

Питання клінічної офтальмології

УДК 617.735-004.1:616.379-008.64:616-092.9:577.112.85:004.942

Модель прогнозу ефективності лікування діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу на підставі визначення маркерів ендотеліальної дисфункції

Могілевський С. Ю.¹, д-р мед. наук, професор; Сердюк А. В.², канд. мед. наук, лікар-офтальмолог; Сердюк В. Н.², д-р мед. наук, професор; Зябіцев С. В.³, д-р мед. наук, професор

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Київ (Україна)

² Дніпровський державний медичний університет
Дніпро (Україна)

³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Київ (Україна)

Мета. Розробити прогностичну модель оцінки ефективності лікування діабетичної ретинопатії (ДР) при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу на підставі визначення маркерів ендотеліальної дисфункції.

Матеріал та методи. Дослідження виконано як одноцентрове проспективне спостережне когортне з 2-річним періодом спостереження. Обстежено 136 пацієнтів (136 очей) з ЦД 2-го типу та ДР, яких було розподілено на групи: 1-а – з непроліферативною ДР (60 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). У сироватці крові імуноферментним методом визначали високочутливий С-реактивний протеїн (вч-СРП), ендотелін-1, ендотеліальний моноцит-активуючий поліпептид-II (ЕМАР-II), ендотеліальну NO-синтазу (eNOS), інтерлейкіни (IL-1 β і IL-6), а також вміст метаболітів оксиду азоту (NOx). Повторне офтальмологічне обстеження проводили через два роки лікування, яке включало консервативне, лазерну фотокоегуляцію, анти-VEGF, хірургічне (вітректомію) та їх поєднання. Аналіз результатів дослідження проводився в пакеті EZR v.1.54 (Австрія).

Результати. У пацієнтів з різними стадіями ДР встановлено поступове збільшення вмісту у крові всіх маркерів ендотеліальної дисфункції в порівнянні з контролем (у 1,9–16,4 раза; $p < 0,001$). Виключення становила eNOS, вміст якої зменшувався (у 1,5–3,7 раза; $p < 0,001$). Всі показники (за виключенням NOx) мали зв'язок з ризиком швидкого прогресування ДР ($AUC = 0,77–0,88$). Максимальні значення AUC ($> 0,8$) були відмічені у моделях з ЕМАР-II, вч-СРП і IL-6. Специфічність моделей з вч-СРП, ЕМАР-II, eNOS і IL-6 перевищувала 85%, але їх чутливість була досить низькою. У багатофакторну модель прогнозування ризику швидкого прогресування ДР увійшли ЕМАР-II та eNOS, що вказувало на ключове значення цих маркерів для прогнозу ефективності лікування ДР. Модель мала відмінні показники якості $AUC = 0,92$ (95% ВІ 0,86–0,96; чутливість – 81,0%, специфічність – 91,2%).

Висновок. Доведений зв'язок маркерів ендотеліальної дисфункції з результатами лікування ДР. Вперше для української популяції побудована модель прогнозу ефективності лікування ДР з виділенням найбільш значущих маркерів ендотеліальної дисфункції – ЕМАР-II та eNOS.

Ключові слова:

діабетична ретинопатія, цукровий діабет 2-го типу, ендотеліальна дисфункція, ЕМАР-II, ендотеліальна NO-синтаза, прогноз, моделювання

Вступ. Сучасне лікування цукрового діабету (ЦД) ґрунтується на жорсткому контролі глікемії із застосуванням інсулінотерапії, а також індивідуально-орієнтованого вибору препаратів для зниження рівня глюкози [1]. Провідне значення має постійний моніторинг та гнучкий підхід до оновлення тактики лікування згідно з сучасними науковими досягненнями. Не є виключенням і лікування діабетичної ретинопатії (ДР), яке значно змінилося за останні два десятиліття завдяки впровадженню нових технологій, в тому числі інтравітреальних ін'єкцій анти-VEGF препаратів і стероїдів, а також лазерної терапії [2].

Оскільки потреби пацієнтів у певних групах можуть відрізнятися, лікування ДР має бути персоналізованим. Контроль глікемії та артеріального тиску може уповільнити прогресування ДР на ранній стадії, на пізній стадії зменшити втрату зору може застосування лазерного лікування та/або застосування анти-VEGF терапії [3]. В Україні чинною є настанова МОЗ України «Діабетична ретинопатія» (2017) [4], що регламентує

діагностику, маршрути пацієнтів та базові методи лікування, зокрема лазеркоагуляцію сітківки та хірургічні втручання. Додатково положення щодо ураження очей наведені в адаптованій клінічній настанові «Цукровий діабет 2-го типу» (Наказ МОЗ №1118, 2012) [5].

Проте останні національні документи не містять докладних рекомендацій щодо застосування анти-VEGF терапії чи стероїдних імплантів, тому в клінічній практиці орієнтуються на сучасні міжнародні настанови. Так, згідно з рекомендаціями Американської академії офтальмології (AAO) Preferred Practice Pattern (PPP): Diabetic Retinopathy (2025), анти-VEGF препарати (афліберцепт, ранібізумаб, бевацизумаб) є терапією першої лінії при діабетичному макулярному набряку (ДМН), що захоплює центр макули та супроводжується втратою зору [6]. Кортикостероїдні імпланти (дексаметазоновий або флуоцинолоновий) застосовуються у випадках недостатньої відповіді на анти-VEGF терапію або при протипоказаннях до неї. При нецентральному ДМН рекомендовано фокальну або «решітчасту» («grid») лазерну коагуляцію. Основним методом лікування проліферативної ДР (ПДР) залишається панретинальна фотокоагуляція, проте анти-VEGF препарати можуть використовуватись як альтернатива або доповнення, вимагаючи більш частого моніторингу [6].

Стандарти Американської діабетичної асоціації (ADA) 2025 р. (розділ 12 «Retinopathy») [7] акцентують увагу на міждисциплінарному підході: регулярний скринінг (розширений огляд очного дна, оптична когерентна томографія – ОКТ), суворий контроль глікованого гемоглобіну (HbA1c), артеріального тиску, ліпідного профілю; а також розглядають можливість призначення фенотіау як додаткової терапії для уповільнення прогресування ДР. Настанова Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення догляду (NICE NG242, 2024) деталізує частоту моніторингу залежно від стадії ДР, а також алгоритми вибору анти-VEGF терапії, лазерної коагуляції та стероїдів [8]. Документ рекомендує застосування сучасних технологій візуалізації, включаючи ультраширокопольну фотодокументацію. Європейське товариство сітківки (EURETINA) у своїх настановах (2017) [9] підтвердило роль анти-VEGF як терапії першої лінії при центр-інволюючому ДМН, тоді як лазерна терапія зберігає значення при його не-центральному формі. Міжнародна рада офтальмології (ICO) у своїх рекомендаціях (2017) [10] розробила універсальні стандарти ведення пацієнтів з урахуванням різного рівня ресурсів у країнах, включаючи скринінг і своєчасне направлення та базові лікувальні опції.

Таким чином, сучасна стратегія лікування ДР базується на поєднанні анти-VEGF терапії, лазерної коагуляції та хірургічних втручань залежно від клінічного випадку, за умови оптимального контролю системних факторів ризику. З іншого боку, незважаючи на широке впровадження сучасних технологій, після цих втру-

чань можливі ускладнення та рецидиви у найближчі та віддалені терміни спостереження [11].

Вирішенню цих проблем може сприяти застосування прецизійної медицини, що ґрунтується на комплексній динамічній оцінці генетичного та метаболічного статусу, даних об'єктивного офтальмологічного обстеження з подальшим складанням високоточних прогностичних математичних моделей ефективності лікування ДР [12]. Існуючі прогностичні моделі включають низку демографічних характеристик (вік, стать, етнос, тютюнопаління, тривалість ЦД, вміст HbA1c і ліпопротеїдів) [12, 13]. Разом з цим, більшість підходів прецизійної медицини є хибно точними, надмірно складними та вузько зосередженими на прогнозуванні рівня глюкози в крові з обмеженим набором біологічних характеристик [14]. Відповідно, збільшення точності прогнозу із застосуванням біомаркерів, що безпосередньо віддзеркалюють механізми розвитку ДР, є актуальним напрямком підвищення якості таких моделей.

На сьогодні цілком обґрунтованою є думка, що одним із провідних механізмів виникнення та подальшого прогресування ДР є ендотеліальна дисфункція з пошкодженням судинної стінки та зниженням протективних ефектів оксиду азоту (NO) [15]. Порушення метаболізму та накопичення активних форм кисню (АФК) пригнічує ендотеліальну NO-синтазу (eNOS), що гальмує ендотелій-опосередковану вазодилатацію [16]. Ще одним наслідком є ініціювання млявого метаболічного запалення, маркерами якого виступають високочутливий С-реактивний протеїн (вч-СРП) та прозапальні цитокіни, що мають позитивну кореляцію з тяжкістю ДР [17]. Пошкодження ендотелію при ДР віддзеркалює збільшення утворення ендотеліну-1 (ET-1) у судинній стінці [18]. Іншим маркером ендотеліальної дисфункції є ендотеліальний моноцит-активуєчий поліпептид-II (EMAP-II), який має прозапальну та антиангіогенну активність [19].

Мета роботи. Розробити прогностичну модель оцінки ефективності лікування діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу на підставі визначення маркерів ендотеліальної дисфункції.

Матеріал та методи

За дизайном дослідження було одноцентровим, проспективним, когортним, лонгітюдним з 2-річним спостереженням.

Дослідження проведено згідно з Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та у повній відповідності до чинного законодавства України. На проведення дослідження було отримано дозвіл комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету.

Всі учасники дослідження надали інформовану згоду на використання результатів у наукових цілях. Критеріям включення до дослідження відповідали пацієнти чоловічої та жіночої статі віком 50–75 років з ЦД 2-го типу з української популяції, які народилися та постійно проживали в Україні; пацієнти з ДР всіх стадій. Критерії виключення: пацієнти з ЦД інших, крім 2-го, типів; пацієнти з супутньою важкою патологією, яка не була ускладненням ЦД 2-го типу; пацієнти з гострими або хронічними захворюваннями зубо-щелепного апарату або ЛОР-органів; пацієнти з гострими або хронічними інфекційними захворюваннями, увіттами, вродженою або набутою глаукомою, травмою або оперативним втручанням на очі в анамнезі.

В аналіз включено результати обстеження 136 пацієнтів з ЦД 2-го типу та ДР. В офтальмологічних дослідженнях були враховані показники найгіршого за станом ДР ока. Відповідно до стадії ДР пацієнтів було розподілено на три групи: 1-а – з непроліферативною ДР (НПДР; 60 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Вік пацієнтів за стадіями ДР суттєво не відрізнявся і становив у 1-й групі 65 (59–72) років, у 2-й – 64,5 (59–71) року і у 3-й групі – 66 (61,75–71,25) років; різниця за критерієм Крускала-Уолліса не значуща ($p=0,245$). Контрольну групу склали 25 людей аналогічного віку та статі, які не мали ЦД та проходили обстеження та лікування з приводу вікової катаракти.

В рамках даної роботи, спостереження здійснювали протягом двох років із застосуванням різних методик лікування [20]. Для 1-ї групи призначали консервативне лікування, яке включало цукрознижувальну терапію, відновлення гемостазу, ангіопротекцію, за необхідності фібрати та статини, метаболічну терапію. У 1-й та 2-й групах застосовували лазерне лікування, яке включало панретинальну та, за потреби, фокальну лазеркоагуляцію. Анти-VEGF терапія використовувалася переважно у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп та включала інтравітреальне введення препаратів один раз на місяць. Курс лікування складав п'ять ін'єкцій.

Панретинальну лазерну коагуляцію (ПРЛК) починали проводити через один місяць після введення першої ін'єкції афліберцепту. Проводили п'ять етапів, в залежності від наявності зон ішемії. Параметри лазера: довжина хвилі 532 нм, у відповідності до пігментації тканин очного дна підбирали параметри лазерного випромінювання до отримання коагуляту 2–3 ступеня, потужність випромінювання – 100–200 мВт, тривалість імпульсу – 100–200 мсек, інтервал – 100–150 мсек.

У пацієнтів 3-ї групи проводили хірургічне лікування, яке включало трипортову закриту субтотальну вітректомію 25 Ga з етапом ПРЛК, видаленням епіретинальних мембран та ендотампонадою 18% газоповітряною сумішшю C3F8 або силіконовою олією 5700 мПа, в залежності від стадії процесу.

Пацієнтам 2-ї і 3-ї груп призначалося комбіноване лікування, яке включало комбінацію інтравітреально-

го введення анти-VEGF препаратів, ПРЛК та трипортової закритої субтотальної вітректомії 25 Ga.

Пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження: візометрія на проекторі тестових знаків Huvitz CCP-3100 та цифровому фороптері HDR 7000 Huvitz, статична периметрія на приладі Humphrey Field Analyzer model 740i фірми Carl Zeiss Meditec; рефрактометрія на авторефератометрі HRK-7000 Huvitz, тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі Huvitz HNT-7000, кератопахиметрія на приладі OculusPentacam AXL; біомікроскопія на щілинній лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; оптична когерентна томографія на приладі Optoview RTVue RT-100, 100-2; за необхідності – фотографування очного дна за допомогою фундус-камери TOPCON TRS-NW7SF, за показаннями проводили флуоресцентну ангіографію. Визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) та центральний об'єм сітківки (ЦОС, мм3).

При стабільності офтальмологічних показників визначали відсутність прогресії ДР, повільну прогресію визначали при погіршенні деяких показників, а швидку прогресію – при встановленні наступної стадії ДР, суттєвому погіршенні більшості показників (для пацієнтів з ПДР). На підставі цих даних був проведений аналіз ефективності лікування: ефект від нього вважали досягнутим при відсутності або повільному прогресуванні ДР, якщо відбувалося швидке прогресування, ефект вважали не досягнутим.

Крім офтальмологічних досліджень, у всіх пацієнтів визначали загально клінічні показники, а також показники вуглеводного, ліпідного обміну і гемостазу. Аналіз отриманих результатів опубліковано нами у попередніх публікаціях [21, 22]. В рамках даної роботи в сироватці крові проводили визначення маркерів ендотеліальної дисфункції імуноферментним методом – вч-СРП (Monobind, США), ET-1 («Peninsula Laboratories, Inc», США), EMAP-II (BioSource, США), eNOS (BCM Diagnostics, США), IL-1β і IL-6 (Bender Medsystems, Австрія) із застосуванням плашкового фотометру STAT FAX303/Plus (Awareness Technology Inc, США). Вміст у крові оксиду азоту визначали біохімічним методом за кінцевими продуктами його метаболізму (NOx) – нітритами (NO₂-) і нітратами (NO₃-) із застосуванням реактиву Гріса [23].

Аналіз результатів дослідження проводили в пакеті EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [24]. Для аналізу факторних ознак, пов'язаних з ризиком прогресії ДР, використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії [25], класифікації моделей створювалися в пакеті Statistica Neural Networks v. 4.0C (StatSoft Inc.). Для аналізу впливу факторних ознак, пов'язаних з ризиком прогресії ДР, використа-

но метод побудови лінійних нейромережевих моделей класифікації [26]. Для відбору значущих факторів ризику використано генетичний алгоритм в ймовірнісних моделях класифікації [27]. Адекватність моделей оцінювали за площею під ROC-кривою моделі (AUC – Area under the ROC curve). Модель вважали адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5. Для кількісної оцінки ступеня впливу фактор-

них ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% вірогідні інтервали (ВІ).

Результати

У даному дослідженні проведено аналіз результатів лікування пацієнтів з ДР за маркерами ендотеліальної дисфункції, які визначали у крові до початку лікування (рис. 1). Вміст всіх маркерів був суттєво збільшеним

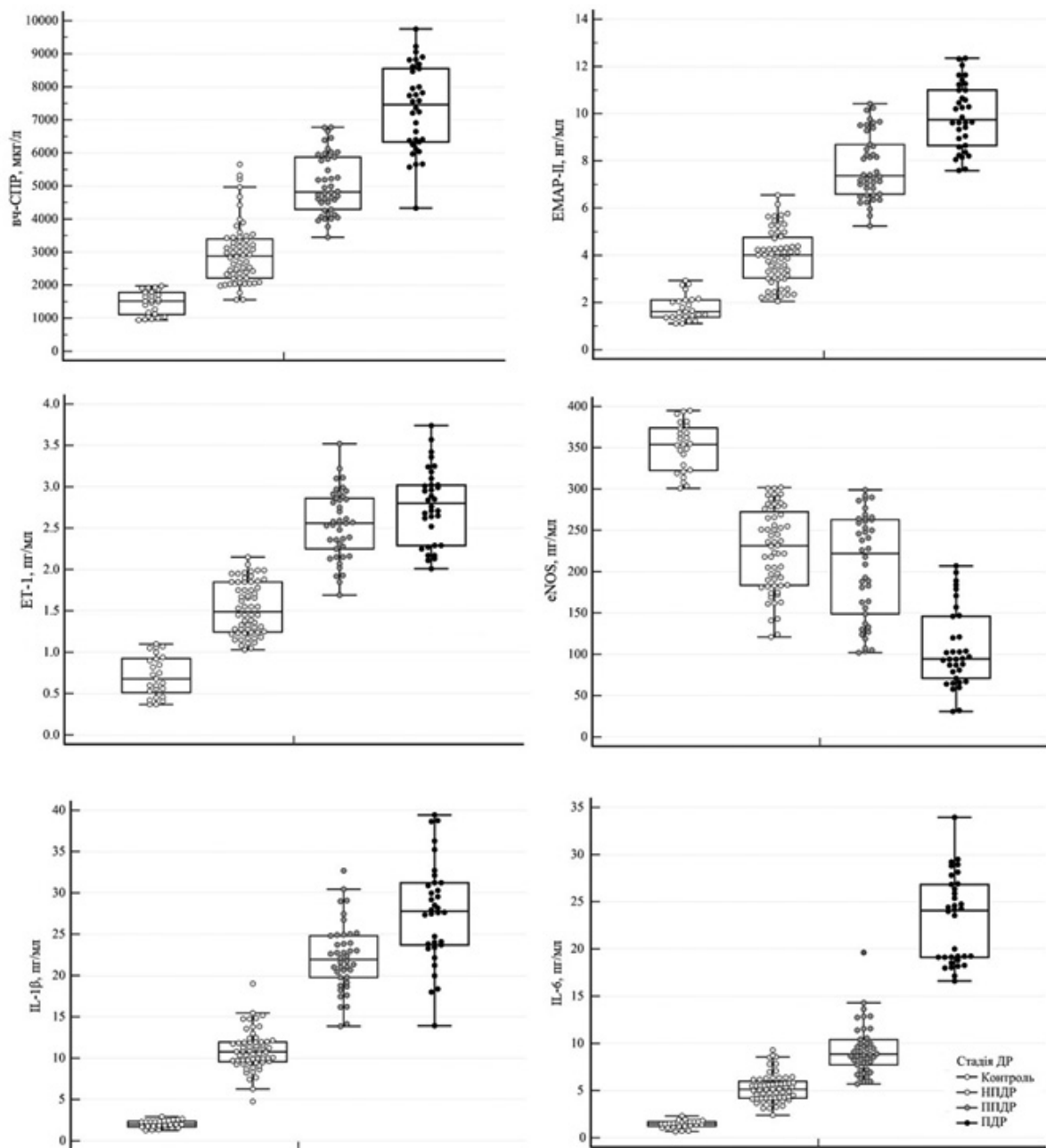


Рис. 1. Діаграма вмісту у крові маркерів ендотеліальної дисфункції за стадіями діабетичної ретинопатії. Тоновані кружечки – вміст маркеру у пацієнтів різних груп; горизонтальні рисочки у прямокутниках – медіани (Me); у прямокутниках – значення I і III кватилів (QI–QIII), вертикальні планки з рисками – мінімальні та максимальні значення; всі міжгрупові різниці статистично значущі при $p < 0,05$. ДР – діабетична ретинопатія; контроль – контрольна група; НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія (1-а група); ППДР – препроліферативна діабетична ретинопатія (2-а група); ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія (3-я група); вч-СРП – високочутливий С-реактивний протеїн; ЕМАР-II – ендотеліальний моноцит-активуєчий поліпептид-II; ET-1 – едотелін-1; eNOS – ендотеліальна NO-синтаза; IL-1 β – інтерлейкін 1 β ; IL-6 – інтерлейкін 6.

у порівнянні з контролем (у 1,9–16,4 рази; $p<0,001$) та за стадіями ДР збільшувався. Виключення становила eNOS, вміст якої поступово зменшувався (у 1,5–3,7 рази; $p<0,001$). Вміст NOx (на рис. 1 не представлений) був збільшеним у порівнянні з контролем (у 1,3–1,4 рази; $p<0,001$), але за стадіями ДР не відрізнявся.

Раніше нами були опубліковані результати ефективності лікування у дослідженій когорті пацієнтів [20]. У даному дослідженні проведено аналіз взаємозв'язку маркерів з результатами лікування ДР. Для цього було використано метод побудови моделей логістичної регресії [25]. Результуюча змінна $Y=0$ (не випадок) для пацієнтів, у яких після лікування досягнуто відсутність прогресування або повільне прогресування захворювання (57 пацієнтів), змінна $Y=1$ (випадок) для пацієнтів, у яких після лікування спостерігалось швидке прогресування захворювання (79 пацієнтів). В таблиці 1 наведено результати однофакторного аналізу.

Проведений аналіз виявив сильний зв'язок для всіх показників, крім NOx. Побудова ROC-кривих операційних характеристик отриманих моделей показала їх сильний зв'язок ($AUC=0,77\text{--}0,88$) з результуючою змінною Y (рис. 2). Це на доказовому рівні доводило значення досліджених показників для виникнення та прогресування ДР, та встановлювало принципову можливість їх використання у якості біомаркерів ДР.

Максимальні значення $AUC (>0,8)$ були відмічені у моделях з вч-СРП, ЕМАР-II, вч-СРП і IL-6. Специфічність моделей з вч-СРП, ЕМАР-II, eNOS і IL-6 перевищувала 85%, але чутливість отриманих моделей варіювала на досить низькому рівні (від 51,9% для eNOS до 81,0% для ET-1). Це свідчило про обмежену можливість їх використання у практичних дослідженнях.

Більш перспективною в цьому плані здавалася побудова багатофакторних регресійних моделей, які мо-

гли продемонструвати кращі показники прогнозу. Для виділення набору факторних ознак, які пов'язані із ризиком швидкого прогресування ДР, та встановлення впливу кожної незалежної ознаки з урахуванням впливу інших факторів ризику було використано метод побудови багатофакторних моделей логістичної регресії [26]. Відбір незалежних факторів ризику було проведено за методом покрокового включення/виключення (критерій включення – $p<0,1$, виключення – $p>0,2$).

У даному дослідженні аналіз проводився за базою даних пацієнтів, в яких були наявні клінічні, лабораторні та офтальмологічні показники, що було нами описано у попередніх публікаціях [21, 22]. Для розрахунків було використано 30 факторів: вік, стать, тривалість захворювання, стадії ДР, наявність макулопатії і діабетичного макулярного набряку, характер цукрознижувальної терапії, вміст у крові глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну, холестерину і його фракцій, тригліцеридів, фібриногену, протромбіну і інших показників коагулограми, а також вмісту у крові маркерів ендотеліальної дисфункції. Відбір даних виділив три незалежні фактори ризику – стадія ДР, вміст у крові ЕМАР-II і eNOS. Модель, що була побудована на указаних ознаках, адекватна ($\chi^2\text{-квдрат}=93,2$ при чотирьох ступенях свободи; $p<0,001$). В таблиці 2 наведено результати багатофакторного аналізу.

Таким чином, встановлено, що зі всіх вивчених показників тільки збільшення вмісту у крові ЕМАР-II та зменшення eNOS були пов'язані з результатами лікування через два роки спостереження з урахуванням стадії ДР. На рисунку 3 наведено криву операційних характеристик моделі.

Площа під ROC-кривою 3-факторної моделі прогнозування ризику швидкого прогресування ДР $AUC=0,92$ (95% ВІ 0,86–0,96), що свідчило про відмін-

Таблиця 1. Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ)	Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% ВІ)
вч-СРП, на кожні 1000 мкг/л	$0,86 \pm 0,15$	$<0,001$	2,33 (1,74 – 3,14)	0,84 (0,77 – 0,90)
ЕМАР-II, на кожний 1 нг/мл	$0,69 \pm 0,11$	$<0,001$	2,00 (1,60 – 2,49)	0,88 (0,81 – 0,93)
ЕТ-1, на кожний 1 пг/мл	$1,64 \pm 0,33$	$<0,001$	5,18 (2,69 – 9,98)	0,77 (0,69 – 0,84)
NOx, на кожний 1 мкмоль/л	$0,52 \pm 0,28$	0,061	1,68 (0,98 – 2,89)	0,59 (0,50 – 0,67)
eNOS, на кожні 10 пг/мл	$-1,83 \pm 0,85$	$<0,001$	0,16 (0,08 – 0,31)	0,79 (0,71 – 0,85)
IL-1 β , на кожні 10 пг/мл	$1,44 \pm 0,29$	$<0,001$	4,22 (2,39 – 7,47)	0,78 (0,70 – 0,85)
IL-6, на кожні 10 пг/мл	$2,07 \pm 0,47$	$<0,001$	7,95 (3,16 – 20,0)	0,83 (0,76 – 0,89)

Примітки: $b \pm m$ – коефіцієнт моделі та його стандартна похибка; ВШ – відношення шансів; p – рівень значущості відмінності ВШ від 1; ВІ – вірогідний інтервал; AUC – площа під кривою операційних характеристик; вч-СРП – високочутливий С-реактивний протеїн; ЕМАР-II – ендотеліальний моноцит-активуючий поліпептид-II; ЕТ-1 – едотелін-1; eNOS – ендотеліальна NO-синтаза; IL-1 β – інтерлейкін 1 β ; IL-6 – інтерлейкін 6.

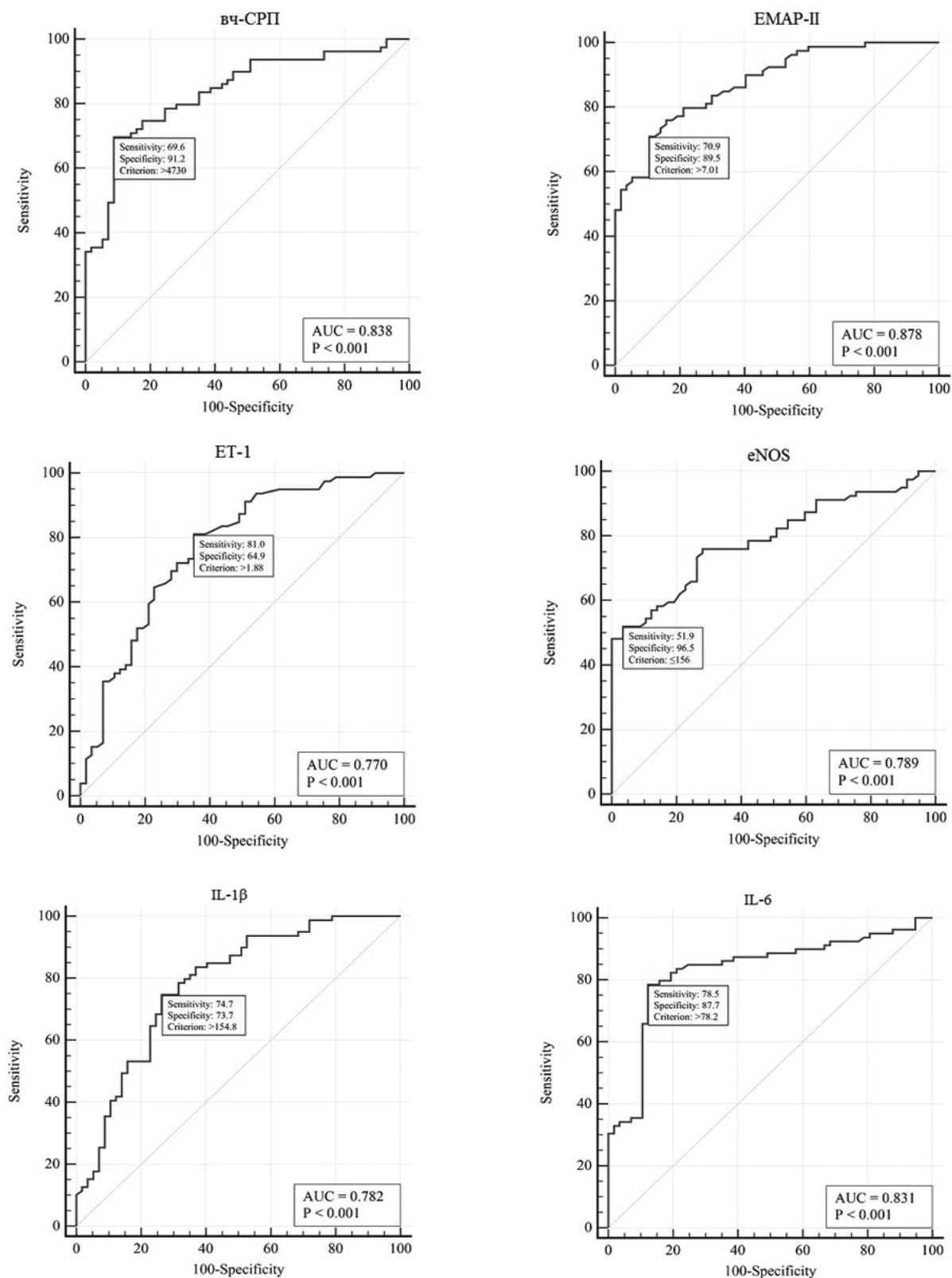


Рис. 2. ROC-криві операційних характеристик моделей прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії за вмістом у крові маркерів ендотеліальної дисфункції. Sensitivity – чутливість (%), Specificity – специфічність отриманої моделі (%); Criterion – розрахований критерій Y моделі (Од); AUC – Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою,); P – критерій статистичної значущості; вч-СРП – високочутливий C-реактивний протеїн; EMAP-II – ендотеліальний моноцит-активуєчий поліпептид-II; ET-1 – едотелін-1; eNOS – ендотеліальна NO-синтаза; IL-1β – інтерлейкін 1β; IL-6 – інтерлейкін 6.

Таблиця 2. Аналіз 3-факторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ)	Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% ВІ)
Стадія ДР	НПДР	Референтний			0,92 (0,86 – 0,96)
	ППДР	-1,56 $\pm$ 0,99	0,119	–	
	ПДР	-6,02 $\pm$ 1,63	<0,001	0,002 (0,001 – 0,059)	
EMAP-II, на кожний 1 нг/мл		1,41 $\pm$ 0,33	<0,001	4,10 (2,13 – 7,89)	
eNOS, на кожні 10 пг/мл		-1,82 $\pm$ 0,62	0,003	0,16 (0,05 – 0,55)	

Примітки: $b \pm m$ – коефіцієнт моделі та його стандартна похибка; ВШ – відношення шансів; p – рівень значущості відмінності ВШ від 1; ВІ – вірогідний інтервал; AUC – площа під кривою операційних характеристик; ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія; ППДР – препроліферативна діабетична ретинопатія; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; EMAP-II – ендотеліальний моноцит-активуючий поліпептид-II; eNOS – ендотеліальна NO-синтаза.

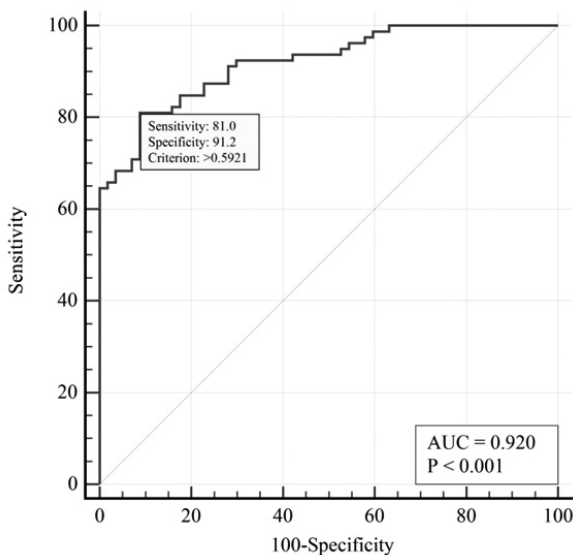


Рис. 3. ROC-крива 3-факторної моделі прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії. Sensitivity – чутливість (%), Specificity – специфічність отриманої моделі (%); Criterion – розрахований критерій Y моделі (Од); AUC – Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою,); P – критерій статистичної значущості.

ну узгодженість моделі. При виборі межового значення моделі за Youden Index (Criterion>0,5921) чутливість моделі становила 81,0% (95% ВІ 70,6%–89,0%), специфічність – 91,2% (95% ВІ 80,7%–97,1%), прогностична значущість позитивної величини – 92,8% (95% ВІ 84,6%–96,7%), прогностична значущість негативної величини – 77,6% (95% ВІ 68,6%–84,6%).

При стратифікації за методами лікування було з'ясовано, що модель достатньо добре прогнозувала ризик швидкого прогресування ДР для всіх методів лікування (рис. 4).

Площа під ROC-кривими 3-факторних моделей прогнозування ризику швидкого прогресування ДР AUC складала від 0,85 до 1,0, що свідчило про відмінну узгодженість отриманих моделей. Цей результат на доказовому рівні відображав значення визначених предикторів (вміст у крові EMAP-II та eNOS) як біомаркерів високого ризику прогресування ДР через два роки лікування, тобто фактично – предикторів його несприятливого результату.

Обговорення

Тісний зв'язок показників ендотеліальної дисфункції з прогресуванням ДР та результатами її лікування протягом двох років спостереження показали принципову можливість їх використання у якості біомаркерів. Так, нами встановлено прогресивне збільшення вмісту у крові вч-СРП у пацієнтів з ДР, що узгоджувалося з даними великого мета-аналізу [28]. Також було встановлено, що вч-СРП здатний прогнозувати мікросудинні ускладнення у пацієнтів з ЦД 2-го типу та має прямі зв'язки з прозапальними і ангіогенними факторами [29, 30].

Наші дані щодо зростання вмісту ET-1 при ЦД 2-го типу та його зв'язок із судинними ускладненнями також знайшли своє підтвердження [31, 32]. Як і у наших дослідженнях, було показано, що вміст в плазмі крові ET-1 є одним з прогностичних маркерів ПДР [33]. Тісно пов'язане з ендотеліальною дисфункцією запалення низького ступеня, що притаманне ДР, маркерами якого є чисельні прозапальні цитокіни, перед усім IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α та інші [34]. Накопичення IL-1 β призводить до пошкодження перицитів та ендотелію капілярів, що спричиняє дегенерацію капілярів сітківки [35]. У клінічних дослідженнях пацієнтів з ЦД 2-го типу і ДР було показано, що рівні IL-1 β , IL-6, IL-8 та інших у воднистій волозі ока були прямо пов'язані з патогенезом, тяжкістю та прогнозом ДР [36]. Ці дані

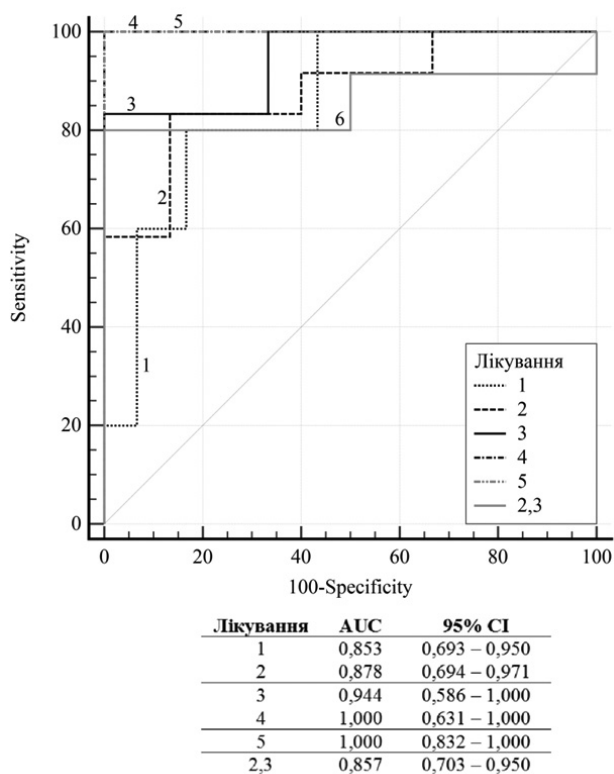


Рис. 4. ROC-криві 3-факторної моделі прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії за різними методами лікування. Sensitivity – чутливість (%), Specificity – специфічність отриманої моделі (%); Criterion – розрахований критерій Y моделі (Од); AUC – Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою); 95% CI – 95%-ний вірогідний інтервал; P – критерій статистичної значущості; методи лікування: 1 – консервативне; 2 – лазерне; 3 – анти-VEGF терапія; 4 – хірургічне; 5 – комбіноване (анти-VEGF терапія + лазерне + хірургічне); 2, 3 – комбінація анти-VEGF терапії і лазерного лікування.

добре узгоджувалися з результатами, що були отримані нами. Показано, що прогностичну цінність для виникнення ЦД має підвищений рівень циркулюючих IL-1 β та IL-6 [37]. Для ЦД 2-го типу загальний коефіцієнт ризику становив 1,28 (95% ВІ 1,17–1,40; $p < 0,001$). Крім того, збільшення IL-6 мало зв'язок з діабетичними ускладненнями. У наших дослідженнях встановлено збільшення ризику швидкого прогресування ДР у чотири рази при збільшенні вмісту у крові IL-1 β і у вісім разів при збільшенні IL-6 (див. табл. 1), що підтверджувало їхнє важливе патогенетичне значення.

Результати нашого дослідження серед усіх маркерів ендотеліальної дисфункції наводять фокус на ЕМАР-II та eNOS. Було показано, що між ЕМАР-II та показниками вуглеводного і ліпідного обміну при ЦД існує прямий зв'язок [22], а рівні ЕМАР-II у сироватці крові відбивають наявність мікросудинних ускладнень [38]. Виокремлення нами цього показника завдяки математичному моделюванню свідчило на користь незалежного впливу ЕМАР-II на прогресію ДР та доводило

його здатність розглядатись як незалежний біомаркер прогресії ДР.

Отримані результати підтвердили важливість виснаження eNOS, яка експресується в ендотеліальних клітинах, забезпечує фізіологічну вазодилатацію, контролює тонус судин і артеріальний тиск, має вазопротекторну та антиатеросклеротичну дію [39]. За умов хронічної гіперглікемії надлишок NO, що утворюється індуцибельною NOS під впливом медіаторів запалення, взаємодіє з активними формами кисню з утворенням високотоксичного пероксинітриду, що викликає апоптоз клітин сітківки [16, 40]. Порушення активності eNOS призводить до зниження біодоступності NO, підвищення оксидативного стресу та дисфункції ендотелію, що розглядається як один із механізмів розвитку мікросудинних уражень при ДР [41].

Рецензійні дослідження також підкреслюють патогенетичну роль eNOS у контексті ДР, хоча й не визначають його як усталений клінічний біомаркер [42]. Наше дослідження надає математичне підтвердження ролі виснаження eNOS та його використання як прогностичного біомаркера довгострокових результатів лікування ДР.

Таким чином, нами було показано, що більшість з вивчених предикторів ендотеліальної дисфункції мали зв'язок з результатами лікування, що на доказовому рівні доводило їх важливу роль у патогенетичних механізмах ДР. Натомість, низька чутливість отриманих моделей обмежувала їх використання у клінічній практиці. З метою оптимізації прогнозу було застосовано багатофакторний аналіз, який виявив два основних біомаркера – вміст у крові ЕМАР-II та eNOS, за якими можна було з високою точністю прогнозувати несприятливий результат всіх застосованих методик лікування. Отже, на підставі проведених нами досліджень, вперше для пацієнтів з української популяції була побудована модель прогнозу ефективності лікування ДР із використанням маркерів ендотеліальної дисфункції.

Заключення

1. У пацієнтів з ЦД 2-го типу та різними стадіями ДР встановлено поступове збільшення вихідних значень всіх маркерів ендотеліальної дисфункції – від непроліферативної до проліферативної стадії в порівнянні з контролем (у 1,9–16,4 рази; $p < 0,001$). Виключення становила eNOS, вміст якої поступово зменшувався (у 1,5–3,7 рази; $p < 0,001$).

2. Виявлено сильний зв'язок всіх показників ендотеліальної дисфункції (за виключенням вмісту у крові NOx) з ризиком швидкого прогресування ДР (AUC=0,77–0,88) протягом двох років. Максимальні значення AUC ($> 0,8$) були відмічені у моделях з ЕМАР-II, вч-СРП і IL-6.

3. У багатофакторну модель прогнозування ризику швидкого прогресування ДР увійшли ЕМАР-II та eNOS, що вказувало на ключове значення цих маркерів для визначення ефективності лікування ДР. Модель мала відмінні показники якості AUC=0,92 (95%

ВІ 0,86–0,96), чутливість моделі становила 81,0%, специфічність – 91,2%. Модель добре прогнозувала ризик швидкого прогресування ДР для всіх методів лікування (AUC складала від 0,85 до 1,0).

4. Вперше для пацієнтів з української популяції побудована модель прогнозу ефективності лікування ДР із використанням маркерів ендотеліальної дисфункції.

Література

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Suppl 1):S181-S206. doi: 10.2337/dc25-S009.
2. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, Banerjee S, Banerjee S, Downey L, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye (Lond)*. 2020 Jun;34(Suppl 1):1-51. doi: 10.1038/s41433-020-0961-6. Erratum in: *Eye (Lond)*. 2020 Oct;34(10):1941-1942. doi: 10.1038/s41433-020-1087-6.
3. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Ve-mulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):P66-P145. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.025.
4. Ministry of Health of Ukraine. Guideline 00493. Diabetic Retinopathy. 2017. Available at: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/5079>. [Ukrainian]
5. Ministry of Health of Ukraine; State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Type 2 diabetes mellitus. Adapted clinical guideline. Order of the Ministry of Health No. 1118 of 21.12.2012. Kyiv: Ministry of Health; 2012. Available at: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118akn.pdf. [Ukrainian]
6. Lim JI, Sun JK, Silva PS, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2025;132(4):P75–P162. doi:10.1016/j.ophtha.2024.12.020.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S252–S265. doi:10.2337/dc25-S012.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetic retinopathy: management and monitoring (NG242). London: NICE; 2024. ISBN: 978-1-4731-6324-9.
9. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222. doi:10.1159/000458539.
10. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608-1622. doi:10.1016/j.ophtha.2018.04.007
11. Derveniz P, Derveniz N, Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factors in combination with vitrectomy for complications of proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 May 31;5(5):CD008214. doi: 10.1002/14651858.CD008214.pub4.
12. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020 Sep;63(9):1671-1693. doi: 10.1007/s00125-020-05181-w.
13. Schiborn C, Schulze MB. Precision prognostics for the development of complications in diabetes. *Diabetologia*. 2022 Nov;65(11):1867-1882. doi: 10.1007/s00125-022-05731-4.
14. Griffin S. Diabetes precision medicine: plenty of potential, pitfalls and perils but not yet ready for prime time. *Diabetologia*. 2022 Nov;65(11):1913-1921. doi: 10.1007/s00125-022-05782-7.
15. Gui F, You Z, Fu S, Wu H, Zhang Y. Endothelial Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 4;11:591. doi: 10.3389/fendo.2020.00591.
16. Hein TW, Omae T, Xu W, Yoshida A, Kuo L. Role of Arginase in Selective Impairment of Endothelium-Dependent Nitric Oxide Synthase-Mediated Dilation of Retinal Arterioles during Early Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 May 11;61(5):36. doi: 10.1167/iovs.61.5.36.
17. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
18. Kostov K. The Causal Relationship between Endothelin-1 and Hypertension: Focusing on Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, Vascular Remodeling, and Blood Pressure Regulation. *Life (Basel)*. 2021 Sep 20;11(9):986. doi: 10.3390/life11090986.
19. Mogilynska LA. [Endothelial monocyte-activating polypeptide-II: properties, functions, and pathogenetic significance]. *Fiziol Zh (1994)*. 2015;61(1):102-111. Ukrainian. <https://doi.org/10.15407/fz61.01.102>.
20. Serdiuk AV, Mogilevskyy SYu, Zyblytzev SV, Denisiuk OYu. Effectiveness of treatment for different stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2024;20(7):491-498. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1447>.
21. Serdiuk AV. Glycated hemoglobin as a prognostic factor for the progression of non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Archives of Ophthalmology of Ukraine*. 2024;2(12):26-30. [Ukrainian] <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.2.2024.377>.
22. Mogilevskii SI, Serdiuk AV, Zyblytzev SV. Prognostic biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus. *J.ophthalmol. (Ukraine)*. 2024;(4):38-45. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202443845>.
23. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*. 2001; 5(1): 62-71. DOI: 10.1006/niox.2000.0319.
24. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-8.
25. Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD et al. Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Kyiv: Vistka. 2018:208 [Ukrainian].
26. Lyakh YuE, Gur'yanov VG. Mathematical modeling when solving classification problems in biomedicine. *Ukrainian Journal of Telemedicine and Medical Telematics* - 2012; 2(10): 69–76. [Ukrainian].
27. Munakata T. Genetic Algorithms and Evolutionary Computing. In: Munakata, T. (eds) *Fundamentals of the New Artificial Intelligence. Texts in Computer Science*. 2008. Springer, London. https://doi.org/10.1007/978-1-84628-839-5_4.
28. Song J, Chen S, Liu X, Duan H, Kong J, Li Z. Relationship between C-Reactive Protein Level and Diabetic Retinopathy:

- A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015 Dec 4;10(12):e0144406. doi: 10.1371/journal.pone.0144406.
29. **Aryan Z, Ghajar A, Faghihi-Kashani S, Afarideh M, Nakhjavani M, Esteghamati A.** Baseline High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: A Population-Based Study. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(4):287-295. doi: 10.1159/000488537.
 30. **Tomić M, Vrabec R, Vidas Pauk S, Bulum T, Ljubić S.** Systemic inflammation and dyslipidemia are associated with retinopathy in type 2 but not in type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020 Oct;80(6):484-490. doi: 10.1080/00365513.2020.1789921.
 31. **Khuu LA, Tayyari F, Sivak JM, Flanagan JG, Singer S, Brent MH, et al.** Aqueous humor endothelin-1 and total retinal blood flow in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 2017 Oct;31(10):1443-1450. doi: 10.1038/eye.2017.74.
 32. **Kang HM, Hasanuzzaman M, Kim SW, Koh HJ, Lee SC.** Elevated aqueous endothelin-1 concentrations in advanced diabetic retinopathy. *PLoS One.* 2022 May 11;17(5):e0268353. doi: 10.1371/journal.pone.0268353.
 33. **Niranjan G, Srinivasan AR, Srikanth K, Pruthi G, Reeta R, Ramesh R, et al.** Evaluation of Circulating Plasma VEGF-A, ET-1 and Magnesium Levels as the Predictive Markers for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Indian J Clin Biochem.* 2019 Jul;34(3):352-356. doi: 10.1007/s12291-018-0753-y.
 34. **Tang L, Xu GT, Zhang JF.** Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Neural Regen Res.* 2023 May;18(5):976-982. doi: 10.4103/1673-5374.355743.
 35. **Huang C, Zhang X, Wu M, Yang C, Ge X, Chen W, et al.** IL-1 β -induced pericyte dysfunction with a secretory phenotype exacerbates retinal microenvironment inflammation via Hes1/STAT3 signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2025 Jan 10;144:113611. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113611.
 36. **Feng S, Yu H, Yu Y, Geng Y, Li D, Yang C, et al.** Levels of Inflammatory Cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in Aqueous Humour of Patients with Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res.* 2018 Apr 4;2018:8546423. doi: 10.1155/2018/8546423.
 37. **Jin Z, Zhang Q, Liu K, Wang S, Yan Y, Zhang B, et al.** The association between interleukin family and diabetes mellitus and its complications: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Apr;210:111615. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111615.
 38. **Adly AAM, Ismail EA, Tawfik LM, Ebeid FSE, Hassan AAS.** Endothelial monocyte activating polypeptide II in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Relation to micro-vascular complications. *Cytokine.* 2015 Dec;76(2):156-162. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.06.006>.
 39. **Förstermann U, Sessa WC.** Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(7):829-37, 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehs304.
 40. **Cantó A, Olivar T, Romero FJ, Miranda M.** Nitrosative Stress in Retinal Pathologies: Review. *Antioxidants (Basel).* 2019 Nov 11;8(11):543. doi: 10.3390/antiox8110543.
 41. **Enani L, Idriss LT, Mirdad DS, Almanjoumi AM.** Nitro-oxidative Mechanism and Therapeutic Potential in Diabetic Retinopathy. *The Open Ophthalmology Journal.* 2025;19:1-10. doi: 10.2174/0118743641391527250714045351.
 42. **Pushparani DS, Varalakshmi J, Roobini K, Hamshapriya P, Livitha A.** Diabetic Retinopathy—A Review. *Curr Diabetes Rev.* 2025;21(7):43-55. doi:10.2174/0115733998296228240521151050.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Сердюк А. В. – anton777serdiyk@gmail.com

Внесок кожного автора в роботу. Могілевський С. Ю. – розробка концепції, проєктування, аналіз та інтерпретація даних; Сердюк А. В. – збір даних і проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних, підготовка та рецензування рукопису; Сердюк В. Н. – збір даних, організація і проведення досліджень; Зяблицев С. В. – розробка концепції, аналіз та інтерпретація даних. Усі автори прочитали та схвалили остаточний варіант рукопису.

Заява про етичні норми. Ця робота проводилася за участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

Відмови від відповідальності: висловлені у поданій статті думки є власними поглядами авторів, а не офіційною позицією установи.

Джерела підтримки: відсутні.

Конфлікт інтересів. Автори свідчать про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їхню думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

Заява про доступність даних. Всі дані, отримані або проаналізовані під час цього дослідження, включені в цю опубліковану статтю.

Список скорочень: ВІ – вірогідний інтервал; вч-СРП – високочутливий С-реактивний протеїн; ВШ – відношення шансів; ДМН – діабетичний макулярний набряк; ДР – діабетична ретинопатія; ET-1 – ендотелін-1; НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія; ОКТ – оптична когерентна томографія; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ППДР – препроліферативна діабетична ретинопатія; ПРЛК – панретинальна лазерна коагуляція; р – рівень значущості відмінностей; ЦД – цукровий діабет; AUC – площа під кривою операційних характеристик; $b \pm t$ – коефіцієнт моделі та його стандартна похибка; ЕМАР-II – ендотеліальний моноцит-активуючий поліпептид-II; eNOS – ендотеліальна NO-синтаза; HbA1c – глікований гемоглобін; IL-1 β – інтерлейкін 1 β ; IL-6 – інтерлейкін 6; NO – оксид азота; NOx – метаболіти оксиду азоту.

Надійшла 03.09.2025