

УДК 617.735-002-02:616.633.66+616.155.2]-076.5

Прогнозування рецидивів діабетичного макулярного набряку після хірургічного лікування діабетичної макулопатії у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу з української популяції

Ю. О. Панченко¹, д-р мед. наук; С. Ю. Могілевський², д-р мед. наук, професор;
С. О. Риков², д-р мед. наук, професор; Д. Г. Жабосдов¹, д-р мед. наук, професор;
М. М. Уманець³, д-р. мед. наук; С.В. Зябліцев¹, 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)

³ ДУ «Інститут очних хвороб
і тканинної терапії ім
В.П. Філатова НАМН України»
Одеса (Україна)

E-mail: panchenko@laserplus.com.ua

Актуальність. Після виконання найсучасніших вітреоретинальних втручань можливий розвиток рецидивів діабетичної макулопатії (ДМП) і діабетичного макулярного набряку (ДМН) у найближчі та віддалені терміни спостереження. Є дані, що їх частота варіює від 6,6 до 20,8% через 1 місяць та від 20,8 до 83,3%

Мета – розробити модель прогнозування рецидивів діабетичного макулярного набряку після хірургічного лікування діабетичної макулопатії у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу з української популяції.

Матеріал та методи. Обстежено 313 пацієнтів, яким виконували різні варіанти вітреоретинальних втручань. До операційного втручання досліджували рівень у крові TNF α , ET-1 і PDGF-BB імуноферментним методом; проводили аналіз поліморфізмів rs1800818 гена PDGFB і rs1800629 гена TNF α методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Досліджували частоту рецидивів ДМН та їх зв'язок з досліджуваними показниками через 1, 3, 6 місяців і 1 рік. Математичну модель прогнозування розробляли з використанням багатого факторного логістичного регресійного аналізу в обчислювальному середовищі GLZ комп'ютерної програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результати. Для розробки математичної моделі прогнозу ДМН в якості залежної змінної використовували індекс прогресування ДМН (ІПМН), який розраховували як середнє арифметичне значення швидкості змін центральної товщини сітківки (ЦТС), зафіксоване впродовж 1-го року спостереження від початку лікування. Значущими предикторами ризику ДМН у післяопераційний період визначено генотипи поліморфізмів rs1800818 гена PDGFB і rs1800629 гена TNF α , а також вміст у крові PDGF-BB і значення ЦТС до операції. Розрахунок значень ІПМН дозволив розподілити можливі поєднання генотипів на три групи: ті, що сприяють регресії (CC-GG; CC-GA; TC-GG), зі стабільним значенням (TC-GA і TC-AA) або ті, що сприяють прогресії (TT-GG; TT-GA і TT-AA) ДМН.

Висновки. Прогноз рецидивів ДМН після різних вітреоретинальних втручань у поєднанні з іншими методиками хірургічного лікування ДМП у пацієнтів з ЦД2 з української популяції ґрунтується на визначенні генетичних поліморфізмів генів PDGFB і TNF α .

Ключові слова:

діабетичний макулярний набряк,
хірургічне лікування, рецидиви,
rs1800629, rs1800818, PDGF-BB, TNF α ,
цукровий діабет 2 типу

Актуальність. Відомо, що для лікування важких і стійких до консервативного і лазерного методів, а також інтравітреальної анти-VEGF терапії та терапії глюкокортикостероїдами, форм ДМП, а також при ДМП з формуванням епімакулярної мембрани та змінами ВПМ, з наявністю тангенціальних або осьових тракцій сітківки – вітреомакулярного синдрому, змінами скловидного тіла, з частковим гемофтальмом, з центральними преретинальними та субгіалоїдальними крововиливами, ДМН з наявністю фіброваскулярних мембран сітківки та ризиком тракційного відшарування сітківки застосовують хірургічне лікування: вітректомію з ен-

долазеркоагуляцією сітчастої оболонки, тампонадою вітреальної порожнини газо-повітряною сумішшю або силіконом, видаленням ЗГМ і, за необхідності, з пілінгом внутрішньої пограничної мембрани сітківки (ВПМ) [1, 3, 4, 5, 6]. Але навіть після виконання найсучасніших хірургічних втручань, можливий розвиток рецидивів ДМП і ДМН у найближчі та віддалені терміни спостереження. Є дані, що їх частота варіює від 6,6

до 20,8% через 1 місяця та від 20,8 до 83,3% через 1 рік після вітреоретинальних операцій [2].

Частота рецидивів ДМН після вітреоретинальних втручань може значно відрізнятися у залежності від комбінації методів та стану ока напередодні операції [1, 4, 6, 7]. Нами раніше була встановлена частота рецидивів ДМП на рівні 29,7% при спостереженні протягом одного року [8]. При цьому частота рецидивів ДМП збільшувалася у залежності від стадії діабетичної ретинопатії (ДР) на початку лікування. Так, максимальною вона була при проліферативній ДР – 33,7%. Також було встановлено, що у пацієнтів з рецидивами ДМП після різних видів вітреоретинальних втручань частота ДМН складала від 84,0 до 100% [9].

Наведені вище дані диктували необхідність розробки на підставі біохімічних маркерів патологічного процесу системи прогнозування ДМН після хірургічного лікування у хворих з ДМП [10, 11]. За нашими даними такими маркерами можуть бути показники ендотеліальної дисфункції: ендотелін-1 (ET1), фактор некрозу пухлин- α (TNF α), тромбоцитарний фактор росту (PDGF-BB – Platelet-Derived Growth Factor) [12].

До інших, відомих факторів ризику ДМН відносяться тривалість захворювання та її стадія, ожиріння, розвиток артеріальної гіпертензії, генетичні поліморфізми та інше [13, 14].

Мета – розробити модель прогнозування рецидивів діабетичного макулярного набряку після хірургічного лікування діабетичної макулопатії у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу з української популяції.

Матеріал та методи

Дослідження включало 313 пацієнтів на ЦД2 (313 очей) з початковою (1 група; n=40), помірною або важкою непроліферативною ДР (2 група; n=92) та проліферативною ДР (3 група; n=181) та ДМП. Пацієнтам проведено детальні офтальмологічні дослідження відповідно до протоколу ETDRS, що включали візометрію, статичну периметрію Humphrey (HFA II-I, HFA II-750 і аналізатор поля зору Zeiss), рефрактометрію (RK 600 Reichart авторефрактометр, ACCUREF-9001 Japan), тонометрію (TOPCON CT-80, AT 155 автоматичний безконтактний тонометр Reichart), гоніоскопію за допомогою контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана (Volk USA), біомікроскопію (SL 120, SL 130 Zeiss), біомікроскопію з використанням асферичної лінзи Volk Super / Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана (Volk USA), спектрально-номенну оптичну когерентну томографію (OCT) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (протокол Retina3D, RetinaRaster), дослідження очного дна на фундус-камері з фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої EDTRS системи клінічних ознак AirlieHouse на приладі TOPCON TRS-NW7SF, спектрально-номенну оптичну когерентну томографію (OCT) в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio), флуоресцентну ангіографію (ФАГ) на

приладі TOPCON TRS-NW7SF за показами (у разі підозри на початкову ретиновітреальну проліферацію чи неоваскуляризацію, яку не було виявлено офтальмоскопічно і на фотографіях очного дна, а також у разі невідповідності зорових функцій офтальмоскопічним змінам у макулярній області або даними OCT), ультразвукове дослідження (E-Z Scan AB 5500 Sonomed).

Рівень важкості ДР встановлювали відповідно до «Міжнародної клінічної шкали тяжкості діабетичної ретинопатії», а рівень важкості ДМП – відповідно до «Міжнародної клінічної шкали тяжкості діабетичної макулопатії» Американської академії офтальмології (2002 р.) [1]. Рецидиви ДМП після вітреоретинальних втручань визначали по наявності мікроаневризм, мікрогеморагій, IPMA, твердих ексудатів у макулярній області, а також макулярного набряку, який об'єктивно діагностували при збільшенні центральної товщини сітківки вище 270 мкм.

У крові всіх пацієнтів методом імуноферментного аналізу до хірургічного втручання визначали рівень PDGF-BB («Human PDGF-BB Quantikine ELISA Kit»; R&D Systems; USA), TNF α (Bender Medsystems, Австрія) і ET1 (Biomedica Immunoassays, Австрія). Аналіз поліморфізмів rs1800818 гена PDGFB (гена локалізація 22q13.1, який розташований у інтроні п'ять-штрих-нетранслюємої області – 5'-UTR Variant) і rs1800629 гена TNF α (SNP у промоторному регіоні -308G/A; гена локалізація 6p21.33) проведено методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (PCR-RT). На першому етапі дослідження проводили виділення геномної ДНК з цільної венозної крові з використанням стандартних реактивів «PureLink® Genomic DNA Kit For Purification of Genomic DNA»; виробник INVITROGEN (США). На другому етапі проведено генотипування шляхом PCR-RT у реальному часі зразків, що досліджувалися, з використанням уніфікованих тест-систем «TaqMan Mutation Detection Assays» Life-Technology (США) в автоматичному ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, Inc., США).

У якості контролю для цих досліджень було залучено 95 осіб відповідної статі та віку, які не мали патології органу зору та ЦД2.

Усі дослідження проведені з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Згода на проведення дослідження була видана комісією з біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

78 пацієнтам (78 очей) виконали трипортову закриття субтотальну вітректомію 25+ (ЗСВ); 85 пацієнтам (85 очей) виконано ЗСВ і додатково проведено пілінг

внутрішньої пограничної мембрани сітківки (ВПМ); 81 пацієнту (81 око) виконали ЗСВ, пілінг ВПМ та додатково етап панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК); 69 пацієнтам (69 очей) виконали ЗСВ, пілінг ВПМ, етап ПРЛК та додатково факоемульсифікацію катаракти (ФЕК).

Усіх хворих обстежували через 1, 3, 6 місяців і 1 рік після операції.

Для розробки математичної моделі прогнозу ДМН в якості залежної змінної використовували індекс прогресування ДМН (ІПМН), який розраховували як середнє арифметичне значення швидкості змін центральної товщини сітківки (ЦТС), зафіксоване впродовж першого року спостереження від початку лікування ДМП (1).

$$\text{ІПМН} = \frac{(\text{ЦТС3}-\text{ЦТС1})/\tau_1 + (\text{ЦТС6}-\text{ЦТС3})/\tau_2 + (\text{ЦТС12}-\text{ЦТС6})/\tau_3}{N-1} \quad (1),$$

де ЦТС1, ЦТС3, ЦТС6, ЦТС12 – значення показників ЦТС станом на 1-й, 3-й, 6-й і 12-й місяці спостереження відповідно; τ_1 , τ_2 , τ_3 – тривалість періоду між вимірами ЦТС, місяці ($\tau_1=2$; $\tau_2=3$; $\tau_3=6$); N – наявне число показників ЦТС.

Розробку математичних моделей виконували з використанням багатфакторного логістичного регресійного аналізу в обчислювальному середовищі GLZ комп'ютерної програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Список незалежних змінних для побудови регресійних рівнянь прогнозу рецидивів був сформований на підставі принципу доступності і достовірності даних, які можна отримати в початковому періоді

спостереження пацієнтів при включенні їх в програму цього дослідження. Такими змінними були: вік, стать, ступінь важкості та тривалість ЦД2, ступінь компенсації гіперглікемії за рівнями глюкоземії і глікованого гемоглобіну (HbA1c), стадія та важкість ДР за шкалою ETDRS, центральна товщина сітківки (ЦТС0), вміст у сироватці крові ET1, TNF α , PDGF-BB, а також генотипи rs1800818 гена PDGFB і rs1800629 гена TNF α (індикаторним значенням дикої гомозиготи було «101», гетерозиготи – «102» і мінорної гомозиготи – «103»). При розробці багатфакторних регресійних моделей на першому етапі проводили відбір значущих предикторів із зазначеного списку незалежних змінних. Відбір здійснювали на підставі інтервальної оцінки β -коефіцієнтів щодо достовірності їх відхилення від нульової гіпотези ($p < 0,05$).

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

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

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

Результати

У табл. 1 наведено β -коефіцієнти незалежних змінних та їх статистичні характеристики, визначені на етапі відбору значущих предикторів для регресійного рівняння прогнозу прогресування ДМН.

Таблиця 1. β -коефіцієнти незалежних змінних і їх статистичні характеристики, визначені на етапі відбору значущих предикторів для регресійного рівняння прогнозу прогресування ДМН

Предиктор	β	$\pm SE$	95% BI	t	P
1	2	3	4	5	6
Вік	0,076	0,076	-0,075-0,226	0,99	0,320
Стать	-1,744	1,479	-4,669-1,182	-1,18	0,240
Ступінь ЦД2	0,686	1,543	-2,367-3,738	0,444	0,657
Тривалість хвороби	0,067	0,080	0,092-0,226	0,838	0,404
Компенсація за глікемією	-1,051	0,929	-2,872-0,769	-1,14	0,255
Компенсація за HbA1c	-0,441	0,959	-2,339-1,457	-0,46	0,647
Ступінь ДР	1,148	0,642	-0,115-2,412	1,788	0,075
ЦТС0	-0,005	0,002	-(0,009-0,001)	-2,56	0,011
Бали ETDRS	0,005	0,015	-0,024-0,034	0,34	0,732
ET1	0,145	0,775	-1,391-1,681	0,19	0,851
TNF α	0,047	0,026	-0,004-0,099	1,81	0,070
PDGF-BB	0,073	0,028	0,018-0,128	2,61	0,009
rs1800629 гена TNF α	7,175	0,552	6,088-8,261	12,99	<0,001
rs1800818 гена PDGFB	-9,868	0,372	-(10,600-9,137)	-26,54	<0,001

Примітки: β – коефіцієнт регресійного рівняння; $\pm SE$ – стандартна похибка коефіцієнта; 95% BI – 95% вірогідний інтервал; t – критерій Стюдента; p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези.

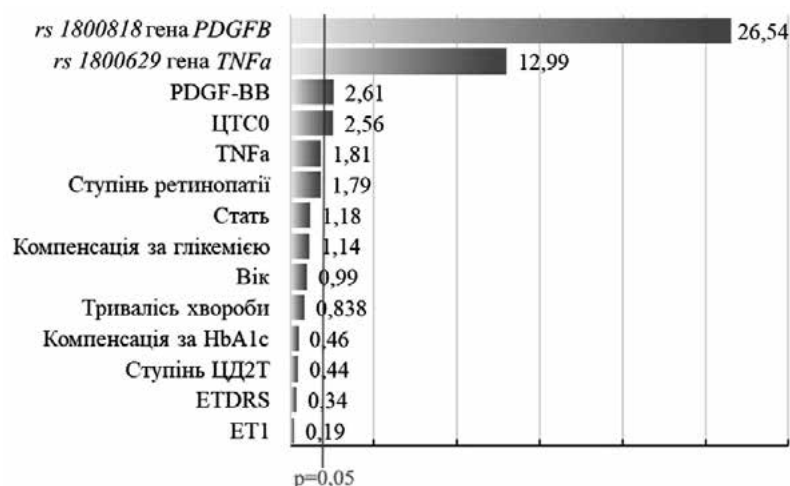


Рис. 1. Діаграма Pareto для незалежних змінних регресійного рівняння прогнозу прогресування ДМН на етапі їх відбору. За горизонтальною віссю – значення t-коефіцієнта (Стюдента); червоною лінією зображена межа значущості: $p=0,05$

Таблиця 2. β -коефіцієнти незалежних змінних і вільного показника та їх статистичні характеристики для множинного лінійного регресійного рівняння прогнозу прогресування ДМН

Предиктор	β	$\pm SE$	95% BI	t	p
ЦТC0	-0,005	0,002	-(0,009-0,001)	-2,55	0,011
PDGF-BB	0,029	0,015	0,001-0,059	1,99	0,047
rs1800629 гена TNFα	2,700	0,422	1,867-3,526	6,39	<0,001
rs1800818 гена PDGFB	-8,525	0,402	-(9,316-7,734)	6,395	<0,001
Вільний показник	593,491	72,560	450,716-736,267	8,179	<0,001

Примітки: β – коефіцієнт регресійного рівняння; $\pm SE$ – стандартна похибка коефіцієнта; 95% BI – 95% вірогідний інтервал; t – критерій Стюдента; p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези.

Розподіл змінних за їх значущістю наведено на рисунку 1.

Найбільш значущими змінними виявилися поліморфізми досліджених генів, рівень у крові PDGF-BB та товщина сітківки до початку хірургічного втручання (ЦТC0). Відповідно до таких результатів, була побудована регресійна модель прогнозу ДМН. β -коефіцієнти незалежних змінних і вільного показника та їх статистичні характеристики для множинного лінійного регресійного рівняння прогнозу прогресування ДМН представлено в табл. 2.

Предиктори за значимістю для прогнозу прогресування ДМН за абсолютними значеннями β -коефіцієнтів розподілилися таким чином:

rs1800818 гена PDGFB $|-8,525| > rs1800629$ гена TNFα $|2,700| > PDGF-BB$ $|0,029| > ЦТC0$ $|-0,005|$.

Ступінь прогресування ДМН прямо залежав від індикаторного значення rs1800629 гена TNFα і вмісту в крові PDGF-BB та навпаки – від індикаторного значення rs1800818 гена PDGFB і значення показника ЦТC0.

Відсотки впливу предикторів на залежну змінну розраховували за формулою (2): rs1800818 гена PDGFB – 90,88 %; rs1800629 гена TNFα – 9,12 %; PDGF-BB і ЦТC0 разом – 0,001 %.

Регресійне рівняння математичної моделі прогнозу прогресування ДМН виглядає так:

$$ПМН = 593,491 - 8,525 * PDGFB + 2,700 * TNF\alpha + 0,029 * PDGFB - 0,005 * ЦТC0 \quad (3),$$

де ПМН – індекс прогресування макулярного набряку; PDGFB – індикаторне значення генотипу rs1800818 гена PDGFB; TNFα – індикаторне значення генотипу rs1800629 гена TNFα; PDGFB – вміст в крові PDGF-BB (нг/мл); ЦТC0 – значення ЦТC на початку лікування (мкм).

На наступній діаграмі (рис. 2) зображено ПМН у пацієнтів із ДМП за фактом і за прогнозом.

Якісна оцінка рівняння регресії дала задовільні результати: коефіцієнт множинної кореляції, що відображає ступінь впливу предикторів на залежну змінну – $R=0,860$; коефіцієнт детермінації, який демонструє ступінь відповідності розрахункових значень залежної змінної фактичним (прогностичні властивості моделі) – $R^2=0,704$. Задовільні результати були отримані також при оцінюванні значущості моделі: $F=219,06$; $p<0,001$.

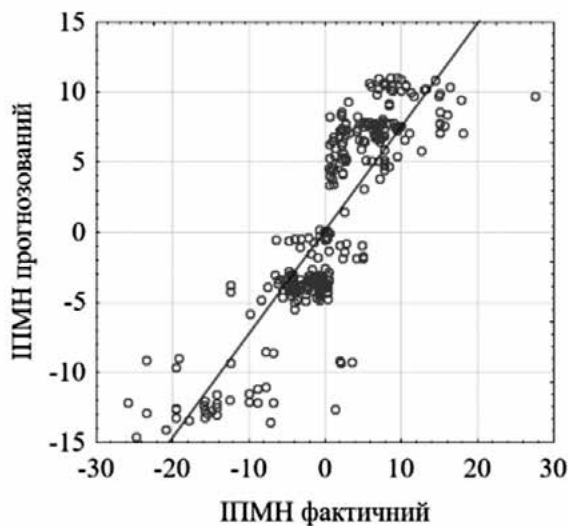
У табл. 3 представлено дані розрахованих за формулою (3) значень ПМН. Поєднання генотипів упорядковані за зростанням ПМН. В якості показників вмісту у крові PDGF-BB і ЦТC0 до розрахунків залучено можливі комбінації їх межових значень (табл. 4).

Перехід від негативних значень до позитивних зафіксовано за поєднаннями генотипів: TC-GA і TC-AA.

Таблиця 3. Статистична характеристика ІПМН за поєднаннями генотипів rs1800818 гена PDGFB; TNF α і rs1800629 гена TNF α пацієнтів з ДМП

Генотипи		Min	Q1	Me	Q3	Max	95% BI
PDGFB	TNF α						
CC	GG	-25,89	-19,61	-15,19	-10,00	1,39	-(16,88-12,30)
CC	GA	-23,44	-19,61	-10,06	1,89	3,56	-(18,14-2,86)
TC	GG	-12,33	-4,22	-2,44	-0,67	0,50	-(3,27-2,28)
TC	GA	-6,39	-1,50	0,00	2,00	5,00	-1,10-1,07
TC	AA	-6,09	-1,90	0,00	2,28	5,10	-0,99-1,13
TT	GG	0,50	0,94	2,33	5,72	12,67	2,24-4,74
TT	GA	0,667	4,17	6,67	8,33	18,05	5,86-7,63
TT	AA	3,00	7,78	8,89	13,06	27,55	8,82-12,20

Примітки: Me – медіана; Q1 і Q3 – 1-й і 3-й квартилі, відповідно; Min і Max – мінімальне і максимальне значення показника у вибірці; 95% BI – 95% вірогідний інтервал.

**Рис. 2.** Індекс прогресування ДМН за фактом (зображено кульками) і за прогнозом (зображено прямою лінією).

різних видів сучасних вітреоретинальних втручань [7, 8]. Було встановлено, що частота ДМП і ДМН фактично не відрізнялася в групах із НПДР і ПДР; частота ДМП залежала від тривалості ЦД2, а ДМН – не залежала.

У сучасній літературі нерідко ототожнюють поняття ДМП і ДМН. В цьому плані ми поділяємо погляди Л. І. Балашевича і А. С. Ізмайлова (2012 р), які описували ДМН як більш вузьке поняття, ніж ДМП, і трактували ДМН як один з найбільш тяжких проявів ДМП [1]. Саме тому у даному нашому дослідженні ми відокремили розвиток ДМН. При цьому, у всіх випадках ДМН супроводжувався тими чи іншими ознаками ДМП, натомість у низці випадків при ДМП не було виявлено макулярного набряку. За наявності проліферативної ДР макулярний набряк розвивається практично у всіх випадках рецидивів хірургічного лікування

Таблиця 4. Статистична характеристика ЦТСО і PDGF-BB у пацієнтів із ДМП

Показники	Me	Min	Max
ЦТСО, мкм	320,0	195,0	880,0
PDGF-BB, нг/мл	56,32	19,30	88,75

Примітки: Me – медіана; Min і Max – мінімальне і максимальне значення показника у вибірці.

На підставі встановленого розподілу поєднань генотипів rs1800818 гена PDGFB; TNF α і rs1800629 гена TNF α щодо упорядкованого ІПМН, розрахованого за розробленим регресійним рівнянням, здійснено статистичний аналіз фактичних значень ІПМН пацієнтів із ДМП за цими генотипами.

За значеннями ІПМН встановлено перебіг ДМН у післяопераційний період:

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

Обговорення

Наше дослідження було присвячено вирішенню дуже актуальної проблеми сучасної офтальмології загалом та вітреоретинальної хірургії зокрема – підвищенню ефективності хірургічного лікування ДМП у пацієнтів із ЦД2 на підставі вивчення нових ланок її етіології та патогенезу, визначення факторів ризику та прогнозування розвитку і прогресування, а також рецидивів після хірургічного лікування.

Протягом першого етапу дослідження ми проаналізували особливості ДМП у пацієнтів із ДР та ЦД2 та провели порівняльну характеристику ефективності

ДМП. За 1 місяць частка ДМН у рецидивах ДМП складала приблизно третину випадків (37,5%), а протягом подальшого спостереження – абсолютну їх більшість (через 3 місяці – 80,7%, через 6 місяців – 84,4% і через 1 рік – 88,5%). Ця тенденція була статистично значущою ($p < 0,001$). За частотою ДМН різниці між методами лікування встановлено не було ($p = 0,129$).

Ключовими патогенетичними механізмами ДМН при ДМП є:

а) зростання проникливості капілярів ГРБ для білків плазми, що призводить до зростання інтерстиціального онкотичного тиску (онкотичний механізм);

б) артеріальна гіпертензія, яка провокує підвищення капілярного гідростатичного тиску (гідростатичний механізм) [1, 14].

Пошук факторів ризику та прогнозу ДМП у пацієнтів із ЦД2 і досі актуальна й до кінця не вирішена проблема [15]. Крім низки клінічних чинників (тривалість та тяжкість захворювання, ступінь компенсації вуглеводного обміну, перехід на інсулінотерапію, паління, ожиріння, артеріальна гіпертензія), найважливіше значення мають молекулярні регуляторні фактори [9, 15, 16].

Не викликає сумнівів патогенне значення прозапальних цитокінів, у тому числі, – TNF α , у формуванні резистентності до інсуліну і механізмах розвитку ЦД2 [17]. Показано, що TNF α модулює дію інсуліну на рецептори шляхом індукції фосфорилування субстрату інсулінового рецептора (IRS-1) за сериновими залишками 636/639 і таким чином гальмує фосфорилування тирозину [18]. Це запобігає подальшій активації кіназних шляхів (PI3K/Akt- і Erk/MAP-кіназ) та поглинанню глюкози [19]. Альтернативне фосфорилування серину/тирозинових IRS-1 в нормі регулює ефективність передачі сигналів інсуліну, а при дії TNF α мультисайтове серин/тирозинове фосфорилування призводить до блокування взаємодії IRS-1 і пептиду юкстамембранного домену, що переводить IRS-1 в неактивний стан і викликає резистентність до інсуліну [20].

На нашу думку, саме патогенетичні фактори, що мають значення для формування ДМП, і в післяопераційний період відіграватимуть визначальну роль у формуванні ускладнень та рецидивів захворювання. У наших дослідженнях загалом у пацієнтів встановлено підвищення вмісту у крові TNF α відповідно до тяжкості ретинопатії (у 1,2-3,4 раза; $p < 0,01$) [21]. Максимальний рівень TNF α був відзначений при ПДР.

Рівень цитокінів у склоподібному тілі пацієнтів із ЦД2, які перенесли задню вітректомію, був суттєво підвищеним, а особливо в пацієнтів із ПДР [22, 23]. За умов саме ПДР більшою мірою активуються компоненти сигнального прозапального комплексу – інфламмасоми Pyrin domain 3 (NLRP3) [22]. Після оперативного втручання активність компонентів цього комплексу збільшується, що й обумовлює патогенетичну роль прозапальних цитокінів та їх зв'язок із рецидивами ДМП. Важливість прозапальних цитокінів,

поряд із ангиогенними, у розвитку ішемії сітківки за умов ЦД2 показано і в роботі [24].

При аналізі зв'язку вмісту TNF α до хірургічного лікування з наявністю або відсутністю рецидивів ДМП у групах пацієнтів встановлено, що за наявності рецидиву вміст цитокіну був значущо вищим, особливо в пацієнтів із початковою НПДР [21].

Генетичні фактори, зокрема поліморфний стан генів, можна зараховувати до чинників, що сприяють виникненню ЦД2 та його ускладнень [25-29]. Зокрема, в мета-аналізі, проведеному у китайській популяції Хан, яке склали 10 досліджень (1425 пацієнтів із ЦД2 та 1116 контролів) було встановлено наявність асоціації мінорної алелі А поліморфізму rs1800629 гена TNF α (ВШ=1,63; 95 % ВІ 1,17-2,25) та генотипів за домінантною моделлю успадкування (ВШ=1,47; 95 % ВІ 1,17-1,85) [29]. У бразильському дослідженні (745 пацієнтів із ЦД2, у тому числі – 331 особа без ДР, 246 – з НПДР і 168 – з ПДР), показано, що частота алелі А поліморфізму rs1800629 гена TNF α була суттєво вищою і пацієнтів із ПДР, ніж в інших групах пацієнтів ($p = 0,035$), та мала асоціацію з її розвитком за домінантною моделлю успадкування (ВШ=1,82; 95% ВІ 1,11-2,98) [27]. В індійських дослідженнях показана наявність асоціації поліморфізму rs1800629 гена TNF α з розвитком ЦД2 та його ускладненнями, що мало асоціацію з приростом рівнів у крові TNF α , IL-6 і хемокіну SDF-1 [28, 29].

Системний огляд публікацій з 2000 по 2016 роки, який зробив G.I. Luna та співав. (2016), привертає увагу до суперечливих результатів визначення асоціації поліморфізму rs1800629 гена TNF α з ЦД2 у різних популяціях, що, на думку авторів, пов'язане з етнічними розходженнями та диктує необхідність проведення таких досліджень у кожній популяції окремо [25].

Таким чином, наведені дані вказували на асоціацію промоторного поліморфізму rs1800629 (-308G/A) гена TNF α з ЦД2 та його ускладненнями, зокрема ДР та ДМП, і обґрунтовували необхідність вивчення можливої асоціації цього поліморфізму з виникненням рецидивів при хірургічному лікуванні ДМП у пацієнтів з української етнічної групи.

Раніше ми встановили асоціацію поліморфізму rs1800629 гена TNF α з ДМП: мінорний генотип А/А збільшував шанси її розвитку (ВШ=2,59; 95% ВІ 0,89-7,52) [30]. Також і гетерозигота (G/A) збільшувала такі шанси (ВШ=1,61; 95% ВІ 0,98-2,65). Аналіз успадкування за мультиплікативною моделлю показав наявність асоціації з розвитком ДМП для носіїв мінорної алелі А (ВШ=1,87; 95% ВІ 1,25-2,81). Не було виявлено суттєвої різниці між частотами генотипів і алелей залежно від застосованого комплексу методів хірургічного лікування, що свідчило про генетичну однорідність пацієнтів до хірургічного втручання.

В цьому плані можна зазначити, що в деяких дослідженнях показана асоціація поліморфізму rs1800629 саме з ПДР [17, 26, 27]. Отже, наш результат дещо

відрізнявся. На наш погляд, це можна пояснити тим, що незалежно від стадії ДР всі пацієнти до початку лікування вже мали виражений патологічний процес, що, можливо, було пов'язане з наявністю сприятливих факторів, у тому числі й генетичним походженням. Тобто в дослідженні взяли участь пацієнти зі швидко прогресуючою ДМП, які потребували хірургічного лікування, що й призвело до такого вимушеного відбору найгірших за клінічним перебігом варіантів ДР у нашому дослідженні.

Аналіз зв'язку поліморфізму rs1800629 гена TNF α з розвитком рецидивів ДМП показав його визначальне значення [30]. Частоти ризикових варіантів поліморфізму rs1800629 гена TNF α були вірогідно більшими у пацієнтів із розвитком рецидивів ДМП, ніж без них ($p < 0,001$). Ці результати прямо свідчать про важливу роль поліморфізму rs1800629 гена TNF α для формування рецидивів ДМП після хірургічного лікування незалежно від тяжкості ДР, застосованих комплексів хірургічних втручань і термінів спостереження. Крім того, у носіїв ризикового генотипу A/A і алелі A нами виявлено більший вміст TNF α у порівнянні з іншими генотипами: при зіставленні значень у пацієнтів за тим чи іншим генотипом різниця виявилася значущою і для генотипів ($p = 0,004$), і для алелей ($p = 0,002$) [11, 30].

В контексті дискусії щодо отриманих даних можна зазначити, що виявленню зв'язку поліморфізмів генів прозапальних цитокінів (TNF α , IL-6 і IL-1 β) з ЦД2 та розвитком його ускладнень присвячено низку досліджень, об'єднаних у мета-аналіз [31]. Показано, що серед вивчених поліморфізмів найвищу асоціацію з ЦД2 мав поліморфізм rs1800629 гена TNF α : для генотипу A/A ВШ=2,75 (95% ВІ 1,64-4,59; $p = 0,001$) [32]. Це пов'язано із збільшенням експресії гена TNF α більш ніж у 4 рази ($n\text{-fold} = 4,43 \pm 1,11$), що супроводжувалося суттєвим збільшенням рівня у крові TNF α у пацієнтів із ЦД2-носіїв мінорного генотипу A/A. Мінорний генотип A/A і алель A rs1800629 значно підвищували рівень у крові TNF α , особливо в пацієнтів з ускладненнями [33].

Отже, можна було встановити загальну патогенетичну закономірність: наявність мінорної алелі A є патогенетичним фактором розвитку ЦД2, його ускладнень, зокрема – ДМП і ДМН, а також визначає рецидиви хірургічного лікування, що реалізується завдяки надлишковій експресії гена TNF α , яке призводить до надмірного синтезу цього цитокіну.

Раніше нами була показана роль проагрегантного статусу тромбоцитів при ДМП [34]. Продовжуючи цей напрямок роботи, ми дослідили важливий регуляторний поліпептид – PDGF, який є трансмембранним глікопротеїдом із мітогенними властивостями [35] та поліморфізм rs1800818 гена PDGFB.

Існує три ізоформи PDGF: AA-, BB- і AB-, продукти генів, які відносять до суперсімейства PDGF/VEGF. Джерелом PDGF у крові є α -гранули тромбоцитів, а у тканинах – фібробласти, гладеньком'язові клітини,

астроцити [35, 36]. PDGF-BB продукується активованими макрофагами та неоангіогенним ендотелієм та, на відміну від інших ізоформ, які швидко виводяться з клітини, лишається асоційованим з нею [37]. PDGF-BB є активатором хемотаксису, клітинної проліферації й експресії генів, що її регулюють. Особливо важливу роль PDGF-BB відіграє в умовах гіпоксії та ішемії, коли стимулює проліферацію ендотеліальних клітин та неоангіогенез, підвищує проникність капілярів [36, 37]. Специфічна для сітківки експресія PDGF-B у трансгенних мишей призводить до важкої неоваскуляризації та відшарування сітківки, що типово для ішемічної ретинопатії [38].

Порівняльний аналіз вмісту PDGF у крові пацієнтів виявив його збільшення відповідно до тяжкості ДР, особливо в пацієнтів із вираженою НПДР та ПДР (у 1,6-2,2 раза; $p < 0,001$) [39]. Вміст PDGF-BB був однаковим при різних методах хірургічного втручання. За наявності рецидивів вміст PDGF-BB у кожній із груп статистично значущо ($p < 0,001$ за критерієм Манна-Уїтні) перевищував відповідний за відсутності рецидивів (у 1,3-1,4 раза).

За даними [40] вміст у крові всіх ізоформ PDGF був суттєво підвищений в сироватці крові і склоподібному тілі пацієнтів із ПДР у порівнянні з контролем, причому він корелював з її тяжкістю. Показано, що за умов хронічної гіперглікемії може формуватися пострецепторна резистентність до PDGFB шляхом активації протеїнкінази C-дельта (PKC-delta), MAP-кінази та протеїн-тирозинової фосфатази (SHP-1) і таким чином дефосфорилування PDGFB-рецептора (PDGFR β), що викликає апоптоз судинних перичитів.

Передача сигналів PDGFB/PDGFR β має вирішальне значення у формуванні гемато-офтальмічного бар'єру за допомогою активного рекрутування перичитів у зростаючі судини сітківки, а порушення цього процесу в експерименті формує множинні судинні ознаки ДР [41].

Нами запропонована регресійна модель розрахунку ймовірності розвитку рецидивів хірургічного лікування ДМП залежно від початкового рівня у крові PDGF, яка мала задовільні характеристики за точності прогнозу 89,8% ($p < 0,001$), що доводило патогенетичне значення PDGF як у розвитку ДМП, так і рецидивів її лікування [11]. Встановлено, що критичний рівень PDGF у крові до хірургічного лікування, при якому ймовірний розвиток рецидивів ДМП перевищував 51,8 нг/мл із точністю 89,8 %.

У зв'язку з цим нашу увагу привернув поліморфізм rs1800818 гена PDGFB (генна локалізація 22q13.1; Chr.22:39244698 on GRCh38), розташований у інтроні п'ять-штрих-нетрансльованої області (5'-UTR Variant). Показано, що в носіїв цього поліморфізму, пацієнтів із вірусною лихоманкою з синдромом тромбоцитопенії (SFTS), рівень PDGF-BB у крові й експресія мРНК були значно знижені ($p = 0,015$) [42]. Також визначено, що поліморфізм rs1800818 гена PDGFB був асоційова-

ний із трирічним та загальним виживанням пацієнтів із прооперованими метастазами колоректального раку та анти-VEGF терапією [43], що може бути пов'язане з впливом на ангіопоез та проліферацію перичитів.

У наших дослідженнях встановлено, що розподіл генотипів поліморфізму rs1800818 гена PDGFB за загальною моделлю успадкування не показав асоціації з ДМП ($\chi^2=5,38$; $p=0,068$) [44]. Але, порівняння частот алелей за мультиплікативною моделлю успадкування показало наявність асоціації з ДМП ($\chi^2=5,43$; $p=0,020$), при чому мінорна алель С такі шанси зменшувала у 1,5 раза ($ВІП=0,67$; 95% ВІ 0,48-0,94). Отримані результати засвідчили асоціацію поліморфізму rs1800818 гена PDGFB із зниженням ризику ДМП та рецидивів її хірургічного лікування. За вмістом PDGF-BB для носіїв різних генотипів значуща відмінність була виявлена тільки для пацієнтів-носіїв різних алелей: у носіїв алелі С вміст PDGF-BB був статистично значущо нижчим (у 1,2 раза; $p=0,001$) за носіїв алелі Т [44]. За даними [45] у носіїв мінорної алелі поліморфізму rs1800818 рівень PDGF-BB у крові і експресія мРНК були значно знижені ($p=0,015$).

Враховуючи встановлену вище протективну роль цього поліморфізму для виникнення ДМП та його рецидивів, можна припустити, що носії алелі С мають менший ризик рецидивів саме внаслідок відносно низького вмісту PDGF-BB.

Висновки

1. В результаті проведених нами досліджень встановлено, що значущими предикторами ризику рецидивів ДМН після різних видів вітреоретинальних втручань були генотипи поліморфізмів rs1800818 гена PDGFB і rs1800629 гена TNF α , а також вміст у крові PDGF-BB і значення ЦТСО.

2. Розрахунок значень ПМН дозволив розподілити можливі поєднання генотипів на три групи: ті, що сприяли регресії (CC-GG; CC-GA; TC-GG), зі стабільним значенням (TC-GA і TC-AA) і ті, що сприяли прогресії (TT-GG; TT-GA і TT-AA) ДМН.

Література

- Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Диабетическая офтальмопатия. СПб.: Человек; 2012. – 396 с.
- Xiao K., Dong Y.C., Xiao X.G., Liang S.Z., Wang J., Qian C., Wan G.M. Effect of pars plana vitrectomy with or without cataract surgery in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Therapy*. – 2019. – Vol. 10. – № 5. – P. 1859-1868.
- Hu X.Y., Liu H., Wang L.N., Ding Y.Z., Luan J. Efficacy and safety of vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema: a Meta-analysis // *Int J Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 11, № 11. – P. 1848-1855.
- Jackson T.L., Nicod E., Angelis A., Grimaccia F., Pringle E., Kanavos P. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Synthesis of Safety Literature // *Retina*. – 2017. – Vol. 37, № 5. – P. 886-895.
- Rinaldi M., dell'Omo R., Morescalchi F., Semeraro F., Gambicorti E., Cacciatore F., Chiosi F., Costagliola C. ILM peeling in nontractional diabetic macular edema: review and metanalysis // *Int Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 38, № 6. – P. 2709-2714.
- Doi N., Sakamoto T., Sonoda Y., Yasuda M., Yonemoto K., Arimura N., Uchino E., Ishibashi T. Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2012. – Vol. 250. – P. 71-78.
- Panchenko Yu. Effectiveness of different methods of surgical treatment of diabetic maculopathy in patients with type 2 diabetes // *American Science Journal*. – 2019. – Vol. 28, № 2. – P. 27-34.
- Panchenko Yu. Possibilities and effectiveness of cataract phacoemulsification, closed subtotal vitrectomy and panretinal laser coagulation in diabetic maculopathy treatment in patients with type 2 diabetes // *East European Science Journal*. – 2019. – Vol. 7, № 47 part 2. – P. 50-56.
- Eshaq R.S., Aldalati A.M.Z., Alexander J.S., Harris N.R. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier // *Pathophysiology*. – 2017. – Vol. 24, № 4. – P. 229-241.
- Jenkins A.J., Joglekar M.V., Hardikar A.A., Keech A.C., O'Neal D.N., Januszewski A.S. Biomarkers in Diabetic Retinopathy // *Rev Diabet Stud*. – 2015. – Vol. 12. – № 1-2. – P. 159-195.
- Mogilevskyy S.Iu., Panchenko Iu.O., Ziablytsev S.V. New risk factors for post-surgical recurrent diabetic maculopathy in type 2 diabetes mellitus // *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. – 2019. – Vol. 5, № 490. – P. 9-17.
- Kamoi K., Takeda K., Hashimoto K., Tanaka R., Okuyama S. Identifying risk factors for clinically significant diabetic macula edema in patients with type 2 diabetes mellitus // *Curr Diabetes Rev*. – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 209-217.
- Diep T.M., Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema // *Diabetes Res Clin Practice*. – 2013. – Vol. 100, № 3. – P. 298-305.
- Cunha-Vaz J. The blood-retinal barrier in the management of retinal disease: EURETINA Award Lecture // *Ophthalmologica*. – 2017. – Vol. 237, № 1. – P. 1-10.
- Diep T.M., Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema // *Diabetes Res Clin Practice*. – 2013. – Vol. 100, № 3. – P. 298-305.
- Kamoi K. Identifying risk factors for clinically significant diabetic macula edema in patients with type 2 diabetes mellitus // *Curr. Diabetes Rev*. – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 209-217.
- Liu C., Feng X., Li Q., Wang Y., Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // *Cytokine*. – 2016. – Vol. 86. – P. 100-109.
- IRS1 – Insulin receptor substrate 1 – Homo sapiens (Human) – IRS1 gene & protein". Available on: www.uniprot.org. Retrieved 2016-04-21.
- Takaguri A. Elucidation of a new mechanism of onset of insulin resistance: effects of statins and tumor necrosis factor- α on insulin signal transduction // *Yakugaku Zasshi*. – 2018. – Vol. 138, № 11. – P. 1329-1334.
- Copps K.D., White M.F. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2 // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55, № 10. – P. 2565-2582.
- Панченко Ю.О. Фактор некрозу пухлин-альфа (TNF α) і рецидування діабетичної макулопатії після хірургічного

- лікування у хворих на цукровому діабеті 2 типу // Офтальмологія. – 2019. № 2. – С. 65-76.
22. Loukovaara S., Piippo N., Kinnunen K., Hytti M., Kaarniranta K., Kauppinen A. NLRP3 inflammasome activation is associated with proliferative diabetic retinopathy // Acta Ophthalmol. – 2017. – Vol. 95, № 8. – P. 803-808.
 23. Loukovaara S., Sandholm J., Aalto K., Liukkonen J., Jalakanen S., Yegutkin G.G. Deregulation of ocular nucleotide homeostasis in patients with diabetic retinopathy // J Mol Med (Berl). – 2017. – Vol. 95, № 2. – P. 193-204.
 24. Raczynska D., Lisowska K.A., Pietruczuk K., Borucka J., Ślizień M., Raczynska K. The Level of Cytokines in the Vitreous Body of Severe Proliferative Diabetic Retinopathy Patients Undergoing Posterior Vitrectomy // Curr Pharm Des. – 2018. – Vol. 24, № 27. – P. 3276-3281.
 25. Luna G.I., da Silva I.C., Sanchez M.N. Association between -308G/A TNFA Polymorphism and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review // J Diabetes Res. – 2016; 2016. – P. 6309484.
 26. Liu Z.H., Ding Y.L., Xiu L.C., Pan H.Y., Liang Y., Zhong S.Q. A meta-analysis of the association between TNF- α -308G>A polymorphism and type 2 diabetes mellitus in Han Chinese population // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e59421.
 27. Sesti L.F., Crispim D., Canani L.H., Polina E.R., Rheinheimer J., Carvalho P.S., Gross J.L., Santos K.G. The -308G>A polymorphism of the TNF gene is associated with proliferative diabetic retinopathy in Caucasian Brazilians with type 2 diabetes // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2015. – Vol. 29, № 56 (2). – P. 1184-1190.
 28. Dhamodharan U., Viswanathan V., Krishnamoorthy E., Rajaram R., Aravindhan V. Genetic association of IL-6, TNF- α and SDF-1 polymorphisms with serum cytokine levels in diabetic foot ulcer // Gene. – 2015. – 1, № 565 (1). – P. 62-67.
 29. Doody N.E., Dowejko M.M., Akam E.C., Cox N.J., Bhatti J.S., Singh P. The role of TLR4, TNF- α and IL-1 β in type 2 diabetes mellitus development within a North Indian population // Ann Hum Genet. – 2017. – Vol. 81, № 4. – P. 141-146.
 30. Panchenko Iu.O. Value of TNF- α (rs1800629) polymorphism in recurrent maculopathy after surgery in a Ukrainian population of T2DM patients // J.ophtalmol.(Ukraine). – 2019. – № 6. – P. 15-22.
 31. Zhao Y., Li Z., Zhang L., Zhang Y., Yang Y., Tang Y., Fu P. The TNF- α -308G/A polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis // Mol Biol Rep. – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 73-83.
 32. Hameed I., Masoodi S.R., Malik P.A., Mir S.A., Ghazanfar K., Ganai B.A. Genetic variations in key inflammatory cytokines exacerbates the risk of diabetic nephropathy by influencing the gene expression // Gene. – 2018. – Vol. 30, № 661. – P. 51-59.
 33. Umapathy D., Krishnamoorthy E., Mariappanadar V., Viswanathan V., Ramkumar K.M. Increased levels of circulating (TNF- α) is associated with (-308G/A) promoter polymorphism of TNF- α gene in Diabetic Nephropathy // Int J Biol Macromol. – 2018. – Vol. 107 (B). – P. 2113-2121.
 34. Mogilevsky S.Iu., Panchenko Yu.O., Ziablitsev S.V., Ziablitsev D.S. Influence of local and systemic factors of type 2 diabetes mellitus on the functional status of platelets in patients with diabetic retinopathy and maculopathy // J.ophtalmol.(Ukraine). – 2018. – № 6. – P. 23-29.
 35. Zhang J., Cao R., Zhang Y., Jia T., Cao Y., Wahlberg E. Differential roles of PDGFR- α and PDGFR- β in angiogenesis and vessel stability // FASEB J. – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 153-163.
 36. Rodriguez A., Friman T., Kowanzet M., van Wieringen T., Gustafsson R., Sundberg C. Phenotypical differences in connective tissue cells emerging from microvascular pericytes in response to overexpression of PDGF-B and TGF- β 1 in normal skin in vivo // Am J Pathol. – 2013. – Vol. 182, № 6. – P. 2132-2146.
 37. Hata N., Shinojima N., Gumin J., Yong R., Marini F., Andreeff M., Lang F.F. Platelet-derived growth factor BB mediates the tropism of human mesenchymal stem cells for malignant gliomas // Neurosurgery. – 2010. – 66, № 1. – P. 144-157.
 38. Mori K., Gehlbach P., Ando A., Dyer G., Lipinsky E., Chaudhry A.G. Retina-specific expression of PDGF-B versus PDGF-A: vascular versus nonvascular proliferative retinopathy // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2002. – Vol. 43. – P. 2001-2006.
 39. Панченко Ю.О., Могілевський С.Ю., Зяблицев С.В. Вплив тромбоцитарного фактору росту (PDGF) на розвиток рецидивів при хірургічному лікуванні діабетичної макулопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу // Архів офтальмології України. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 18-23.
 40. Praidou A., Klangas I., Papakonstantinou E., Androudi S., Georgiadis N., Karakioulakis G., Dimitrakos S. Vitreous and serum levels of platelet-derived growth factor and their correlation in patients with proliferative diabetic retinopathy // Curr Eye Res. – 2009. – Vol. 34, № 2. – P. 152-161.
 41. Park H.Y., Kim I.T., Park C.K. Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography // Br. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 95, № 9. – P. 1223-1228.
 42. Zhang X.A., Guo C.T., Lu Q.B., Hu J.G., Cui N., Yang Z.D. The platelet derived growth factor-B polymorphism is associated with risk of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese individuals // Oncotarget. – 2016. – Vol. 31, № 7 (22). – P. 33340-33349.
 43. Stremtizer S., Zhang W., Yang D., Ning Y., Stintzing S., Sebjo A., Sunakawa Y., Yamauchi S., Matsusaka S., El-Khoueiry R., Stift J., Wrba F., Gruenberger T., Lenz H.J. Genetic variations in angiopoietin and pericyte pathways and clinical outcome in patients with resected colorectal liver metastases // Cancer. – 2015. – Vol. 1, № 121 (11). – P. 1898-1905.
 44. Панченко Ю.О. Зв'язок поліморфізму rs1800818 гена PDGFB з рецидивами діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих при цукровому діабеті 2 типу // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 4, № 1 (153). – С. 138-142.

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

Поступила 08.08.2021

Прогнозирование рецидивов диабетического макулярного отека после хирургического лечения диабетической макулопатии у пациентов сахарным диабетом 2 типа из украинской популяции

Панченко Ю. А., Могилевский С. Ю., Рыков С. А., Жабоедов Д. Г., Уманец М.М., Зяблицев С.В.

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

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

ГУ «Институт очных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины »

Актуальность. После выполнения самых современных витреоретинальных вмешательств возможно развитие рецидивов диабетической макулопатии (ДМП) и диабетического макулярного отека (ДМО) в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения. Есть данные, что их частота варьирует от 6,6% до 20,8% через 1 месяц и от 20,8% до 83,3%

Цель - разработать модель прогнозирования рецидивов диабетического макулярного отека после хирургического лечения диабетической макулопатии у пациентов сахарным диабетом 2 типа с украинской популяции.

Материал и методы. Обследовано 313 пациентов, которым выполняли разные варианты витреоретинальных вмешательств. До хирургического вмешательства исследовали уровень в крови TNF α , ET-1 и PDGF-BB иммуноферментным методом; проводили анализ полиморфизмов rs1800818 гена PDGFB и rs1800629 гена TNF α методом ПЦР в реальном времени. Исследовали частоту рецидивов ДМО и их связь с исследуемыми показателями через 1, 3, 6 месяцев и 1 год. Математическую модель прогнозирования разрабатывали с использованием многофакторного логистического регрессионного анализа в вычислитель-

ной среде GLZ компьютерной программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результаты. Для разработки математической модели прогноза ДМО в качестве зависимой переменной использовали индекс прогрессирования ДМО (ИПМО), который рассчитывали как среднее арифметическое значение скорости изменений центральной толщины сетчатки (ЦТС), зафиксировано в течение 1-го года наблюдения от начала лечения. Значимыми предикторами риска ДМН в послеоперационный период определены генотипы полиморфизмов rs1800818 гена PDGFB и rs1800629 гена TNF α , а также содержание в крови PDGF-BB и значение ЦТС до операции. Расчет значений ИПМО позволил распределить возможные сочетания генотипов на три группы: способствующие регрессии (CC-GG; CC-GA; TC-GG), со стабильным значением (TC-GA и TC-AA) или те, которые способствуют прогрессии (TT-GG; TT-GA и TT-AA) ДМН. Вывод. Прогноз рецидивов ДМО после разных вариантов витреоретинальных вмешательств в сочетании с другими методиками хирургического лечения ДМП у пациентов с СД2 с украинской популяции основывается на определении генетических полиморфизмов генов PDGFB и TNF α .

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, хирургическое лечение, рецидивы, rs1800629, rs1800818, PDGF-BB, TNF α , сахарный диабет 2 типа.