

Прогностичні біомаркери прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу

С. Ю. Могілевський¹, д-р мед. наук, професор; А. В. Сердюк², доктор філософії, асистент;
С. В. Зяблицев³, 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 дослідження – встановити прогностичні біомаркери прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії (НПДР) при цукровому діабеті 2 типу (ЦД2) на підставі вивчення клінічних, офтальмологічних та лабораторних (вуглеводний та ліпідний обмін, коагуляційний гемостаз) показників.

Матеріал та методи. Обстежено 358 пацієнтів, у яких враховували показники найгіршого за станом діабетичної ретинопатії (ДР) ока. Випадки було розподілено на групи: 1-а – з НПДР (189 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 96 очей) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 73 ока). За даними оптичної когерентної томографії визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) та центральний об'єм сітківки (ЦОС, мм³); у сироватці крові визначали глюкозу натще, глікований гемоглобін (HbA1c), холестерин, ліпопротеїди високої (ЛПВЩ), низької (ЛПНЩ) та дуже низької (ЛПДНЩ) щільності, тригліцериди, фібриноген колориметричним методом, а також показники коагуляційного гемостазу. Аналіз результатів дослідження проводився в пакеті EZR v.1.54 (Австрія).

Результати. Зв'язок показників з ризиком прогресії НПДР було підтверджено у однофакторному логістичному регресійному аналізі: AUC була найбільшою для HbA1c (0,84), ЦТС і ЦОС (0,79). Для решти показників AUC коливалася від 0,56 до 0,67. Зв'язку з прогресією НПДР не мали стать, вік, стаж ЦД2 та вміст у крові ЛПВЩ. За результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу було встановлено 6 біомаркерів, що мали прямий зв'язок з ризиком прогресії НПДР: вік, вміст у крові HbA1c, ЛПНЩ і ЛПДНЩ, а також величини протромбінового індексу та ЦТС (AUC=0,91; p<0,001). Встановлений зв'язок, в основному, був обумовлений трьома факторними ознаками: вмістом у крові HbA1c і ЛПДНЩ, а також величиною ЦТС (AUC=0,90; p<0,001).

Висновок. Незалежний характер впливу на ризик прогресії НПДР було підтверджено для вмісту у крові HbA1c і ЛПДНЩ, а також величини ЦТС. Отримана модель мала відмінну якість прогнозу та може бути рекомендована для підтвердження високого ризику прогресії НПДР у сумнівних клінічних випадках або як критерій доказового медичного прогнозу у експертних системах прецизійної медицини.

Ключові слова:

цукровий діабет 2 типу, діабетична ретинопатія, прогноз, моделювання, прецизійна медицина, біомаркери, HbA1c, ліпопротеїди, коагуляція крові, сітківка

Вступ. У сучасному світі цукровий діабет (ЦД) є глобальною неінфекційною пандемією. Згідно до даних Міжнародної діабетичної федерації, поширеність ЦД становила 9,3% (463 млн. осіб) серед дорослих віком від 20 до 79 років у 2019 році [1]. При цьому ще 374 млн. осіб мали високий ризик розвитку ЦД. До 2030 року глобальна поширеність ЦД становитиме вже 10,2% (578 млн. осіб), а до 2045 – 10,9% (700 млн. осіб) [2].

Одним з частих мікросудинних ускладнень ЦД є діабетична ретинопатія (ДР), яка розвивається у одного з трьох людей, що мають діабет [3]. Частота ДР взаємопов'язана з підвищеним ризиком й інших судинних ускладнень, таких як інсульт, ішемічна хвороба серця та серцева недостатність, нефро- та нейропатія [2, 3]. У всьому світі глобальна поширеність ДР становить 22,27%, ДР, що загрожує зору – 6,17% і клінічно значущого макулярного набряку – 4,07% [4].

Згідно сучасної концепції точного прогнозу, як основної компоненти прецизійної медицини, необхідним є постійна розробка та оновлення прогностичних математичних моделей на підставі поглибленого вивчення епідеміологічних, клінічних та патогенетичних показників [5, 6]. Ризик прогресування ДР при ЦД 2-го типу (ЦД2) залежить від багатьох системних та очних факторів, таких як вік, чоловіча стать, тривалість захворювання, діабетична нейро- та нефропатія, рівень в крові глюкози натще, загального холестерину, тригліцеридів та глікованого гемоглобіну (HbA1c) [7, 8]. Крім цих факторів, ризик ДР пов'язаний з високим артеріальним тиском [9].

Таким чином, задача прогнозування розвитку та прогресії ДР на підставі різних клінічних, офтальмо-

логічних та лабораторних предикторів (біомаркерів) є сучасною та вельми актуальною.

Мета: встановити прогностичні біомаркери прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу на підставі вивчення клінічних, офтальмологічних та лабораторних (вуглеводних та ліпідний обмін, коагуляційний гемостаз) показників.

Матеріал та методи

Було обстежено 358 пацієнтів з ЦД2 та ДР, в яких у дослідженні враховували показники найгіршого за станом ДР ока. Випадки згідно до стадії ДР було розподілено на групи: перша – з непроліферативною ДР (НПДР; 189 очей), друга – з препроліферативною ДР (ППДР; 96 очей) та третя – з ПДР (73 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) років і у 3-й групі – 66 (61,75-71,25) років; різниця за критерієм Крускала-Уолліса не значуща ($p=0,245$). Чоловіків було 185 (51,7%), жінок – 173 (48,3%); по групах різниці у розподілі пацієнтів за статтю виявлено не було ($p=0,685$).

Усі дослідження проведено 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. На проведення дослідження було отримане дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. За дизайном дослідження було когортним, проспективним та рандомізованим. Всі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь.

Всім 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, кератопахіметрія на приладі OculusPentacam AXL; біомікроскопія на щільній лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Oculus; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Oculus; оптична когерентна томографія на приладі Ortopview RTVue RT-100, 100-2; при 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).

У сироватці крові проводили визначення вмісту глюкози натще (ммоль/л), HbA1c (%), загального холестерину (ммоль/л), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ; ммоль/л), низької (ЛПНЩ; ммоль/л) та дуже низької (ЛПДНЩ; ммоль/л) щільності, тригліцеридів (ммоль/л), фібриногену (мг/дл) колориметричним методом за допомогою реактивів "Roshe Diagnostics" (США) та біохімічного аналізатора Cobas c311 (Німеччина). Показники коагуляційного гемостазу: активований час рекальцифікації (АЧР; сек), протромбіновий час (сек), протромбіновий індекс (%), протромбін за Квіком (%), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ; ум.од.), активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ; с) і тромбіновий час (с) визначали за допомогою стандартизованих лабораторних методик [10, 11].

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) [12]. Закон розподілу змінних відрізнявся від нормального, тому для представлення даних наведено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (Q1 – QIII). При статистичному аналізі порівняння проведені за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна, критичний рівень значущості прийнятий рівним 0,05. Для аналізу факторних ознак, пов'язаних з ризиком прогресії ДР, використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії [13]. 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 факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% вірогідні інтервали (ВІ).

Результати

Статистичний аналіз отриманих даних показав, що за віком та тривалістю ЦД2 групи пацієнтів фактично не відрізнялися ($p>0,2$) (табл. 1).

Значення показників САТ і ДАТ мали невелику, але значущу динаміку збільшення по групах ($p<0,02$). При цьому рівень САТ не відрізнявся у пацієнтів, що мали ППДР і ПДР ($p>0,05$), але був вищим у таких, ніж у пацієнтів з НПДР ($p<0,05$).

Вміст у крові глюкози натще у порівнянні з нормою був суттєво вищим у всіх пацієнтів, особливо у тих, що мали ПДР (табл. 1). За вмістом HbA1c групи пацієнтів суттєво відрізнялися з чіткою тенденцією до їх поступового збільшення ($p<0,05$ при порівнянні груп між собою).

За показниками ліпідного обміну встановлено статистичну відмінність при порівнянні 1-ї групи з 2-ю і 3-ю ($p<0,05$), причому останні між собою не відрізнялися ($p>0,05$) (табл. 1). Вміст холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та тригліцеридів у 2-й і 3-й групах перевищував такий у 1-й групі в 1,05-1,19 раза ($p<0,01$).

Таблиця 1. Досліджені показники у групах пацієнтів з діабетичною ретинопатією (Ме; QI – QIII)

| Показник | Група пацієнтів | | | р |
|--------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------|
| | 1-а (НПДР) | 2-а (ППДР) | 3-я (ПДР) | |
| Вік, роки | 65 (59–72) | 64,5 (59–71) | 66 (61,75–71,25) | 0,245 |
| Стаж ЦД2, роки | 14 (9–18) | 14 (10,5–18) | 15 (12–19) | 0,365 |
| САТ, мм рт. ст. | 145 (135–160) ^{2,3} | 150 (140–167,5) ¹ | 150 (140–165) ¹ | 0,004 |
| ДАТ, мм рт. ст. | 90 (80–100) | 90 (82,5–100) | 90 (85–100) | 0,018 |
| Глюкоза, ммоль/л | 10,25 (7,795–14,1) ³ | 10,7 (8,863–14,935) | 13,5 (8,915–18,1) ¹ | 0,004 |
| HbA1c, % | 7,9 (7,3–8,8) ^{2,3} | 9,5 (8,4–10,9) ^{1,3} | 11,2 (10,1–11,5) ^{1,2} | <0,001 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,71 (5,18–6,18) ^{2,3} | 6,055 (5,46–6,72) ¹ | 6,27 (5,49–7,15) ¹ | <0,001 |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 0,54 (0,45–0,61) ³ | 0,565 (0,47–0,665) | 0,61 (0,505–0,71) ¹ | 0,006 |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 4,95 (4,758–5,280) ^{2,3} | 5,22 (4,9–5,755) ¹ | 5,31 (4,882–5,835) ¹ | <0,001 |
| ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,95 (0,84–1,13) ^{2,3} | 1,11 (0,91–1,24) ¹ | 1,13 (0,92–1,312) ¹ | <0,001 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 3,29 (3,16–3,545) ^{2,3} | 3,54 (3,24–3,74) ¹ | 3,55 (3,218–3,832) ¹ | <0,001 |
| АЧР, с | 65 (61–71) ³ | 67 (63–73,5) ³ | 71 (62,75–78) ^{1,2} | <0,001 |
| Протромбіновий час, сек | 12,5 (11,7–13,2) ³ | 12,6 (11,85–14,1) | 13,2 (12,2–14,325) ¹ | <0,001 |
| Протромбіновий індекс, % | 91 (85–97,25) ^{2,3} | 97,5 (89–107) ¹ | 99 (88–115,25) ¹ | <0,001 |
| Протромбін за Квіком, % | 94 (81–109,5) ^{2,3} | 105 (84–132) ¹ | 117 (90,5–135) ¹ | <0,001 |
| МНВ, ум, од. | 1,75 (1,49–1,99) | 1,84 (1,572–2,545) | 1,81 (1,368–2,347) | 0,082 |
| АЧТЧ, с | 29 (27–33) | 30,5 (27,5–33) | 29 (27,75–32) | 0,491 |
| Фібриноген, мг/дл | 411 (388,75–432) ^{2,3} | 425,5 (394,5–463) ¹ | 435 (401–471,5) ¹ | <0,001 |
| Тромбіновий час, с | 21 (17–26) ^{2,3} | 24 (18–31) ¹ | 27 (19–35) ¹ | <0,001 |
| ЦТС, мкм | 239 (209–254) ^{2,3} | 309 (252–457,5) ¹ | 447 (250–589) ¹ | <0,001 |
| ЦОС, мм ³ | 0,188 (0,165–0,2) ^{2,3} | 0,242 (0,198–0,374) ¹ | 0,349 (0,2–0,458) ¹ | <0,001 |

Примітка: порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна: ¹ – відмінність від 1-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$; ² – відмінність від 2-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$; ³ – відмінність від 3-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$; ЦД2 – цукровий діабет 2 типу; САТ, ДАТ – систолічний та діастолічний артеріальний тиск; HbA1c – глікований гемоглобін; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності; АЧР – активований час рекальцифікації; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; АЧТЧ – активований частковий тромбіновий час; ЦТС – центральна товщина сітківки; ЦОС – центральний об'єм сітківки.

Показники коагулограми також мали тенденцію до збільшення по групах (табл. 1). Так, АЧР і протромбіновий час були вищими у 3-ї групі у порівнянні з 1-ю та 2-ю ($p < 0,05$), також похідні останнього, що характеризують зовнішній шлях активації плазмового гемостазу [11] – протромбіновий індекс, протромбін за Квіком та МНВ мали тенденцію до поступового збільшення за групами. Натомість, показник внутрішнього шляху – АЧТЧ суттєво не змінювався ($p = 0,491$). Вміст фібриногену не відрізнявся між 2-ю та 3-ю групами, але у цих групах був більшим, ніж у 1-й ($p < 0,001$). Також тромбіновий час, який характеризує трансформацію фібриногену у фібрин та його стабілізацію, мав чітку тенденцію до збільшення ($p < 0,001$) (табл. 1). Отже, показники коагулограми при прогресуванні ДР показували незначну, але статистично достеменну тенденцію до збільшення, що могло вказувати на певний дефіцит факторів згортання крові.

Показники ОКТ – ЦТС та ЦОС, показували достеменне майже дворазове збільшення при прогресуванні ДР від НПДР до ПДР ($p < 0,001$) (табл. 1).

Отже аналіз отриманих даних дозволив встановити наявність статистичної відмінності по більшості показників між 1-ю групою з одного боку і 2-ю та 3-ю групами з іншого, тобто при порівнянні НПДР з ППДР і ПДР. Це дозволило окремо проаналізувати зв'язок вивчених показників з прогресуванням НПДР до наступних стадій. Для такого аналізу було використано метод побудови моделей логістичної регресії [13]. Результуюча ознака $Y=1$ визначалася у випадках ППДР або ПДР (169 пацієнтів), $Y=0$ – у випадку НПДР (189 пацієнтів). В таблиці 2 наведено результати однофакторного аналізу.

Як і очікувалося, вік та стаж діабету зв'язку з прогресією НПДР не мали ($p = 0,512$ і $p = 0,339$ відповідно). Стать також не була пов'язана з прогресією НПДР

Таблиця 2. Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозу прогресії непроліферативної 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, АUC (95% ВІ) |
|--------------------------|------|------------------------------|---|--|--|
| Стать | Жін. | Референтний | | | – |
| | Чол. | 0,07±0,21 | 0,724 | – | |
| Вік, років | | 0,015±0,012 | 0,512 | – | – |
| Стаж ЦД2, років | | 0,015±0,016 | 0,339 | – | – |
| САТ, мм рт, ст, | | 0,019±0,006 | 0,002 | 1,02 (1,01 – 1,03) | 0,60 (0,55–0,65) |
| ДАТ, мм рт, ст, | | 0,025±0,010 | 0,011 | 1,03 (1,01 – 1,05) | 0,58 (0,53–0,64) |
| Глюкоза, ммоль/л | | 0,074±0,024 | 0,002 | 1,08 (1,03 – 1,13) | 0,59 (0,53–0,64) |
| HbA1c, % | | 0,96±0,10 | <0,001 | 2,61 (2,15 – 3,16) | 0,84 (0,80–0,88) |
| Холестерин, ммоль/л | | 0,7±0,14 | <0,001 | 2,02 (1,53 – 2,6) | 0,66 (0,60–0,70) |
| ЛПВЩ, ммоль/л | | 0,29±0,34 | 0,403 | – | – |
| ЛПНЩ, ммоль/л | | 0,80±0,20 | <0,001 | 2,23 (1,52 – 2,28) | 0,67 (0,62–0,72) |
| ЛПДНЩ, ммоль/л | | 2,72±0,52 | <0,001 | 15,16 (5,49 – 41,9) | 0,67 (0,61–0,71) |
| Тригліцериди, ммоль/л | | 0,56±0,21 | 0,008 | 1,75 (1,16 – 2,63) | 0,66 (0,60–0,71) |
| АЧР, сек | | 0,062±0,015 | <0,001 | 1,06 (1,03 – 1,10) | 0,63 (0,57–0,68) |
| Протромбіновий час, сек | | 0,47±0,11 | <0,001 | 1,61 (1,29 – 1,99) | 0,62 (0,57–0,67) |
| Протромбіновий індекс, % | | 0,065±0,011 | <0,001 | 1,07 (1,04 – 1,09) | 0,66 (0,61–0,71) |
| Протромбін за Квіком, % | | 0,028±0,005 | <0,001 | 1,03 (1,02 – 1,04) | 0,65 (0,60–0,70) |
| МНВ, ум, од, | | 0,55±0,19 | 0,004 | 1,73 (1,19 – 2,53) | 0,56 (0,50–0,61) |
| АЧТЧ, сек | | 0,012±0,033 | 0,709 | – | – |
| Фібриноген, мг/дл | | 0,008±0,002 | <0,001 | 1,01 (1,00 – 1,01) | 0,64 (0,59–0,69) |
| Тромбіновий час, сек | | 0,094±0,018 | <0,001 | 1,10 (1,09 – 1,14) | 0,65 (0,60–0,70) |
| ЦТС, мкм | | 0,011±0,001 | <0,001 | 1,012 (1,008–1,015) | 0,79 (0,75–0,83) |
| ЦОС, мм ³ | | 1,20±0,16 | <0,001 | 3,33 (2,43 – 4,55) | 0,79 (0,74–0,83) |

Примітка: ВШ – відношення шансів; ВІ – вірогідний інтервал; АUC – Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою); ЦД2 – цукровий діабет 2 типу; САТ, ДАТ – систолічний та діастолічний артеріальний тиск; HbA1c – глікований гемоглобін; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності; АЧР – активований час рекальцифікації; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; АЧТЧ – активований частковий тромбіновий час; ЦТС – центральна товщина сітківки; ЦОС – центральний об'єм сітківки.

($p=0,724$). Не виявлений зв'язок і для таких показників, як ЛПВЩ і АЧТЧ ($p=0,403$ і $p=0,709$ відповідно).

Більшість інших показників мали позитивний зв'язок з прогресуванням НПДР, але їх внесок був не однаковим (табл. 2). Площа під кривою операційних характеристик однофакторних моделей (АUC) була найбільшою для вмісту у крові HbA1c (АUC=0,84), ЦТС і ЦОС (АUC=0,79). Для решти показників значення АUC коливалися від 0,56 (МНВ) до 0,67 (ЛПНЩ і ЛПДНЩ).

Отримані результати підтвердили принципове значення більшості вивчених показників як можливих прогностичних предикторів (біомаркерів) прогресії НПДР. Разом з тим, необхідним було визначення най-

більш значущих факторів, що обумовлювали прогресію НПДР з урахуванням взаємовпливу всіх предикторів. Для виділення набору факторних ознак, що пов'язані із ризиком прогресії НПДР, та виявлення впливу кожної незалежної ознаки з урахуванням впливу інших факторів ризику було використано метод побудови багатфакторних моделей логістичної регресії [13]. Відбір незалежних факторів ризику було проведено за методом покрокового включення/виключення (критерій включення – $p<0,05$, виключення – $p>0,1$).

Було виділено 6 основних факторів: вік, вміст у крові HbA1c, ЛПНЩ і ЛПДНЩ, а також величини протромбінового індексу та ЦТС. Модель побудована на указаних ознаках адекватна ($\chi^2=225,3$ при 6 ступе-

Таблиця 3. Аналіз шестифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії

| Незалежна факторна ознака | Коефіцієнт моделі, $b \pm m$ | Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p | Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ) |
|---------------------------|------------------------------|---|--|
| Вік, роки | 0,041 \pm 0,019 | 0,031 | 1,04 (1,00 – 1,08) |
| НbA1c, % | 0,90 \pm 0,12 | <0,001 | 2,46 (1,94 – 3,11) |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 0,55 \pm 0,26 | 0,033 | 1,73 (1,04 – 2,85) |
| ЛПДНЩ, ммоль/л | 2,04 \pm 0,74 | 0,006 | 7,72 (1,80 – 33,2) |
| Протромбіновий індекс, % | 0,043 \pm 0,018 | 0,016 | 1,04 (1,01 – 1,08) |
| ЦТС, мм | 0,010 \pm 0,002 | <0,001 | 1,010 (1,00–1,014) |

Примітка: ВШ — відношення шансів; НbA1c – глікований гемоглобін; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності; ЦТС – центральна товщина сітківки.

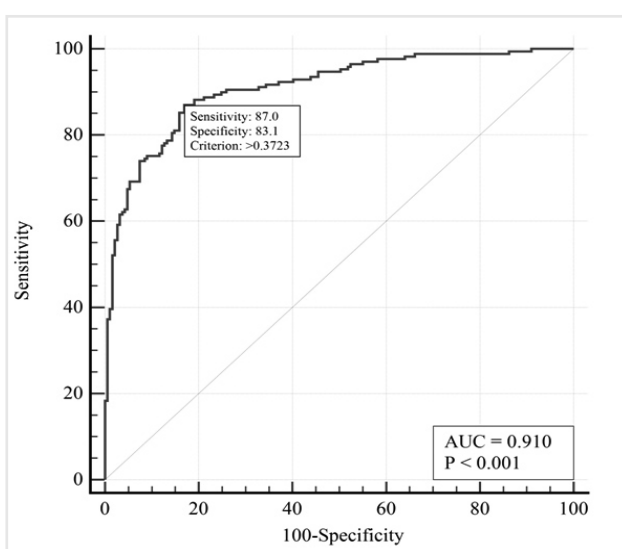


Рис. 1. ROC-крива шестифакторної моделі прогнозування ризику прогресії НПДР. Sensitivity – чутливість отриманої моделі; Specificity – специфічність отриманої моделі; Criterion – розрахований критерій Y моделі; AUC – Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою); p – критерій статистичної значущості.

нях свободи; $p < 0,001$). В таблиці 3 наведено результати багатфакторного аналізу.

Всі факторні ознаки мали прямий зв'язок з ризиком прогресії НПДР. На рисунку 1 наведено криву операційних характеристик отриманої моделі.

Площа під ROC-кривою шестифакторної моделі прогнозування ризику прогресії НПДР $AUC = 0,91$ (95% ВІ 0,88–0,94), що свідчить про сильний зв'язок з встановленими предикторами. При виборі межового значення моделі за Youden Index (Criterion $> 0,3723$) чутливість шестифакторної моделі прогнозування ризику прогресії НПДР становила 87,0% (95% ВІ 81,0%–91,7%), специфічність – 83,1% (95% ВІ 76,9%–88,1%). Отже модель, що була отримана, мала дуже добру якість прогнозу, що дозволяло рекомендувати її для підтвердження високого ризику прогресії НПДР у сумнівних клінічних випадках або як критерій доказового

медичного прогнозу у відповідних експертних системах.

Необхідно зазначити, що встановлений зв'язок в основному був обумовлений трьома факторними ознаками: вмістом у крові НbA1c і ЛПДНЩ, а також величиною ЦТС. Площа під ROC-кривою для моделі, побудованої на цих ознаках $AUC = 0,90$ (95% ВІ 0,87–0,93), що фактично не поступається за якістю прогнозу шестифакторній моделі. На рисунку 2 (див. 2 стор обкладинки) наведено поле розсіювання для пацієнтів з різними стадіями ДР в цих трьох координатах.

Можна відзначити, що пацієнти з НПДР переважно мали низькі значення НbA1c та ЦТС. Пацієнти з ПДР мали, в основному, високі значення НbA1c та ЦТС. Пацієнти з ППДР займали проміжне значення у цьому тривимірному просторі.

Таким чином, проведене дослідження дозволило встановити зв'язок таких біомаркерів, як артеріальний тиск, показники вуглеводного та ліпідного обміну та загортальної системи крові з ризиком прогресії НПДР. У багатфакторній моделі незалежний характер впливу було підтверджено для віку, вмісту у крові НbA1c, ЛПНЩ і ЛПДНЩ, а також величини протромбінового індексу та ЦТС. При цьому найбільше значення мали три показники: вміст у крові НbA1c і ЛПДНЩ, а також величина ЦТС.

Обговорення

На сучасному етапі концепція прецизійної медицини суттєво доповнилася можливістю визначати біологічні варіації людини за допомогою оцінки генетичного та метаболічного стану, оцінки даних об'єктивного дослідження, складання прогностичних математичних моделей з урахуванням детальної інформації про спосіб життя та вплив навколишнього середовища [14].

Більшість моделей прогнозу ДР включають такі демографічні характеристики, як вік, стать, етнічну приналежність, тютюнопаління, історію хвороби, НbA1c і тривалість ЦД [5, 14]. Збільшення віку пацієнтів і тривалості ЦД, а також супутня артеріальна гіпертензія є незалежними предикторами мікросудинних усклад-

вень при ЦД2 [15]. За результатами проведеного нами однофакторного регресійного аналізу, пацієнти з ЦД2 на різних стадіях ДР не мали суттєвих відмінностей за віком, статтю та тривалістю діабету. Такий результат був цілком очікуваним, враховуючи відсутність різниці цих показників у пацієнтів різних груп ($p > 0,1$). З іншого боку, вік, як один з предикторів, увійшов у 6-ти факторну модель логістичної регресії прогнозування ризику НПДР, а отже хоч і слабкий, але позитивний його зв'язок з прогресією НПДР можна вважати ймовірним.

Натомість тривалість ЦД2 в нашій вибірці пацієнтів зв'язку з прогресією НПДР не мала. Як було встановлено, тривалість ЦД2 у пацієнтів, включених до даного дослідження, була досить великою (9-19 років). Ймовірно, що за такий термін у сітківці накопичувалися патологічні зміни, які вже окремо визначали прогресію НПДР. До таких за нашими результатами було віднесено низку лабораторних показників, що були пов'язані з порушенням вуглеводного і ліпідного обміну, а також гемостазу.

ЦД діагностується за наявністю гіперглікемії, яка сприяє розвитку мікросудинних ускладнень в органах і тканинах організму [2]. В свою чергу, гіперглікемія є результатом численних патофізіологічних процесів, які розвиваються протягом багатьох років і залучають майже всі системи. Натомість для точної діагностики ЦД рекомендований не вміст глюкози у крові, а більш стабільний показник – вміст HbA1c [14]. Останній залежатиме від факторів, які впливають на стабільність гемоглобіну та еритроцитів, а також від середніх значень глікемії, яка у пацієнтів з ЦД може суттєво коливатися [16].

Більшість існуючих прогностичних моделей підтвердили позитивний зв'язок підвищення рівню HbA1c з виникненням та прогресуванням ДР, і у тому числі – НПДР [17, 18]. Наші результати із залученням досить численної вибірки пацієнтів з ЦД2 та ДР різних стадій підтвердили цю тенденцію. Більш того, в однофакторному аналізі зв'язку вивчених показників з прогресією НПДР саме для HbA1c площа під кривою операційних характеристик (AUC) була найбільшою.

За результатами аналізу декількох великих і високоякісних рандомізованих клінічних досліджень було встановлено, що тільки в осіб з НПДР інтенсивний глікемічний контроль та зменшення вмісту HbA1c може запобігати її прогресуванню [19]. Якщо тяжкість ДР більша, інтенсивний контроль глікемії не був ефективним. Ці дані підтверджували встановлену нами роль збільшення вмісту у крові HbA1c як одного з основних біомаркерів ризику прогресії НПДР.

Традиційними факторами ризику НПДР крім тривалості діабету та рівню глікованого гемоглобіну вважають гіпертонію та гіперліпідемію [20]. За нашими даними позитивний зв'язок з прогресією НПДР мали як рівень САТ (ВШ=1,02; 95% ВІ 1,01-1,03), так і ДАТ

(ВШ=1,03; 95% ВІ 1,01-1,05), що збігалось з даними інших авторів [8, 9].

Поганий контроль вмісту ліпідів в крові є фактором ризику виникнення та прогресування ДР до пізніх стадій: збільшені рівні всіх типів ліпідів були пов'язані з ризиком прогресування ПДР (для загального холестерину ВШ=7,2; $P=0,012$; для тригліцеридів ВШ=3,2; $P=0,048$) [21]. Також і за іншими даними у пацієнтів з ЦД2 рівень в крові тригліцеридів і ЛПНЩ, систолічний артеріальний тиск та наявність макулярного набряку були значно пов'язані з прогресуванням ДР ($P < 0,05$) [22]. У цьому плані слушно є думка про те, що з ризиком полінейропатії при ЦД пов'язаний певний кластер взаємозалежних факторів, включаючи ожиріння, гіпертонію, зниження вмісту у крові ЛПВЩ, запалення та резистентність до інсуліну, що впливає на метаболізм жирних кислот та лежить в основі виникнення та прогресування ретинопатії, діабетичної хвороби нирок та нейропатії [23]. В нашому дослідженні показано, що ризик прогресії НПДР зростає зі збільшенням вмісту у крові всіх вивчених показників ліпідного обміну, крім ЛПВЩ. При цьому ЛПДНЩ та ЛПНЩ увійшли у шестифакторну модель прогнозу прогресії НПДР. На нашу думку, це було пов'язано з патологічним – прозапальним характером дисліпідемії за умов ЦД2 як у організмі, так і у тканинах сітківки. На рівні організму аномалії ліпопротеїдів при ЦД2 включають гіпертригліцеридемію та зниження рівня холестерину ЛПВЩ у плазмі, що обумовлено інсулінорезистентністю [24]. У тканинах сітківки, взятої посмертно від людей з ЦД2 та ДР, а також у сітківці діабетичних мишей вміст ліпідів був загалом знижений, що могло обумовлювати процеси нейродегенерації [25].

У мета-аналізі, що вивчав внесок сироваткових ліпідів у ризик ДР, було показано, що на відміну від інших показників ліпідного профілю, з ризиком ДР було пов'язане лише підвищення ЛПНЩ [26]. Такий зв'язок може бути обумовлений розвитком окислювального стресу, який викликається окисленням ЛПНЩ у тканинах та може опосередковувати нейропатію, що було показано у мишачій моделі ЦД [27].

ЛПДНЩ відрізняються великим вмістом тригліцеридів і синтезуються печінкою за умов надмірного споживання жирів [28]. Традиційно їх патологічну роль пов'язують з розвитком метаболічного синдрому, інсулінорезистентністю та проатерогенною дією [29]. У мета-аналізі тринадцяти когортних досліджень (7459 учасників) було показано, що вищі рівні загального холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїдів значною мірою були пов'язані з виникненням ДР у пацієнтів із ЦД2 типу [30]. При цьому суттєвої різниці за рівнем ЛПВЩ між пацієнтами з ДР та без ДР не спостерігалось. Ці дані цілком збігалися з отриманими нами та підтверджували значення діабетогенної дисліпідемії у прогресуванні НПДР.

Патологічна роль коагуляційно-фібринолітичної системи в механізмах інсульту та інфаркту міокарда до-

бре вивчені, однак його роль у прогресуванні ДР мало відома [31]. Гіперглікемія пов'язана зі станом гіперкоагуляції, який визнаний незалежним фактором ризику розвитку як серцево-судинних ускладнень ЦД, так і ДР [32]. У нашому дослідженні показники коагулограми при прогресуванні ДР показували незначну, але статистично достеменно тенденцію до збільшення, що могло вказувати на певний дефіцит факторів згортання крові. Рівень фібриногену також був більшим при ППДР і ПДР, ніж при НПДР, що збігалось з іншими даними [33, 34]. Майже всі показники показали позитивний зв'язок з прогресією НПДР, але їх прогностична значущість, оцінена за площею під кривою операційних характеристик моделі (AUC) поступалася іншим предикторам. Однак, необхідно зазначити, що у шестифакторну модель ризику прогресії НПДР увійшов як значущий предиктор протромбіновий індекс з ВШ=1,04 ($p=0,016$). Отже, порушення коагуляції поряд із іншими факторами, мали значення для прогресії НПДР.

На сьогодні ОКТ є чутливим методом виявлення змін товщини макули у пацієнтів з ЦД: на ранніх етапах спостерігалось початкове зменшення ЦТС, яке поступово збільшувалось із збільшенням тривалості ЦД [35]. Основні показники стану сітківки – ЦТС та ЦОС є відомими прогностичними біомаркерами для виявлення змін сітківки та визначення тяжкості ДР [36]. У нашому дослідженні спостерігалась чітка залежність стадії ДР від величини ЦТС і ЦОС, при цьому обидва показники мали сильний зв'язок із прогресуванням НПДР в однофакторному аналізі (для обох AUC=0,79; $p<0,001$). Також величина ЦТС увійшла у шестифакторну модель прогнозу прогресії НПДР, та, поряд із вмістом у крові HbA1c та ЛПДНЩ, визначала прогноз з дуже доброю якістю (AUC=0,90; $p<0,001$).

Таким чином, проведене дослідження, з одного боку показало важливість таких механізмів прогресії НПДР, як порушення вуглеводного і ліпідного обміну, а також коагуляційного гомеостазу, а з іншого, дозволило виявити найбільш важливі біомаркери прогресії НПДР – вміст у крові HbA1c, ЛПДНЩ та величину ЦТС. Отримані моделі мали відмінну якість прогнозу, що дозволяло рекомендувати їх для підтвердження високого ризику прогресії НПДР у сумнівних клінічних випадках або як критерію доказового медичного прогнозу у відповідних експертних системах прецизійної медицини.

Література

- International Diabetes Federation Diabetes Facts and Figures. [(accessed on 9 July 2023)]. Available online: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843.
- Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to tackle the global burden of diabetic retinopathy: From epidemiology to artificial intelligence. *Ophthalmologica.* 2020;243(1):9-20.
- Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2021 Nov;128(11):1580-1591.
- Schiborn C, Schulze MB. Precision prognostics for the development of complications in diabetes. *Diabetologia.* 2022 Nov;65(11):1867-1882.
- Dai L, Wu L, Li H, Cai C, Wu Q, Kong H, et al. A deep learning system for detecting diabetic retinopathy across the disease spectrum. *Nat Commun.* 2021 May 28;12(1):3242.
- Liu Y, Yang J, Tao L, Lv H, Jiang X, Zhang M, Li X. Risk factors of diabetic retinopathy and sight-threatening diabetic retinopathy: a cross-sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *BMJ Open.* 2017 Sep 1;7(9):e016280.
- Ghamdi AHA. Clinical predictors of diabetic retinopathy progression; A systematic review. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(3):242-247.
- Cardoso CRL, Leite NC, Dib E, Salles GF. Predictors of development and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes: Importance of blood pressure parameters. *Sci Rep.* 2017 Jul 7;7(1):4867.
- Austen DEG. A laboratory manual of blood coagulation. Hardcover. 1975:109.
- Bennett ST, Lehman CM, Rodgers GM. Laboratory Hemostasis. A Practical Guide for Pathologists. Second Edition. Springer. 2015:210.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452-8.
- Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, Korotky OV, Chalyy OV, Chalyy KO, et al. Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Kyiv: Vistka. 2018:208 [Ukrainian].
- 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.
- Seid MA, Akalu Y, Gela YY, Belsti Y, Diress M, Fekadu SA, et al. Microvascular complications and its predictors among type 2 diabetes mellitus patients at Dessie town hospitals, Ethiopia. *Diabetol Metab Syndr.* 2021 Aug 17;13(1):86.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31.
- Cho A, Park HC, Lee YK, Shin YJ, Bae SH, Kim H. Progression of diabetic retinopathy and declining renal function in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2020 Jul 26;2020:8784139.
- Lee CC, Hsing SC, Lin YT, Lin C, Chen JT, Chen YH, Fang WH. The importance of close follow-up in patients with early-grade diabetic retinopathy: a Taiwan population-based study grading via deep learning model. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Sep 16;18(18):9768.
- Liu Y, Li J, Ma J, Tong N. The threshold of the severity of diabetic retinopathy below which intensive glycemic control is beneficial in diabetic patients: Estimation using data from large randomized clinical trials. *J Diabetes Res.* 2020 Jan 17;2020:8765139.

20. **Sivaprasad S, Pearce E.** The unmet need for better risk stratification of non-proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2019 Apr;36(4):424-433.
21. **Srinivasan S, Raman R, Kulothungan V, Swaminathan G, Sharma T.** Influence of serum lipids on the incidence and progression of diabetic retinopathy and macular oedema: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology And Molecular genetics Study-II. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Dec;45(9):894-900.
22. **Alattas K, Alsulami DW, Alem RH, Alotaibi FS, Alghamdi BA, Baeesa LS.** Relation between lipid profile, blood pressure and retinopathy in diabetic patients in King Abdulaziz University hospital: A retrospective record review study. *Int J Retina Vitreous.* 2022 Mar 9;8(1):20.
23. **Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, et al.** Health ABC Study. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care.* 2016 May;39(5):801-7.
24. **Goldberg IJ.** Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):965-71.
25. **Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, Feldman EL, Gardner TW, Pennathur S, et al.** New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia.* 2019 Sep;62(9):1539-1549.
26. **Zhou Y, Wang C, Shi K, Yin X.** Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep;97(36):e12283.
27. **Vincent AM, Hayes JM, McLean LL, Vivekanandan-Giri A, Pennathur S, Feldman EL.** Dyslipidemia-induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1. *Diabetes.* 2009 Oct;58(10):2376-85.
28. **Huang JK, Lee HC.** Emerging evidence of pathological roles of Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL). *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 13;23(8):4300. doi: 10.3390/ijms23084300.
29. **Ouweneel AB, Van Eck M.** Lipoproteins as modulators of atherothrombosis: From endothelial function to primary and secondary coagulation. *Vascul Pharmacol.* 2016 Jul;82:1-10.
30. **Li Z, Yuan Y, Qi Q, Wang Q, Feng L.** Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2023 Aug 24;12(1):148.
31. **Behl T, Velpandian T, Kotwani A.** Role of altered coagulation-fibrinolytic system in the pathophysiology of diabetic retinopathy. *Vascul Pharmacol.* 2017 May;92:1-5.
32. **Mogilevskyy S Y, Panchenko Y O, Ziablittsev SV.** The role of treatment of thrombocyte reactivity in the progress of diabetic makulopathy and the initialization of the diabetic macular edema in diabetes mellitus 2 type. *Bulletin of problems in biology and medicine.* 2018;4,1(146):107-11.
33. **Zhao H, Zhang LD, Liu LF, Li CQ, Song WL, Pang YY, et al.** Blood levels of glycated hemoglobin, D-dimer, and fibrinogen in diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 Jun 2;14:2483-2488.
34. **Huang Q, Wu H, Wo M, Ma J, Song Y, Fei X.** Clinical and predictive significance of plasma fibrinogen concentrations combined monocyte-lymphocyte ratio in patients with diabetic retinopathy. *Int J Med Sci.* 2021 Jan 26;18(6):1390-1398.
35. **Pokhrel U, Pradhan E, Thakuri RS, Pokhrel K, Paudyal G.** Comparison of central macular thickness between diabetic patients without clinical retinopathy and non-diabetic patients. *Nepal J Ophthalmol.* 2022 Jul;14(28):41-48.
36. **Saxena S, Caprnda M, Ruia S, Prasad S, Ankita, Fedotova J, et al.** Spectral domain optical coherence tomography based imaging biomarkers for diabetic retinopathy. *Endocrine.* 2019 Dec;66(3):509-516.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Сердюк Антон – anton777serdyk@gmail.com

Внесок кожного автора в роботу. Усі автори відповідають критеріям авторства, засвідчують, що кожен автор брав значну участь у написанні роботи, включаючи участь в опрацюванні концепції, проектування, аналізу, написання та ревізії статті та кожен автор відповідає за її зміст. Усі автори 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 інформативну 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 думками авторів, а не офіційними позиціями установи.

Джерела підтримки: відсутні.

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

Список скорочень. АЧР – активований час рекальцифікації; АЧТЧ – активований частковий тромбіновий час; ВІ – вірогідний інтервал; ВШ – відношення шансів; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ДМН – діабетичний макулярний набряк; ДР – діабетична ретинопатія; ДХН – діабетична хвороба нирок; ІМТ – індекс маси тіла; ІХС – ішемічна хвороба серця; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія; ОКТ – оптична когерентна томографія; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ППДР – препроліферативна діабетична ретинопатія; САТ – систолічний артеріальний тиск; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ЦД – цукровий діабет; ЦД2 – цукровий діабет 2 типу; ЦОС – центральний об'єм сітківки; ЦТС – центральна товщина сітківки; АUC – Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою); HbA1c – глікований гемоглобін; QI – QIII – міжквартильний інтервал; Me – медіана; p – критерій статистичної значущості

Надійшла 03.05.2024