Вопросы клинической офтальмологии

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

Прогнозування рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет II типу

Ю. О. Панченко [1], канд. мед. наук, лікар; **С. Ю. Могілевський**[2], д-р мед. наук, професор;
С. В. Зябліцев [3], д-р мед. наук, професор

[1] Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока»; *Київ (Україна)*

[2] Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; *Київ (Україна)*

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

E-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com

Вступ. *Для лікування діабетичної макулопатії (ДМП) у хворих на цукровий діабет II типу (ЦД II) застосовують закриту субтотальну вітректомію (ЗСВ), яку комбінують з пілінгом внутрішньої пограничної мембрани (ВПМ) сітківки, панретинальною лазерною коагуляцією (ПРЛК) сітківки і факоемульсифікацією катаракти (ФЕК). Проблемою є прогнозування рецидивів на підставі визначення патогенетичних чинників ЦД II, результатів генотипування, анамнестичних та клінічних даних.*

Мета: *розробити модель прогнозування рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет II типу.*

Матеріал та методи. *Обстежено 313 хворих на ЦД II (313 очей) з ДМП. Хворим виконували ЗСВ (n=78); ЗСВ з пілінгом ВПМ (n=85); ЗСВ, пілінг ВПМ та ПРЛК (n=81); додатково до всіх методів – ФЕК (n=69). До операційного втручання досліджували рівень у крові фактор некрозу пухлин-α (TNFα), ендотеліну-1 і тромбоцитарного фактор росту (PDGF-BB), які визначали до лікування імуноферментним методом; аналіз поліморфізмів rs1800818 гена PDGFB і rs1800629 гена TNFα – методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Досліджували частоту рецидивів ДМП після різних видів оперативного втручання через 1, 3, 6 місяців і 1 рік. Математичну модель розробляли з використанням багатофакторного логістичного регресійного аналізу в обчислювальному середовищі GLZ комп'ютерної програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).*

Результати. *Регресійний аналіз показав відсутність зв'язку з розвитком рецидивів ДМП протягом 12 місяців після операції таких факторів як вік, стать, важкість та тривалість ЦД II, рівні глюкоземії і глікованого гемоглобіну, стадія та важкість діабетичної ретинопатії за шкалою ETDRS, центральна товщина сітківки, вміст в крові ендотеліну-1. Значущими предикторами рецидиву були вміст у крові TNFα і PDGF-BB та генотипи поліморфізмів rs1800818 гена PDGFB і rs1800629 гена TNFα. Ймовірність розвитку рецидивів ДМП прямо залежала від поліморфізму rs1800629 гена TNFα, вмісту в крові PDGF-BB і TNFα та зворотно – від поліморфізму rs1800818 гена PDGFB. За відсотком впливу обраних показників вони розподілилися таким чином: rs1800629 гена TNFα – 90,25%; rs1800818 гена PDGFB – 9,57%; PDGF-BB – 0,15%; TNFα – 0,03%. Операційні властивості моделі мали задовільні характеристики: площа під ROC-діаграмою AUC=0,933; -2*log (Likelihood)=197,80; $\chi 2$=110,15 ($p<0,001$) з точністю прогнозування 86,3%.*

Висновки. *Встановлено, що прогностичними факторами рецидивів хірургічного лікування ДМП були поліморфізми rs1800629 гена TNFα і rs1800818 гена PDGFB, а також рівні у крові PDGF-BB і TNFα.*

Ключові слова:
діабетична макулопатія, цукровий діабет II типу, хірургічне лікування, рецидиви, rs1800629, rs1800818, PDGF-BB, TNFα

Актуальність. Для лікування діабетичної макулопатії (ДМП), стійкої до консервативної, лазерної та анти-VEGF терапії, у хворих на цукровий діабет II типу (ЦД II) застосовують різні варіанти закритої субтотальної вітректомії (ЗСВ), яку за потреби комбінують з панретинальною лазерною коагуляцією сітківки (ПРЛК), а також, за показами – з факоемульсифікацією катаракти (ФЕК) [1, 2]. Вітректомія ефективна для лікування ДМП, причому ефект може бути покращений шляхом додаткового пілінгу ВПМ без збільшення частоти інтраопераційних і післяопераційних ускладнень [3]. Є дані, що гострота зору у хворих з нетракційним макулярним набряком з використанням ЗСВ з пілінгом ВПМ і без нього достовірно не відрізнялася [4, 5].

© Панченко Ю.О., Могілевський С.Ю., Зябліцев С.В., 2020

За даними різних авторів, частота рецидивів при різних комбінаціях методів хірургічного лікування ДМП сильно варіює [1, 3, 5, 6]. Не зовсім з'ясованим є й питання про терміни виникнення рецидивів та їх види. За нашими даними, частота рецидивів ДМП протягом року після операції склала 29,7%. У післяопераційному періоді на 1-й місяць спостереження рецидиви ДМП були відмічені у 23,0% прооперованих, на 3-й – у 18,2%, на 6-й – у 10,2% і через рік спостереження – у 24,9%. Розбіжності за кількістю рецидивів при використанні різних методик не мали статистичної значущості. З іншого боку, ефективність хірургічного лікування ДМП знижується при обтяженні ДР: кількість рецидивів при початковій непроліферативній діабетичній ретинопатії (НПДР) – 27,5%, при вираженій НПДР – 22,6%, при проліферативній ДР (ПДР) – 33,7% [7, 8].

Виходячи з такої ситуації, нагальною є потреба у розробці систем прогнозування рецидивів ДМП після хірургічного лікування у хворих на ЦД II. В якості чинників прогнозу мають значення деякі патофізіологічні біомаркери [9, 10]. У наших попередніх дослідженнях було встановлено, що чинниками ризику рецидивів ДМП після хірургічного лікування є маркери ендотеліальної дисфункції – гормон ендотелін-1 (ET1), фактор некрозу пухлин-α (TNFα), а також тромбоцитарний фактор росту (PDGF-BB – Platelet-Derived Growth Factor) [11].

Слід зазначити, що до інших факторів ризику розвитку і прогнозування ДМП після хірургічного лікування відносять деякі клінічні ознаки, у тому числі, тривалість та важкість захворювання (понад 6 років, середньоважкий та важкий перебіг з переходом на інсулінотерапію), ожиріння, розвиток артеріальної гіпертензії та інше [12, 13]. У цьому плані доцільним було розглянути питання щодо прогнозування рецидивів ДМП із залученням до прогностичної системи клінічних факторів – статі, віку, тривалості та тяжкості ЦД II та діабетичної ретинопатії (ДР), а також поліморфізму генів, що мають відношення до розвитку патології зору при ЦД II [13].

Мета дослідження – розробити модель прогнозування рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет II типу.

Матеріал та методи

Дослідження включало 313 пацієнтів на ЦД II (313 очей) з початковою (1 група; n=40), помірною або важкою НПДР (2 група; n=92) та ПДР та ДМП (3 група; n=181). Пацієнтам проведено детальні офтальмологічні дослідження відповідно до протоколу ETDRS.

Рівень важкості ДР і ДМП встановлювали відповідно до Міжнародної клінічної шкали важкості діабетичної ретинопатії і діабетичної макулопатії Американської академії офтальмології (2002 р.) [1].

Усім хворим з приводу ДМП, стійкої до консервативної, лазерної та анти-VEGF терапії, було виконано ЗСВ.

У крові всіх пацієнтів методом імуноферментного аналізу до хірургічного втручання визначали рівень PDGF-BB («Human PDGF-BB Quantikine ELISA Kit»; R&D Systems; USA), TNFα (Bender Medsystems, Австрія) і ET1 (Biomedica Immunoassays, Австрія). Аналіз поліморфізмів rs1800818 гена PDGFB (генна локалізація 22q13.1, який розташований у інтроні п'ять-штрихнетранслюємої області – 5′-UTR Variant) і rs1800629 гена TNFα (SNP у промоторному регіоні -308G/A; генна локалізація 6p21.33) проведена методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. 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 ПЛР 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).

Як контроль було залучено 95 осіб відповідної статі та віку, які не мали патології органа зору та ЦД II.

Усі процедури виконували відповідно до етичних стандартів Гельсінкської декларації (1964 р. з поправками) та з дозволу Комітету з біоетики НМАПО імені П.Л. Шупіка. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

З них 78 пацієнтам (78 очей) виконували трипортову закриту субтотальну вітректомію 25+. 85 пацієнтам (85 очей) у ході виконання закритої субтотальної вітректомії було додатково проведено пілінг ВПМ у макулярній ділянці діаметром 2,5-3,5 мм. 81 пацієнту (81 око) додатково до ЗСВ з пілінгом ВПМ було проведено етап ПРЛК. 69 пацієнтам (69 очей) була виконана ЗСВ з пілінгом ВПМ та етапом ПРЛК і додатково – факоемульсіфікація катаракти (ФЕК).

Усіх хворих обстежували через 1, 3, 6 місяців і 1 рік після операції. Визначали частоту рецидивів ДМП після хірургічного лікування.

Розробку математичних моделей виконували з використанням багатофакторного 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 ЦД II, ступінь компенсації гіперглікемії за рівнями глюкоземії і глікованого гемоглобіну (HbA1c), стадія та важкість ДР за шкалою ETDRS, центральна товщина сітківки (ЦТС0), вміст у крові ET1, TNFα, PDGF-BB, а також генотипи rs1800818 гена PDGFB і rs1800629 гена TNFα (індикаторним значенням дикої гомозиготи було «101»,

гетерозиготи – «102» і мінорної гомозиготи – «103»). При розробці багатофакторних 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:

$$d_k = \frac{\beta_k^2 * 100\%}{\sum_{i=1}^{n} \beta_i^2} \qquad (1)$$

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

Результати та їх обговорення

В якості залежної змінної для розробки математичної моделі прогнозу ймовірності рецидивів ДМП після хірургічного лікування використовували номінальну змінну, що визначала наявність або відсутність рецидиву протягом 12 місяців після хірургічного втручання. У регресійному рівнянні для цієї змінної використовували індикаторні значення: при наявності факту рецидиву ДМП змінній присвоювали значення «1», при відсутності – «0». Результати відбору значущих предикторів для регресійного рівняння прогнозу рецидивів ДМП виявили чотири фактора, які впливали на розвиток рецидивів: вміст у крові TNFα і PDGF-BB та генотипи поліморфізмів rs1800818 гена PDGFB і rs1800629 гена TNFα, що відображено в табл.1

Окремим значенням обраних показників (TNFα і PDGF-BB, а також поліморфізмам їх генів) для ЦД II та його ускладнень присвячено низку досліджень [14-29]. Показано роль TNFα у формуванні інсулінорезистентності, що реалізується завдяки гальмуванню високою концентрацією цитокіну фосфорилювання субстрату інсулінового рецептора (IRS-1) з подальшим блокуванням шляхів PI3K/Akt- і Erk/MAP-кіназ та поглинання глюкози [14, 15, 16]. Крім того, через активацію внутрішньоклітинних білків-посередників (BIRC2, BIRC3 і RIPK1) TNFα активує сигнальні шляхи рецепторів TNF, NFκB, Toll-подібного рецептора, апоптозу, що також має роль в розвитку інсулінорезистентності [17].

За даними мета-аналізу, проведеному у Китаї та Індії, існує асоціація поліморфізму rs1800629 гена TNFα з ЦД II та його ускладненнями, що мало зв'язок з гіперцитокінемією, у тому числі – приростом рівня у крові TNFα [18, 19, 20]. Зв'язок цього поліморфізму з ПДР був встановлений у дослідженні, проведеному у Бразилії [21]. Існує думка про залежність такого впливу від етнічної належності, що диктує необхідність проведення досліджень у кожній популяції окремо [22].

Патогенне значення регуляторного поліпептиду – тромбоцитарного фактору росту (PDGF – Platelet-Derived Growth Factor) при ДМП було показано у на-

Таблиця 1. β-коефіцієнти незалежних змінних та їх статистичні характеристики, які визначені на етапі відбору значущих предикторів для регресійного рівняння прогнозу рецидивів ДМП

Предиктори	β	±SE	95% BI	W	p
Вік	0,034	0,021	-0,007-0,074	2,63	0,105
Стать	0,360	0,391	-0,406-1,127	0,84	0,357
Ступінь ЦД II	0,359	0,402	-0,428-1,146	0,80	0,371
Тривалість хвороби	0,020	0,021	-0,021-0,061	0,89	0,344
Ступінь компенсації за глікемією	0,120	0,245	-0,361-0,601	0,24	0,625
Ступінь компенсації за HbA1c	0,021	0,255	-0,478-0,520	0,07	0,933
Стадія ДР	0,256	0,182	-0,100-0,613	1,98	0,468
Рівень за ETDRS	0,018	0,012	-0,005-0,041	2,37	0,124
ЦТС0	0,001	0,001	-0,002-0,003	0,16	0,687
ET1	0,304	0,238	-0,163-0,771	1,63	0,201
TNFα	0,013	0,002	0,001-0,077	4,93	0,020
PDGF-BB	0,024	0,008	0,009-0,040	9,41	0,002
rs1800818 гена *PDGFB*	-2,159	0,293	-(2,733-1,585)	54,40	<0,001
rs1800629 гена *TNFα*	3,354	0,427	2,517-4,192	61,60	<0,001

Примітки: β – коефіцієнт регресійного рівняння; ±SE – стандартна помилка коефіцієнту; 95% BI – 95% вірогідний інтервал; W – Вальд-статистика; p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези

Таблиця 2. β-коефіцієнти незалежних змінних і вільного показника та їх статистичні характеристики для багатофакторного регресійного рівняння прогнозу рецидивів ДМП після хірургічного лікування

Предиктор	β	±SE	95% BI	W	p
TNFα	-0,122	0,027	-(0,175-0,069)	20,51	<0,001
PDGF-BB	0,139	0,029	0,081-0,196	22,49	<0,001
rs1800629 гена *TNFα*	3,439	0,505	2,449-4,429	46,32	<0,001
rs1800818 гена *PDGFB*	-1,120	0,333	-(1,772-0,468)	11,33	0,001
Вільний показник	-239,703	64,254	-(365,640-113,766)	13,92	<0,001

Примітки: β – коефіцієнт регресійного рівняння; ±SE – стандартна помилка коефіцієнту; 95% BI – 95% вірогідний інтервал; W – Вальд-статистика; p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези

ших попередніх дослідженнях [23]. PDGF-BB продукується активованими макрофагами та неоангіогенним ендотелієм при гіпоксії та ішемії і стимулює проліферацію ендотеліальних клітин та неоангіогенез, підвищує проникність капілярів [24]. Гіперглікемія викликає пострецепторну резистентність до PDGFB шляхом активації протеїнкінази С-дельта (PKC-delta), MAP-кінази та протеїн-тирозинової фосфатази (SHP-1) і, таким чином, – дефосфорилювання PDGFB-рецептора (PDGFRβ), що також викликає апоптоз судинних періцитів [25]. Активація шляху PDGFB/PDGFRβ має вирішальне значення у формуванні гемато-офтальмічного бар'єру шляхом активного рекрутування періцитів в зростаючі судини сітківки, а порушення цього процесу в експерименті формує множинні судинні ознаки ДР [26]. При ДР, особливо при її проліферативному варіанті, визначена значна активація PDGF-BB, а експерименти з мишами, нокаутними за геном PDGFR-β, показали, що вісь PDGF-BB-PDGFRα/PDGFRβ визначає тракційне відшарування сітківки при ПДР [27, 28].

Отже, у літературі є певні передумови, що пояснюють отриманий результат регресійного аналізу. Саме вивчені генетичні та, меншою мірою, залежні від них регуляторні фактори обумовлювали рецидиви хірургічного лікування ДМП після хірургічного втручання.

Ґрунтуючись на отриманих результатах, було побудовано чотирифакторну регресійну модель прогнозу рецидивів ДМП після хірургічного лікування. β-коефіцієнти незалежних змінних і вільного показника та їх статистичні характеристики для багатофакторного регресійного рівняння прогнозу рецидивів ДМП після хірургічного лікування представлені у табл. 2.

За значимістю предикторів для прогнозу ймовірності розвитку рецидивів ДМП (за абсолютними значеннями β-коефіцієнтів) показники розподілилися таким чином: rs1800629 гена TNFα |3,439| > rs1800818 гена PDGFB |-1,120| > PDGF-BB |0,139| > TNFα |0,062|.

Ймовірність розвитку рецидивів ДМП прямо залежала від поліморфізму rs1800629 гена TNFα, вмісту в крові PDGF-BB і TNFα та зворотно – від поліморфізму rs1800818 гена PDGFB. Такі залежності відображали наступні закономірності: як було показано нами раніше [11, 23], з розвитком рецидивів мали асоціацію підвищення рівнів у крові PDGF-BB і TNFα, отже їх значення прямо пов'язані з ймовірністю рецидивів. Для поліморфізму rs1800629 гена TNFα показаний зв'язок з рецидивами для мінорної алелі, яка має індикаторне значення «103», а для поліморфізму rs1800818 гена PDGFB. – з предковою алеллю, яка має індикаторне значення «101». Отже, перший збільшує ймовірність розвитку рецидивів, а другий – зменшує, що і знайшло своє відображення у знаку β-коефіцієнтів.

Визначення відсотку впливу обраних показників на залежну змінну (формула 1) показало таки результати: rs1800629 гена TNFα – 90,25%; rs1800818 гена PDGFB – 9,57%; PDGF-BB – 0,15%; TNFα – 0,03%.

Регресійне рівняння математичної моделі прогнозу ймовірності розвитку рецидивів ДМП має такий вигляд (2):

$$Pp = \frac{1}{1+e^{-(-239{,}703+3{,}439*TNF\alpha-1{,}120*PDGFB+0{,}062*\mathrm{TNF\alpha}+0{,}139*\mathrm{PDGFBB})}}$$

де: Pp – ймовірність рецидивів ДМП; TNFα – індикаторне значення генотипу rs1800629 гена TNFα; PDGFB – індикаторне значення генотипу rs1800818 гена PDGFB; TNFα – вміст в крові TNFα (пг/мл); PDGFBB – вміст в крові PDGF-BB (нг/мл).

Операційні властивості моделі продемонстровано на ROC-діаграмі (рис. 1). Вони мали задовільні характеристики: площа під ROC-діаграмою AUC=0,933; -2*log (Likelihood)=197,80; χ^2=110,15 (p<0,001).

На діаграмі зображено залежність чутливості, специфічності і точності розрахованої регресійної моделі (рис. 2). Діаграма застосована для визначення оптимальної ймовірності для розмежування позитивних и негативних прогнозів. На підставі аналізу значень показника точності в якості межової обрано значення ймовірності $p_{меж.}$=0,360.

У таблиці 3 наведено класифікаційні характеристики багатофакторної регресивної моделі прогнозування розвитку рецидивів ДМП після хірургічного лікування.

Таблиця 3. Класифікаційна характеристика багатофакторної регресивної моделі прогнозування розвитку рецидивів ДМП після хірургічного лікування

Метод виявлення	Кількість позитивних результатів	$p_{меж.}$	Кількість негативні результатів	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %
Фактично	93	0,360	220	86,02	86,36	86,26
Прогноз	80		190			

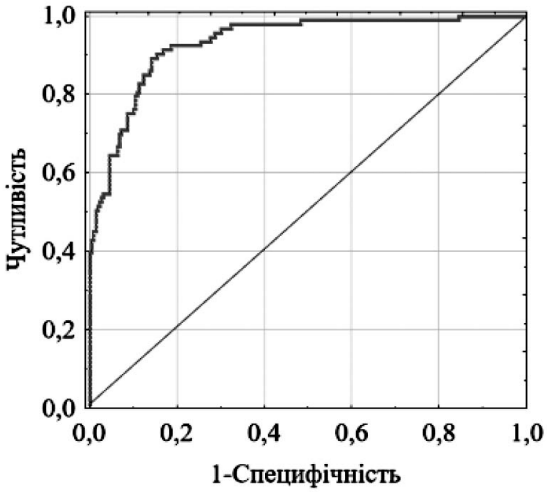

Рис. 1. Діаграма операційних характеристик багатофакторної регресійної моделі прогнозування ймовірності рецидивів ДМП

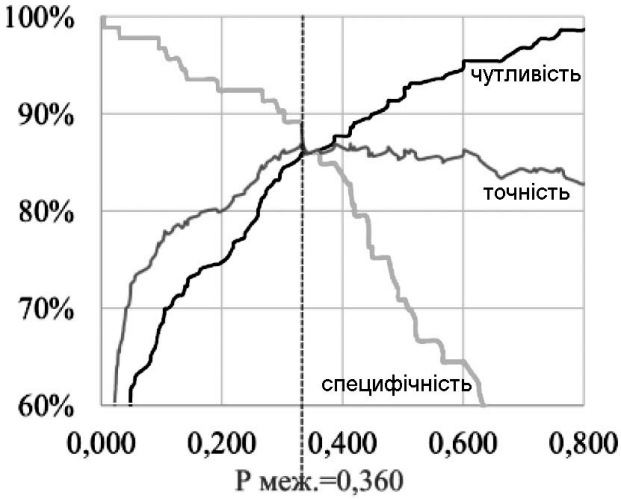

Рис. 2. Залежність чутливості, специфічності і точності від ймовірності прогнозу рецидивів ДМП. На діаграмі зазначені: за вертикальною віссю – частота в %, за горизонтальною – ймовірність. Переривчаста вертикальна лінія відповідає значенню межової ймовірності Рмеж.=0,360. Цифрами вказані значення чутливості специфічності і точності, які співпадають з відсотками збігу прогнозованих і фактичних даних

Прогнозування рецидивів ДМП за формулою 2 має точність прогнозування на рівні 86,3%.

Висновки

1. Значущими предикторами наявності або відсутності рецидиву ДМП після хірургічного лікування протягом 12 місяців були генотипи поліморфізмів rs1800818 гена PDGFB і rs1800629 гена TNFα та вміст у крові PDGF-BB і TNFα.

2. Визначення відсотка впливу обраних показників на залежну змінну показало таки результати: rs1800629 гена TNFα – 90,25%; rs1800818 гена PDGFB – 9,57%; PDGF-BB – 0,15%; TNFα – 0,03%.

3. В результаті проведених досліджень було створено регресійну математичну модель прогнозу ймовірності розвитку рецидивів ДМП після хірургічного лікування у хворих на ЦД II. Операційні властивості моделі мали задовільні характеристики: площа під ROC-діаграмою AUC=0,933; -2*log (Likelihood)=197,80; χ^2=110,15 ($p<0,001$) з точністю прогнозування 86,3%.

Література

1. **Balashevich LI & Izmailov AS.** [Diabetic ophthalmopathy]. SPb.: Man, 2012:396. [in Russian]
2. **Xiao K, Dong YC, Xiao XG, Liang SZ, Wang J, Qian C, Wan GM.** Effect of pars plana vitrectomy with or without cataract surgery in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Ther. 2019 Oct;10(5):1859-1868.
3. **Hu XY, Liu H, Wang LN, Ding YZ, Luan J.** Efficacy and safety of vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema: a Meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2018 Nov 18;11(11):1848-55.
4. **Jackson TL, 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 May;37(5):886-95.
5. **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 Dec;38(6):2709-14.
6. **Norihito Doi, Taiji Sakamoto.** Comparative study of vitrectomy versus intravitreous triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250:71-8.
7. **Panchenko Yu.** Effectiveness off different methods of surgical treatment of diabetic maculopathy in patients with type 2 diabetes. American Science Journal. 2019;28(2):27-34.
8. **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;7(47 part 2):50-6.

9. **Eshaq RS, Aldalati AMZ, Alexander JS, Harris NR.** Diabetic retinopathy: Breaking the barrier. Pathophysiology. 2017;24(4):229-41.
10. **Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS.** Biomarkers in Diabetic Retinopathy. Rev Diabet Stud. 2015 Spring-Summer;12(1-2):159-95.
11. **Mogilevskyy S.Iu., Panchenko Iu.O., Ziablytsev S.V.** New risk factors for post-surgical recurrent diabetic maculopathy in type 2 diabetus mellitus. Journal of Ophthalmology (Ukraine). 2019;5(490):9-17.
12. **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 May;9(3):209-17.
13. **Diep TM, Tsui I.** Risk factors associated with diabetic macular edema. Diabetes Res Clin Practice. 2013 Jun;100(3):298-305.
14. **Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M.** Adiponectin, TNF-α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Cytokine. 2016 Oct;86:100-109.
15. IRS1 – Insulin receptor substrate 1 – Homo sapiens (Human) – IRS1 gene & protein". www.uniprot.org. Retrieved 2016-04-21.
16. **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;138(11):1329-1334.
17. **Jamil K, Jayaraman A, Ahmad J, Joshi S, Yerra SK.** TNF-alpha -308G/A and -238G/A polymorphisms and its protein network associated with type 2 diabetes mellitus // Saudi J Biol Sci. 2017 Sep;24(6):1195-1203.
18. **Liu ZH, Ding YL, Xiu LC, Pan HY, Liang Y et al.** A meta-analysis of the association between TNF-α -308G>A polymorphism and type 2 diabetes mellitus in Han Chinese population. PLoS One. 2013;8(3):e59421.
19. **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 Jul 1;565(1):62-7.
20. **Doody NE, Dowejko MM, Akam EC, Cox NJ et al.** The role of TLR4, TNF-α and IL-1β in type 2 diabetes mellitus development within a North Indian population // Ann Hum Genet. 2017 Jul;81(4):141-146.
21. **Sesti LF, Crispim D, Canani LH, Polina ER et al.** 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 Jan 29;56(2):1184-90.
22. **Luna GI, da Silva IC, Sanchez MN.** Association between -308G/A TNFA Polymorphism and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review // J Diabetes Res. 2016;2016:6309484.
23. **Mogilevskyy SIu, Panchenko IuO, Ziablytsev SV.** Predicting the risk of diabetic retinopathy-assosiated macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Ophthalmology (Ukraine). 2019;3(488):3-8.
24. **Mori K, Gehlbach P, Ando A, Dyer G et al.** Retina-specific expression of PDGF-B versus PDGF-A: vascular versus nonvascular proliferative retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:2001-6.
25. **Geraldes P, Hiraoka-Yamamoto J, Matsumoto M et al.** Activation of PKC-delta and SHP-1 by hyperglycemia causes vascular cell apoptosis and diabetic retinopathy. Nature Med. 2009;15:1298-306.
26. **Park DY, Lee J, Kim J, Kim K et al.** Plastic roles of pericytes in the blood-retinal barrier. Nat Commun. 2017 May 17;8:15296.
27. **Praidou A, Klangas I, Papakonstantinou E et al.** Vitreous and serum levels of platelet-derived growth factor and their correlation in patients with proliferative diabetic retinopathy. Curr Eye Res. 2009 Feb;34(2):152-61.
28. **Kitahara H, Kajikawa S, Ishii Y, Yamamoto S et al.** The Novel Pathogenesis of Retinopathy Mediated by Multiple RTK Signals is Uncovered in Newly Developed Mouse Model. EBioMedicine. 2018 May;31:190-201.

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

Поступила 24.12.2020

Прогнозирование рецидивов диабетической макулопатии после хирургического лечения у больных сахарным диабетом II типа

Панченко Ю. А., Могилевский С. Ю., Зяблицев С. В.

Киевская городская клиническая офтальмологическая больница «Центр микрохирургии глаза»; Киев (Украина)
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика; Киев (Украина)
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца; Киев (Украина)

***Введение**. Для лечения диабетической макулопатии (ДМП) у больных сахарным диабетом II типа (СД II) применяют закрытую субтотальную витрэктомию (ЗСВ), которую комбинируют с пилингом внутренней пограничной мембраны (ВПМ) сетчатки, панретинальной лазерной коагуляцией (ПРЛК) сетчатки и факоэмульсификацией катаракты (ФЭК). Проблемой является прогнозирование рецидивов на основании определения патогенетических факторов СД II, результатов генотипирования, анамнестических и клинических данных.* ***Цель:** разработать модель прогнозирования рецидивов диабетической макулопатии после хирургического лечения у больных сахарным диабетом II типа.* ***Материал и методы.** Обследованы 313 больных ЦД II (313 глаз) с ДМП. Больным выполняли ЗСВ (n=78); ЗСВ с пилингом ВПМ (n=85); ЗСВ, пилинг ВПМ и ПРЛК*

(n=81); дополнительно ко всем методам – ФЭК (n=69). До операции изучали уровень в крови фактора некроза опухолей-α (TNFα), эндотелина-1 и тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), которые определяли до лечения иммуноферментным методом; анализ полиморфизмов rs1800818 гена PDGFB и rs1800629 гена TNFα – методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Изучали частоту рецидивов ДМП после разных видов хирургического вмешательства через 1, 3, 6 месяцев и 1 год. Математическую модель разрабатывали с использованием многофакторного логистического регрессионного анализа в вычислительной среде GLZ программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). ***Результаты.*** *Регрессионный анализ показал отсутствие связи с развитием рецидивов ДМП в течение 12 месяцев после операции таких факторов, как возраст, пол, тяжесть и продолжительность СД II, уровень глюкоземии и гликированного гемоглобина, стадия и тяжесть диабетической ретинопатии по шкале ETDRS, центральная толщина сетчатки, содержание в крови эндотелина-1. Значимыми предикторами рецидива были содержание в крови TNFα, PDGF-BB, генотипы полиморфизмов rs1800818 гена PDGFB и rs1800629 гена TNFα. Вероятность развития рецидивов ДМП прямо зависела от полиморфизма rs1800629 гена TNFα, содержания в крови PDGF-BB и TNFα, и обратно – от полиморфизма rs1800818 гена PDGFB . По проценту влияния избранных показателей они распределились следующим образом: rs1800629 гена TNFα – 90,25%; rs1800818 гена PDGFB – 9,57%; PDGF-BB – 0,15%; TNFα – 0,03%. Операционные свойства модели имели удовлетворительные характеристики: площадь под ROC-диаграммой AUC=0,933; -2*log (Likelihood)=197,80; χ2=110,15 (p<0,001) с точностью прогнозирования 86,3%.* ***Выводы.*** *Установлено, что прогностическими факторами рецидивов хирургического лечения ДМП были полиморфизмы rs1800629 гена TNFα и rs1800818 гена PDGFB, а также уровни в крови PDGF-BB и TNFα.*

Ключевые слова: *диабетическая макулопатия, сахарный диабет II типа, хирургическое лечение, рецидивы, rs1800629, rs1800818, PDGF-BB, TNFα*