

Питання клінічної офтальмології

УДК 617.7-35-002:616.379-008.64

Предиктори ризику виникнення діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу та первинній відкритокутової глаукомі при їх клінічному поєднанні

К. А. Гудзенко ¹, канд. мед. наук., С. Ю. Могілевський ², д-р мед. наук, професор

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця;
Київ (Україна)

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Київ (Україна)

E-mail: gudzenko.k@gmail.com

Ключові слова:

діабетична ретинопатія,
цукровий діабет 2 типу, первинна відкритокутова глаукома,
предиктори

Актуальність. Спільні механізми патогенезу діабетичної ретинопатії (ДР) при цукровому діабеті 2 типу (ЦД2) та первинній відкритокутовій глаукомі (ПВКГ) дозволяють припустити можливість їх коморбідного взаємобтяження при клінічному поєднанні.

Мета. Визначити предиктори ризику ДР при ЦД2 та ПВКГ за умов їх клінічного поєднання шляхом проведення регресійного аналізу.

Матеріал і методи. Було обстежено 649 пацієнтів (649 очей), серед яких 301 пацієнт (301 око) мали сполучення ДР з ПВКГ; 164 пацієнта (164 ока) – тільки ДР; 81 пацієнт (81 око) – тільки ПВКГ; 103 пацієнти (103 ока) не мали ані ЦД2, ані ПВКГ (контроль). Стадію ДР встановлювали за класифікацією Американської академії офтальмології (2002), стадію ПВКГ – за класифікацією периметричних змін. Побудову моделей логістичної регресії здійснювали у модулі GLZ програми Statistica 10 (StatSoft, Inc. USA).

Результати. Незалежними предикторами ризику ДР були вміст у крові глюкози (більше 6,05 ммоль/л) і глікованого гемоглобіну (вище 6,1%) та жіноча стать. Вік пацієнта, наявність, стадія та тривалість ПВКГ впливу на ризик ДР не мали. Ризик ПВКГ включав позитивні предиктори: тривалість ЦД2, величину внутрішньоочного тиску (ВОТ) та жіноча стать; негативним предиктором була гострота зору. Вік пацієнта, показники вуглеводного обміну та стадія ДР впливу на ризик розвитку ПВКГ не мали. Розроблена регресійна модель дозволила розрахувати ймовірність розвитку ПВКГ з точністю прогнозу 85,7% (ВШ 35,82; 95% ВІ 22,92-56,00). Визначені межові значення предикторів розвитку ПВКГ: тривалість ЦД2 більше 3,5 років, ВОТ вище 23,2 мм рт. ст., гострота зору менше 0,8 ум. од.

Висновок. Незалежними позитивними предикторами ризику виникнення ДР були вміст у крові глюкози більше 6,05 ммоль/л і глікованого гемоглобіну вище 6,1%, а також жіноча стать. Предикторами ризику ПВКГ були збільшення ВОТ та тривалість ЦД2.

Актуальність. Міжнародна діабетична асоціація (IDF) визначила цукровий діабет (ЦД) як одну з найбільш прогресуючих хвороб – за останні 20 років кількість пацієнтів з діабетом зросла більш ніж утричі [1]. При цьому на ЦД 2-го типу (ЦД2) страждають 463 мільйони людей, що складає 9,3% дорослих у віці 20-79 років. В 2010 році прогноз розповсюдження ЦД на 2025 рік становив 438 мільйонів, при цьому вже на даний час цей прогноз перевершено на 25 мільйонів. Одним з найбільш частих ускладнень при ЦД2 є діабетична ретинопатія (ДР) [2]. На сьогодні більше 94 млн. пацієнтів мають діабетогенні пошкодження очей, серед яких поширеність ДР з 2015 по 2019 роки склала 27,0% [3].

Основними елементами патогенезу ДР при ЦД2 є судинні зміни сітківки з порушенням мікроциркуляції, наростання гіпоксії та пошкодження фотосенсорних клітин сітківки, а основні зміни стосуються нервових та ендотеліальних клітин, а також перичитів [4].

На сьогодні у світі більше 76 млн. людей мають глаукому із середньою розповсюдженістю у віці 40-80 років на рівні 3,54%, а за існуючим прогнозом до 2040 року цей показник перевищить 111,8 млн. людей [5]. Серед цих випадків глаукоми, первинну відкритокутову глаукому (ПВКГ) мають 75% пацієнтів.

Основним патогенетичним процесом, що обумовлює клінічні прояви хвороби, є глаукомна оптична

нейропатія (ГОН) [6]. До основних предикторів її розвитку відносять внутрішньоочний тиск (ВОТ), очний перфузійний тиск та об'ємний кровообіг, короткозорість, центральну товщину рогівки та інші.

Спільні механізми патогенезу ДР при ЦД2 та ГОН при ПВКГ дозволяють припустити можливість їх коморбідного взаємобтяження при клінічному сполученні [6]. ЦД має певну асоціацію з підвищенням внутрішньоочного тиску, що має значення для розвитку ПВКГ у таких хворих.

У літературі є дані про розповсюдженість ПВКГ у пацієнтів з ЦД2 до 15,6% [7], що суттєво перевищувало загальні популяційні [5]. Аналогічне дослідження показало, що частота ПВКГ у пацієнтів з ЦД2 збільшена у 5-6 разів [8]. Також було встановлено, що пацієнти з ЦД2 мають більший ризик глаукоми у два рази [9]. Наявність ЦД збільшує частоту глаукоми на 36% [10]. Особливе значення має тривалість ЦД, яка є незалежним фактором ризику розвитку ПВКГ [7, 11].

Таким чином, результати клінічних досліджень підтверджують можливість коморбідного взаємобтяження ДР при ЦД2 та ГОН при ПВКГ.

Мета дослідження. Визначити предиктори ризику діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу та первинній відкритокутовій глаукомі за умов їх клінічного поєднання шляхом проведення регресійного аналізу.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведено у період 2016-2020 рр. Було обстежено 1 450 пацієнтів з ЦД2 у віці від 45 до 75 років, серед них було 970 (66,9%) чоловіків і 480 (33,1%) жінок. Тривалість ЦД2 становила від 2 до 15 років. З загального числа обстежених для проведення статистичних досліджень обрана репрезентативна група у кількості 649 осіб (649 очей), серед яких 301 пацієнт (301 око) мали сполучення ДР з ПВКГ; 164 пацієнта (164 ока) мали ДР, але не мали ПВКГ; 81 пацієнт (81 око) мали ПВКГ, але не мали ЦД2 та 103 пацієнти (103 ока) не мали ані ЦД2, ані ПВКГ та проходили обстеження і лікування з приводу вікової катаракти (контроль).

Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, рефрактометрію, тонометрію, статичну комп'ютерну периметрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk Super / Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана. Також пацієнтам виконували спектрально-домовну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (використовували протоколи Retina 3D, Retina Raster, Retina Angio, Retina Angio Wide; за потреби виконували дослідження переднього відрізка ока – протокол Anterior Raster; застосовували режим «Follow up»; досліджували структуру та рефлексивність шарів сітківки, CST –

центральну товщину сітківки, МТ – товщину макули, MV – макулярний об'єм; досліджували параметри FAZ – фовеолярної аваскулярної зони та VFA – площі судинного кровотоку; показники RNFL – шару нервових волокон сітківки; GCL – комплексу гангліозних клітин; досліджували показники площі та об'єму нейроретинального пояса, екскавації, максимальну та мінімальну глибину екскавації, асиметрію пошкоджень, співвідношення екскавація/диск за параметрами площі, вертикалі та горизонталі, а також DDLS – шкалу вірогідності пошкодження диска зорового нерва. У разі необхідності дослідження очного дна проводили на фундус-камері, іноді із фотографуванням у 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS бальної системи клінічних ознак Airlie House [12].

Для визначення стадії ДР використано «Інтернаціональну клінічну шкалу тяжкості діабетичної ретинопатії» Американської академії офтальмології (2002 р.) [14]. Пацієнти із ЦД2 (465 осіб; 465 очей) були ранжовані на три категорії: до 1-ї було віднесено 107 очей без ДР або з початковою непроліферативною ДР; до 2-ї – 205 очей з помірною та тяжкою непроліферативною ДР; до 3-ї – 153 ока з проліферативною ДР.

Для встановлення стадії ПВКГ використовували класифікацію первинної глаукоми А. П. Нестерова і А. Я. Буніна (1976) і класифікацію периметричних змін за стадіями глаукоми [15]. Виділяли початкову (I стадія), розвинену (II стадія), давнену (III стадія) та термінальну (IV стадія) ПВКГ. Також за показниками внутрішньоочного тиску окремо виділяли пацієнтів з нормотензивною ПВКГ (НТГ).

У крові глюкозооксидазним методом визначали вміст глюкози (ммоль/л), хроматографічно – глікований гемоглобін (HbA1c; %).

Побудову моделей здійснювали з використанням інструментів логістичної багатофакторної регресії в модулі узагальнених лінійних і нелінійних моделей (GLZ) програми Statistica 10 (StatSoft, Inc. USA). В якості залежних змінних моделей використані біноміальні змінні, що характеризували наявність або відсутність ДР або ПВКГ. При їх наявності змінним приписували значення 1, а при відсутності – 0. Останнє значення використано як опорне. У число незалежних були включені змінні, отримані в результаті загальноклінічних, лабораторних і офтальмоскопічних досліджень пацієнтів, а також ті, що відображали стадії ДР (за значенням категорії – 1, 2 або 3) та ПВКГ (за значенням стадії ПВКГ).

Відбір предикторів регресійної моделі здійснювали методом максимальної правдоподібності з покроковим виключенням змінних. Ефективність предикторів оцінювали інтервальним методом із застосуванням Wald-статистики, розрахунку відношення шансів (ВШ), 95% вірогідного інтервалу (95% ВІ) і вірогідності відмінності від нульової гіпотези (р). Після первинного виключення змінних, що не задовольняли критеріям ефективності, здійснювали побудову моделей розра-

хунку ймовірності розвитку ДР та ПВКГ з відібраними предикторами.

Отримані регресійні моделі оцінювали за показниками, що характеризують відповідність розрахункових значень ймовірності розвитку ДР та ПВКГ фактичним даним. Здійснювали побудову діаграм операційних характеристик (ROC-аналіз). В якості критеріїв адекватності моделі були використані: логарифмічна правдоподібність для повної моделі ($-2 \times \log$); площа під кривою операційних характеристик з інтервальною оцінкою (AUC); коефіцієнт псевдодетермінації Нейджелкерка (R²). На заключному етапі оцінювали класифікаційні характеристики моделі: чутливість, специфічність і точність, а також відношення шансів (ВШ) і 95% ДІ при стандартній величині значення ймовірності для точки відсікання позитивних і негативних прогнозів розвитку ДР та ПВКГ (cut-off=0,5).

Результати

Результати відбору незалежних змінних для моделі прогнозування розвитку ДР відображені в табл. 1.

Проведений регресійний аналіз дозволив відібрати в якості ефективних предикторів розвитку ДР наступні показники: «Глюкоза крові» і «HbA1c», які чинили прямий вплив на залежну змінну. Також виявилася наявність зв'язку статі пацієнта з ймовірністю розвитку ДР. Змінна «Стать» мала біноміальний характер – категорії «чоловіча» було присвоєно значення 101, категорії «жіноча» – значення 102. Отримані коефіцієнти регресії та їх характеристика надані у табл. 2.

За результатами регресійного аналізу в якості математичного виразу розробленої моделі прогнозу ДР бути використана така формула:

$$P_{др} = \frac{1}{1 + e^{-(0,223 \cdot CT + 1,683 \cdot GK + 2,207 \cdot HbA1c)}} \quad (1),$$

де: РДР – ймовірність ДР; СТ – індекс категорії стать: «чоловіча»=101; «жіноча»=102; ГК – глюкоза крові, ммоль/л; HbA1c – глікований гемоглобін, %.

Адекватність моделі підтверджена у ROC-аналізі високим ступенем зв'язку між предикторами і підсумковими змінними: $-2 \times \log = 169,5$; $R^2 = 0,869$; $AUC = 0,983 \pm 0,004$ (95% ВІ 0,970-0,991). Останній показник статистично значимо відрізнявся від нульової гіпотези: $p < 0,001$.

Розроблена регресійна модель дозволяла безпомилково розрахувати ймовірність розвитку ДР для позитивних результатів класифікації в 94,4% випадків, для негативних – в 94,6% випадків і з загальною точністю прогнозу 94,5% (ВШ 293,8; 95% ВІ 138,7-622,1).

За допомогою інтерактивного модуля аналізу ROC-діаграм однофакторних логістичних регресійних моделей з використанням комп'ютерної програми MedCalc 18 (MedCalc software ltd, USA) були розраховані критичні значення показників, визначених в якості предикторів математичної моделі прогнозу ймовірності розвитку ДР. Результати представлені на рис. 1.

Значення розрахованих критичних (межових) значень предикторів розвитку ДР склали: вміст глюкози в крові більше 6,05 ммоль/л (чутливість 90,3%; специфічність 95,1%; точність 91,7%; ВШ 48,03; 95% ВІ 29,75-77,56); вміст в крові HbA1c вище 6,1% (чутливість 94,2%; специфічність 96,7%; точність 94,9%; ВШ 481,26; 95% ВІ 195,4-1185,6).

Таблиця 1. Результат первинного відбору незалежних змінних для моделі прогнозу ймовірності ДР

Показник	β	$\pm SE$	Wald	95 % ВІ	p
Вік	0,034	0,023	2,29	-0,010-0,078	0,130
Стать	-0,271	0,038	50,48	-(0,345-0,196)	<0,001
Глюкоза крові	1,666	0,309	29,08	1,060-2,271	<0,001
HbA1c	2,416	0,387	39,01	1,658-3,174	<0,001
МГЗЗК	0,195	0,917	0,05	-1,603-1,994	0,831
Стадія ПВКГ	-0,318	0,333	0,91	-0,970-0,334	0,339
Тривалість ПВКГ	0,008	0,095	0,01	-0,178-0,195	0,930
ВОТ	0,073	0,042	2,99	-0,010-0,156	0,084

Примітки (тут та у табл. 2-4): $\beta \pm SE$ – коефіцієнти та їх стандартна похибка; Wald-Вальд-статистика; 95% ВІ – 95% вірогідний інтервал для коефіцієнтів; p – вірогідність різниці з нульовою гіпотезою. МГЗЗК – максимальна гострота зору з корекцією; ПВКГ – первинна відкритокутова глаукома; ВОТ – внутрішньоочний тиск.

Таблиця 2. Предиктори та їх коефіцієнти для моделі прогнозу ймовірності діабетичної ретинопатії

Показник	β	$\pm SE$	Wald	95 % ВІ	p
Стать	-0,223	0,023	91,69	-(0,269-0,177)	<0,001
Глюкоза крові	1,683	0,301	31,18	1,092-2,274	<0,001
HbA1c	2,207	0,336	43,24	1,549-2,865	<0,001

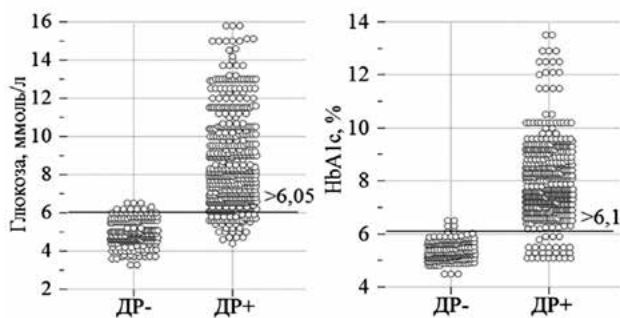


Рис. 1. Критичні значення концентрації в крові глюкози (ммоль/л) і HbA1c (%) та розподіл фактичних даних в залежності від наявності (ДР+) або відсутності (ДР-) ДР.

Для категоріальної змінної «Стать» було проаналізовано ступінь збільшення ризику ДР. Встановлено, що у чоловіків шанси розвитку ДР нижче, ніж у жінок, про що свідчили такі характеристики: ВШ=0,800; 95% ВІ 0,76-0,84 ($p < 0,001$). Відповідно, фактором ризику ДР є жіноча стать.

Отже, ймовірність ДР прямо пропорційно визначали показники компенсації вуглеводного обміну – вміст у крові глюкози та HbA1c. У чоловіків ризик ДР був вищим, ніж у жінок. Вік, за результатами нашого дослідження, не мав суттєвого впливу на розвиток ДР. Оскільки тривалість ПВКГ та її стадія не мали впливу на ДР, можна було заключити, що наявність ПВКГ на ризик виникнення ДР при ЦД2 впливу не мала.

Результати первинного відбору незалежних змінних для моделі прогнозування ПВКГ відображені у табл. 3.

Таблиця 3. Результат первинного відбору незалежних змінних для моделі прогнозу ймовірності ПВКГ

Показник	β	$\pm SE$	Wald	95 % ВІ	p
Вік	0,028	0,015	3,65	-0,001-0,056	0,056
Стать	-0,090	0,015	36,04	-(0,119-0,061)	<0,001
Стадія ДР	-0,048	0,107	0,20	-0,258-0,163	0,657
Тривалість діабету	-0,099	0,031	10,30	-(0,16-0,039)	0,001
Глюкоза крові	0,063	0,069	0,85	-0,072-0,198	0,358
HbA1c	0,207	0,113	3,34	-0,015-0,429	0,068
МГЗЗК	-1,593	0,474	11,30	-(2,522-0,664)	0,001
ВОТ	0,357	0,028	163,38	0,302-0,412	<0,001

Таблиця 4. Предиктори та їх коефіцієнти для моделі прогнозу ймовірності ПВКГ

Примітка. МГЗЗК – максимальна гострота зору з корекцією; ВОТ – внутрішньоочний тиск.

Показник	β	$\pm SE$	Wald	95 % ВІ	p
Стать	-0,054	0,006	86,49	-(0,065-0,042)	<0,001
Тривалість ЦД2	0,079	0,024	10,66	0,032-0,126	0,001
МГЗЗК	-1,636	0,414	15,63	-(2,446-0,825)	<0,001
ВОТ	0,354	0,027	168,16	(0,301-0,408)	<0,001

Проведений регресійний аналіз дозволив відібрати в якості ефективних предикторів такі показники: «Стать», «Тривалість ЦД2», «МГЗЗК» і «ВОТ». Значення коефіцієнтів регресії для цих показників та їх інтервальна характеристика представлено у табл. 4.

Таким чином, модель прогнозу ПВКГ включала показники, що чинили прямий вплив на залежну змінну: «Тривалість ЦД2» і «ВОТ» та «МГЗЗК» зі зворотним впливом. Як і для ДР, ризик ПВКГ мав залежність від статі. Отримані результати регресійного аналізу дозволили представити модель прогнозу ПВКГ в такій редакції (формула 2):

$$P_{ГЛ} = 1 / (1 + e^{-(-0,054 \cdot СТ + 0,079 \cdot ТД - 1,636 \cdot МГЗЗК + 0,354 \cdot ВОТ)})$$

де: РПВКГ – ймовірність ПВКГ; СТ – індекс категорії стать: «чоловіча»=101; «жіноча»=102; ТД – тривалість ЦД2, роки; МГЗЗК – максимальна гострота зору з корекцією, ум. од.; ВОТ – внутрішньоочний тиск, мм рт. ст.

Адекватність моделі підтверджена у ROC-аналізі задовільною інтенсивністю зв'язків між предикторами і підсумковою змінною, що підтверджено наступними параметрами: $-2 \times \log = 436,3$; $R^2 = 0,667$ і $AUC = 0,922 \pm 0,010$ (95% ВІ 0,898-0,941), статистично значимо відрізняються від нульової гіпотези: $p < 0,001$. Отримана регресійна модель дозволяла безпомилково розрахувати ймовірність ПВКГ для позитивних результатів класифікації у 85,6% випадків, для негативних – у 85,8%, з загальною точністю прогнозу 85,7% (ВШ 35,82; 95% ВІ 22,92-56,00).

Критичні значення показників, визначених в якості предикторів прогнозу ПВКГ представлені на рис. 2.

Розраховані критичні (межові) значення показників, при яких можлива ПВКГ, склали: тривалість ЦД2 більш 3,5 років (чутливість 60,5%; специфічність 59,9%; точність 60,2%; ВШ 2,28; 95% ВІ 1,66-3,15); ВОТ вище 23,2 мм рт. ст. (чутливість 76,4%; специфічність 97,4%; точність 85,1%; ВШ 14,43; 95% ВІ 6,57-31,72); МГЗЗК менше 0,8 ум. од. (чутливість 74,3%; специфічність 64,4%; точність 70,3%; ВШ 5,25; 95% ВІ 3,73-7,37).

Встановлено, що у чоловіків ризик ПВКГ нижче, ніж у жінок, про що свідчили такі характеристики: ВШ=0,95; 95 % ВІ 0,94-0,96 ($p<0,001$). Відповідно, фактором ризику ПВКГ, як і ДР, є жіноча стать.

Отже, ймовірність ПВКГ прямо була пов'язана з тривалістю ЦД2 і величиною ВОТ і зворотно – з гостротою зору. Таким чином, був виявлений позитивний вплив тривалості ЦД2 на виникнення ПВКГ.

Обговорення

Раніше вже повідомлялося про те, що ЦД може бути пов'язаний з підвищеним ВОТ [6], а, отже, – впливати на розвиток ПВКГ. Однак поточні дані в підтримку прямого зв'язку залишалися суперечливими і досі не є остаточно визначеними [15]. Нашими дослідженнями було показано, що ВОТ є незалежним фактором ризику ПВКГ і, у тому числі, при коморбідному перебігу ЦД2 і ПВКГ.

Широкомасштабний аналіз факторів ризику ПВКГ ($n=1840$) показав зв'язок з віком (ВШ 1,04 на кожен рік; $p=0,048$), ВОТ (ВШ 1,19 на 1 мм рт. ст.; $p<0,001$) і наявністю ЦД, який лікувався інсуліном (ВШ 3,05; $p=0,045$) [16]. За результатами нашого дослідження ПВКГ не мала зв'язку з віком ($p=0,056$), тоді як з ВОТ (збільшення понад 23,2 мм рт. ст.) зв'язок виявився дуже сильним (ВШ 14,43; 95% ВІ 6,57-31,72). На наш погляд, більш міцний зв'язок у нашому дослідженні обумовлений наявністю коморбідного перебігу ЦД2 і ПВКГ. Також результати цитованого дослідження визнали зв'язок ПВКГ з ЦД2, що відмічено і у нашому дослідженні, але з певним уточненням: фактором ризику ПВКГ була не просто наявність ЦД2, а його тривалість більш 3,5 років (ВШ 2,28; 95% ВІ 1,66-3,15).

Велике італійське популяційне дослідження (2879 пацієнтів з ПВКГ та 973 контролів) показало у хворих суттєво вищий середній показник ВОТ ($p=0,01$) та більш широку розповсюдженість міопії ($p=0,005$) [17]. Останній факт узгоджувався з виявленням нами зв'язку ПВКГ з гостротою зору (за умов менше 0,8 ум. од. ВШ 5,25; 95% ВІ 3,73-7,37).

В об'єднаному мета-аналізі, що включав сім оригінальних досліджень [6], не було виявлено значущого зв'язку між поширеністю ПВКГ і ЦД2 (ВШ 1,37; 95% ВІ 0,72-2,02). На наш погляд такий результат пояснювався занадто узагальненим підходом, де маскувалися тонкі відносини коморбідного перебігу цих захворювань. Так, у нашому дослідженні виявлено, що, дійсно,

ПВКГ не є фактором ризику ДР, оскільки а ні наявність, а ні стадія, а ні тривалість ПВКГ або величина ВОТ не були факторами ризику ДР при їх коморбідному перебігу. Натомість, наявність та тривалість ЦД2 були факторами ризику ПВКГ.

З іншого боку, існують досить чисельні дані, що підтверджують підвищений ризик розвитку ПВКГ у пацієнтів з ЦД [10, 18, 19]. У мета-аналізі, що об'єднав сім проспективних когортних досліджень, сукупний показник ВШ між ПВКГ та ЦД становив 1,36 (95% ВІ 1,24-1,50), що дозволило зробити однозначний висновок про зв'язок ЦД зі значно підвищеним ризиком розвитку ПВКГ [10].

У мета-аналізі з використанням результатів 47 досліджень (2 981 342 осіб з 16 країн) визначено, що ризик ПВКГ збільшується на 5% щороку з моменту постановки діагнозу ЦД [18]. Об'єднаний аналіз показав різницю в 0,18 мм рт. ст. (95% ВІ 0,09-0,27) між ВОТ у пацієнтів з ЦД в порівнянні з пацієнтами без нього. Автори роблять висновок про те, що ЦД, його тривалість та рівень глюкози натще були пов'язані зі значно підвищеним ризиком розвитку ПВКГ, а наявність ЦД та гіперглікемії – з вищим ВОТ. Ці дані прямо узгоджуються з результатами нашого дослідження.

Мета-аналіз із залученням шести когортних популяційних досліджень показав асоціацію між ЦД та ПВКГ (ВШ 1,40; 95% ВІ 1,25-1,57) [19]. При об'єднанні результатів цих досліджень ще з сімома дослідженнями «випадок контроль», ВШ становив 1,49 (95% ВІ 1,17-1,88). Такі результати також підтверджували підвищений ризик ПВКГ при ЦД.

Таким чином, можна остаточно стверджувати, що ЦД2 сприяє розвитку ПВКГ. У основі цього явища може лежати патологічний вплив тривалої гіперглікемії на стресове пошкодження нейронів сітківки [6]. Встановлено значну роль мітохондріальної дисфункції, яка завжди виникає внаслідок гіперглікемії, та сприяє прискоренню апоптозу гангліозних клітин сітківки та їх аксонів [20]. Також ендотеліальна дисфункція сприяє розвитку судинних порушень при ДР [21], що може обумовлювати прогресування ГОН. Дисфункція ендотеліальних клітин судин і втрата періцитів сітківки при ДР пов'язані з прогресуючою гіпоксією [22].

Велике значення у виникненні ПВКГ може належати порушенню, внаслідок гіперглікемії, процесів ремоделювання сполучної тканини головки зорового нерва і регуляції трабекулярної мережі та гратчастої пластинки з підвищеним ВОТ і більшим механічним навантаженням на головку зорового нерва [23]. Анатомічний та функціональний стан судин також можуть впливати на структуру і функцію зорового нерва. Крім того, метаболічні порушення при ЦД можуть грати провідну роль в пошкодженні нейроцитів і патогенезі ГОН при ПВКГ [4, 6].

Таким чином, нами встановлено, що незалежними позитивними предикторами ризику ДР були вміст у крові глюкози і глікованого гемоглобіну, а також жі-

ноча стать. Вік пацієнта, а також наявність, стадія та тривалість ПВКГ впливу на ризик ДР не мали.

Розроблена регресійна модель дозволила розрахувати ймовірність ДР з точністю прогнозу 94,5% (ВШ 293,8; 95% ВІ 138,7-622,1). Визначені межові значення предикторів розвитку ДР: вміст в крові глюкози більше 6,05 ммоль/л (точність 91,7%) і глікованого гемоглобіну вище 6,1% (точність 94,9%).

Прогноз ПВКГ включав позитивні предиктори: тривалість ЦД2, величина внутрішньоочного тиску, жіноча стать; негативним предиктором була гострота зору. Вік пацієнта, показники вуглеводного обміну та стадія ДР впливу на ризик ПВКГ не мали.

Розроблена регресійна модель дозволила розрахувати ймовірність ПВКГ з точністю прогнозу 85,7% (ВШ 35,82; 95% ВІ 22,92-56,00). Визначені межові значення предикторів розвитку ПВКГ: тривалість ЦД2 більш 3,5 років (точність 60,2%), внутрішньоочний тиск вище 23,2 мм рт. ст. (точність 85,1%), гострота зору менше 0,8 ум. од. (точність 70,3%).

Література

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th Edition [Internet]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019 [cited 2021 March 05]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
2. Cheloni R., Gandolfi S.A., Signorelli C., Odone A. Global prevalence of diabetic retinopathy: protocol for a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. – 2019. – Mar 3. – Vol.9(3). – e022188.
3. Thomas R.L., Halim S., Gurudas S., Sivaprasad S., Owens D.R. IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018 // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2019. – Vol.157. – 107840.
4. Eshaq R.S., Aldalati A.M.Z., Alexander J.S., Harris N.R. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier // *Pathophysiology*. – 2017. – Dec; 24(4). – P. 229-241.
5. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis // *Ophthalmology*. – 2014. – Nov; 121(11). – P.2081-90.
6. Grzybowski A., Och M., Kanclerz P., Leffler C., Moraes C.G. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019 // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9(3). – P.761.
7. Dharmadhikari S., Lohiya K., Chelkar V. et al. Magnitude and determinants of glaucoma in type II diabetics: A hospital based cross-sectional study in Maharashtra, India // *Oman J Ophthalmol*. – 2015. – Jan-Apr; 8(1). – P.19-23.
8. Thakuria J., Deka D.C., Sarma S. Prevalence of glaucoma amongst diabetic patients attending a tertiary health care in North Eastern India // *IJHRMLP*. – 2017. – Jan;3(1). – P. 96-101.
9. Horwitz A., Petrovski B.É., Torp-Pedersen C., Kolko M. Danish Nationwide Data Reveal a Link between Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, and Glaucoma // *J Diabetes Res*. 2016. – 2684674.
10. Zhao Y.X., Chen X.W. Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies // *Int J Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 10(9). – P. 1430-1435.
11. Voigt M., Schmidt S., Lehmann T., Köhler B., Kloos C., Voigt UA, Meller D, Wolf G, Müller UA, Müller N. Prevalence and Progression Rate of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients in Correlation with the Duration of Diabetes // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 2018. – Vol. 126(9). – P.570-576.
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified airline house classification: ETDRS report № 10 // *Ophthalmology*. – 2020. – Vol.127(4S). – P. 99-119.
13. Balashevich L.I., Izmailov A.S. [Diabetic ophthalmopathy]. SPb.: Man, 2012. – P. 396. [in Russian]
14. Nesterov A.P. [Glaucoma]. Moscow: LTD "Medical Information Agency", 2014. – P.360. [in Russian]
15. Yanagi M., Kawasaki R., Wang J.J., Wong T.Y., Crowston J., Kiuchi Y. Vascular risk factors in glaucoma: a review // *Clin Exp Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 39(3). – P.252-8.
16. Topouzis F., Wilson M.R., Harris A. et al. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki eye study // *Am J Ophthalmol*. – 2011. – Aug; 152(2). – P.219-228.e1.
17. Orzalesi N., Rossetti L., Omboni S; OPTIME Study Group (Osservatorio sulla Patologia glaucomatosa, Indagine Medico Epidemiologica); CONPROSO (Collegio Nazionale dei Professori Ordinari di Scienze Oftalmologiche). Vascular risk factors in glaucoma: the results of a national survey // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2007. – Jun; 245(6). – P.795-802.
18. Zhao D., Cho J., Kim M.H., Friedman D.S., Guallar E. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis // *Ophthalmology*. – 2015. – Jan; 122(1). – P.72-78.
19. Zhou M., Wang W., Huang W., Zhang X. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2014. – Aug 19; 9(8). – P.e102972.
20. Kong G.Y., Van Bergen N.J., Troncone I.A., Crowston J.G. Mitochondrial dysfunction and glaucoma // *J Glaucoma*. – 2009. – Feb; 18(2). – P.93-100.
21. Mogilevskyy S.Yu., Panchenko Iu.O., Ziablitshev S.V. New risk factors for post-surgical recurrent diabetic maculopathy in type 2 diabetes mellitus // *Oftalmologicheskii Zhurnal*. – 2019. – №5. – P.9-17.
22. Song B.J., Aiello L.P., Pasquale L.R. Presence and Risk Factors for Glaucoma in Patients with Diabetes // *Curr Diab Rep*. – 2016. – Dec; 16(12). – P.124.
23. Roberts M.D., Grau V., Grimm J., Reynaud J., Bellezza A.J., Burgoyne C.F., Downs J.C. Remodeling of the connective tissue microarchitecture of the lamina cribrosa in early experimental glaucoma // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2009. – Feb; 50(2). – P.681-690.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 01.04.2021

Предикторы риска возникновения диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа и первичной открытоугольной глаукомы при их клиническом сочетании

Гудзенко Е. А., Могилевский С. Ю.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца; Киев, (Украина)

Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика; Киев (Украина)

Актуальность. Общие механизмы патогенеза диабетической ретинопатии (ДР) при сахарном диабете 2 типа (СД2) и первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) позволяют предположить возможность их коморбидного утяжеления при клиническом сочетании.

Цель. Определить предикторы риска диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа и первичной открытоугольной глаукомы при их клиническом сочетании путем проведения регрессионного анализа.

Материал и методы. Было обследовано 649 пациентов (649 глаз), среди которых 301 пациент (301 глаз) имели ДР и ПОУГ; 164 пациента (164 глаза) имели только ДР; 81 пациент (81 глаз) имели только ПОУГ и 103 пациента (103 глаза) не имели ни СД2, ни ПОУГ (контроль). Стадию ДР устанавливали по классификации Американской академии офтальмологии (2002), стадию ПОУГ – по классификации периметрических изменений. Построение моделей логистической регрессии осуществляли в модуле GLZ программы Statistica 10 (StatSoft, Inc. USA).

Результаты. Независимыми предикторами риска ДР были содержание в крови глюкозы (более 6,05 ммоль/л) и гликированного гемоглобина (выше 6,1%), а также женский пол. Возраст пациента, наличие, стадия и продолжительность ПОУГ влияния на риск ДР не имели. Риск ПОУГ включал положительные предикторы: продолжительность СД2, величина внутриглазного давления и женский пол; негативным предиктором была острота зрения. Возраст пациента, показатели углеводного обмена и стадия ДР влияния на риск ПОУГ не оказывали. Разработанная регрессионная модель позволяла рассчитать вероятность ПОУГ с точностью прогноза 85,7% (ОШ 35,82; 95% ДИ 22,92-56,00). Определены предельные значения предикторов развития ПОУГ: продолжительность СД2 более 3,5 лет, внутриглазное давление выше 23,2 мм рт. ст., острота зрения менее 0,8 у.е.

Вывод. Развитию ПОУГ наряду с увеличением внутриглазного давления, способствует продолжительность СД2.