

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ДРОЗДОВ ВОЛОДИМИР ОЛЕКСІЙОВИЧ**

УДК. 617.735-005.98:616.379-008.64-036.4]-07-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ  
ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ ЗА  
НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ**

спеціальність – 222 «Медицина»  
галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ Володимир ДРОЗДОВ

Науковий керівник: Сакович Василь Микитович, доктор медичних наук, професор

Дніпро – 2022

## АНОТАЦІЯ

*Дроздов В.О.* Оптимізація діагностики та лікування діабетичного макулярного набряку за непроліферативної діабетичної ретинопатії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2022 р.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі офтальмології Дніпровського державного медичного університету.

У дисертаційній роботі виконане важливе завдання офтальмології – розроблена лікувально-діагностична тактика ведення хворих з діабетичним макулярним набряком при непроліферативній діабетичній ретинопатії на тлі цукрового діабету 2-го типу завдяки комбінації інтравітреального введення афліберсепту з гіпербаричною оксигенацією.

У клінічному дослідженні брав участь 91 пацієнт (91 око) з діабетичним макулярним набряком (ДМН) при непроліферативній діабетичній ретинопатії (НПДР) легкого і середнього ступеня за цукрового діабету (ЦД) 2-го типу у віці від 45 до 60 років, з них 56 чоловіків і 52 жінки. Методом рандомізації всіх хворих з ДМН розподілили на дві групи. До контрольної групи увійшло 45, а до основної – 46 осіб. Середній вік хворих контрольної та основної груп становив  $65,16 \pm 1,32$  і  $62,37 \pm 1,03$  років. Серед обстежених контрольної та основної групи чоловіків було 46,7 і 32,6%, жінок – 53,3 і 67,4%. Для визначення чинників, що впливають на клінічний перебіг ДМН хворих з ЦД 2-го типу, ми комплексно оцінили особливості зору в цих пацієнтів із використанням клінічних офтальмологічних і психологічних, біохімічних, статистичних методів досліджень, а також оцінили їхній вплив на якість життя хворих.

В обстежених нами хворих з ДМН та ЦД 2-го типу максимальна коригована гострота зору була  $0,19 \pm 0,001$ ; гострота зору 0,1–0,2 спостерігалась у 52,7%,

вище 0,2 до 0,3 – у 47,2% пацієнтів. У всіх пацієнтів спостерігалися діабетична макулопатія у 100,0%, мікроаневризми (у 29,7% осіб – 1–2 в полях зору і в 70,3% – 3–5 у полях зору), мікрогеморагії (у 29,7% хворих – 1–2 в полях зору і в 70,3% – 3–5 у полях зору), тверді чи м'які ексудати (у 24,2% обстежених – 1 у полі зору, у 70,3% – 2–7 у полі зору). У пацієнтів макулярний набряк характеризувався дифузним потовщенням сітківки в макулярній ділянці.

На клінічні особливості хворих з ДМН впливала низка чинників: ризику, клінічного перебігу, товщини й об'єму сітківки, ангиогенезу. Вірогідно поліпшували гостроту зору цих осіб збільшення світлочутливості сітківки, VEGF, PLGF; тоді як усі інші чинники приводять до її зменшення: товщина центральної зони сітківки, об'єми макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$ ,  $d = 3 \text{ мм}^3$ ,  $d = 6 \text{ мм}^3$ , тривалість ЦД 2-го типу, товщини та об'єми парафовеальних і перифовеальних зон сітківки, нижньої гемісфери.

Гіпоксія сітківки, пов'язана з ЦД, приводить до збільшення експресії VEGF, що сприяє виникненню та прогресуванню ДМН. Збільшення VEGF статистично значуще поєднане з PLGF, гостротою зору, ХС, КА, тоді як зменшення – з віком, тривалістю ЦД, товщинами й об'ємами центральної зони сітківки, парафовеальних зон сітківки, перифовеальних зон верхньої частини, об'ємами макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$ ,  $d = 3 \text{ мм}^3$ ,  $d = 6 \text{ мм}^3$ , Ig A, ЦК, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ.

Обстежені нами хворі з ДМН досить високо оцінювали власне фізичне функціонування ( $63,49 \pm 2,06$  бала), біль ( $57,74 \pm 2,54$  бала) та життєздатність ( $56,48 \pm 2,70$  бала), дещо нижчі оцінки простежувалися за рольовим фізичним ( $35,59 \pm 3,76$  бала) і соціальним функціонуванням ( $46,03 \pm 4,37$  бала), психічним здоров'ям ( $48,10 \pm 1,75$  бала). Низькі рівні фізичного функціонування були у 21,05%, рольового фізичного функціонування – у 56,58%, життєздатності – у 42,11%, соціальної активності – у 26,32%, рольового емоційного функціонування – у 56,57% хворих з ДМН. 31,51% обстежених вказували на значні обмеження фізичної активності через біль, 34,21% осіб вважали власне здоров'я поганим і не

бачили перспектив його поліпшення, 47,37% пацієнтів мали певні психологічні проблеми, відмічали наявність підвищеної тривожності або депресії.

Завдяки методу факторного аналізу ми встановили, що на клінічний перебіг ДМН при НПДР на тлі ЦД 2-го типу в пацієнтів впливали такі чинники: 1) клінічні особливості (25,2%): тривалість ЦД ( $r = 0,799$ ), світлочутливість сітківки ( $r = -0,773$ ), товщина центральної зони сітківки ( $r = 0,862$ ), товщини та об'єми парафовеальних зон сітківки ( $r = 0,981$ ) і ( $r = 0,861$ ), верхньої гемісфери ( $r = 0,769$ ) і ( $r = 0,773$ ), нижньої гемісфери ( $r = 0,858$ ) і ( $r = 0,665$ ), височної ( $r = 0,652$ ) і ( $r = 0,725$ ), верхньої ( $r = 0,712$ ) і ( $r = 0,763$ ), носової ( $r = 0,804$ ) і ( $r = 0,825$ ), нижньої ( $r = 0,833$ ) і ( $r = 0,967$ ) частин, перифовеальних зон сітківки ( $r = 0,967$ ) і ( $r = 0,897$ ), верхньої ( $r = 0,897$ ) і ( $r = 0,938$ ) та нижньої ( $r = 0,936$ ) і ( $r = 0,616$ ) гемісфер, височної ( $r = 0,617$ ) і ( $r = 0,859$ ), носової ( $r = 0,907$ ) і ( $r = 0,882$ ), верхньої ( $r = 0,856$ ) і ( $r = 0,906$ ) та нижньої ( $r = 0,883$ ) і ( $r = 0,861$ ) частин, об'єми центральної зони сітківки ( $r = 0,861$ ), макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r = 0,982$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r = 0,981$ ); 2) біоелектрична активність головного мозку (38,8%): амплітуди  $P_0-N_0$  ( $r = -0,966$ ),  $P_1-N_1$  ( $r = -0,964$ ),  $N_1-P_2$  ( $r = -0,923$ ),  $P_2-N_2$  ( $r = -0,983$ ),  $N_2-P_3$  ( $r = -0,958$ ),  $P_3-N_3$  ( $r = -0,973$ ),  $P_0-N_{02}$  ( $r = 0,980$ ) і латентності  $P_1$  ( $r = 0,827$ ),  $N_1$  ( $r = 0,925$ ),  $P_2$  ( $r = 0,980$ ),  $P_3$  ( $r = 0,949$ ),  $N_3$  ( $r = 0,950$ ); 3) якість життя (43,3%): біль ( $r = 0,412$ ), життєздатність ( $r = 0,758$ ), соціальне функціонування ( $r = 0,744$ ), психічне здоров'я ( $r = 0,834$ ), загальний стан здоров'я ( $r = 0,477$ ); 4) ризик (46,7%): САТ ( $r = 0,881$ ), ДАТ ( $r = 0,883$ ), ЧСС ( $r = 0,867$ ); 5) внутрішня картина хвороби (49,8%): тривожний ТСХ ( $r = 0,827$ ), неврастенічний ( $r = 0,818$ ), обсессивно-фобічний ( $r = 0,462$ ), егоцентричний ( $r = 0,705$ ), ейфоричний ( $r = -0,480$ ); 6) гіперглікемія та системне запалення (60,6%): загальний холестерин крові ( $r = -0,422$ ), КА ( $r = -0,444$ ), ХС ЛПВЩ ( $r = 0,862$ ), ХС ЛПНЩ ( $r = 0,868$ ), глюкоза крові ( $r = 0,887$ ), глікований гемоглобін ( $r = 0,859$ ), Ig A ( $r = 0,747$ ); 7) особливості особистості (65,4%): С-емоційна стабільність ( $r = 0,447$ ), Е-незалежність-підлеглість ( $r = 0,844$ ), І-податливість-жорсткість ( $r = 0,816$ ), N-гнучкість-прямолінійність ( $r = 0,844$ ), Q1-радикалізм-консерватизм ( $r = 0,665$ ), Q2-конформізм-нонконформізм ( $r$

= -0,539), Q3-високий-низький самоконтроль ( $r = -0,430$ ), Q4-напруженість-релаксація ( $r = -0,437$ ).

На основі отриманих нами наукових даних запропоновано алгоритм діагностики ДМН за НПДР на тлі ЦД 2-го типу, який включає оцінку клінічних особливостей (крок 1) із урахуванням ризику: тривалості ЦД; клінічні обстеження: візіометрію (з визначенням гостроти зору та світочутливості сітківки), оптичну когерентну томографію (з оцінкою товщин та об'ємів центральної, парафовеолярної, перифовеолярної зон сітківки, об'ємів макулярної зони  $d = 1$  або  $3 \text{ мм}^3$ ). Нейро-офтальмологічна оцінка (крок 2) передбачає оцінювання зорових викликаних потенціалів, а саме амплітуд ( $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ) і латентностей ( $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ). Оцінювання якості життя (ЯЖ) (крок 3) полягає у визначенні ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям: емоційного функціонування та його ролі, болю, життєздатності, психічного і загального стану здоров'я. Оцінювання психологічних особливостей (крок 4) передбачає визначення: Е-незалежність-підлеглість, І-податливість-жорсткість, N-гнучкість-прямолінійність, М-практичність-багата уяву, Q1-радикалізм-консерватизм; тривожний, неврастенічний, егоцентричний типи ставлення до хвороби. Оцінювання біохімічних та імунологічних особливостей (крок 5) доцільно проводити з урахуванням глікемії: глюкоза крові, концентрація глікованого гемоглобіну; ліпідемії: загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької і високої щільності; перекисного окислення ліпідів: супероксиддисмутаза, глутатіонредуктаза, каталаза; імунограми: Ig A, IL 8, IL33; факторів ангіогенезу: VEGF, PLGF.

Ми отримали патент «Спосіб лікування діабетичного макулярного набряку», у якому технічний результат досягається тим, що при використанні поетапного інтравітреального введення афліберсепту як інгібітора фактора росту ендотелію судин, в дозі 2 мг (50 мкл) щораз, додатково проводять два курси ГБО по десять сеансів, де останні сеанси кожного з курсів ГБО проводять за 2–4 години до початку інтравітреального введення афліберсепту.

Пацієнтів контрольної групи з ДМН лікували афліберсептом (Eylea фірми Bayer) один раз на місяць інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж п'яти місяців (5 ін'єкцій). Хворим основної групи з ДМН проводилося комбіноване лікування афліберсептом (Eylea фірми Bayer) один раз на місяць інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) впродовж 5 місяців (3 ін'єкції) з посиленням двома курсами по 10 сеансів гіпербаричної оксигенації перед першою та третьою ін'єкціями (експозиція 45 хв, атмосферний тиск 1,5 ата, газовою сумішшю з 95 % медичного кисню). Показано, що ефективність комбінованого лікування зіставна із застосуванням афліберсепту (Eylea фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж 5 місяців (5 ін'єкцій).

Прогноз перебігу ДМН у хворих на ЦД 2-го типу обумовлений об'ємом центральної зони сітківки (-0,632), тривалістю ЦД (-0,296), рівнем глюкози крові (0,161), М-практичністю-багатою уявою (-0,095), коефіцієнтом атерогенності (КА) (-0,091). Сприятиме покращенню гостроти зору в пацієнтів з ДМН зниження рівня глюкози крові, тоді як перешкоджатиме: збільшення об'єму центральної зони сітківки, тривалості перебігу ЦД, М-практичності-багатої уяви, коефіцієнта атерогенності.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

*Уперше:* розроблено новий спосіб лікування ДМН за НПДР, який полягає в поєднанні лікування афліберсептом (Eylea фірми Bayer) один раз на місяць інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж трьох місяців (3 ін'єкції) з посиленням двома курсами по 10 сеансів гіпербаричної оксигенації перед першою та третьою ін'єкціями.

*Доповнено:* наукові знання щодо впливу комбінованої терапії афліберсептом і гіпербаричною оксигенацією на клінічні та нейро-офтальмологічні показники (зорово викликані потенціали), біохімічні показники (чинники антиоксидантної системи, особливості системного запалення, фактори ангіогенезу), соціальні особливості (якість життя) пацієнтів.

*Розширено:* знання щодо ролі і місця визначення зорово викликаних потенціалів у діагностиці нейро-офтальмологічних порушень при ДМН за НПДР;

уявлення про роль глікемії, ліпідемії, антиоксидантних ферментів, Ig A, IL 8, IL33 та факторів ангиогенезу при ДМН за НПДР.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає в поліпшенні якості діагностики ДМН за НПДР завдяки впровадженню алгоритму діагностики діабетичного макулярного набряку, який додатково до чинних стандартів включає: необхідність визначення зорових викликаних потенціалів; імунограми, перекисного окислення ліпідів і факторів ангиогенезу; оцінювання якості життя, пов'язаної зі здоров'ям; визначення особливостей внутрішньої картини хвороби. Новий спосіб лікування хворих з ДМН за НПДР, який полягає у поєднанні лікування афліберсептом (Eylea фірми Bayer) один раз на місяць інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж трьох місяців (3 ін'єкції) з посиленням двома курсами по 10 сеансів гіпербаричної оксигенації перед першою та третьою ін'єкціями, що суттєво підвищує якість лікування та скорочує терміни лікування.

При прогнозуванні характеру перебігу ДМН за НПДР обов'язковим є оцінювання тривалості перебігу ЦД, рівня глюкози крові, об'єму центральної зони сітківки, М-практичності-багатої уяви, коефіцієнта атерогенності.

Основні наукові положення та практичні результати роботи впроваджені в науково-педагогічний процес кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, кафедри офтальмології Запорізького державного медичного університету, кафедри загальної медицини Навчально-наукового медичного інституту ПЗВО «Київський міжнародний університет».

Розроблена тактика лікування ДМН за НПДР при ЦД 2-го типу впроваджена в клінічну практику відділення офтальмології №2 КНП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» ДОР, ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності» МОЗ України, КНП «Лікарня інтенсивного лікування» Боярської міської ради, КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака», Університетська клініка ПЗВО «Київський міжнародний університет», КНП «Міська лікарня № 3» Запорізької міської ради.

Основні результати дисертації викладені тринадцяти наукових публікаціях, із них сім робіт – статті в журналах відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», серед них три роботи в журналах, що входять до наукометричної бази SCOPUS, чотири роботи – у міжнародних наукових періодичних виданнях в напрямку, з огляду на який підготовлено наукову роботу та один патент; п'ять робіт – тези в матеріалах науково-практичних конференцій, у тому числі з іноземною участю.

*Ключові слова: діабетичний макулярний набряк, непроліферативна діабетична ретинопатія, цукровий діабет, системне запалення, афліберсепт, гіпербарична оксигенація, якість життя, зорові викликані потенціали*

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

*Праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації:*

1. Дроздов ВА, Сакович ВН, Сакович ЕФ, Янушкевич КС. Применение гипербарической оксигенации в лечении глазных болезней. Офтальмология Восточная Европа. 2020;10(1):80-88. DOI: 10.34883/PI.2020.10.1.009. *(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготуванні статті)*

2. Сакович ВМ, Дроздов ВО. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями. Вісник проблем біології і медицини. 2021;4(162):184-188. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-184-188. *(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготуванні статті).*

3. Дроздов ВО. Діабетичний макулярний набряк: зорові викликані потенціали в оцінці активності підкоркових структур і первинних зорових зон пацієнтів. Міжнародний медичний журнал. 2022;28(1):65-70. DOI: 10/37436/2308-5274-2022-1-14. *(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження,*



*формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготуванні статті).*

4. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Зміни клінічних та біохімічних показників при комбінованому лікуванні діабетичного макулярного набряку. Офтальмол журн. 2022; 3:18-23. DOI: 10.31288/ofthalmolzh202231823. *(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготуванні статті).*

5. Drozdov VO, Sakovych VM. Features of aflibercept plus hyperbaric oxygen therapy for diabetic macular edema. Journal of Ophthalmology. 2022;4(507):18-22. DOI: 10.31288/ofthalmolzh202241822 *(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготуванні статті)*

6. Дроздов ВО, Сакович ВМ, Сакович ЕФ, Фокіна СМ. Trait peculiarities of diabetic retinopathy individuals. Збірник наукових статей «Психологічні науки проблеми і здобутки». [Інтернет]. 2019;1-2(13-14):156-173. Доступно на: [https://kynu.edu.ua/upload/pdf\\_files/zbirnyk\\_zmist\\_7.pdf](https://kynu.edu.ua/upload/pdf_files/zbirnyk_zmist_7.pdf) DOI: 10.33120/PSIA. Issue-13-14.2019.vdvsissf.7 *(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготуванні статті).*

7. Дроздов ВО. Інтелектуальні, емоційно-вольові та комунікативні особливості пацієнтів із діабетичною ретинопатією. Медична психологія. 2019;14(4) (56):75-79. *(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготуванні статті).*

*Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи:*

1. Дроздов ВО, Сакович ВМ, Березнюк ЛГ, Цурбан ІВ, Фокіна СМ. Можливості використання гіпербаричної оксигенації в офтальмології. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Рефракційний пленер 19». 2019 жовтень 17-19 Київ; Київ; 2019: 32-33. *(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження,*

*формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготованні тез).*

2. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Клінічний випадок використання гіпербаричної оксигенації в лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії з діабетичним макулярним набряком. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «OPHTHALMIC HUB». 2020 жовтень 30-31 Київ; Київ; 2020:12-14. *(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготованні тез).*

3. Дроздов ВА, Сакович ВН. Биохимические маркеры в крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа при непролиферативной диабетической ретинопатии, сопровождающейся диабетическим макулярным отёком. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Рефракційний пленер 20»: 2019 жовтень 15-17 Київ; Київ; 2020: 33-35. *(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготованні тез).*

4. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Гіпербарична оксигенація в лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії з діабетичним макулярним набряком. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Філатовські читання-2021»: 2021 травень 20-21 Одеса; Одеса; 2021:108-110. *(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготованні тез).*

5. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Клінічні особливості комбінованого лікування діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Своє дитинство треба бачити 2021»: 2021 червень 10-12 Бугаз; Бугаз; 2021:110-111. *(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготованні тез).*

*Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

1. Дроздов ВО, Сакович ВМ, винахідники; ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», патентовласник. Спосіб лікування діабетичного

кістозного макулярного набряку. Патент України 142830. 2020 25 липня (Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготуванні патенту).

## ABSTRACT

*Drozdov V.O.* Optimization of diagnosis and treatment of patients with diabetic macular edema and nonproliferative diabetic retinopathy. – Qualifying study on manuscript rights.

Thesis for obtaining the Doctor of Philosophy scientific degree, the division of knowledge – 22 «Health care», specialty – 222 «Medicine». – Ministry of Health of Ukraine, Dnipro State Medical University, Dnipro, 2022.

The dissertation work was performed at the Ophthalmology Department of the Dnipro State Medical University.

In the thesis, an important problem of ophthalmology was solved – a therapeutic and diagnostic tactic was developed for the management of patients with diabetic macular edema and non-proliferative diabetic retinopathy against the background of type 2 diabetes mellitus using the combination of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) with intravitreal administration of aflibercept.

The clinical study involved 91 patients (91 eyes) with diabetic macular edema (DME) and mild to moderate non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) at type 2 diabetes mellitus (DM) background, ages range from 45 to 60 years old, 56 males and 52 females. Using randomization method, all patients with DME were divided into two groups. The control group included 45, and the main group - 46 patients. The average age of patients in the control and main groups was  $65,16 \pm 1,32$  and  $62,37 \pm 1,03$  years, respectively. There were 46,7% and 32,6% males and 53,3% and 67,4% females in the examined control and main groups, respectively. To determine the factors that affect on the clinical course of DME in patients with type 2 diabetes, we performed a

comprehensive assessment the features of sight in these patients using clinical ophthalmological and psychological, biochemical, statistical research methods, and also explored their impact on the quality of life of patients.

In the patients with DME and type 2 diabetes examined by us, the maximal corrected visual acuity was  $0,19 \pm 0,001$ ; the visual acuity of 0,1–0,2 was observed in 52,7%, and the visual acuity more than 0,2–0,3 – in 47,2% of patients. All patients had diabetic maculopathy (100,0%), microaneurysms (in 29,7% of patients – 1–2 in the field of vision and in 70,3% – 3–5 in the field of vision), microhemorrhages (in 29,7% of patients – 1–2 in the field of vision and in 70,3% – 3–5 in the field of vision), hard or soft exudates (in 24,2% of the examined – 1 in the field of vision, and in 70,3% – 2–7 in the field of view). The macular edema in patients was characterized by diffuse thickening of the retina in the macular area.

The clinical features of patients with DME depended on a number of factors: risk, clinical course, thickness and volume of the retina, angiogenesis. The visual acuity of these people was probably improved with increases in the retinal photosensitivity, VEGF, PLGF; while all other factors led to its decrement: the thickness of the central region of the retina, the volumes of the macular part  $d = 1 \text{ mm}^3$ ,  $d = 3 \text{ mm}^3$ ,  $d = 6 \text{ mm}^3$ , the type 2 diabetes duration, the thicknesses and volumes of the parafoveal and perifoveal regions of the retina, of the lower hemisphere.

DM-associated retinal hypoxia leads to increased VEGF expression, which contributes to the development and progression of DME. An increase in VEGF statistically significantly associated with RLGF, visual acuity, cholesterol, AC, while a decrease – with age, DM duration, thicknesses and volumes of the central region of the retina, parafoveal regions of the retina, perifoveal regions of the upper part, volumes of the macular part  $d = 1 \text{ mm}^3$ ,  $d = 3 \text{ mm}^3$ ,  $d = 6 \text{ mm}^3$ , IgA, CIC (circulating immune complexes), HDL-C, LDL-C.

The examined patients with DME self-rated their physical functioning quite highly ( $63,49 \pm 2,06$  points), pain ( $57,74 \pm 2,54$  points) and vitality ( $56,48 \pm 2,70$  points), slightly lower ratings were observed in role-physical ( $35,59 \pm 3,76$  points) and social functioning ( $46,03 \pm 4,37$  points), mental health ( $48,10 \pm 1,75$  points). Low

ratings of physical functioning were found in 21,05%, role-physical functioning – in 56,58%, vitality – in 42,11%, social activity – in 26,32%, role-emotional functioning – in 56,57% of DME patients. 31,51% of the examined patients reported significant limitations of their physical activity due to pain, 34,21% considered their health to be bad and don't see any prospects for improvements, 47,37% of patients had certain psychological problems, noted the increased anxiety or depression.

Using the method of factor analysis, we established that clinical course of DME in patients with NPDR on the type 2 DM background associated with the following factors: 1) clinical features (25,2%): duration of DM ( $r = 0,799$ ), retinal photosensitivity ( $r = -0,773$ ), the thickness of the central region of the retina ( $r = 0,862$ ), the thicknesses and volumes of the parafoveal regions of the retina ( $r = 0,981$ ) and ( $r = 0,861$ ), upper hemisphere ( $r = 0,769$ ) and ( $r = 0,773$ ), lower hemisphere ( $r = 0,858$ ) and ( $r = 0,665$ ), temporal ( $r = 0,652$ ) and ( $r = 0,725$ ), upper ( $r = 0,712$ ) and ( $r = 0,763$ ), nasal ( $r = 0,804$ ) and ( $r = 0,825$ ), lower ( $r = 0,833$ ) and ( $r = 0,967$ ) parts, perifoveal regions of the retina ( $r = 0,967$ ) and ( $r = 0,897$ ), upper ( $r = 0,897$ ) and ( $r = 0,938$ ) and lower ( $r = 0,936$ ) and ( $r = 0,616$ ) hemispheres, temporal ( $r = 0,617$ ) and ( $r = 0,859$ ), nasal ( $r = 0,907$ ) and ( $r = 0,882$ ), upper ( $r = 0,856$ ) and ( $r = 0,906$ ) and lower ( $r = 0,883$ ) and ( $r = 0,861$ ) parts, volumes of the central region of the retina ( $r = 0,861$ ), macular part  $d = 1 \text{ mm}^3$  ( $r = 0,982$ ),  $d = 3 \text{ mm}^3$  ( $r = 0,981$ ); 2) bioelectrical activity of the brain (38,8%): amplitudes of  $P_0-N_0$  ( $r = -0,966$ ),  $P_1-N_1$  ( $r = -0,964$ ),  $N_1-P_2$  ( $r = -0,923$ ),  $P_2-N_2$  ( $r = -0,983$ ),  $N_2-P_3$  ( $r = -0,958$ ),  $P_3-N_3$  ( $r = -0,973$ ),  $P_0-N_{02}$  ( $r = 0,980$ ) and latencies of  $P_1$  ( $r = 0,827$ ),  $N_1$  ( $r = 0,925$ ),  $P_2$  ( $r = 0,980$ ),  $P_3$  ( $r = 0,949$ ),  $N_3$  ( $r = 0,950$ ); 3) quality of life (43,3%): pain ( $r = 0,412$ ), vitality ( $r = 0,758$ ), social functioning ( $r = 0,744$ ), mental health ( $r = 0,834$ ), general health ( $r = 0,477$ ); 4) risk (46,7%): SBP ( $r = 0,881$ ), DBP ( $r = 0,883$ ), heart rate ( $r = 0,867$ ); 5) internal pattern of the disease (49,8%): anxious type of attitude to the disease ( $r = 0,827$ ), neurasthenic ( $r = 0,818$ ), obsessive-phobic ( $r = 0,462$ ), egocentric ( $r = 0,705$ ), euphoric ( $r = -0,480$ ) type of attitude to the disease; 6) hyperglycemia and systemic inflammation (60,6%): total blood cholesterol ( $r = -0,422$ ), AC ( $r = -0,444$ ), HDL-C ( $r = 0,862$ ), LDL-C ( $r = 0,868$ ), blood glucose ( $r = 0,887$ ), glycated hemoglobin ( $r = 0,859$ ), Ig A ( $r = 0,747$ ); 7) personality traits (65,4%): C-emotional stability ( $r =$

0,447), E-independence-subordination ( $r = 0,844$ ), I-passivity-rigidity ( $r = 0,816$ ), N-flexibility-straightforwardness ( $r = 0,844$ ), Q1-radicalism-conservatism ( $r = 0,665$ ), Q2-conformism-nonconformism ( $r = -0,539$ ), Q3-high-low self-control ( $r = -0,430$ ), Q4-tension-relaxation ( $r = -0,437$ ).

On the obtained scientific data we proposed the algorithm for diagnosis of NPDR-associated DME against the background of type 2 DM, which includes an assessment of clinical features (step 1) with consideration for the risk: duration of DM; clinical examinations: visometry (with determination of visual acuity and photosensitivity of the retina), optical coherence tomography (with assessment of thicknesses and volumes of the central, parafoveolar, perifoveolar regions of the retina, volumes of the macular part  $d = 1$  or  $3 \text{ mm}^3$ ). Neuro-ophthalmological assessment (step 2) involves the assessment of visual evoked potentials, namely amplitudes ( $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ) and latencies ( $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ). Quality of life (QoL) assessment (step 3) consists of health-related QoL determining: emotional functioning and its role, pain, vitality, mental and general health. Assessment of psychological features (step 4) involves the determination of: E-independence-subordination, I-passivity-rigidity, N-flexibility-straightforwardness, M-pragmatic-luxuriance, Q1-radicalism-conservatism; anxious, neurasthenic, egocentric types of attitude to the disease. Assessment of biochemical and immunological features (step 5) should be carried out with the consideration of glycemia: blood sugar, concentration of glycosylated hemoglobin; lipidemia: total cholesterol, low- and high-density lipoprotein cholesterol; lipid peroxidation: superoxide dismutase, glutathione reductase, catalase; immunograms: Ig A, IL-8, IL-33; angiogenesis-related factors: VEGF, PLGF.

We obtained the patent «Therapy method for the diabetic macular edema», in which the technical result is achieved by using of stepwise intravitreal administration of aflibercept as an vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor, at a dose of 2 mg (50  $\mu\text{l}$ ) each time in combination with two courses of HBOT, ten sessions. The last sessions of each HBO courses are carried out 2–4 hours before the start of intravitreal administration of Aflibercept.

Patients in the control group with DME were treated with aflibercept (Eylea, Bayer) once a month intravitreally at a dose of 2 mg (50 µl) within five months (5 injections). Patients of the main group with DME were treated with aflibercept (Eylea, Bayer) once a month intravitreally at a dose of 2 mg (50 µl) within 5 months (3 injections) in combination with the two courses of 10 sessions of hyperbaric oxygen therapy before the first and third injection (45-minute exposure, atmospheric pressure 1.5 ATA, gas mixture with 95% medical oxygen). It has been shown that the effectiveness of combined treatment is comparable to the aflibercept (Eylea, Bayer) intravitreally at a dose of 2 mg (50 µl) within 5 months (5 injections).

The prognosis of the DME course in patients with type 2 diabetes is determined by the volume of the central region of the retina (-0.632), duration of diabetes (-0.296), blood glucose level (0.161), M-practicality- luxuriant imagination (-0.095), atherogenicity coefficient (AC) (-0.091). In DME patients the lowering of blood sugar level will contribute to the improvement of visual acuity, while the following will deteriorate: an increase in the volume of the central region of the retina, the duration of the DM, M-pragmatic-luxuriance imagination, and the atherogenicity coefficient.

### **Scientific novelty of the obtained results**

*For the first time:* a new therapy method for patients with DME and NPDR was developed, which consists in a combination of treatment with aflibercept (Eylea, Bayer) once a month, intravitreally, at a dose 2 mg (50 µl) within three months (3 injections) with an additional two courses of 10 sessions hyperbaric oxygen therapy before the first and third injections.

*Added:* scientific knowledge regarding the effect of combined therapy with aflibercept and hyperbaric oxygen therapy on clinical and neuro-ophthalmological indicators (visually evoked potentials), biochemical indicators (factors of the antioxidant system, features of systemic inflammation, angiogenesis-related factors), social characteristics (quality of life) of patients.

*Expanded:* knowledge about the role and place of determination of visually evoked potentials in the diagnosis of neuro-ophthalmological disorders in patients with

DME and NPDR; an idea of the role of glycemia, lipidemia, antioxidant enzymes, Ig A, IL-8, IL-33 and angiogenesis-related factors in patients with DME and NPDR.

**The practical importance of the obtained results** lies in the improvement of the diagnostic quality of NPDR-associated DME due to the implementation of the algorithm for the diagnosis of diabetic macular edema, which, in addition to the current standards, includes: determination of visual evoked potentials; immunograms, lipid peroxidation and angiogenesis factors; assessment of health-related quality of life; determination of the features of intrinsic pattern of the disease. A new therapy method for patients with DME in NPDR, which consists in a combination of treatment with aflibercept (Eylea, Bayer) once a month, intravitreally, at a dose 2 mg (50 µl) within three months (3 injections) with an additional two courses of 10 sessions hyperbaric oxygen therapy before the first and third injections, significantly increases the quality of treatment and shortens the duration of the therapy.

When predicting the course of NPDR-associated DME, it is mandatory to assess the duration of the DM course, blood sugar level, volume of the central region of the retina, M-pragmatic-luxuriance imagination, and the atherogenicity coefficient.

The principal scientific provisions and practical results of the thesis are implemented in the scientific and educational process of the Ophthalmology Department of the Dnipro State Medical University, the Ophthalmology Department of the Zaporizhia State Medical University, the Department of General Medicine of the Educational and Scientific Medical Institute of the private higher educational institution «Kyiv International University».

The developed therapeutic tactics for patients with NPDR-associated DME in type 2 diabetes mellitus has been implemented in the clinical practice of the Ophthalmology Department No 2 of the non-commercial public enterprise (NCPE) «Dnipropetrovsk Regional Clinical Ophthalmological Hospital» of the Dnipropetrovsk Regional Council, the state institution «Ukrainian State Scientific Research Institute of Medical and Social Problems of Disability» of the MOH of Ukraine, the NCPE «Hospital of Intensive Therapy» of the Boyar City Council, NCPE «Transcarpathian Regional Clinical Hospital of A. Novak», the University Clinic of the private higher



educational institution «Kyiv International University», NCPE «City Hospital No 3» of the Zaporizhzhia City Council.

The main results of the thesis are presented in 13 scientific publications, of which seven works are articles in journals from the "List of scientific specialized publications of Ukraine", among them three works in journals SCOPUS scientometric database, four works – in international scientific periodicals in the area, with regard to which a scientific paper and one patent were prepared; five works – synopses in the materials of scientific and practical conferences, including with foreign participation.

*Key words: diabetic macular edema, nonproliferative diabetic retinopathy, diabetes mellitus, systemic inflammation, aflibercept, hyperbaric oxygen therapy, quality of life, visual evoked potentials.*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКРОЧЕНЬ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. Сучасні погляди на етіологію, патогенез і лікування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (огляд літератури)	28
1.1. Діабетична ретинопатія: у фокусі офтальмології та ендокринології	28
1.2. Оксидативний стрес та ангиогенез як провідні механізми патологічних змін при діабетичному макулярному набряку	36
1.3. Анти-VEGF терапія: основні засади та перспективи розвитку	49
РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження	58
2.1. Характеристика хворих	58
2.2. Методи дослідження	62
РОЗДІЛ 3. Клініко-функціональний, біохімічний, психологічний статус хворих з діабетичним макулярним набряком і особливості їхньої якості життя	68
3.1. Клініко-функціональні особливості хворих з ДМН	68
3.2. Особливості гіперглікемії та системного запалення у хворих з діабетичним макулярним набряком	91
3.3. Психологічні особливості хворих з діабетичним макулярним набряком	110
3.4. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком	116
3.5. Алгоритм діагностики діабетичного макулярного набряку за непроліферативної ретинопатії	122
РОЗДІЛ 4. Оцінювання ефективності лікування афліберсептом та афліберсептом у поєднанні з гіпербаричною оксигенацією у хворих з діабетичним макулярним набряком	139
4.1. Порівняльне оцінювання впливу лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією на клініко-функціональні показники хворих з діабетичним макулярним набряком	139

4.2. Порівняльне оцінювання впливу лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією на показники глікемії та системного запалення у хворих з діабетичним макулярним набряком	158
4.3. Порівняльне оцінювання впливу лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією на якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком	163
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	170
ВИСНОВКИ	192
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	195
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	197
ДОДАТОК 1. Акти впровадження результатів роботи у практичну діяльність	250
ДОДАТОК 2. Список публікацій здобувача	261
ДОДАТОК 3. Апробація результатів дисертації	262
ДОДАТОК 4. Приклад лікування хворого основної групи	265
ДОДАТОК 5. Приклад лікування хворого контрольної групи	268
ДОДАТОК 6. Фактори, що впливають на перебіг ДМН за НПДР	271

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія;
- БЛКС – барокамера для проведення лікувальних комплексних сеансів;
- ВКХ – внутрішня картина хвороби;
- ВРЗ – види реакції на захворювання;
- ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я;
- ГБО – гіпербарична оксигенація;
- ГЗ – гострота зору;
- ГРБ – гемато-ретинальний бар'єр;
- ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
- ДМН – діабетичний макулярний набряк;
- ДР – діабетична ретинопатія;
- ЗВП – зорові викликані потенціали;
- ЕРО – еритропоетин;
- ІМТ – індекс маси тіла;
- ХС – загальний холестерин;
- ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності;
- ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності;
- КА – коефіцієнт атерогенності;
- м.о. – міжнародні одиниці;
- мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота;
- НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія;
- ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія;
- ПЕС – пігментний епітелій сітківки;
- САТ – систолічний артеріальний тиск;
- ТСХ – тип ставлення до хвороби;
- ЦД – цукровий діабет;
- ЯЖ – якість життя;
- Ang-2 – ангіопоеїн-2;

CSCCL – computer-supported collaborative learning;  
EQ-5D – European quality of life-5 dimensions questionnaire;  
GHQ-12 – 12-item General Health Questionnaire;  
HbA1c – глікований гемоглобін;  
HIF1 $\alpha$  – індукований гіпоксією фактор 1 $\alpha$ ;  
HRQoL – Health-related quality of life questionnaire;  
ICAM-1 – молекула міжклітинної адгезії 1;  
IL-6, IL-8, IL-33 – інтерлейкін 6, інтерлейкін 8, інтерлейкін 33;  
IP-10 – інтерферон  $\gamma$ -індукований білок 10;  
MCP-1 – моноцитарний хемоаттрактувальний білок 1;  
PDGF – похідні тромбоцитарного фактора росту;  
PLGF – плацентарний фактор росту;  
QoLID – Questionnaire of Health-Related Quality of Life;  
RetDQoL – Retinopathy Dependent Quality of Life;  
TGF $\beta$ 1 – трансформувальний фактор росту  $\beta$ 1;  
VEGF – фактор росту ендотелію судин;  
VFQ-25 – 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire.

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** ЦД є глобальною медико-соціальною проблемою. Поширеність ЦД 2019 року сягає 9,3% (463 млн) і прогнозується її зростання до 10,2% (578 млн) до 2030 року та 10,9% (700 млн) до 2045 року [1, 2]. Зі збільшенням поширеності ЦД в усьому світі діабетична ретинопатія (ДР) виступає першочерговою причиною сліпоти хворих на ЦД. ДР зустрічається майже в третини хворих на ЦД і супроводжується розвитком ДМН, який діагностується у 7% хворих на ЦД [3].

До етіопатогенетичних чинників прогресування ДМН зараховано окислювальний стрес (ОС), внутрішньоочні рівні факторів росту ендотелію судин (VEGF) і плацентарного фактора росту (PLGF), похідного тромбоцитами фактора росту (PDGF), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-8 (IL-8), моноцитарного хемоаттрактувального білка 1 (MCP-1), молекулу міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1), інтерферон  $\gamma$ -індукований білок 10 (IP-10) та еритропоетин (ЕРО) [4, 5, 6].

Гіперглікемія в осіб з ДМН призводить до окисного стресу, утворення прогресивних кінцевих продуктів глікації та активації протеїнкінази С [7, 8]. Ці біохімічні зміни спричиняють експресію VEGF, втрату ендотеліальних клітин або перицитів, збільшення капілярів базальної мембрани та запалення, яке призводить до порушення кровотоку в сітківці. Усе це викликає гіпоксію сітківки та порушує гемато-ретинальний бар'єр (ГРБ), що в подальшому збільшує виділення VEGF та прогресування ДМН. Активація як VEGF, так і PLGF посилює експресію запальних цитокінів [7, 9], що значно погіршує якість життя (ЯЖ) хворих з ДМН [10, 11], включаючи почуття переживань, гніву, тривоги та зниження настрою [12].

Використання інтравітреальної анти-VEGF як стандарту лікування привело до зменшення сліпоти та 2-річного рівня погіршення зору через ДМН. Проте нині анти-VEGF терапія досягла межі ефективності і гострота зору при ДМН не покращується при збільшенні активності та/або дозування анти-VEGF терапії [13, 14, 15]. Пошук шляхів підвищення ефективності лікування хворих з ДМН тепер є

актуальним, і однією з можливостей є комбінація анти-VEGF терапії з гіпербаричною оксигенацією (ГБО), що сприяє зменшенню гіпоксії; підвищує експресію фактора росту ендотелію судин і фактора росту фібробластів; посилює ангиогенез і проліферацію фібробластів; зменшує набряк тканин і запалення.

Питання підвищення ефективності лікування хворих з ДМН при НПДР на тлі ЦД 2-го типу ще далеке від остаточного з'ясування. Недостатньо досліджені чинники, що впливають на клінічний перебіг, нейро-офтальмологічні та біохімічні особливості при ДМН; частково визначено вплив психологічних, нейрофізіологічних, метаболічних і клініко-офтальмологічних показників пацієнтів на їхню ЯЖ; можливе оновлення алгоритму діагностики ДМН при НПДР; не досліджено вплив комбінованої терапії з використанням афліберсепту та ГБО на клінічну картину, нейро-офтальмологічні та біохімічні особливості хворих з ДМН; не розроблено метод лікування з використанням комбінації афліберсепту та ГБО у хворих з ДМН при НПДР за ЦД 2-го типу, що є актуальним і потребує комплексного дослідження, необхідного для виконання цього актуального завдання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету «Оптимізація методів діагностики та лікування патології сітківки та зорового нерва при цукровому діабеті» (державний реєстраційний № 0118U001275), термін виконання 01.2018–12.2020 р. р. та «Вдосконалення діагностики і патогенетично обгрунтованого лікування дистрофічних, судинних та запальних захворювань ока» (державний реєстраційний № 0121U111440), термін виконання 01.2021–12.2024 р. р.

**Мета роботи** – оптимізація діагностики та лікування хворих з діабетичним макулярним набряком при непроліферативній діабетичній ретинопатії на тлі цукрового діабету 2-го типу завдяки комбінації інтравітреального введення афліберсепту з гіпербаричною оксигенацією.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити клінічні, нейро-офтальмологічні та біохімічні особливості пацієнтів з діабетичним макулярним набряком за непроліферативної діабетичної ретинопатії на тлі цукрового діабету 2-го типу.

2. Визначити якість життя цих хворих, вплив на неї клініко-офтальмологічних, нейрофізіологічних, біохімічних та психологічних порушень.

3. Удосконалити алгоритм діагностики діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії.

4. Дослідити вплив комбінованої терапії з використанням афліберсепту та гіпербаричної оксигенації на клінічні й нейро-офтальмологічні показники (зорові викликані потенціали).

5. Оцінити біохімічні особливості (VEGF, PLGF, Ig A, IL-8, IL-33, SOD, CAT, GSR) і їхні зміни при комбінованій терапії у хворих з діабетичним макулярним набряком.

6. Розробити новий метод лікування й оцінити його ефективність у хворих з діабетичним макулярним набряком при непроліферативній діабетичній ретинопатії за цукрового діабету 2-го типу.

*Об'єкт дослідження:* діабетичний макулярний набряк при непроліферативній діабетичній ретинопатії (Н 36.0)

*Предмет дослідження:* динаміка клінічних, біохімічних, психологічних і соціологічних особливостей хворих ДМН за НПДР при комбінації інтравітреального введення афліберсепту та гіпербаричної оксигенації.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, офтальмологічні, біохімічні, психологічні, соціологічні, статистичні.

**Наукова новизна роботи.** *Уперше:* розроблено новий спосіб лікування ДМН за НПДР, який полягає в поєднанні лікування афліберсептом (Eylea фірми Bayer) 1 раз на місяць інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж трьох місяців (3 ін'єкції) з посиленням двома курсами по 10 сеансів гіпербаричної оксигенації перед першою та третьою ін'єкціями.

*Доповнено:* наукові знання щодо впливу комбінованої терапії афліберсептом і гіпербаричною оксигенацією на клінічні, нейро-офтальмологічні (зорові



викликані потенціали), біохімічні показники (чинники антиоксидантної системи, особливості системного запалення, фактори ангіогенезу), соціальні особливості (якість життя) пацієнтів.

*Розширено:* знання щодо ролі і місця визначення зорових викликаних потенціалів у діагностиці нейро-офтальмологічних порушень при ДМН за НПДР; уявлення про роль глікемії, ліпідемії, антиоксидантних ферментів, Ig A, IL 8, IL33 та факторів ангіогенезу при ДМН за НПДР.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає в поліпшенні якості діагностики ДМН за НПДР завдяки впровадженню алгоритму діагностики діабетичного макулярного набряку, який додатково до чинних стандартів включає необхідність проведення визначення зорових викликаних потенціалів; оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям; визначення особливостей внутрішньої картини хвороби, іммунограми, перекисного окислення ліпідів і факторів ангіогенезу. Новий спосіб лікування хворих з ДМН за НПДР, який полягає в поєднанні лікування афліберсептом (Eylea фірми Bayer) один раз на місяць інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж трьох місяців (три ін'єкції) з посиленням двома курсами по десять сеансів гіпербаричної оксигенації перед першою та третьою ін'єкціями, що суттєво підвищує якість лікування. При прогнозуванні характеру перебігу ДМН за НПДР обов'язковим є оцінювання тривалості перебігу ЦД, рівня глюкози крові, об'єму центральної зони сітківки, М-практичності-багатої уяви, коефіцієнту атерогенності.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто на основі вивчення даних літератури, проведеного самостійно патентного пошуку визначені мета і завдання дослідження, методи досягнення мети дисертаційного дослідження. Ідея розробки належить науковому керівникові д. мед. н., проф. Саковичу В. М.

Клінічні спостереження за пацієнтами з ДМН при НПДР автор виконав самостійно в період з вересня 2018 року по грудень 2021 року у відділенні офтальмології №2 КНП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» ДОР. Автор брав безпосередню участь у виконанні всіх фрагментів роботи, самостійно проводив набір клінічного матеріалу, інструментальне

офтальмологічне обстеження, контроль за дотриманням протоколів діагностики і лікування. Дисертантом самостійно виконано статистичну обробку результатів, аналізування та узагальнення отриманих даних, написані усі розділи дисертації, спільно з науковим керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати роботи представлені на таких конференціях, як: Міжнародна науково-практична конференція «Рефракційний пленер 19», м. Київ, 17–19 жовтня 2019 р.; Міжнародна науково-практична конференція «Рефракційний пленер 20», м. Київ, 15–17 жовтня 2020 р.; Міжнародна науково-практична конференція «OPHTHALMIC HUB», м. Київ, 30–31 жовтня 2020 р.; Міжнародна науково-практична конференція «Філатовські читання-2021», м. Одеса, 20–21 травня 2021 р.; Міжнародна науково-практична конференція «Своє дитинство треба бачити 2021», м. Бугаз, 10–12 червня 2021 р.; Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні проблеми охорони здоров'я: освітні технології, наука, практика», м. Київ, 30 листопада 2021 р.; XXVII Міжнародна науково-практична конференція «Інноваційний розвиток університетської науки та освіти: глобальний і національний вимір змін», м. Київ, 17–18 березня 2022 р.

**Публікації.** Основні результати дисертації викладені тринадцятьма наукових публікаціях, із них сім робіт – статті в журналах відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», серед них три роботи в журналах, що входять до наукометричної бази SCOPUS, чотири роботи – у міжнародних наукових періодичних виданнях в напрямку, з огляду на який підготовлено наукову роботу та один патент; п'ять робіт – тези в матеріалах науково-практичних конференцій, у тому числі з іноземною участю.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на державній мові на 275 сторінках друкарського тексту, складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список використаних

джерел містить 419 джерел (52 кирилицею, 367 латиницею). Робота ілюстрована 18 таблицями і 32 малюнками.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ І ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ В ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1. Діабетична ретинопатія у фокусі офтальмології та ендокринології

Цукровий діабет – це група метаболічних захворювань, що характеризується гіперглікемією, яка є наслідком дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. Хронічна гіперглікемія при ЦД супроводжується ураженням, дисфункцією або недостатністю різних органів і систем, серед них очей, нирок, нервової системи, серця та кровоносних судин [16].

За визначенням Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) ЦД є глобальною медико-соціальною проблемою [17]. Тому з'ясування питань, пов'язаних із ЦД, зараховують до першочергових завдань національних систем охорони здоров'я як в Україні [18], так і в усьому світі [19]. Це обумовлено не лише зростанням кількості хворих на ЦД, що прогресує, а й з надзвичайно високим ризиком розвитку його ускладнень, які призводять до втрати працездатності, інвалідності та смертності цієї категорії хворих [20].

Міжнародна федерація діабету вважає, що поширеність ЦД 2019 року сягає 9,3 % (463 млн) і прогнозується її зростання до 10,2% (578 млн) до 2030 року та 10,9% (700 млн) до 2045 року [19, 21, 22]. Як указують Y. Li, Z. Delong, R. Qian, S. Xian, S. Zhaohui, при тривалості ЦД до одного року 7,43% хворих мають діабетичні ускладнення, при захворюванні впродовж 1–5 років – 38,53%, 6–9 років – 67,41%, 10 та більше років – 84,2% обстежених. До них належать полінейропатія (19,41%), ангіопатія (15,71%), гепатоз (14,35%), нефропатія (10,26%), ліподистрофія (9,1 %), ретинопатія (5,49%), катаракта (1,94%) [23]. Зі збільшенням поширеності ЦД в усьому світі ДР виступає провідною причиною

сліпоти хворих на ЦД. ДР зустрічається майже в третини хворих на ЦД і нерозривно пов'язана з його перебігом, гіперглікемією та гіпертензією, супроводжується розвитком діабетичного макулярного набряку (ДМН), який діагностується в 7 % хворих на ЦД [23–25].

Аналіз літератури щодо проблеми розвитку, епідеміології, факторів ризику та профілактики ДР свідчить, що, по-перше, відбувається глобальне поширення ЦД; по-друге, це призводить до розвитку сліпоти через ДР, насамперед у високорозвинених країнах [26]; по-третє, ДМН частіше ніж проліферативна діабетична ретинопатія (ПДР) є причиною сліпоти; по-четверте, ДР є досить поширеним ускладненням ЦД; по-п'яте, гіперглікемія є найпоширенішим чинником розвитку ДР при ЦД 1-го типу, що доведено в різних популяціях і дослідженнях, по-шосте, артеріальна гіпертензія (АГ) є фактором ризику ДР при ЦД 2-го типу, по-сьоме, взаємозв'язок між дисліпідемією та ДР залишається не до кінця зрозумілим; по-восьме, моделі оцінки факторів ризику ДР увесь час змінюються із використанням сучасних методів математичної статистики; по-дев'яте, скринінг ДР із використанням телеофтальмологічних платформ суттєво поліпшує її діагностику, і нарешті – проблема профілактики ДР із використанням сучасних технологій потребує подальшого вдосконалення навіть у високорозвинених країнах [27]. Але всі дослідники доходять висновку, що ДР є загрозливим мікросудинним ускладненням ЦД та основною причиною погіршення зору й сліпоти. Майже всі пацієнти із ЦД 1-го типу та понад 60 % хворих із ЦД 2-го типу набувають значного ступеня ДР протягом перших 20 років захворювання [28–30].

Міжнародна федерація діабету до факторів ризику ЦД 2-го типу відносить: спадкову обтяженість на ЦД, надмірну масу тіла, нездорове харчування, знижену фізичну активність, старший вік, артеріальну гіпертензію, етнічну належність, порушену толерантність до вуглеводів, наявність гестаційного діабету в анамнезі, погане харчування під час вагітності [31].

Дослідження факторів ризику ДР (стать, вік, тривалість і тип ЦД, індекс маси тіла, зріст, маса тіла, співвідношення талія-стегна, характер лікування,

систоличний і діастолічний артеріальний тиск, рівень глюкози крові натщесерце та через дві години після їди, глікований гемоглобін, холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди низької та високої щільності, азот сечовини та креатинін крові) показало, що вік, тривалість ЦД є незалежними факторами ризику як для НПДР, так і проліферативній діабетичній ретинопатії (ПДР). Рівень глюкози крові після їди, глікований гемоглобін, тригліцериди та ліпопротеїди низької щільності були незалежними факторами ризику для ДР, а рівень глюкози натщесерце – лише для ПДР [32].

Аналіз факторів ризику ДР, який проводився 2018–2019 роками в Китаї в межах програми профілактики діабету, продемонстрував, що 40 % хворих на ЦД мали певні форми ДР. Пацієнти з ДР були старшими ( $p = 0,0003$ ), чоловіками ( $p = 0,018$ ), мали АГ ( $p < 0,0001$ ) і високий індекс маси тіла ( $p < 0,0001$ ), порушення метаболізму та більшу тривалість ЦД ( $p < 0,0001$ ). Вищий внутрішньоочний тиск ( $p = 0,0008$ ), рівень глюкози в крові натще ( $p < 0,0001$ ), загальний холестерин у сироватці крові ( $p < 0,0001$ ), тригліцериди в сироватці крові ( $p = 0,0006$ ), глікований гемоглобін ( $p < 0,0001$ ), а також асиметрія диска, включаючи співвідношення чашка – диск ( $p = 0,041$ ), пов'язані з ДР. Вік ( $p = 0,049$ ), чоловіча стать ( $p = 0,048$ ), артеріальна гіпертензія (АГ) ( $p = 0,048$ ), тривалість ЦД ( $p = 0,012$ ), діабетична нейропатія ( $p = 0,048$ ), діабетична нефропатія ( $p = 0,048$ ), діабетична виразка стопи ( $p = 0,041$ ), ампутація стопи ( $p = 0,042$ ), глюкоза в крові натще ( $p = 0,022$ ), загальний холестерин у сироватці крові ( $p = 0,028$ ), тригліцериди в сироватці ( $p = 0,035$ ) і глікований гемоглобін ( $p = 0,042$ ) були асоційовані з ДР [23]. Тобто, ДР – стан з мікросудинними змінами, який прогресує, призводить до ішемії сітківки, проникності сітківки, неоваскуляризації сітківки та набряку жовтої плями [28, 29]. Якщо пацієнтів з ДР не лікувати, вони можуть зазнати серйозних втрат зору [22, 33], погіршення їхньої ЯЖ [34], підвищення депресії й тривоги [35, 36], зниження соціального функціонування [37].

Затримка за зверненням, неадекватне і несвоєчасне лікування, низький комплайєнс, підвищення тривожності та депресії, значний ризик серцево-

судинних [38] захворювань є причинами зниження ЯЖ [39, 40] у хворих на ЦД з ДР.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) в 1997 р. визначила здоров'я як «стан повного фізичного, психічного та соціального благополуччя, а не лише відсутність хвороб». ВООЗ представила ЯЖ як оцінку добробуту, а також як критерій вимірювання здоров'я та наслідків втручань у системі охорони здоров'я [41]. ВООЗ визначила ЯЖ як сприйняття індивідом власної життєвої позиції в контексті культури та систем цінностей, у яких вони живуть, а також щодо власних цілей, очікувань, стандартів і проблем. Крім фізичного здоров'я людини, визначення ЯЖ охоплює психологічний стан, рівень незалежності людини, соціальне життя та особисті переконання [41, 42].

Нині великого значення надається проблемі дослідження ЯЖ при ЦД 1-го і 2-го типу [42, 43] та ЯЖ, пов'язаної з зором або здоров'ям (HRQoL) [44, 45]. Існують такі загальні опитувальники, такі як European quality of life-5 dimensions questionnaire (EQ-5D), які призначені для валідних оцінок HRQoL будь-яких захворювань [46]. Крім впливу на здатність людей виконувати буденну діяльність, втрата зорових функцій впливає на психічний стан особистості та призводить до соціальної ізоляції [47], що потрібно також враховувати при оцінці ЯЖ.

Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) використовується для оцінювання різних психометричних характеристик і якості лікування [34, 48]. Він суттєво точніший, ніж раніше використовуваний Visual Function Index (VF-14), який застосовувався лише для хворих із катарактою та її лікуванням [45]. VFQ-25 є специфічним для зору показником HRQoL, що складається з восьми багатоелементних і чотирьох одноелементних шкал та сумарної оцінки, що має значення від 0 (погана) до 100 (висока HRQoL). VFQ-25 оцінює загальний зір, труднощі із зором при діяльності поблизу та на відстані, обмеження в соціальному функціонуванні, ступінь залежності від інших, симптоми психічного здоров'я через зір, труднощі за кермом автомобіля, обмеження периферичного та кольорового зору та очні болі [45–48].

У дослідженнях, проведених у Лос-Анджелесі, де оцінювали ЯЖ при глаукомі, ретинопатії та віковій дегенерації жовтої плями, простежується, що психічне здоров'я, пов'язане із зором, було найчутливішим до втрати зору [49, 50]. Установлено, що всі показники ЯЖ при ДР, за опитувальником VFQ-25, крім очного болю, зменшувались зі збільшенням тяжкості ретинопатії. Найнижчі показники отримали в хворих з ПДР. Найбільші проблеми в пацієнтів виникали при керуванні автомобілем, читанні, роботі та соціальній діяльності, що суттєво впливало на їхнє буденне життя [49, 50].

К. Mazhar [50], R. Aarthy [51], J. Gonder [52], R. Petrella [53], C. Mangione [54] оцінювали вплив ДР на ЯЖ, пов'язану зі здоров'ям (HR-QoL) у хворих з ЦД 2-го типу. HRQoL оцінювали на початковому етапі та через 3 та 6 місяці за допомогою 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) і тесту EQ-5D [55–57]. Використання NEI VFQ-25 дає можливість оцінити загальні особливості зору, периферичного й кольорового зору, активності поблизу й діяльності на відстані та ЯЖ, пов'язаної із зором (середнє значення водіння, очний біль), рольові труднощі, залежність, соціальне функціонування та психічне здоров'я) [58, 59]. В EQ-5D оцінка корисності відображає стан здоров'я згідно з п'ятьма вимірами: мобільність, самообслуговування, звичайні заняття, біль/дискомфорт і тривога/депресія. Загальний стан здоров'я вимірюється за візуальною аналоговою шкалою (VAS) 0–100 [57].

Дослідження ЯЖ у хворих на ЦД з ДР із використанням опитувальника (HR-QoL), проведені у США, показали, що середній бал ЯЖ коливався від 86,0 для нормальної/легкої втрати зору до 67,0 для тяжкої втрати зору, що зіставно з роботою К. Mazhar, у якій нормальному зору у пацієнтів з ДР відповідало 84 бала ЯЖ, а тяжкій втраті зору – 65,5 бала [50].

Європейське дослідження [57, 60], що включало і пацієнтів з Канади [61], виявило зменшення ЯЖ за опитувальником NEI VFQ-25 зі збільшенням втрати зору.

Результати досліджень у 250 пацієнтів із ДР, проведених в Індії з використанням 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12), Questionnaire of



Health-Related Quality of Life (QoLID), Retinopathy Dependent Quality of Life (RetDQoL), computer-supported collaborative learning (CSCL), показали, що середні бали ЯЖ такі: за GHQ – 1,12 бала, що свідчить про відсутність психічних проблем; за QoLID – 15 балів при ДР порівняно з 17 балами при ЦД; за RetDQoL –  $-27,94 \pm 2,14$  бала, що свідчить про негативний вплив ДР на ЯЖ; за CSCL –  $1,22 \pm 0,14$  бала, що вказує на незастосування стратегій подолання. Пацієнти з ПДР мали значно вищий показник GHQ-12, нижчу ЯЖ і задоволеність від лікування та більше фінансових проблем, ніж при НПДР, що є свідченням негативного впливу перебігу захворювання на ЯЖ [62].

В іншому дослідженні хворих на ЦД з ПДР, ДМН і НПДР з використанням EQ 5D 5L простежується, що наявність ПДР або ДМН не впливає на ЯЖ, пов'язану зі здоров'ям ( $p > 0,05$ ); значно зменшує ЯЖ, поєднану із зором ( $p = 0,0001$ ); тяжкість ретинопатії суттєво знижує загальний рівень ЯЖ ( $p = 0,004$ ) та ЯЖ, асоційовану із зором ( $p = 0,0001$ ). Виявлено статистично значиму кореляцію між тривалістю ЦД та тяжкістю ретинопатії ( $p = 0,018$ ) [57].

На оцінку ЯЖ, прихильність та ефективність відновного лікування [63] у хворих на ДР значно впливають їхні психічні та психологічні особливості [64–66].

В роботах E. Fenwick, G. Rees, K. Pesudovs [67], A. Grigsby [68], A. Nouwen [69] досліджено, що ДР суттєво впливає на ЯЖ, включаючи почуття переживань, гніву, тривоги та зниження настрою, передусім на стадіях, що загрожують зору. В International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD) study [70], роботах A. Nouwen [69], F. Represas-Carrera [71], T. Roy, C. Lloyd [72] встановлено наявність симптомів тривоги й депресії в пацієнтів з ЦД; а в дослідженнях M. de Groot [73], N. Sulaiman [74], M. Collins [75] показано, що рівень депресії та тривожності вищий у тих, хто страждає на ДР.

N. Bhat, K. Muliya, S. Chaturvedi [76] вказують, що хворі з ДРП мають значні труднощі в житті, зважаючи на постійне занепокоєння щодо гіпоглікемії або гіперглікемії, можливих або наявних ускладнень ЦД. S. Chaturvedi [77] твердить, що 18,0% хворих на ЦД мали принаймні один тип тривожного розладу, а 2,8% – множинні тривожні розлади; 8,1% – генералізовані тривожні розлади,

5,1% – панічні розлади. Жіноча стать, діабетичні ускладнення, довша тривалість хвороби та контроль рівня глікемії були важливими факторами ризику розвитку тривожності у хворих на ЦД і ДРП [77]. Систематичний огляд, проведений К. Khoo [78], показав, що особи з втратою зору при ЦД страждають від тривоги й депресії, а також мають проблеми з емоційним і соціальним здоров'ям. К. Berman, Н. Brodaty [79] виявили вищі рівні тривожності, депресії, емоційних переживань і збільшення смертності серед людей похилого віку з функціональними вадами зору через вікову дегенерацію жовтої плями.

Досліджень, що вивчають зв'язок між клінічними характеристиками та психологічними наслідками при ДР, недостатньо; а ті, що були проведені Е. Fenwick [67], В. Дроздовим [80], мають невеликі розміри вибірки й дали суперечливі результати. Навіть великі когортні дослідження Х. Liu [81] містять порівняно незначну кількість учасників і не уточнюють тяжкості ДР. Дослідження К. Berman, Н. Brodaty [79], К. Khoo [78], А. Abateneh [82], К. Akufo [83] показали, що погіршення зору та сліпота впливають на психометричні параметри у хворих з ЦД.

Е. Addo [84], В. Sabel [85] вказують, що втрата зору призводить до психологічного дистресу з виразними емоційними стражданнями, тривогою, депресією та нервозністю; тоді як Y. Zheng [86], R. Van Nispen [87], J. Sturt [88] твердять, що подолання психічного дистресу, пов'язаного «із зором», і використання кращих стратегій подолання та допомоги покращують зір і ЯЖ.

Діабетичний дистрес і депресія – це два стани, які існують одночасно й незалежно. L. Fisher [89] наголошує, що діабетичний дистрес – це емоційна реакція на виклики, пов'язані з ЦД, і може включати страх, занепокоєння, гнів, почуття провини, смуток, розчарування та вигорання. Водночас депресія супроводжується значними когнітивними, афективними, соціальними, мотиваційними та вегетативними порушеннями у хворих на ЦД і ДРП. Серед чинників діабетичного дистресу в осіб з ЦД виділено: безсилля, негативні соціальні уявлення, стан лиха, дистрес від друзів/родини, гіпоглікемічний дистрес, виробничий і дієтологічний дистрес. М. Tan [90], J. Wardian, F. Sun [91],

М. Aljuaid [92] вказують, що тяжкість діабетичного дистресу пов'язана з довшою тривалістю захворювання, підвищенням рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) та індексу маси тіла (ІМТ), зниженням соціальної підтримки, молодшим віком, нижчою самоефективністю. Як наголошують J. Gonzalez [93], L. Fisher [94], S. Kaira [95], управління дистрес-діабетом має важливе значення, оскільки некерований дистрес пов'язаний із поганим контролем глікемії, не своєчасним прийомом ліків, зниженням якості життя, зниженням самоефективності, негативними переконаннями щодо здоров'я та поведінкою в догляді за собою.

Дослідження М. Bayani [35], К. Coyne [96], М. Bernbaum, S. Albert, Р. Duckro [97], виявили низку негативних емоційних реакцій, пов'язаних з ДР, включаючи страх, депресію, гнів, зміни настрою, почуття провини, втрату незалежності, незграбність, роздратованість, почуття неповноцінності, обтяженості, нікчемності та ворожості, втрату впевненості та занижену самооцінку, розчарування, вразливість, тривогу та стрес. Це підтверджують праці G. Bhaskara [98], N. Kuniss [99], E. Bradley, V. Delaffon [100]. На наявність психологічного дистесу при ДРП вказують К. Akuffo [36]; соматизації, фобічної тривоги та занепокоєння – D. Cox [101]; емоційної нестабільності – М. Bernbaum [102]; страху/занепокоєння – R. Luckie [103] та низької самооцінки – М. Bernbaum [102]. Роботи E. Fenwick [67], O. Cooper [66], A. Monique [104] висновують, що втрата зору при ДР викликає цілий спектр емоцій – від страху та гніву до смутку й проблем самосприйняття.

ЦД, ДРП, ДМН супроводжуються дисфункцією як у базових, так і у вищих сферах когнітивного функціонування хворого [105]. У цих пацієнтів здебільшого вражені рухова і виконавча функції, швидкість обробки інформації, вербальна та зорова пам'ять і концентрація уваги [106].

Особистість хворого відіграє важливу роль не лише при лікуванні, а й при реабілітації хворих на ЦД і ДРП [107]. М. Esmaeilinasab [108] показав, що сумлінність і прихильність до лікування у осіб з ЦД пов'язана з якісним самообслуговуванням і дотриманням глікемічного контролю. Особи з високим рівнем невротизму заклопотані, боязкі та тривожні, що своєю чергою, сприяє

збільшенню ймовірності розвитку супутніх психічних захворювань серед пацієнтів з ЦД [109].

Дослідження останніх років зосередженні здебільшого на вивченні особистостей типу D, яким притаманні високий рівень негативної афективності, соціальної загальмованості та звуженого вираження негативних емоцій у соціальній взаємодії [110–112]. У 52% хворих на ЦД виявлені риси типу D, що суттєво впливає на самообслуговування, комплайєнс і прогноз захворювання. С. Conti [113] і X. Li [110] твердять, що пацієнти з типом D мають проблеми з прихильністю до лікування, насамперед з прийомом ліків і регулярним відвідуванням лікаря. Такі особи не дотримуються рекомендацій щодо фізичної активності, дієти, контролю за індексом маси тіла (ІМТ) та рівнем холестерину; мають більше шансів набути проблеми психічного здоров'я [114, 115]. Тип D особистості у хворих на ЦД є показником поганого прогнозу і несприятливих клінічних наслідків діабету [111, 116].

## **1.2. Оксидативний стрес та ангіогенез як провідні механізми патологічних змін при діабетичному макулярному набряку**

Нині більшість учених схильні вважати, що окислювальний стрес (ОС) відіграє ключову роль у патогенезі мікро- та макросудинних ускладнень ЦД. Підвищений ОС у пацієнтів з ЦД 2-го типу є наслідком поєднання гіперглікемії, резистентності до інсуліну, гіперінсулінемії та дисліпідемії, що посилює надлишкову продукцію мітохондріального супероксиду в ендотеліальних клітинах великих і дрібних судин [117]. На думку F. Folli, патофізіологічний механізм, який лежить в основі ускладнень діабету, можна пояснити збільшенням виробництва активних форм кисню (ROS) через: потік поліолів, збільшення утворення кінцевих продуктів глікації (AGEs) та експресії рецептора AGE, активації ізоформ протеїнкінази С та гіперактивності гексозамінового шляху [117]. Вплив окисного стресу у хворих з ЦД 2-го типу

посилюється інактивацією двох антиатеросклеротичних ферментів: ендотеліальної синтази оксиду азоту та простациклінсинтази [117].

На думку А. Gumieniczek, вивільнення медіаторів запалення викликається високою концентрацією глюкози та опосередковується ОС [118]. Хронічне запалення та ОС причетні до патофізіології ЦД; запалення та ОС нерозривно пов'язані у фізіологічних і хворобливих станах [119]. Складна взаємодія між ОС і запаленням включає механізми взаємного посилення (позитивний зворотний зв'язок або «порочний цикл»). Запалення – це первинна реакція імунної системи на усунення патогенів або інших подразників, щоб відновити клітини до нормального стану або замінити зруйновану тканину [120]. Після активації клітини вродженої імунної системи виділяють прозапальні цитокіни та хемокіни, які стимулюють вироблення активних форм кисню та/або реактивних форм азоту [120]. Прозапальні цитокіни можуть опосередковано спровокувати ОС, активуючи макрофаги, які відіграють ключову роль у видаленні збудника через утворення активних форм кисню [121]. Треба зазначити, що хронічне запалення є тривалим патологічним станом, який виявляється руйнуванням тканин і фіброзом, що завершується пошкодженням клітин через надмірне виробництво АФК із запальних клітин [122]. Слабке запалення пов'язане з ризиком розвитку ЦД 2-го типу, а субклінічне запалення сприяє резистентності до інсуліну та поєднане з гіперглікемією як основою метаболічного синдрому [123–125].

ОС є основою патогенезу діабетичних ускладнень [126], а викликана через ОС гіперглікемія, своєю чергою, підвищує рівень прозапальних білків з інфільтрованими макрофагами, що секретують запальні цитокіни, і посилює місцеве та системне запалення [127]. Підвищена секреція фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-альфа) пов'язана з інсулінорезистентністю та ожирінням, що є фактором ризику ЦД 2-го типу [117].

Хоча механізм, за допомогою якого хронічне запалення стимулює розвиток ЦД 2-го типу, недостатньо вивчений, проте доведено, що жирова тканина може синтезувати основні прозапальні цитокіни, фактор некрозу пухлин та ІЛ-1 і ІЛ-6, а також запальні біомаркери пов'язані з масою жиру в організмі, що свідчить про

те, що активований уроджений імунітет і запалення є важливими біологічними чинниками в патогенезі та ускладненнях ЦД 2-го типу [128]. Хронічне запалення викликає клітинні побічні ефекти в основному через безперервне та надмірне утворення вільних радикалів і виснаження антиоксидантів [129]. АФК також посилює запалення, активуючи певні кінази, активовані стресом. АФК можуть стимулювати такі фактори транскрипції, як ядерний фактор-капа В (NF- $\kappa$ B) і білок-активатор-1 (AP-1), щоб стимулювати експресію прозапальних цитокінів. При цьому, орієнтація на сигнальні шляхи цитокінів із ОС і запальними процесами може здатися привабливою стратегією для лікування ЦД. За нормальних фізіологічних умов ОС і активація імунної системи зазвичай короточасні через такі внутрішні механізми негативного зворотного зв'язку, як збільшення вироблення антиоксидантних сполук або протизапальних цитокінів [117]. У роботі В. Duncan указав, що підвищення рівня сіалової кислоти, IL-6 та С-реактивного білка у плазмі крові є предикторами прогресування ЦД 2-го типу [130]. У дослідженні М. Schmidt [131] доведено, що підвищення запальних біомаркерів є прогностичним чинником формування резистентності до інсуліну та розвитку ЦД 2-го типу. В роботі А. Pradhan встановлено кореляцію між рівнями інсуліну натще та вмістом С-реактивного білка в плазмі хворих на ЦД, що свідчить про зв'язок резистентності до інсуліну та запальних процесів [132].

J. Navarro, С. Mora вважають, що діабетична нейропатія розвивається як наслідок індукованих гіперглікемією метаболічних, ферментативних і мікросудинних змін, пов'язаних з продукцією місцевих та інфільтрувальних прозапальних цитокінів із впливом на нейрони центральної, периферичної та вегетативної нервової системи [133]. Дослідження на тваринах показали, що при ДР експресія мРНК інтерлейкіну-1 і фактора некрозу пухлини- $\alpha$  значно збільшується в сітківці ока тварин з ЦД, тоді як інгібування фактора некрозу пухлини- $\alpha$  приводило до запобігання розвитку ДР [134]. Установлено, що при гіперглікемії вироблення цитокінів (реакція запалення на гіперглікемію) супроводжується підвищенням рівня хіміоатрактантного білка моноцитів-1 і зниженням рівня інсуліноподібного фактора росту-1 [122, 135–137]. У роботі F.

Al Hannan установив, що підвищений хемоатрактантний білок-1 моноцитів може активувати інфільтрацію макрофагів у жирову тканину, спричиняє індуковану жирову дедиференціацію, що призводить до гіперінсулінемії та ЦД 2-го типу через резистентність до інсуліну [138]. P. Codoñer-Franch висловив припущення, що прогресування хронічного захворювання пов'язане із взаємодією між запаленням та ОС. Він показав, що підвищений рівень ІЛ-6 сприяє утворенню супероксидних радикалів і ОС, що, своєю чергою, негативно впливає на ефективний метаболізм вільних жирних кислот. Отже, ОС викликає роз'єднання мітохондрій і збільшує утворення активних форм кисню. У каскаді реакцій посилене утворення активних форм кисню призводить до подальшого ОС, який також викликає запальні процеси [139]. Y. Du встановив, що сітківка має високий рівень поліненасичених жирних кислот, найвище поглинання кисню та окислення глюкози порівняно з іншими тканинами, що робить сітківку сприйнятливою до ОС [140]. ОС активує такі метаболічні шляхи, як шлях поліолів, розвиненого кінцевого продукту глікації, протеїнкінази, зміни в експресії фактору росту ендотелію судин, які ще більше посилюють продукцію активних форм кисню [140]. Y. Du підтвердив роль запалення в розвитку ДР і показав, що циклооксигеназа-2, яка каталізує утворення простагландину E2, індукується ІЛ-1, тому ЦОГ-2 і простагландин E2 є важливими факторами, які сприяють розвитку ДР [140].

D. Aldosari вважає, що ОС відіграє ключову роль у розвитку мікросудинних ускладнень ЦД. Метаболічні порушення при ЦД викликають надлишок мітохондріального супероксиду в ендотеліальних клітинах як великих, так і дрібних судин [141]. J. Santos дослідив, що ДР виникає через пошкодження дрібної судинної системи сітківки, багатоклітинної та світлочутливої тканини в задній частині ока. Капіляри сітківки вистелені ендотеліальними клітинами, що відповідають за підтримання кровоносного бар'єру сітківки, і оточені гладком'язовими клітинами, перицитами, які забезпечують тонус судин [142]. Судинні ураження, які виявляють на ранній стадії ДР, включають облітерацію капілярів і дрібних артеріол, поступове потовщення судинної базальної мембрани,

підвищення проникності ендотеліальних клітин і утворення мікроаневризм, протікання судин і крововилив [122, 143]. Еволюція наукових поглядів на патогенез ДР приводить до розуміння його на молекулярному рівні з позицій міжклітинної взаємодії в межах ангиогенезу [144, 145].

М. Iwasaki, Н. Inomata [146], D. Snodderly, R. Weinhaus [147], А. Nagag [148], D. Browning [149], И. Воробьева, Д. Меркушенкова [144], В. Коненков [145] наголошують, що найбільш ранніми ознаками ДР є мікроаневризми; наявність «твердих ексудатів» при офтальмологічному огляді вказує на межі набряку ретини; виникають також поодинокі вогнище подібні геморагії; на більш пізніх стадіях НПДР при прогресуванні гіпоксії та ішемії сітківки виникають «м'які» ексудати.

На стадії препроліферативної ДР виникають інтратетинальні мікросудинні та венозні аномалії. Як указують J. Moore [150], N. Sachdev [151], G. Querques, F. Bandello, E. Souied [152], поява інтратетинальних мікросудинних аномалій є ранньою ознакою швидкого розвитку ПДР, якій притаманні два провідні компоненти – судинна та сполучно-тканинна проліферації.

Кількість ендотеліальних клітин стабільна у зв'язку з рівновагою між проангіогенними (фактором росту судинного ендотелію) та антиангіогенними факторами (фактором, отриманим з пігментного епітелію). Коли між цими двома факторами є дисбаланс, виникає патологія. А. Das, Р. McGuire вважають, що гіпоксія є початковим стимулом, який спричиняє регуляцію факторів росту, інтегринів і протеїназ, що приводить до проліферації та міграції ендотеліальних клітин [153]. На думку L. Aiello [154], M. Dombrow, R. Adelman [155], гіпоксія підвищує регуляцію матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) VEGF в ендотеліальних клітинах сітківки, перицитах, клітинах Мюллера та гангліозних клітинах. Нестабільність стінки новоутворених судин призводить до частих переретинальних і вітреальних геморагій, гемофтальму, рубцюванню задніх відділів скловидного тіла та утворенню вітреоретинальних зрощень з підвищеним ризиком тракційного відшарування сітківки [150–152].



Макулярний набряк може виникати на будь-якій стадії ДР і без лікування в 50% пацієнтів призводити до зниження гостроти зору на два рядки і більше за два роки. У 15–25% випадків ДМН призводить до значної втрати зору, навіть при адекватному його лікуванні [149, 156].

До факторів ризику, пов'язаних з ДМН, зараховують тривалий перебіг ЦД, підвищення артеріального тиску та глікованого гемоглобіну [149, 156]. Дослідження щодо генетично обумовленого виникнення ДМН не мають значного підтвердження [157].

ДМН може виникати як при ПДР, так і при НПДР, що підтверджує його незалежність від прогресування РП. Y. Ono, C. Warboys [158], C. Warboys, P. Fraser [159] вважають, що розвиток ДМН обумовлений гіперглікемією, яка призводить до активації поліольного шляху та протеїнкінази, утворення прогресивних кінцевих продуктів глікації, що спричиняє посилення регуляції таких факторів, як VEGF [160, 161].

E. Stefánsson [162], D. Browning, M. Stewart, Ch. Lee [149] стверджують, що основою розуміння патофізіології ДМН є киснева теорія. Тривалі періоди гіперглікемії призводять до зменшення перфузії внутрішньої сітківки та зниження парціального тиску кисню в сітківці. Ауторегуляційна реакція артеріол сітківки викликає дилатацію, яка тягне за собою підвищення гідростатичного тиску в інтратетинальних капілярах і венулах, як це визначено законом Пуазейля [163]. Підвищений внутрішньосудинний тиск, який відчувають капіляри, може пошкодити їх [162, 163]. Одночасно зменшення парціального тиску кисню в сітківці підвищує синтез VEGF та інших факторів проникності, що збільшує витік мікросудин. Відповідно із законом Старлінга, підвищений внутрішньосудинний тиск і судинна проникність призводять до чистого потоку води, іонів і макромолекул із внутрішньосудинного простору в позасудинний. Як вважають E. Stefánsson [162], J. Kristinsson [164] позаклітинна рідина повторно потрапляє в судини сітківки, далі за течією або через судинну оболонку – в пігментний епітелій сітківки [149, 165, 166].

R. Amin вважає, що нейрони сітківки та гліальні клітини збільшують продукцію VEGF, навіть до офтальмоскопічних ознак втрати капілярів, пов'язаних зі зменшенням оклюдину в герметичних з'єднаннях ендотелію капілярів [167]. Посилене запалення, що характеризується лейкостазом, накопиченням макрофагів, активацією міжклітинної адгезії, а також регуляція простагліцину асоціюється з капілярною неперфузією та руйнуванням гемато-сітківкового бар'єру [168].

У пацієнтів з ДМН зростають рівні VEGF, ICAM-1, інтерлейкіну-6 та моноцитарного хемоаттрактантного білка-1 порівняно зі здоровими обстеженими [169]. Такі запальні цитокіни, як фактори некрозу пухлини  $\alpha$  та  $\beta$ , оксид азоту та інтерлейкін-1 $\beta$  опосередковують проникність судин [170–172]. Багато інших чинників можуть сприяти розвитку ДМН, хоча, як указують T. Gardner [173], P. Kaiser [174], особливості етіопатогенезу ДМН потребують подальших досліджень.

Високий рівень ліпідів, на думку V. Miljanovic [175], H. Noma [161], призводить до дисфункції ендотелію та підвищеної проникності судин через місцеву запальну реакцію та вищий рівень прогресивних кінцевих продуктів глікування.

Крім позаклітинного набряку, у розвитку ДМН можна розглядати внутрішньоклітинний набряк, що може обумовлюватися накопиченням внутрішньоклітинних осмотично активних розчинених речовин, які втягують воду і викликають набряк клітин [176]. T. Nagaoka зауважує, що зниження субфовеального хоріоїдального кровотоку у хворих на ЦД 2 типу з ретинопатією може мати значення в патофізіології ДМН [177]. J. Sebag розглядає роль склоподібного тіла в патогенезі ДМН, вважаючи, що в діабетичному склоподібному тілі посилюється зшивання та глікування білка, що може пояснити випадки тангенціальної макулярної тракції, а це, своєю чергою, може провокувати ДМН [178].

Крім прямого ефекту тяги, що спричиняє витікання із судин або підняття жовтої плями із субретинальною рідиною, стверджують P. Kaiser [179], T. Otani, S. Kishi [180], N. Holekamp, Y. Shui, D. Beebe [181], P. Massin [182], K. Kadonosono

[183], K. Kinnunen, S. Ylä-Herttuala [184], склоподібне тіло до макули може локалізувати медіатори проникності судин у безпосередній близькості до макулярних капілярів і може перешкоджати оксигенації сітківки, викликаючи тим самим розширення вен і посилення набряків за законом Шпака або за допомогою регуляції VEGF.

Перший і найпотужніший член сімейства VEGF, VEGF-A виявили 1983 року [185]. Потім ідентифікували ще чотири представники сімейства VEGF людини: VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D та PLGF [186, 187]. На додаток до цих VEGF, виявили вірусні гомологи VEGF (VEGF-E) та VEGF зміїної отрути (VEGF-F) [188].

VEGF – це гомодимерний глікопротеїн з ізоформами VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>145</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>189</sub> та VEGF<sub>206</sub> [157]. VEGF є потужним ангіогенним стимулятором, що сприяє проліферації, міграції, протеолітичній активності та формуванню капілярної трубки ендотеліальних клітин, відіграючи вирішальну роль як у нормальному, так і в патологічному ангіогенезі. Це може збільшити проникність судин, а його синтез значно регулюється гіпоксією [149].

Як доведено низкою досліджень, у сітківці VEGF виробляється різними типами клітин, включаючи ПЕС, перицити, ендотеліальні клітини, гангліозні клітини та клітини Мюллера – певний тип гліальних клітин, які містяться у внутрішніх шарах сітківки. Клітини ПЕС і Мюллера є основними джерелами, а клітини ендотелію – основною мішенню VEGF у сітківці. Рівні VEGF в очній рідині дуже низькі в нормальному людському оці. Однак інтравітреальні рівні VEGF підвищуються при ДР [151, 152].

Різні ізоформи VEGF можуть мати різні функції при захворюваннях очей [189–191]. Підвищена експресія VEGF регулюється індукованим гіпоксією фактором  $1\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ). У гіпоксичних умовах рівень HIF1 $\alpha$  збільшується, що призводить до активації генів, які продукують VEGF [192, 193]. Під впливом гіпоксії VEGF експресується різними клітинами сітківки, включаючи клітини Мюллера, а також лімфатичними вузлами, гліальними клітинами, пігментним епітелієм сітківки, ендотеліальними клітинами та перицитами [194]. Проникність

ендотелію судин і проліферація ендотеліальних клітин збільшуються під впливом VEGF [195]. Проникність ендотелію судин є результатом змін, викликаних VEGF, у розміщенні цитоплазматичних актинових ниток і збільшенні фосфорилування білків у місцях з'єднання клітин [196, 197]. Рівень VEGF не завжди підвищений в очах хворих з ДМН [198] і значно вирізняється в усіх пацієнтів [199].

Н. Noma, К. Yasuda, М. Shimura вважають, що гіпоксія сітківки, пов'язана з ЦД, призводить до збільшення експресії VEGF, а це сприяє виникненню й прогресуванню ДМН. Рівні VEGF зростають через гіперглікемічні зміни; гіпоксія сітківки та патологічні біохімічні зміни через гіперглікемію збільшують рівень VEGF у склоподібному тілі та призводять до ДМН [161]. Вважається, що VEGF відіграє центральну роль у виникненні ДМН, оскільки він надто підвищує проникність судин, а для опосередкування його біологічних ефектів VEGF повинен зв'язуватись із рецептором VEGF, щоб активувати сигнальні шляхи [161, 184, 200, 201].

Р. Xia [202], Н. He [203], L. Wu [204] дослідили, що рецептори VEGF (VEGFR-1 і VEGFR-2) експресуються в сітківці, зв'язування VEGF з будь-яким із цих рецепторів активує автофосфорилування, а трансфосфорилування викликає сигнальний каскад. Розчинні рецептори VEGFR, на думку Н. Noma [205], R. Kendall [206], протидіють проангіогенній і прозапальній дії VEGF. Рівні розчинних рецепторів VEGF корелюють з рівнями трансмембранних, тому С. Hornig [207] вважає, що ці рецептори відіграють важливу роль у патогенезі ДМН. М. Shibuya [208] наголошує, що VEGFR-1 в основному експресується моноцитами та макрофагами, а передача сигналів VEGFR-1 відіграє певну роль у рекрутингу лейкоцитів до місць запалення. PLGF є членом сімейства VEGF і специфічно зв'язується з VEGFR-1, стимулюючи вироблення тканинного фактора та хемотаксис моноцитами й макрофагами [209]. На погляд S. Selvaraj [210], зв'язування ПФР з VEGFR-1 збільшує продукцію прозапальних факторів культивованими моноцитами, тоді як А. Kiba, Н. Sagara, Т. Hara, М. Shibuya [211], М. Murakami [212] вважають, що активація VEGFR-1 сприяє запаленню.

VEGFR-2 експресується лише ендотеліальними клітинами. Зв'язування VEGF з VEGFR-2 ініціює передачу сигналу, який не тільки підвищує проникність судин, але й посилює експресію запальних цитокінів [213]. Вважається, що при ДМН рівень VEGFR-2 корелює з багатьма факторами запалення, включаючи інтерлейкіни [205]. Ці фактори й цитокіни ініціюють хемотаксис лейкоцитів і сприяють прилипанню запальних клітин до ендотелію судин, що також призводить до подальшого збільшення проникності судин. Клінічні та експериментальні дані свідчать, що VEGFR-1 і VEGFR-2 впливають на проникність судин під час запальної реакції, оскільки VEGF діє як хемотаксичний фактор для запальних клітин через власні рецептори [214], але крім збільшення судинної проникності, VEGF також сприяє запаленню. Отже, VEGF відіграє важливу роль у патогенезі ДМН [215].

Н. Noma [205], С. Hernández [216], Т. Yoshimura [217], Р. Ando [218] довели, що внутрішньоочні рівні PLGF, PDGF, IL-6, IL-8, MCP-1, ICAM-1, IP-10 та EPO вищі в пацієнтів з ДМН. М. Garcia-Ramírez [219], Н. Xie [220] вважають, що EPO захищає гемато-ретинальний бар'єр від порушень.

Запалення передбачає накопичення лейкоцитів, лімфоцитів і макрофагів, що так само призводить до локального уповільнення кровотоку. Дослідження О. Arend [221], К. Kadonosono, Н. Itoh, С. Ohno [222] показали, що кровотік в очах пацієнтів з ДМН повільніший, ніж у здорових очах, що підтверджує наявність запалення при ДМН. У дослідженні зі сканувальною лазерною офтальмоскопією та флюоресцентною ангиографією Н. Funatsu оцінив швидкість кровотоку, вимірюючи швидкість лейкоцитів у капілярах [223]. К. Sakata твердить, що швидкість кровотоку в сітківці зменшується в пацієнтів з ДМН, простежується кореляція між ступенем уповільнення кровотоку і тяжкістю ДМН [224]. Т. Mizui вважає, що запалення є реакцією на пошкодження ендотелію судин, тобто при ДМН експресія запальних факторів збільшується у відповідь на пошкодження ендотеліальних клітин, а адгезія лейкоцитів зменшує швидкість кровотоку [225].

Під час запалення при ДМН беруть участь багато таких чинників, як фактори росту (PLGF, PDGF), цитокіни та хемокіни (IL-6, IL-8, MCP-1, IP-10),

інші посередники (ICAM-1) [161]. PLGF, 25-кд-димерний білок, є членом сімейства VEGF і дуже гомологічний VEGF [226]. Як специфічний ліганд для VEGFR-1, PLGF сприяє ангиогенезу, а також індукує ріст і міграцію ендотеліальних клітин [227]. Подібно до VEGF, PLGF пов'язується винятково з VEGFR-1 [228]; однак він виявляє вищу спорідненість з цим рецептором, ніж VEGF [229]. М. Clauss [230] вважає, що PLGF також модулює запальний процес, стимулюючи утворення тканинного фактора та хемотаксис у моноцитах і макрофагах. Н. Noma [205] виявив значущу кореляцію між рівнем PLGF у водянистій вологості та ступенем тяжкості ДМН. М. Hossain [231] підтвердив це інтраветральним введенням PLGF-1, що спричиняє розрив зовнішнього бар'єра сітківки, а також призводить до набряку сітківки. У сукупності ці висновки вказують на те, що PLGF може брати участь у формуванні ДМН.

PDGF є членом сімейства PDGF/VEGF і бере участь у регуляції міграції різних мезенхімальних клітин, включаючи фібробласти, гліальні клітини та клітини гладких м'язів [231, 232]. PDGF – це димерний білок, який існує в різних ізоформах, а ізоформа PDGF-AA індукує утворення щілинних зв'язків [231]. PDGF секретується ендотеліальними клітинами і відповідає за функцію перицитів [233]. Р. Camprosiaro вважає, що PDGF є продуктом, регульованим гіпоксією, який разом з VEGF сприяє неоваскуляризації очей [234]. Усе вищеназване є підтвердженням того, що сімейство PDGF/VEGF може діяти синергічно в пацієнтів з ДМН. А. Praidou [235], Н. Noma [205] на основі цього дійшли висновку, що при ДМН рівні цих трьох факторів росту у водянистій волозі тісно пов'язані: VEGF, PLGF, PDGF відіграють роль у регулюванні виживання перицитів та ендотеліальних клітин.

Цитокін ІЛ-6 виконує багато функцій. Він впливає на актинові нитки, що створюють міжклітинні щілинні з'єднання і збільшують проникність ендотеліальних клітин, які вистилають кровоносні судини [236]. М. Ali [237], D. Pearlstein [238] висували, що *in vitro* гіпоксичні стани поступово збільшують експресію мРНК ІЛ-6 ендотеліальними клітинами. J. Wu [239] виявив зв'язок між

рівнем ІЛ-6 і ризиком розвитку ДМН, тому ІЛ-6 потенційно можна вважати предиктором або терапевтичною мішенню при цій патології.

М. Karakurum [240], Т. Shono [241] вважають, що ІЛ-8, потужний хемоаттрактант, сприяє запальній реакції, активуючи як нейтрофіли, так і Т-клітини. *In vitro* як гіпоксія, так і окислювальний стрес змушують ендотеліальні клітини судин виробляти ІЛ-8 [241]. К. Moyer [242], Н. Yu [243] підтвердили, що ІЛ-8 впливає на збільшення проникності судин. Проведений J. Kwon, D. Jee [244] багатоваріантний логістичний регресійний аналіз виявив, що ІЛ-8 пов'язаний із реакцією на лікування, тому рівні ІЛ-8 у водянистій волозі можуть відображати реакцію на лікування анти-VEGF-агентами при ДМН.

Р. Chen [245], Р. Lee [246] вважають, що експресія хемокіну MCP-1, яка підвищує хемотаксис моноцитів, збільшується в гіпоксичних умовах на сітківці, а також при наявності артеріосклерозу й окисного стресу. Клінічне дослідження виявило, що рівні MCP-1 були нижчими у пацієнтів, які відповіли на лікування, ніж у тих, хто не відповів. J. Abraham [247] припустив, що вихідний MCP-1 може бути предиктором реакції на лікування проти VEGF.

Хемокін 10 із мотивом C-X-C (CXCL10) або малоіндукований цитокін B10 є цитокіном із сімейства хемокінів CXС [237]. Е. Feldman [248], Р. Vodnar, С. Yates, А. Wells [249] вважають, що IP-10 активізує опосередковану клітинами імунну відповідь типу Т-хелпер. Він виділяється макрофагами, ендотеліальними клітинами та фібробластами і діє як хемоаттрактант, який приваблює макрофаги та Т-клітини. IP-10 інгібує проліферацію, індукує апоптоз ендотеліальних клітин і протидіє збільшенню їхньої моторики, пов'язаній з VEGF. Роль IP-10 недостатньо зрозуміла. Н. Noma [205] твердить, що рівні IP-10 корелюють з рівнями MCP-1, ІЛ-6, ІЛ-8, PLGF та і ступенем тяжкості ДМН. Н. Noma [205] вважає, що стимулювання запалення за допомогою IP-10, а також PLGF та PDGF-AA може відігравати певну роль при ДМН.

ICAM-1 – член надмейства імуноглобулінів і ліганд рецептора антигена 1, пов'язаного з функцією лімфоцитів. Його експресія різними іншими клітинами сітківки та судинної оболонки, а також лейкоцитами, продемонстрована *in vivo* та

in vitro [250]. A. Nishiwaki [251], F. Hirose [252] довели, що експресія мРНК ICAM-1 та білка підвищується при гіпоксії сітківки. Як наслідок, регуляція ICAM-1 сприяє розвитку лейкостазу, збільшуючи скручування лейкоцитів і їхню адгезію до стінок судин. K. Miyamoto [253], A. Jousen [254] висловили гіпотезу, що гіпоксія та ураження ендотеліальних клітин є ключовими в патогенезі ДМН [255, 256]. Дослідження R. Hillier [257] на пацієнтах з ДМН показало, що вищі вихідні рівні ICAM-1 у водянистій волозі пов'язуються з реакцією на лікування ранібізумабом.

Трансформувальний фактор росту  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) є протизапальним цитокіном, який залучений до патогенезу ДР, насамперед на пізній фазі захворювання. Рівень TGF $\beta 1$  у сироватці крові є прогностичним біомаркером прогресування захворювання від НПДР до ПДР і корелює з рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) та тривалістю діабету [258].

Запалення, безперечно, бере участь у патогенезі ДМН, оскільки внутрішньоочний рівень описаних вище факторів запалення та цитокінів підвищений у пацієнтів із ДМН [236, 242, 243, 246]. На думку H. Noma [205], «водний спалах» – це показник очного запалення, а значення водянистого спалаху є значно вищим у пацієнтів з ДМН, ніж у здорових, що є свідченням активного запалення. Крім того, значення «водного спалаху» вказує на значну позитивну кореляцію з внутрішньоочними рівнями запальних цитокінів, тому вища кількість спалахів пов'язана з вищим рівнем запалення [205, 259].

H. Noma, K. Yasuda, M. Shimura висунули нову гіпотезу формування ДМН [259]. Вони вважають, що гіперглікемія може призвести до окисного стресу, утворення прогресивних кінцевих продуктів глікації та активації протеїнкінази C. Ці біохімічні зміни можуть спричинити експресію VEGF, втрату ендотеліальних клітин або перицитів, збільшення капілярів базальної мембрани та запалення, що, зрештою, може сформувати порушення кровотоку в сітківці. Крім того, запалення передбачає активацію різних запальних факторів і цитокінів. Усе це викликає гіпоксію сітківки та порушує ГРБ, що призводить до подальшого збільшення продукції VEGF та прогресуванню ДМН. Активація VEGFR-1 як VEGF, так і



PLGF відіграє певну роль у наборі лейкоцитів, а також посилює експресію запальних цитокінів. Активація VEGFR-2 за допомогою VEGF збільшує проникність судин і посилює експресію таких запальних цитокінів, як MCP-1 та ICAM-1 через NF- $\kappa$ B, що призводить до хемотаксису та адгезії лейкоцитів до судинного ендотелію разом зі зменшенням кровотоку. Зменшення швидкості кровотоку створює перший зворотний зв'язок, що ще більше посилює гіпоксію сітківки. Підвищений хемотаксис і адгезія лейкоцитів також посилює запалення, створюючи позитивний другий зворотний зв'язок, а також підвищує експресію запальних цитокінів. Запальний стан з часом посилюється, а рівні VEGF зростають, викликаючи ДМН, який важче лікувати [243]. Отже, терапію анти-VEGF слід розпочати якомога раніше, щоб запобігти встановленню цих циклів зворотного зв'язку.

### **1.3. Анти-VEGF терапія: основні засади та перспективи розвитку**

Знання патофізіології забезпечує розуміння підходів і методів лікування ДМН. Різні підходи до лікування (баріатрична хірургія [260], сітчастий лазер, фокальна фотокоагуляція, анти-VEGF терапія [261, 262], кортикостероїди, вітректомія, гіпербарична оксигенація [263], медикаментозне лікування) мають власна недоліки й переваги. Сітчастий лазер збільшує оксигенацію внутрішньої сітківки завдяки зменшенню кількості фоторецепторів, що споживають кисень, скороченню дифузійного шляху до внутрішньої сітківки для кисню [264, 265]. Фокальна фотокоагуляція ймовірно знищує мікроаневризми, перекачує іони натрію та води назовні до судинної оболонки [266, 267]. Анти-VEGF-препарати блокують ефекти VEGF [268]. Кортикостероїди зменшують експресію гена VEGF, диференційовано регулюють експресію різних рецепторів VEGF та мають такі не опосередковані VEGF ефекти, як зменшення рекрутингу лейкоцитів і продукування ICAM-1 та інгібування індукції колагенази, що зменшує проникність мікросудин сітківки [269–272]. Вітректомія збільшує інтравітреальний і внутрішній рівень кисню в сітківці, що приводить до зниження

регуляції синтезу VEGF та зменшує проникність мікросудин [239, 273]. Проте наявна проблема резистентності до лікування [274], яка стимулює розвиток нових підходів [275].

2007 року згідно з Наказом МОЗ України №117 від 15.03.2007 року затвердили «Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією» [276]. У ньому запропонували таку класифікацію ДР: непроліферативна (або препроліферативна) форма ДР (васкулярна фаза, ексудативна фаза з набряком або без набряку макули, геморагічна або геморагічно-ексудативна фаза) та проліферативна форма ДР (неоваскуляризація, гліоз і фракційне відшарування сітківки). Непроліферативна форма має декілька фаз: васкулярна фаза – мікроаневризми в зонах локальної капілярної оклюзії, флебопатія та розширення аваскулярної зони, що свідчить про облітерацію парафовеальних капілярів; ексудативна фаза – наявність щільних і м'яких ексудатів, геморагії сітківки (невеликі, поодинокі), муфти, телеангіектазії, набряк у макулі (якщо він довго триває – розвивається кістовидна дистрофія); геморагічна фаза – множинні крововиливи, можуть бути субретинальні геморагії, констрикція вен, порушується проникливість судинної стінки, поява ішемічних зон сітківки [276].

2009 року згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України №356 від 22.05.2009 року оновили «Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією» [277]. У ньому затвердили класифікацію ДР із виділенням стадій, форм, характеристики змін судин сітківки та критеріїв діагностики. У непроліферативній стадії ДР виділялися: васкулярна, ексудативна, геморагічна та ішемічна форми, при яких спостерігалися мікроаневризми, геморагії, тверді ексудативні вогнища; можна було виділити м'які ексудати й ішемічні зони. У препроліферативній стадії ДР розрізнялися: васкулярна, ексудативна, геморагічна й ішемічна форми. Одночасно зі змінами, характерними для непроліферативної стадії: вже з'являлися нерівномірний калібр судин, велика кількість ексудатів, інтратинальні мікросудинні аномалії, велика кількість ретинальних геморагій [277].

2009 року згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України №356 від 22.05.2009 року в оновленому «Протоколі надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією» [277] вказано, що в лікуванні ДР застосовують методи консервативної терапії (що мало ефективно), лазеркоагуляцію, кріокоагуляцію та хірургічні методи. До консервативної терапії належать: прийом ліків, що знижують рівень цукру в крові, ангіопротектори (добезілат кальцію, пармідин, етамзилат, емоксипін, рутозид, компламін); антиагреганти (аспірин, трентал, курантіл, тиклопідин); засоби, що знижують проникливість капілярів (еналаприл, периндоприл, трітаце); кортикостероїди (місцево); розсмоктувальні препарати [277].

Фокальне або розсіяне лікування лазером проводиться при потовщенні сітківки в межах зони до 500 мкм (одна третина діаметра диска) від центру макули; при виражених ексудатах у межах зони до 500 мкм від центру макули в поєднанні з потовщенням сітківки; при потовщенні сітківки площею понад діаметра диска зорового нерва, частина якого розміщена в межах 1 діаметра диска від центру макули [277].

Панретинальна лазерна фотокоагуляція проводиться при неоваскуляризації площею понад  $1/4$ – $1/3$  розміру диска зорового нерва; біля диска або із залученням диска, які поєднуються з преретинальним крововиливом і крововиливами в склисте тіло; сітківки площею понад половину диска, що поєднується з крововиливом у склисте тіло та преретинальними крововиливами; при неоваскуляризації райдужки [277].

Альтернативою є вітректомія та ендотерапія лазером з видаленням або без видалення кришталика та імплантацією штучного кришталика [277]. Показаннями до вітректомії є щільний крововилив у склисте тіло, що призводить до зниження зору; тракційне відшарування сітківки, яке поширюється на макулу [277].

Із схваленням першого інгібітора судинного VEGF щодо ДМН проголошено нову еру в лікуванні захворювань сітківки [275, 278]. Як указує Q. Nguyen [279], анти-VEGF терапія надала першу можливість відновити функціонально значущий зір у пацієнтів з ДР, поліпшивши їхню ЯЖ та сформувавши мету лікування від

збереження до відновлення зору [275]. Перший лікарський засіб інгібітор VEGF для очей – пегаптаніб затвердили 2004 року [280]. Пегаптаніб зв'язується з підгрупою ізоформ VEGF-A та зменшує середню кількість втрачених букв у хворих з ДР на 50% через 54 тижні [281]. Ранібізумаб був першим препаратом, який нейтралізував усі ізоформи VEGF-A. Його призначали для відновлення функціонально значущого зору у хворих з ДР та зниження ризику прогресування сліпоти [282–284]. У дослідженні D. Brown [282] доведено, що відсоток пацієнтів із зором 20/40 поліпшився від 4% на початковому рівні до 39% через 12 місяців прийому 0,5 мг ранібізумабу, залишаючись нижче 3 % у хворих, які отримували вертепорфін. Частота правової сліпоти (20/200 або гірше) в ураженому оці знизилася від 23 % на початковому рівні до 16% на 12-му місяці при застосуванні ранібізумабу щомісяця по 0,5 мг, при цьому майже подвоївшись у групі вертепорфіну (від 32 до 60%) [275, 282]. Згодом ранібізумаб став першим засобом проти VEGF, затвердженим для лікування ДМН [279], а потім і для самої ДР [275]. Як указує Q. Nguyen [279], в очах з утратою зору через ДМН відсоток пацієнтів із 20/40 у двох основних дослідженнях покращився від 14-19% на початковому рівні до 54-60% через 12 місяців прийому ранібізумабу 0,3 мг щомісяця. Поліпшення зору при лікуванні супроводжувалося зменшенням тяжкості ДР [282].

Афліберсепт розроблено після ранізумабу як препарат, що пригнічує VEGF-A та фактор росту плаценти [283–285] і має більшу ефективність при лікуванні ДР порівняно з ранізумабом [286–288]. Бролуцизумаб нещодавно схвалено для лікування ДР у Сполучених Штатах Америки, демонструючи виразніші результати порівняно з афліберсептом [289].

Використання інтравітреальної анти-VEGF як стандарту лікування привело до зменшення на 50% кількості людей, які стали «юридично» сліпими через ДМН [290, 291], і 2-річного рівня погіршення зору й «правової» сліпоти через ДМН на 45 і 75% відповідно [292]. Епідеміологічне дослідження М. Tracey [293], проведене в Ірландії, показало, що рівень сліпоти через ДР зменшився від 50 % 2011 року (30,9 на 100000 хворих на ЦД) до 25% 2013 року.

Дослідження T. Ciulla [294], P. Plaza-Ramos [295], P. Mitchell [296], M. Lukic [297] продемонстрували, що реальні результати анти-VEGF терапії незмінно відстають від результатів трайлів, що часто пов'язане з меншою частотою ін'єкцій. На думку M. Hernandez-Da [298], S. Sivaprasad [299], J. Heier [300], необхідність спостереження й більшої кількості інтравітреальних ін'єкцій призводить до значного тягара на самих пацієнтів, їхніх доглядачів і медичних працівників, що може негативно вплинути на ефективність лікування.

Клінічні випробування Harbor [301] та Catt [302] продемонстрували, що потреба в ін'єкціях проти VEGF дуже вирізняється у хворих з ДМН. Деякі пацієнти досягли ремісії захворювання після декількох ін'єкцій, тоді як інші вимагали щомісячних ін'єкцій протягом одного року і все ще мали ознаки активності захворювання [301]. На думку J. Wells [303], I. McAllister [304], M. Parravano [305], більшості хворих потрібно від 7 до 8 ін'єкцій на рік. Дотепер ще неможливо визначити фактори, які можуть надійно передбачити потребу в лікуванні та/або відповідь на рівні пацієнта. Але анти-VEGF терапія має побічні ефекти у вигляді підвищення внутрішньоочного тиску [306], розвитку нефротичного синдрому [307], загострення серозної хоріонретинопатії [308], токсичності ретини [309, 310].

Сучасні мета-аналізи показали, що анти-VEGF терапія досягла межі ефективності; що гострота зору не може поліпшуватися за допомогою більшої активності проти VEGF-A та/або вищих доз. J. Yu, R. Carlton, N. Agashivala, T. Hassan, C. Wykoff [311] продемонстрували в дослідженні відсутність поліпшення візуальних результатів у пацієнтів з ДМН, коли дозу ранібізумабу збільшували від 0,5 мг до 2,0 мг. P. Dugel [310] вважав, що найбільші зміни зору подібні серед сьогоднішніх препаратів, включаючи афліберсепт і бролуцизумаб, обидва не поліпшують результатів лікування із збільшенням дози.

Одним з ефективних засобів поліпшення ефективності лікування хворих з ДМН може бути тривала комбінована анти-VEGF терапія (можливість її комбінації з гіпербаричною оксигенацією (ГБО) [312, 313]. Збільшуючи вміст кисню в крові, ГБО створює сприятливий градієнт для дифузії кисню в тканини.

Підвищуючи експресію фактора росту ендотелію судин і фактора росту фібробластів, ГБО може посилити ангиогенез і проліферацію фібробластів. Крім того, гіпероксія, яка виникає, може викликати вазоконстрикцію, тим самим зменшуючи набряк тканин. Знижуючи експресію прозапальних цитокінів, ГБО зменшує запалення, одночасно посилюючи активність бактеріального знищення лейкоцитів [314].

Клінічні дослідження щодо ГБО при ДРП дуже обмежені [315]. Обсерваційне дослідження показало, що прогресування НПДР до ПДР при проходженні курсів ГБО відбувається рідко [316]. ГБО може пригнічувати ступінь руйнування гематоенцефалічного бар'єра в тварин, хворих на ЦД, що вказує на її захисний ефект [317]. У пацієнтів, які отримували ГБО, спостерігався регрес або стабілізація уражень ДРП та зменшення центральної товщини жовтої плями [317]. Інше невелике когортне дослідження не показало жодних змін при ДРП після лікування ГБО, незважаючи на ефекти витончення судинної оболонки та потовщення на макули [318].

Вплив ГБО на метаболічний профіль у пацієнтів з ЦД пов'язаний з поліпшенням глікемічного контролю та антиатерогенними метаболічними змінами в цих пацієнтів (глюкоза в крові натще та глікований гемоглобін, резистентність до інсуліну та ліпідний профіль) [312]. ГБО покращує толерантність до глюкози у пацієнтів з ЦД 2-го типу і може використовуватися як додаткове терапевтичне втручання; ГБО підвищує чутливість до інсуліну у чоловіків із надмірною масою тіла або ожирінням при ЦД 2-го типу та без нього [319]. ГБО знижує субфракції ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ); проте субфракція IDL1 і концентрація С-пептиду значно збільшувалися при ГБО [312]. Однак цих висновків дійшли з огляду на результати декількох досліджень на незначній кількості пацієнтів та/або короткотривалій ГБО [318–321].

ГБО також може застосовуватися для регуляції запальних реакцій і їхніх ускладнень. Серед найважливіших імуномодулювальних ефектів ГБО є зміни співвідношення CD4<sup>+</sup>: CD8<sup>+</sup>, зниження проліферації лімфоцитів і активація

нейтрофілів з міграцією до гіперокситичних ділянок [322]. Отже, ГБО може використовуватись у широкому спектрі станів, які представляють зміну імунної системи як частину її патогенезу. У цьому сенсі була запропонована роль ГБО в лікуванні аутоімунних захворювань. У дослідженні, проведеному В. Kudchodkar [323], спостерігали вплив ГБО на загальну імунну популяцію та на окремі підгрупи лімфоцитів Th1 і В. Доведено, що тривалий вплив ГБО пригнічує розвиток аутоімунних симптомів, включаючи протеїнурію, еритему обличчя та лімфаденопатію [323].

Зараз виникає потреба пошуку нових стратегій, спрямованих на інші патофізіологічні механізми формування ДМН. Проходить третю фазу клінічних досліджень біоспецифічне тіло VEGF-ангіопоеїн-2 (Ang-2) – фарісімаб. Як і VEGF, шлях рецепторів фактору роста Ang-2-Tie-2 функціонує при нормальному розвитку судин сітківки [324] та підвищеній проникності й запаленні судин, що спостерігається при ДР [325]. Якщо в нормальній сітківці зв'язування Ang-1 з рецептором Tie-2 сприяє стабільності судин, то при ДР сітківки відбувається перехід на продукцію Ang-2, що сприяє дестабілізації судин, субклінічному запаленню, витоку судин та/або неоваскуляризації [326, 327]. Проведена 2019 року друга фаза клінічних досліджень їхнього використання виявила, що одночасне націлювання фарісімабу як на VEGF, так і на Ang-2 приводить до значно більших змін зору, товщин сітківки, тяжкості й тривалості ДР порівняно з 0,3 мг ранібізумабу [328].

Як наголошує С. Danzig [329], ін'єкції фарісімабу кожні 12–16 тижнів подібні до результатів із щомісячним уведенням ранібізумабу по 0,5 мг. На думку А. Adamis [275], якщо буде створено новий препарат подвійної дії з вищою ефективністю та/або довічністю, то його необхідно першим призначати при встановленні діагнозу ДР. Клінічна ефективність монотерапії проти VEGF є досить високою, проте спостерігаються пацієнти, які навіть на часті ін'єкції ранібізумабу дають «неповні відповіді» з погіршенням гостроти зору [330].

Для розв'язання проблеми «неповної відповіді» А. Adamis [275] і Н. Yarıbeygi [331] вважають за доцільне оптимізувати лікування самого ЦД.

Різновидом розв'язання проблеми «неповної відповіді» є розроблення діагностичних алгоритмів виявлення таких пацієнтів. S. Alryalat [332], використовуючи ранні функціональні та анатомічні дані для прогнозування реакції на лікування після 12 місяців щомісячної терапії анти-VEGF, розробила алгоритм виявлення «неповних респондентів», що дозволить виявити групу пацієнтів з ДР, яким для профілактики незворотної втрати зору, слід отримувати першу лінію біоспецифічної терапії.

P. Campochiaro [333], Thi. Tran [334], M. Weber [335] вказують на стратегії, що включають очищення великих молекул, повільне вивільнення діючої речовини, комбіновані технології безперервної доставки препаратів і генну терапію. Більшість із цих підходів перебувають у доклінічних або ранніх клінічних фазах дослідження. Система доставки порту з ранізумабом зараз оцінюється в клінічному випробуванні третьої фази [333]. Порт з ранізумабом – це постійний інтравітреальний імплант, який можна повторно заправити для доставки ранізумабу протягом тривалого періоду. Як указує P. Campochiaro, заповнення порту з ранізумабом у дозі 100 мг/мл дало візуальні результати, зіставні із щомісячними ін'єкціями ранізумабу, але зі зниженням навантаження на лікування; а 80 % пацієнтів не потребували поповнення порту протягом  $\geq 6$  місяців. Медіана часу першого поповнення становила 15 місяців [333]. Новим підходом, на думку A. Adamis, є ін'єкції значно більшої молярної маси концентрації бролуцизумабу [275].

### **Висновки за розділом**

Діабетичний макулярний набряк може виникати на будь-якій стадії ДР і без лікування в 50% пацієнтів призводить до зниження гостроти зору на 2 рядки і більше за 2 роки. У 15–25% випадків ДМН призводить до значної втрати зору, навіть при адекватному його лікуванні. Пошук нових методів лікування ДМН залишається актуальною проблемою у зв'язку зі складністю патогенезу, особливостями клінічної картини та резистентністю до терапії анти-VEGF-препаратами.



Проведений аналіз літератури показав, що недостатньо досліджені чинники, які впливають на характер клінічного перебігу, нейро-офтальмологічні та біохімічні особливості хворих з ДМН при НПДР на тлі ЦД 2-го типу; потребує уточнення особливості якості життя та вплив на нього клініко-офтальмологічних, нейрофізіологічних, метаболічних та психологічних показників; не розроблено алгоритм діагностики ДМН при НПДР; не досліджено вплив комбінованої терапії з використанням афліберсепту та гіпербаричної оксигенації на клінічну картину, нейро-офтальмологічні та біохімічні особливості хворих з ДМН; потребує розробки новий метод лікування хворих з ДМН при НДРП за ЦД 2-го типу.

Однією з можливостей для виконання цього завдання є комбінація анти-VEGF терапії з гіпербаричною оксигенацією, що сприяє зменшенню гіпоксії; підвищує експресію фактора росту ендотелію судин і фактора росту фібробластів; посилює ангіогенез і проліферацію фібробластів; зменшує набряк тканин і запалення.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Характеристика хворих

Відкрите контрольоване дослідження, що проводилося на базі кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету після отримання інформованої згоди, охоплювало 91 хворого на ЦД 2-го типу (E 10) з НПДР (H 36.0) та ДМН (у межах виконання НДР «Вдосконалення діагностики і патогенетично обгрунтованого лікування дистрофічних, судинних та запальних захворювань ока», державний реєстраційний № 0121U111440). Усі хворі отримували інформацію для пацієнтів і підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення» (форма №003-6/о) та «Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних, згідно з Наказом МОЗ України №110 від 14.02.2012 року [336]. Протокол дослідження складено відповідно до Гельсінської декларації [337].

Діагноз ЦД установлювали відповідно до рекомендацій Асоціації ендокринологів України та European Society of Endocrinology [338]. Пацієнти з ЦД 2-го типу обстежувались і лікувались за Наказом МОЗ України №1118 від 21.12.2012 року «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу» [16]. Діагностика ДР і надання медичної допомоги хворим відбувались відповідно до додатка до Наказу МОЗ України №356 від 22.05.2009 року «Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією» [277]. Діагноз ДР встановлювався за International clinical disease severity scale for diabetic rethynopathy [339]. Ознаки ДР визначали в семи полях згідно з модифікованою класифікацією Airlie House. За схемою вказаної класифікації локалізація полів така (рис. 2.1): 1 – навколо диска зорового нерва (ДЗН), 2 – навколо макули, 3 – темпоральніше макули, 4–7 –

поля, тангенціальні до горизонтальної лінії, що проходить між верхньою і нижньою частиною ДЗН і до вертикальної лінії, що проходить через центр макули [340]. Для диференційної діагностики ДМН використовувалася класифікація Н. Пасечнікової та співавторів [340]. Після підписання інформованої згоди на проведення психологічного обстеження, згідно із Законом України «Про психіатричну допомогу» №1489-III від 22.02.2000 року [341], пацієнтам проводили психологічне обстеження.

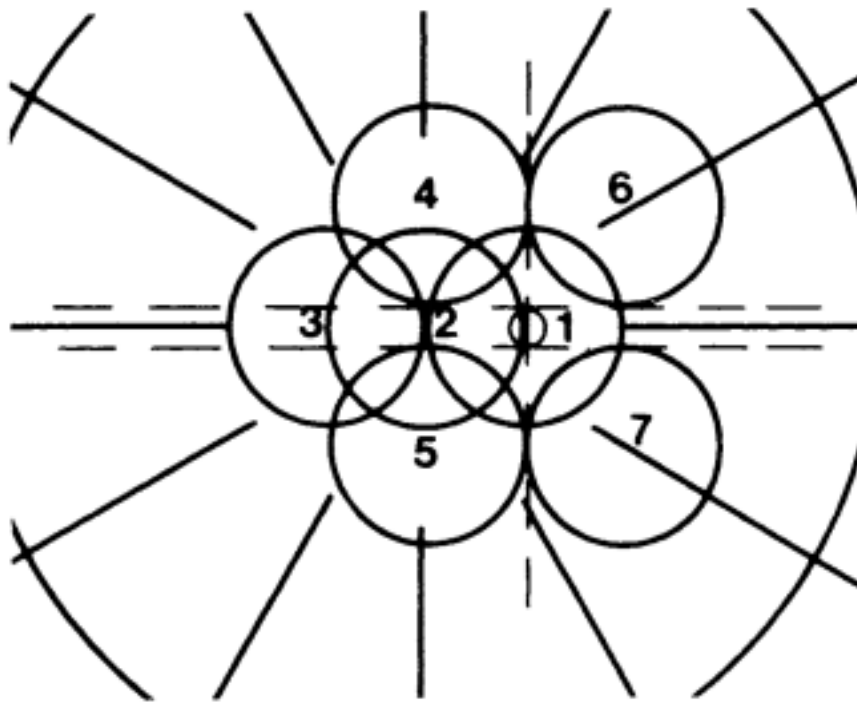


Рис. 2.1. Локалізація полів відповідно до модифікованої класифікації Airlie House

Дизайн дослідження: критеріями включення були встановлений діагноз ЦД 2-го типу середньої тяжкості у стадії субкомпенсації, наявність НПДР і ДМН, наявність поодиноких мікроаневризм і/або мікрокрововиливів, твердих і м'яких ексудатів; відсутність катаракти та прозорість інших оптичних середовищ ока, відсутність інших захворювань сітківки чи зорового нерва, згода на участь у дослідженні; критеріями виключення – перехід ЦД у тяжкий ступінь або стадію декомпенсації, поява ПДР, катаракти або помутніння оптичних середовищ ока,

відсутність ДМН, наявність інших захворювань сітківки чи зорового нерва, незгода з участю в дослідженні.

Методом рандомізації всі хворі з ДМН були розподілені на дві групи (рис. 2.2). До першої (контрольної) групи увійшло 45, до другої (основної) – 46 осіб. Згідно з двохвибірковим t-критерієм Стьюдента відмінності між групами відсутні. Середній вік хворих контрольної та основної груп становив  $65,16 \pm 1,32$  і  $62,37 \pm 1,03$  року ( $p = 0,098$ ), зріст –  $171,24 \pm 1,23$  і  $172,50 \pm 1,35$  см ( $p = 0,494$ ), маса тіла –  $83,24 \pm 1,94$  і  $85,00 \pm 2,00$  кг ( $p = 0,531$ ), індекс Кетле –  $28,35 \pm 0,54$  і  $28,42 \pm 0,53$  кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,918$ ). Згідно з критерієм  $\chi^2$  Пірсона обидві групи співставні між собою. Серед обстежених обох груп чоловіків було 46,7 і 32,6% ( $p = 0,17$ ), жінок – 53,3 і 67,4% ( $p = 0,17$ ). Палінням зловживали 24,4 і 43,5% обстежених ( $p = 0,06$ ), не палили – 75,6 і 56,5% ( $p = 0,06$ ). Вищу освіту мали 57,8 і 71,7% ( $p = 0,16$ ), середню – 42,2 і 28,3% ( $p = 0,16$ ) осіб з ДМН.

У всіх пацієнтів діагностували ДМН на тлі ЦД 2-го типу, тривалість якого в осіб обох груп становила  $13,93 \pm 0,89$  і  $11,76 \pm 0,86$  року ( $p = 0,084$ ); спадковість (з наявністю ЦД у найближчих родичів) була обтяжена у 42,2 і 57,8% ( $p = 0,06$ ) обстежених. Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» [16], гіпоглікемічну терапію отримували всі пацієнти, 6,6% з них приймали курсом на час обстеження інсуліни. На тлі прийому гіпоглікемічних засобів, рівень глюкози в пацієнтів контрольної та основної груп становив  $7,58 \pm 0,10$  ммоль /л і  $7,62 \pm 0,18$  ммоль/л ( $p = 0,856$ ).

АГ в обстежених хворих з ДМН діагностована відповідно до «Стандартів надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії» [342], усі пацієнти отримували комбіновану антигіпертензивну терапію.

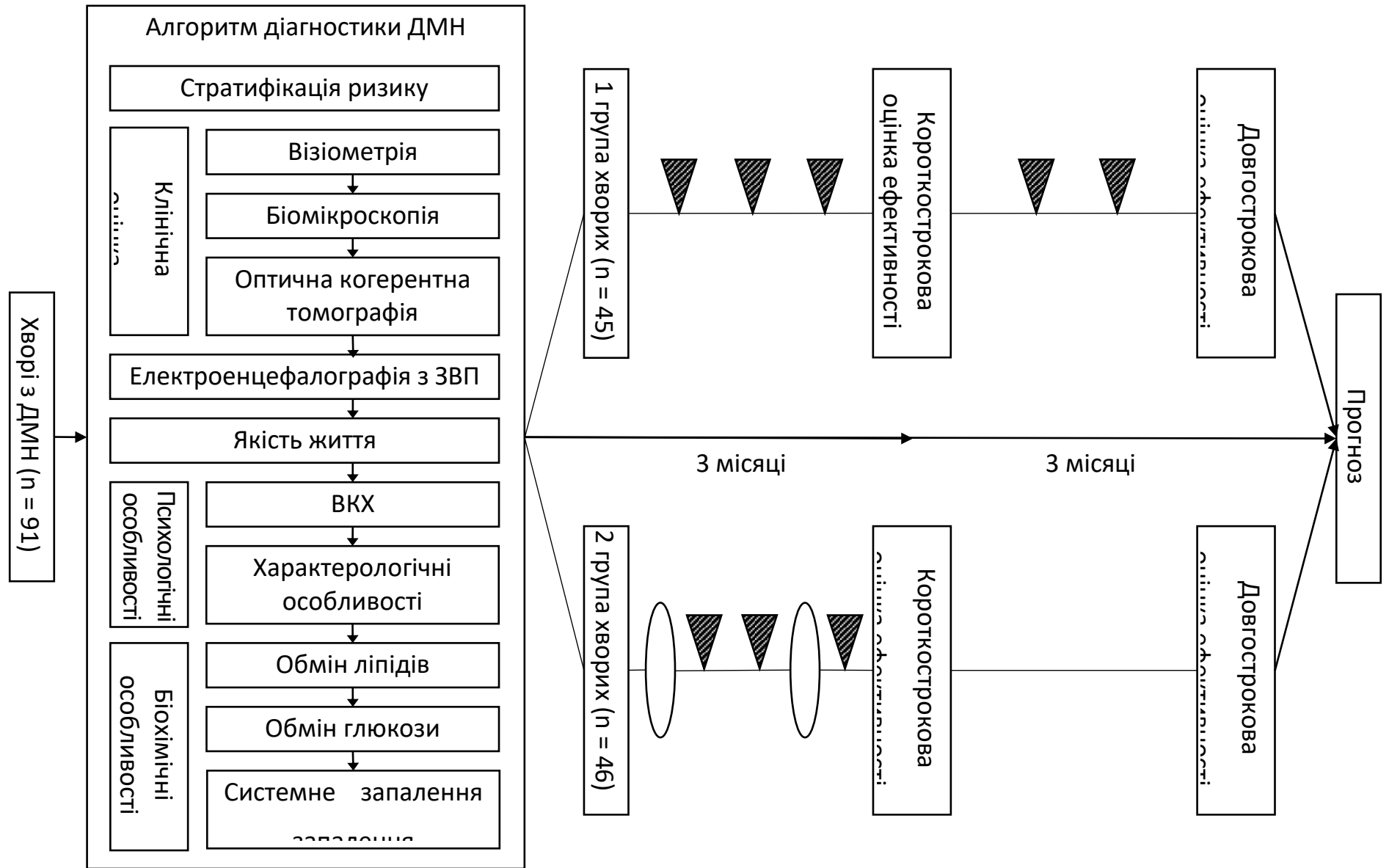


Рис. 2.2. Дизайн дослідження

У хворих з ДМН систолічний артеріальний тиск (САТ) був  $135,96 \pm 1,77$  і  $139,98 \pm 1,68$  ( $p = 0,10$ ) і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) –  $83,53 \pm 1,29$  і  $85,67 \pm 1,17$  мм рт. ст. ( $p = 0,22$ ). САТ вище 140 мм рт. ст. був у 35,6 і 65,2% ( $p = 0,34$ ), ДАТ вище 90 мм рт. ст. – у 31,1 і 39,1% обстежених ( $p = 0,28$ ) контрольної та основної груп, тобто майже в половинихворих з ДМН не досягнуто цільового рівня зниження АТ. Високий ризик ускладнень через серцево-судинні захворювання мали всі обстежені.

Пацієнти контрольної групи отримували один раз на місяць афліберсепт (Eylea фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж 5 місяців (5 ін'єкцій). Хворим основної групи призначали один раз на місяць афліберсепт (Eylea фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж трьох місяців (3 ін'єкції). Між ін'єкціями пацієнти проходили 10 сеансів гіпербаричної оксигенації в одномісній барокамері для проведення лікувальних комплексних сеансів (БЛКС 301 М) з експозицією 45 хв, атмосферним тиском 1,5 ата, газовою сумішшю з 95 % медичного кисню.

## **2.2. Методи дослідження**

Згідно з додатком до Наказу МОЗ України №356 від 22.05.2009 року «Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією» [277] усім хворим з ДМН проведено такі офтальмологічні дослідження: візіометрію, рефрактокератометрію, вимірювання очного тиску, біомікроскопію та офтальмоскопію, комп'ютерну периметрію (за допомогою комп'ютерного периметру Humphrey Field Analyzer II Carl Zeiss Meditec програмою «Humphrey 10-2 threshold visual field testing»), оптичну когерентну томографію [343], електроенцефалографію з визначенням зорових викликаних потенціалів (ЗВП) (на базі 20-канального електроенцефалографа виробництва Medic-XAI (Харків). Реєстрація ЗВП проведена на серію фотоімпульсів з періодом стимуляції 1000 мс, кількість усереднень – 100 [344].

Відповідно до рекомендацій Асоціації ендокринологів України та European Society of Endocrinology в пацієнтів з ДМН визначали рівні глюкози та інсуліну крові, концентрацію глікованого гемоглобіну [338].

Вміст глюкози в сироватці крові хворих з ДМН вимірювали калориметричним ензиматичним методом з використанням тест-наборів Liquick Cor-GLUCOSE mini фірми PZ Cormay S.A. (кат. №2–218) за допомогою біохімічного аналізатора AI 480 [345]. В основі методики – ферментативне окислення досліджуваної глюкози глюкозоксидазою з вивільненням перекису водню, який за допомогою пероксидази, в присутності хромогену 4-аміноантипірина, перетворюється в червоно забарвлений феназон. Інтенсивність кольору зразка вимірюється при довжині хвилі 500 нм, з референтними показниками для дорослих 3,9–6,2 мМ/л, чутливістю методики 0,023 мМ/л у межах 27,5 мМ/л [345].

Концентрацію глікованого гемоглобіну визначали методом іонообмінної хроматографії на імуноферментному фотометрі Stat Fax 303 з використанням набору реактивів «Glycohemoglobin HbA1 Test» (кат. №10658) (Китайська Народна Республіка) [345], рівень інсуліну – методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням тест-набору Insulin ELISA (кат. №2425–300) фірми Monobaind Inc. (США, Каліфорнія) за допомогою імуноферментного фотометра Stat Fax 303 [345]. Вимірювання проводилися з використанням надлишку високоафінних і специфічних антитіл до інсуліну людей з іммобілізацією стрентавідином комплексів At-Ag на поверхні мікролунок. Рефрактерні показники для здорових дорослих 0,7–9,0 мкОД/мл, з точністю 4,3–8,3% і чутливістю 0,182 мкОД/мл у межах 129 мкОД/мл [345, 346].

Згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією» [276, 277] та оновленими рекомендаціями ESC/EAS щодо менеджменту осіб з дисліпідемією [347] в обстежених пацієнтів ми визначали рівні загального холестерину крові (ХС), ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) і високої щільності (ЛПВЩ) та обчислювали коефіцієнт атерогенності [346]. Визначення ЛПНЩ та ЛПВЩ проводили за допомогою біохімічного аналізатора AI 480.

Рівень загального ХС визначали ензиматичним колориметричним методом з використанням тест-наборів Liquick Cor-CHOL 500 фірми PZ Cormay S.A. (Республіка Польща) кат. №2–298 [348] за допомогою біохімічного аналізатора АІ 480. Методика ґрунтується на послідовних ферментативних реакціях з холінестеразою, холестериноксидазою з накопиченням перекису водню, подальша взаємодія якої з пероксидазою в присутності хромогену 4-аміноантіпірину приводить до розвитку червоного забарвлення, яке вимірюється при довжині хвилі 500 нм і має лінійний характер до вмісту ХС 18,9 мМ/л. Референтні показники у дорослих становлять  $\leq 5,0$  мМ/л з чутливістю 0,337 мМ/л [348].

Вміст ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ визначали прямим ензиматичним колориметричним методом після обробки селективними детергентами, які вивільнюють відповідні класи ліпопротеїдів з транспортних форм і з'єднуються з N, N-біс толуїдіном з утворенням реакційно інертних ЛПНЩ і ЛПВЩ. Концентрацію ХС ЛПВЩ або ЛПНЩ визначали за пероксидазною реакцією в присутності 4-аміноантіпірину з визначенням оптичної щільності зразків при довжині хвилі 630 нм [346–348]. Для вимірювання концентрації ХС ЛПВЩ або ХС ЛПНЩ в сироватці крові використовували тест-набори Cormay HDL DIRECT mini або Cormay LDL DIRECT mini (Республіка Польща) за допомогою біохімічного аналізатора АІ 480 [346-348]. Референтні показники для дорослих у ЛПВЩ становили 1,04–1,55 мМ/л з чутливістю 0,298 мМ/л до рівня 7,30 мМ/л, у ЛПНЩ –  $< 2,59$ –3,37 мМ/л з чутливістю 0,14 мМ/л до межі 8,18 мМ/л [346–348].

Коефіцієнт атерогенності (КА) [346–348] розраховували за формулою:

$$КА = \frac{ХС - ХС\ ЛПВЩ}{ХС\ ЛПВЩ}$$

де ХС – рівень загального ХС крові,

ХС ЛПВЩ – рівень ХС ЛПВЩ крові.

Референтні значення становлять 2,2–3,5 Од, наближення показника до 3,0 Од свідчить про можливість розвитку дісліпідемії [347].

Визначення вмісту кортизолу в сироватці крові хворих з ДМН проводилося завдяки твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-набору



«Кортизол-ІФА» (кат. №К210) ТОВ «Хема» (Україна) за допомогою імуноферментного фотометра Stat Fax 303. Принцип метода не відрізняється від інших методик ІФА, для реєстрації показників використовували кольорову реакцію з тетраметилбензидином. Референтні показники у практично здорових дорослих становили 140,0-600,0 нМ/л з точністю  $\approx 8,0\%$  у діапазоні концентрацій 40,0–2000,0 нМ/л [346, 348].

Концентрація інсуліну визначалася методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням тест-набора Insulin ELISA (кат. №2425–300) фірми Monobaind Inc. (США, Каліфорнія) за допомогою імуноферментного фотометра Stat Fax 303. Вимірювання проводяться з використанням надлишку високоафінних і специфічних антитіл до інсуліну людей з іммобілізацією стрентавідином комплексів At-Ag на поверхні мікролунок. Рефрактерні показники для здорових дорослих 0,7–9,0 мкОД/мл, з точністю 4,3–8,3% та чутливістю 0,182 мкОД/мл в межах 129 мкОД/мл [346, 348].

Рівень циркулювальних імунних комплексів (переважно ЦК С1q) визначали методом преципітації за допомогою імуноферментного фотометра Stat Fax 303 з референтними показниками для дорослих 0,025–0,045 мОД/мл [347, 349].

Визначення концентрації імуноглобуліну А (Ig А) проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою імуноферментного фотометра Stat Fax 303 [346, 350] з використанням набору реактивів «Загальний Ig А– ІФА» ТОВ «ХЕМА» (Україна). Референтні показники для здорових осіб становлять 0,9–5,0 г/л з вірогідністю  $\approx 10,0\%$  в межах концентрації 0,6–5,0 г/л [346, 350, 351].

Фактори росту судинного ендотелію (VEGF) [352] і плацентарного фактора росту (PLGF) [353], інтерлейкін-8 (IL-8) [354] та інтерлейкін-33 (IL-33) [355] визначали із використанням імуноферментних наборів виробництва FineTest (Китайська Народна Республіка) за допомогою імуноферментного аналізатора Sirio-S (Італія).

Вміст каталази [356], супероксиддисмутази [357] та глутатіонпероксидази [357] визначали з використанням імуноферментного аналізатора Sirio-S (Італія) за допомогою імуноферментних наборів виробництва FineTest (Китайська Народна Республіка). Визначення концентрації VEGF, PLGF, IL-8, IL-33, каталази, супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази проводили «сендвіч» методом непрямого неконкурентного гетерогенного імуноферментного аналізу [350, 351].

Для дослідження рис характеру хворих з ДМН ми використовували тест Кеттела [358], типів ставлення до хвороби – особистісний опитувальник Бехтеревського інституту [359]. Якість життя хворих вивчали за допомогою опитувальника Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [360].

Математичну обробку результатів дослідження виконували методами біостатистики. Досліджували розподіл показників на нормальність. Для перевірки розподілу показників на нормальність використовували критерій Шапіро-Уїлка. Установили, що на рівні значущості 0,05 розподіл більшості показників відмінний від нормального. За допомогою методів описової статистики [361] визначали середнє арифметичне ( $M$ ) та похибку середнього арифметичного ( $m$ ) показників.

Для порівняння середніх значень показників через 3 та 6 місяців від початку лікування в кожній з груп використовували парний t-тест Стьюдента, коли показники були розподілені нормально. Для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від «нормального», було використано U-тест Манна-Уїтні.

Для оцінки ефективності лікування проводили порівняння середніх значень показників у групах з різними видами лікування із застосуванням двовибіркового t-критерію Стьюдента (коли обидва показники були нормально розподілені) та критерію суми рангів Вілкоксона (коли розподіл хоча б одного з показників відрізнявся від нормального) [361].

Наявність взаємозв'язків між показниками встановлювали із використанням кореляційного аналізу [361, 362]. Як оцінку міри залежності між двома показниками використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена  $r_s$ , вибір якого був обумовлений відсутністю нормального розподілу для багатьох показників.

Засобами регресійного аналізу будували модель для прогнозування максимально корегованої гостроти зору. Для побудови регресійного рівняння і вибору предикторів для нього використовували метод покрокової регресії [361, 363]. Значущість та адекватність побудованого регресійного рівняння підтверджували за допомогою F-теста, коефіцієнта детермінації та аналізу залишків [361, 363]. Щоб оцінити прогностичну якість регресійного рівняння коефіцієнт детермінації оцінювали завдяки ковзному контролю.

Факторний аналіз застосовували для отримання прихованих (латентних) факторів. Передумовою для його застосування стала наявність кореляцій між початковими показниками. Фактори виділяли методом головних компонент, а потім застосовували метод ортогонального обертання «квартимакс», щоб перейти до факторів, які мають змістовну інтерпретацію [364].

В усіх статистичних критеріях ймовірність помилки першого роду, з якою порівнювали р-значення, брали рівною 0,05.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою мови Python у середовищі JupyterLab, яке поширюється безкоштовно під модифікованою BSD ліцензією [365].

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ, БІОХІМІЧНИЙ, ПСИХОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНИМ МАКУЛЯРНИМ НАБРЯКОМ І ЇХНІ ОСОБЛИВОСТІ ЯКОСТІ ЖИТТЯ

Як раніше зазначалося (розд. 2), для досягнення мети роботи та виконання її завдань провели комплексне оцінювання особливостей зору у хворих з ДМН із використанням загальноклінічних, офтальмологічних, біохімічних, психологічних і статистичних методів досліджень; визначення їхнього впливу на якість життя пацієнтів.

#### 3.1. Клініко-функціональні особливості хворих з діабетичним макулярним набряком

У всіх обстежених максимальна коригована гострота зору (ГЗ) була  $0,19 \pm 0,001$  (у хворих контрольної групи –  $0,19 \pm 0,02$ , а у осіб основної групи –  $0,20 \pm 0,03$ ). Гострота зору 0,1–0,2 спостерігалася у 52,74%, вище 0,2 до 0,3 – у 47,26%, пацієнтів. Причиною значного зниження гостроти зору у хворих виявився макулярний набряк.

Максимальна коригована гострота зору пацієнтів асоційована з факторами ризику (віком ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,001$ ), тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ), з клінічними особливостями (світлочутливістю сітківки ( $r_s = 0,91$ ;  $p = 0,0001$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною центральної зони сітківки ( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ), товщинами та об'ємами парафовеальних зон сітківки ( $r_s = -0,77$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,78$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = -0,65$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,65$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = -0,67$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,71$ ;  $p = 0,0001$ ) гемісфери, височної ( $r_s = -0,54$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,53$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = -0,61$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,61$ ;  $p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = -0,62$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,62$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,70$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,71$ ;  $p = 0,0001$ ) частин, перифовеальних зон сітківки ( $r_s = -0,75$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,75$ ;  $p =$

0,0001), верхньої ( $r_s = -0,69; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,69; p = 0,0001$ ) та нижньої ( $r_s = -0,76; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,76; p = 0,0001$ ) гемісфер, височної ( $r_s = -0,67; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,58; p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = -0,69; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,68; p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = -0,69; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,69; p = 0,0001$ ) частин, об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = -0,95; p = 0,0001$ ), макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,95; p = 0,0001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,79; p = 0,0001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,80; p = 0,0001$ ); з фактором імунної відповіді (Ig A ( $r_s = -0,22; p = 0,0001$ ), фактором ангиогенезу (VEGF ( $r_s = 0,50; p = 0,0001$ ), PLGF ( $r_s = 0,53; p = 0,0001$ ) (рис. 3.1).

Світлочутливість сітківки хворих корелює (рис. 3.2) з факторами ризику (віком ( $r_s = -0,35; p = 0,001$ ), тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = -0,93; p = 0,0001$ ); з клінічними особливостями (гостротою зору ( $r_s = 0,91; p = 0,0001$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною центральної зони сітківки ( $r_s = -0,94; p = 0,0001$ ), товщинами та об'ємами парафовеальних зон сітківки ( $r_s = -0,79; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,78; p = 0,0001$ ), верхньої гемісфери ( $r_s = -0,69; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,65; p = 0,0001$ ), нижньої гемісфери ( $r_s = -0,7; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,71; p = 0,0001$ ), височної ( $r_s = -0,59; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,53; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = -0,67; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,68; p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = -0,62; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,68; p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = -0,69; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,62; p = 0,0001$ ) частин, перифовеальних зон сітківки ( $r_s = -0,75; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,75; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = -0,71; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,70; p = 0,0001$ ) та нижньої ( $r_s = -0,73; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,68; p = 0,0001$ ) гемісфер, височної ( $r_s = -0,53; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,59; p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = -0,69; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,69; p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = -0,66; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,72; p = 0,0001$ ) частин, об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = -0,94; p = 0,0001$ ), макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,94; p = 0,0001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,80; p = 0,0001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,80; p = 0,0001$ ); з факторами глікемії (інсуліном крові ( $r_s = -0,54; p = 0,0001$ ), імунної відповіді (Ig A ( $r_s = -0,33; p = 0,0001$ ), ангиогенезу (VEGF ( $r_s = 0,68; p = 0,0001$ ), PLGF ( $r_s = 0,68; p = 0,0001$ )).

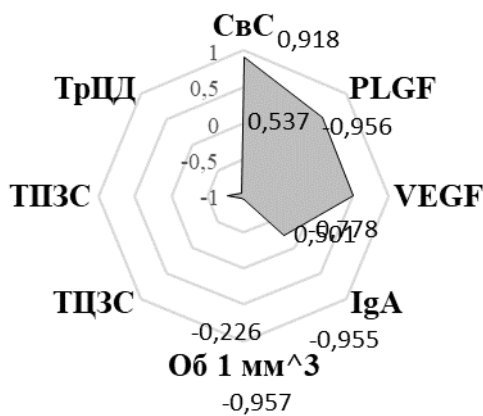


Рис. 3.1. Кореляції гостроти зору хворих з ДМН

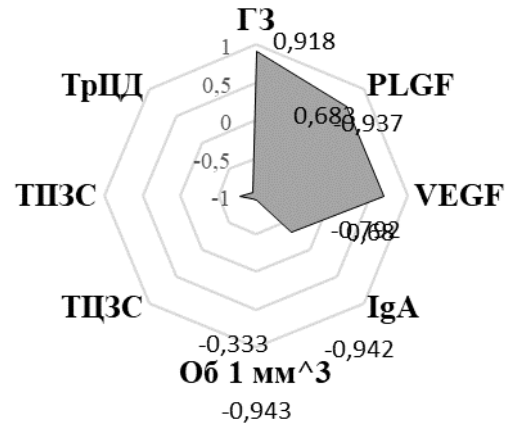


Рис. 3.2. Кореляції світлочутливості сітківки хворих з ДМН

Примітка: СвС – світлочутливість сітківки, ГЗ – гострота зору, ТрЦД – тривалість ЦД, ТПЗС – товщина парафовеальної зони сітківки, ТЦЗС – товщина центральної зони сітківки, Об 1 мм<sup>3</sup> – об’єм макулярної частини d = 1 мм, Ig A – імуноглобулін А, VEGF – судинний фактор росту ендотелію, PLGF – плацентарний фактор росту.

Дані біомікроскопії, а саме офтальмоскопії, в обстежених хворих з ДМН представлено в табл. 3.1. Офтальмоскопічна картина характеризувалася наявністю мікрогеморагій, твердих та одиночних м’яких ексудатів.

У всіх пацієнтів спостерігалися діабетична макулопатія (у 100,0%), мікроаневризми (у 29,7% осіб – 1–2 в полях зору і у 70,3% – 3–5 в полях зору), мікрогеморагії (у 29,7% хворих – 1–2 в полях зору і у 70,3% – 3–5 в полях зору), тверді чи м’які ексудати (у 24,2% обстежених – 1 в полі зору, у 70,3% – 2–7 в полі зору). Порівняльний аналіз змін клінічних показників очного дна у пацієнтів обох груп не виявив статистично значущих відмінностей. У хворих контрольної і основної груп виявлено ДМН (по 100,0%), мікроаневризми (у 28,9 і 30,4% осіб – 1–2 в полях зору і у 71,1 і 69,6% – 3–5 в полях зору), мікрогеморагії (у 28,9 і 30,4% хворих – 1–2 в полях зору і у 71,1 і 69,6% – 3–5 в полях зору), тверді чи м’які ексудати (у 24,4 і 23,9% обстежених – 1 в полі зору, у 71,1 і 69,6% – 2–7 в полі зору).

**Розподіл змін офтальмоскопічних показників очного  
дна у хворих з ДМН (%)**

Стан очного дна		Хворі з ДМН		
		усі хворі	контрольна група (n = 45)	основна група (n = 46)
Мікро-аневризми	Відсутність (%)	-	-	-
	Наявність в 1–2 полях (%)	29,7	28,9	30,4
	Наявність в 3–5 полях (%)	70,3	71,1	69,6
Мікро-геморагії	Відсутність (%)	-	-	-
	Наявність в 1–2 полях (%)	29,7	28,9	30,4
	Наявність в 3–5 полях (%)	70,3	71,1	69,6
Тверді чи м'які ексудати	Відсутність (%)	5,5	4,4	6,5
	Наявність в 1 полі (%)	24,2	24,4	23,9
	Наявність в 2–7 полях (%)	70,3	71,1	69,6
ДМН	Відсутність (%)	-	-	-
	Наявність (%)	100,0	100,0	100,0

Примітка: - не було виявлено в пацієнтів.

Усі хворі не мали супутньої очної патології, окрім діабетичного макулярного набряку за непроліферативної діабетичної ретинопатії.

В обстежених хворих виявлялися преретинальні геморагії, що проривали внутрішню пограничну мембрану. Множинні мікрогеморагії свідчили про ураження глибоких шарів сітківки. Вени сітківки були значно розширені, звивисті, переповнені кров'ю, артеріоли звужені; межі зорового нерва не змінилися та відповідали правилу «I-S-N-T», фізіологічна екскавація не змінилась; периферична частина сітківки не змінилась (рис. 3.3). Усе це збігається з даними багатьох досліджень [366, 367].

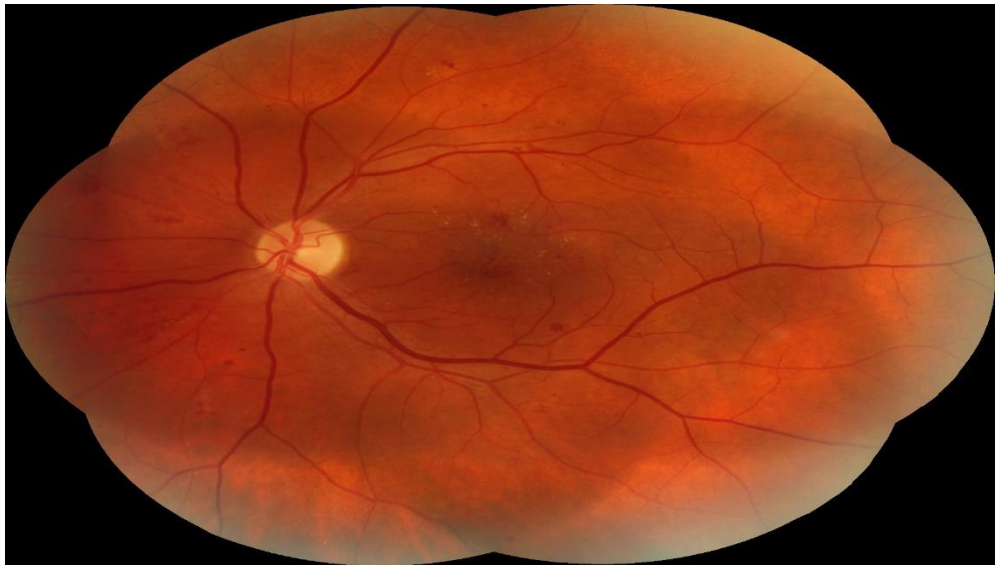


Рис. 3.3. Офтальмоскопічна картина очного дна пацієнта з ДМН на фоні НДРП

У всіх пацієнтів макулярний набряк на оптичній когерентній томографії характеризувався дифузним потовщенням сітківки в макулярній ділянці (рис. 3.4).

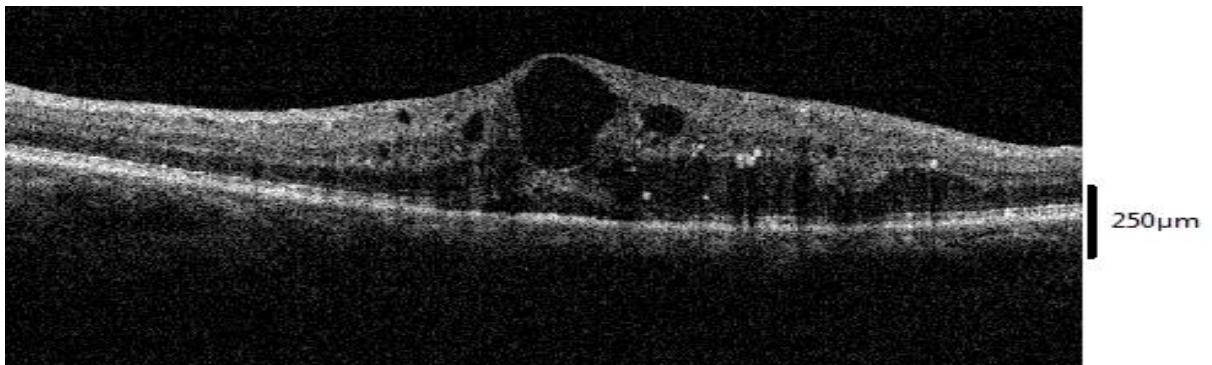


Рис. 3.4. Знімок оптичної когерентної томографії пацієнта з ДМН до початку лікування

Показники товщини центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки у хворих з ДМН в обох обстежених групах суттєво вирізнялися за величинами товщин парафовеальних зон сітківки на 3,2% і височної частини – на 5,9% (по  $p < 0,05$ ) (табл. 3.2).

Товщина центральної зони сітківки хворих асоційована з факторами ризику (віком ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,001$ ), тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ); з



клінічними особливостями (гостротою зору ( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ), світлочутливістю сітківки ( $r_s = -0,94$ ;  $p = 0,0001$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами парафовеальної зони сітківки ( $r_s = 0,86$ ;  $p = 0,0001$ ), парафовеальної зони носової ( $r_s = 0,71$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,70$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,75$ ;  $p = 0,0001$ ) частин і перифовеальної зони верхньої ( $r_s = 0,70$ ;  $p = 0,0001$ ) частини, товщинами та об'ємами парафовеальних зон верхньої гемісфери ( $r_s = 0,73$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,86$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої гемісфери ( $r_s = 0,76$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,76$ ;  $p = 0,0001$ ), височної ( $r_s = 0,61$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,60$ ;  $p = 0,0001$ ) частин, товщинами та об'ємами перифовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,8$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,81$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,74$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,74$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,79$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,79$ ;  $p = 0,0001$ ) гемісфер, височної ( $r_s = 0,57$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,58$ ;  $p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,76$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,72$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,71$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,74$ ;  $p = 0,0001$ ) частин, об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,99$ ;  $p = 0,0001$ ), парафовеальної зони верхньої ( $r_s = 0,70$ ;  $p = 0,0001$ ) і назальної ( $r_s = 0,72$ ;  $p = 0,0001$ ) частин, перифовеальної зони височної частини ( $r_s = 0,86$ ;  $p = 0,0001$ ), об'ємом макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,87$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,87$ ;  $p = 0,0001$ ); з фактором амплітуди та латентності ЗВП ( $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,039$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,043$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,026$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,044$ ),  $P_0$  ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,017$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,049$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,048$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,025$ ); з факторами глікемії (інсуліном крові ( $r_s = 0,60$ ;  $p = 0,045$ ), імунної відповіді (Ig A ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,014$ ), ангиогенезу (VEGF ( $r_s = -0,57$ ;  $p = 0,0004$ ), PLGF ( $r_s = -0,61$ ;  $p = 0,0001$ )).

**Показники товщини центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки хворих з ДМН**

Показники товщини центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки	Хворі з ДМН		
	усі хворі	контрольна група (n = 45)	основна група (n = 46)
Центральна зона сітківки (мкм)	564,10±2,58	568,27±3,76	560,02±3,48
Парафовеальна зона сітківки (мкм)	470,87±5,47	478,64±7,88	463,26±7,50*
Парафовеальна зона верхньої гемісф. (мкм)	473,60±5,95	485,78±8,51	461,70±8,03
Парафовеальна зона нижньої гемісф. (мкм)	461,95±6,24	466,53±9,28	457,46±8,42
Парафовеальна зона височної частини (мкм)	478,49±6,49	493,22±10,15	464,09±7,67*
Парафовеальна зона верхньої частини (мкм)	469,96±6,81	483,56±9,73	456,65±9,21*
Парафовеальна зона носової частини (мкм)	474,20±6,47	476,27±8,61	472,17±9,72
Парафовеальна зона нижньої частини (мкм)	460,19±8,09	460,80±11,57	459,59±11,43
Перифовеальна зона сітківки (мкм)	380,89±6,71	387,82±10,05	374,11±8,91
Перифовеальна зона верхньої гемісф. (мкм)	382,11±6,77	388,58±10,29	375,78±8,84
Перифовеальна зона нижньої гемісф. (мкм)	379,75±7,24	387,16±10,69	372,50±9,79
Перифовеальна зона височної частини (мкм)	382,68±8,39	394,04±12,73	371,57±10,87
Перифовеальна зона верхньої частини (мкм)	381,07±8,02	387,27±12,37	375,00±10,32
Перифовеальна зона носової частини (мкм)	384,77±6,24	387,27±9,32	382,33±8,43
Перифовеальна зона нижньої частини (мкм)	374,58±8,35	382,22±12,53	367,11±11,11

Примітка: \* – контрольна-основна групи  $p < 0,05$ .

Товщина парафовеальної зони сітківки пацієнтів корелює з факторами ризику (віком ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,02$ ), тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = 0,8$ ;  $p = 0,0001$ ), з клінічними особливостями (гостротою зору ( $r_s = -0,77$ ;  $p = 0,0001$ ),

світлочутливістю сітківки ( $r_s = -0,79; p = 0,0001$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,86; p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,85; p = 0,0001$ ) частин, парафовеальної зони носової ( $r_s = 0,81; p = 0,0001$ ) і перифовеальної зони верхньої ( $r_s = 0,67; p = 0,0001$ ) частин, товщинами та об'ємами парафовеальних зон верхньої гемісфери ( $r_s = 0,83; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,85; p = 0,0001$ ), нижньої гемісфери ( $r_s = 0,86; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,99; p = 0,0001$ ), височної ( $r_s = 0,72; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,84; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,78; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,71; p = 0,0001$ ) частин, товщинами та об'ємами перифовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,85; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,81; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,92; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,85; p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,86; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,92; p = 0,0001$ ) гемісфер, височної ( $r_s = 0,88; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,86; p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,83; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,68; p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,88; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,83; p = 0,0001$ ) частин, об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,79; p = 0,0001$ ), парафовеальної зони нижньої частин ( $r_s = 0,79; p = 0,0001$ ), об'ємом макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,88; p = 0,0001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,79; p = 0,0001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,96; p = 0,0001$ ); з фактором амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0$  ( $r_s = 0,20; p = 0,046$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,21; p = 0,01$ ); з факторами глікемії (інсуліном крові ( $r_s = 0,50; p = 0,0004$ ), глюкозою крові ( $r_s = 0,20; p = 0,0001$ ), ангиогенезу (VEGF ( $r_s = -0,47; p = 0,004$ ), PLGF ( $r_s = -0,44; p = 0,008$ ) (рис. 3.5 і 3.6).

Товщина парафовеальної зони верхньої частини в пацієнтів корелює з факторами ризику (віком ( $r_s = 0,24; p = 0,019$ ), тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = 0,67; p = 0,0001$ ), з клінічними особливостями (гостротою зору ( $r_s = -0,61; p = 0,0001$ ), світлочутливістю сітчатки ( $r_s = -0,67; p = 0,0001$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,70; p = 0,0001$ ), парафовеальними зонами сітківки ( $r_s = 0,78; p = 0,0001$ ), товщинами та об'ємами парафовеальних зон верхньої гемісфери ( $r_s = 0,98; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,87; p = 0,0001$ ), нижньої гемісфери ( $r_s = 0,54; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,51; p = 0,0001$ ), височної ( $r_s = 0,73; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,65; p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,53; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,55; p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,41; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,53; p = 0,0001$ ) частин, товщинами та об'ємами перифовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,70; p = 0,0001$ ) і ( $r_s =$

0,70;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,74$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,74$ ;  $p = 0,0001$ ) та нижньої ( $r_s = 0,63$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,65$ ;  $p = 0,0001$ ) гемісфер, височної ( $r_s = 0,53$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,55$ ;  $p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,64$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,64$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,73$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,55$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,56$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,55$ ;  $p = 0,0001$ ) частин, об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,70$ ;  $p = 0,0001$ ); об'ємом макулярної частини  $d = 1$  мм<sup>3</sup> ( $r_s = 0,70$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 3$  мм<sup>3</sup> ( $r_s = 0,78$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 6$  мм<sup>3</sup> ( $r_s = 0,75$ ;  $p = 0,0001$ ); фактором амплітуди та латентності ЗВП (P1-N1 ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,043$ ), N1 -P2 ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,034$ ), P0 ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,024$ ), N1 ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,038$ ), P3 ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,02$ ); з фактором ЯЖ (болем ( $r_s = 0,04$ ;  $p = 0,042$ ), психічним ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,026$ ) і загальним станом ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,031$ ) здоров'ям); з фактором ангиогенезу (VEGF ( $r_s = -0,46$ ;  $p = 0,006$ ), PLGF ( $r_s = -0,38$ ;  $p = 0,023$ )).

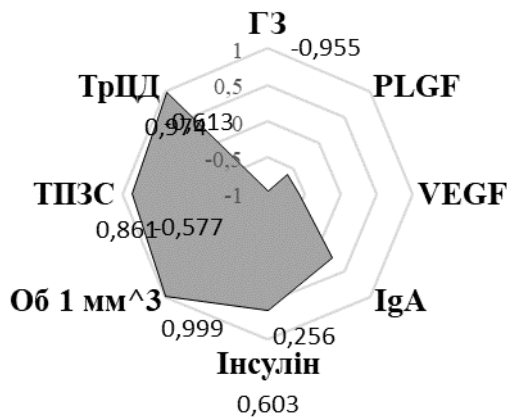


Рис. 3.5. Кореляції товщини центральної зони сітківки

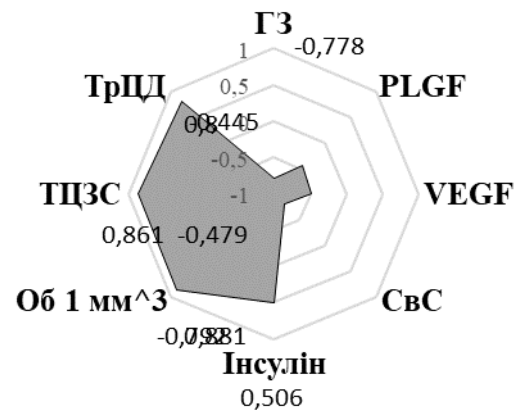


Рис. 3.6. Кореляції товщини парафовеолярної зони сітківки

Примітка: ГЗ – гострота зору, ТрЦД – тривалість ЦД, ТПЗС – товщина парафовеолярної зони сітківки, ТЦЗС – товщина центральної зони сітківки, Об 1 мм<sup>3</sup> – об'єм макулярної частини  $d = 1$  мм<sup>3</sup>, Ig A – імуноглобулін А, VEGF – судинний фактор росту ендотелію, PLGF – плацентарний фактор росту.

Товщина парафовеолярної зони височної частини в пацієнтів корелює з факторами ризику (віком ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,021$ ), тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = 0,57$ ;  $p = 0,0001$ ), з клінічними особливостями (гостротою зору ( $r_s = -0,53$ ;  $p = 0,0001$ ), світлочутливістю сітчатки ( $r_s = -0,59$ ;  $p = 0,0001$ ); з факторами товщини та об'єму

сітківки (товщиною центральної зони сітківки ( $r_s = 0,61$ ;  $p = 0,0001$ ), товщинами та об'ємами парафовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,71$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,70$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої гемісфери ( $r_s = 0,68$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,77$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої гемісфери ( $r_s = 0,60$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,53$ ;  $p = 0,0001$ ), височної ( $r_s = 0,86$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,73$ ;  $p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,65$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,71$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,55$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,49$ ;  $p = 0,0001$ ) частин, товщинами та об'ємами перифовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,70$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,71$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,72$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,76$ ;  $p = 0,0001$ ) та нижньої ( $r_s = 0,65$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,65$ ;  $p = 0,0001$ ) гемісфер, височної ( $r_s = 0,57$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,59$ ;  $p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,58$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,57$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,68$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,68$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,58$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,57$ ;  $p = 0,0001$ ) частин, об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,60$ ;  $p = 0,0001$ ); об'ємом макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,60$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,71$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,73$ ;  $p = 0,0001$ ); з психологічними факторами (обсесивно-фобічним ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,0001$ ) і анозогнозичним ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,0001$ ) типом ставлення до хвороби (ТСХ); з фактором ЯЖ (болею ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,0001$ ), психічним ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,0001$ ) і загальним ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,0001$ ) здоров'ям; з факторами глікемії (інсуліном ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,0001$ ), імунної відповіді (IG A ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,014$ ), ангиогенезу (VEGF ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,08$ ), PLGF ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,022$ )).

Показники об'єму центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки у хворих з ДМН в обох групах обстежених суттєво вирізнялися за величинами об'ємів парафовеальних зон верхньої – на 5,2 % і височної частин – на 6,4 % (по  $p < 0,05$ ), верхньої гемісфери – на 2,0 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.3).

**Показники об'єму центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки хворих з ДМН**

Показники об'єму центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки	Хворі з ДМН		
	усі хворі	контрольна група (n = 45)	основна група (n = 46)
Центральна зона сітківки (мм <sup>3</sup> )	0,44±0,00	0,45±0,00	0,44±0,00
Парафовеальна зона сітківки (мм <sup>3</sup> )	2,96±0,03	3,01±0,05	2,91±0,05
Парафовеальна зона верхньої гемісф. (мм <sup>3</sup> )	1,49±0,02	1,53±0,03	1,45±0,03*
Парафовеальна зона нижньої гемісф. (мм <sup>3</sup> )	1,47±0,02	1,48±0,03	1,46±0,03
Парафовеальна зона височної частини (мм <sup>3</sup> )	0,75±0,01	0,78±0,02	0,73±0,01*
Парафовеальна зона верхньої частини (мм <sup>3</sup> )	0,74±0,01	0,76±0,02	0,72±0,01*
Парафовеальна зона носової частини (мм <sup>3</sup> )	0,75±0,01	0,75±0,01	0,74±0,02
Парафовеальна зона нижньої частини (мм <sup>3</sup> )	0,73±0,01	0,73±0,02	0,72±0,02
Перифовеальна зона сітківки (мм <sup>3</sup> )	4,79±0,08	4,87±0,13	4,70±0,11
Перифовеальна зона верхньої гемісф. (мм <sup>3</sup> )	2,40±0,04	2,44±0,06	2,36±0,06
Перифовеальна зона нижньої гемісф. (мм <sup>3</sup> )	2,38±0,05	2,43±0,07	2,34±0,06
Перифовеальна зона височної частини (мм <sup>3</sup> )	1,20±0,03	1,24±0,04	1,17±0,03
Перифовеальна зона верхньої частини (мм <sup>3</sup> )	1,20±0,03	1,22±0,04	1,18±0,03
Перифовеальна зона носової частини (мм <sup>3</sup> )	1,21±0,02	1,22±0,03	1,20±0,03
Об'єм макулярної зони d = 1 мм <sup>3</sup> (мм <sup>3</sup> )	0,44±0,00	0,45±0,00	0,44±0,00
Об'єм макулярної зони d = 6 мм <sup>3</sup> (мм <sup>3</sup> )	8,27±0,12	8,50±0,18	8,05±0,16

Примітка: \* – контрольна-основна групи  $p < 0,05$ .

Об'єм центральної зони сітківки корелює з факторами ризику (віком ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,0001$ ), тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ); з клінічними особливостями (гостротою зору ( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ), світлочутливістю сітківки ( $r_s = -0,94$ ;  $p = 0,0001$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною

центральної зони сітківки ( $r_s = 0,99; p = 0,0001$ ), товщинами та об'ємами парафовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,85; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,84; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,72; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,72; p = 0,0001$ ) та нижньої ( $r_s = 0,76; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,76; p = 0,0001$ ) гемісфери, височної ( $r_s = 0,62; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,60; p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,71; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,71; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,70; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,70; p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,75; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,74; p = 0,0001$ ) частин, товщинами та об'ємами перифовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,79; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,79; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,74; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,74; p = 0,0001$ ) та нижньої ( $r_s = 0,79; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,79; p = 0,0001$ ) гемісфер, височної ( $r_s = 0,57; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,58; p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,76; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,76; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,72; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,72; p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,71; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,71; p = 0,0001$ ) частин, об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,85; p = 0,0001$ ); об'ємом макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,92; p = 0,0001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,86; p = 0,0001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,87; p = 0,0001$ ); з фактором амплітуди та латентності ЗВП ( $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,21; p = 0,041$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = -0,21; p = 0,045$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = -0,23; p = 0,026$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,21; p = 0,044$ ),  $P_0$  ( $r_s = 0,24; p = 0,081$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,20; p = 0,047$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,23; p = 0,026$ ); з факторами глікемії (інсуліном ( $r_s = 0,60; p = 0,0005$ ), імунної відповіді (IG A ( $r_s = 0,25; p = 0,015$ ), агіогенезу (VEGF ( $r_s = -0,56; p = 0,0005$ ), PLGF ( $r_s = -0,60; p = 0,0001$ ) (рис. 3.7 і 3.8).

Об'єм парафовеальної зони сітківки поєднаний з факторами ризику (віком ( $r_s = 0,23; p = 0,023$ ), тривалістю ЦД 2 типу ( $r_s = 0,80; p = 0,0001$ ), з клінічними особливостями (гостротою зору ( $r_s = -0,78; p = 0,0001$ ), світлочутливістю сітківки ( $r_s = -0,8; p = 0,0001$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами та об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,86; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,85; p = 0,0001$ ), парафовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,99; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,84; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,83; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,84; p = 0,0001$ ) та нижньої ( $r_s = 0,86; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,86; p = 0,0001$ ) гемісфери, височної ( $r_s = 0,71; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,70; p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,81; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,81; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,78; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,79; p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,85; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,85; p =$

0,0001) частин, товщинами та об'ємами перифовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,92$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,92$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,86$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,86$ ;  $p = 0,0001$ ) та нижньої ( $r_s = 0,88$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,89$ ;  $p = 0,0001$ ) гемісфер, височної ( $r_s = 0,66$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,67$ ;  $p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,88$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,87$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,83$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,83$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,8$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,79$ ;  $p = 0,0001$ ) частин; об'ємами макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,85$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,96$ ;  $p = 0,0001$ ); з фактором латентності ЗВП ( $P_0$  ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,044$ ) та  $P_3$  ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,043$ ); з факторами глікемії (інсуліном ( $r_s = 0,53$ ;  $p = 0,016$ ), імунної відповіді (Ig A ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,035$ ), ангиогенезу (VEGF ( $r_s = -0,49$ ;  $p = 0,003$ ), PLGF ( $r_s = -0,45$ ;  $p = 0,007$ )).

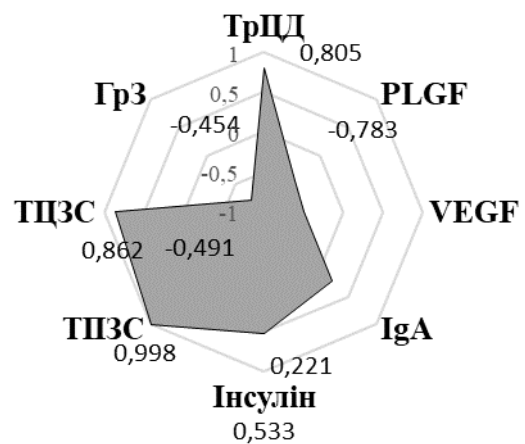
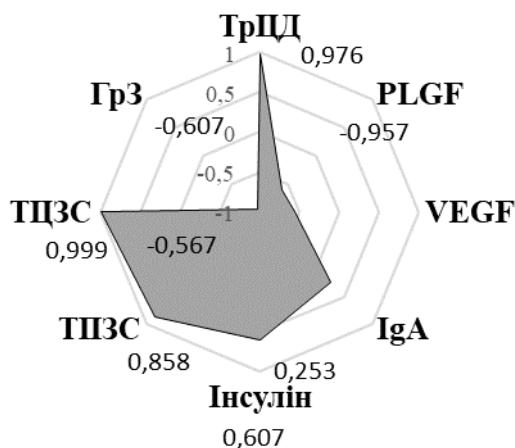


Рис. 3.7. Кореляції об'єму центральної зони сітківки у хворих ДМН

Рис. 3.8. Кореляції об'єму парафовеальної зони сітківки у хворих ДМН

Примітка: ГрЗ – гострота зору, ТрЦД – тривалість ЦД, ТПЗС – товщина парафовеальної зони сітківки, ТЦЗС – товщина центральної зони сітківки, Ig A – імуноглобулін А, VEGF – судинний фактор росту ендотелію, PLGF – плацентарний фактор росту.

Об'єм парафовеальної зони верхньої гемісфери асоційований з факторами ризику (віком ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,026$ ), тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = 0,70$ ;  $p = 0,0001$ ), з клінічними особливостями (гостротою зору ( $r_s = -0,65$ ;  $p = 0,0001$ ), світлочутливістю сітчатки ( $r_s = -0,70$ ;  $p = 0,0001$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною центральної зони сітківки ( $r_s = 0,73$ ;  $p = 0,0001$ ), товщинами



та об'ємами парафовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,84; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,84; p = 0,0001$ ), нижньої гемісфери ( $r_s = 0,60; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,50; p = 0,0001$ ), височної ( $r_s = 0,70; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,77; p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,60; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,57; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,87; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,97; p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,58; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,48; p = 0,0001$ ) частин, товщинами та об'ємами перифовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,75; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,75; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,75; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,75; p = 0,0001$ ) та нижньої ( $r_s = 0,69; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,70; p = 0,0001$ ) гемісфер, височної ( $r_s = 0,55; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,57; p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,71; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,72; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,73; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,73; p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,62; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,61; p = 0,0001$ ) частин, об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,72; p = 0,0001$ ); об'ємом макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,72; p = 0,0001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,84; p = 0,0001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,81; p = 0,0001$ ); з фактором амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = -0,21; p = 0,045$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,23; p = 0,024$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = -0,24; p = 0,018$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = -0,21; p = 0,039$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,21; p = 0,044$ ),  $P_0$  ( $r_s = 0,25; p = 0,013$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,24; p = 0,019$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,27; p = 0,009$ ); з психологічним фактором (анозогнозичним ТСХ ( $r_s = -0,22; p = 0,032$ ); фактором ЯЖ (болем ( $r_s = -0,22; p = 0,03$ ), рольовим емоційним функціонуванням ( $r_s = -0,23; p = 0,041$ ), психічним ( $r_s = -0,23; p = 0,021$ ) і загальним ( $r_s = -0,23; p = 0,041$ ) здоров'ям; з факторами глікемії (інсуліном ( $r_s = 0,57; p = 0,007$ ), глюкозою крові ( $r_s = 0,20; p = 0,048$ ), імунної відповіді (Ig A ( $r_s = 0,30; p = 0,004$ ), ангиогенезу (VEGF ( $r_s = -0,38; p = 0,025$ ), PLGF ( $r_s = -0,40; p = 0,016$ )).

Показники ЗВП ми аналізували за тимчасовими значеннями амплітуди (мкВ) ( $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $P_2-N_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$ ) і латентності (мс) компонентів ЗВП ( $P_0$ ,  $N_0$ ,  $P_1$ ,  $N_2$ ,  $P_2$ ,  $N_3$ ,  $P_3$ ) [344] (рис. 3.9).

Показники амплітуди та латентності зорово-викликаних потенціалів у хворих на ЦД 2-го типу з ДМН дещо вирізнялися в обох групах (табл. 3.4). У пацієнтів основної групи збільшувалися латентність  $P_0-N_0$  на 29,7%,  $P_1-N_1$  – на 80,4%,  $N_1-P_2$  – на 78,7%,  $P_2-N_2$  – на 23,7%,  $N_2-P_3$  – на 32,0%,  $P_3-N_3$  – на 9,9% та

зменшувалися амплітуда P<sub>1</sub> – на 2,6%, P<sub>2</sub> – на 4,4%, N<sub>2</sub> – на 2,7%, P<sub>3</sub> – на 3,6%, N<sub>3</sub> – на 1,7% (по p > 0,05).

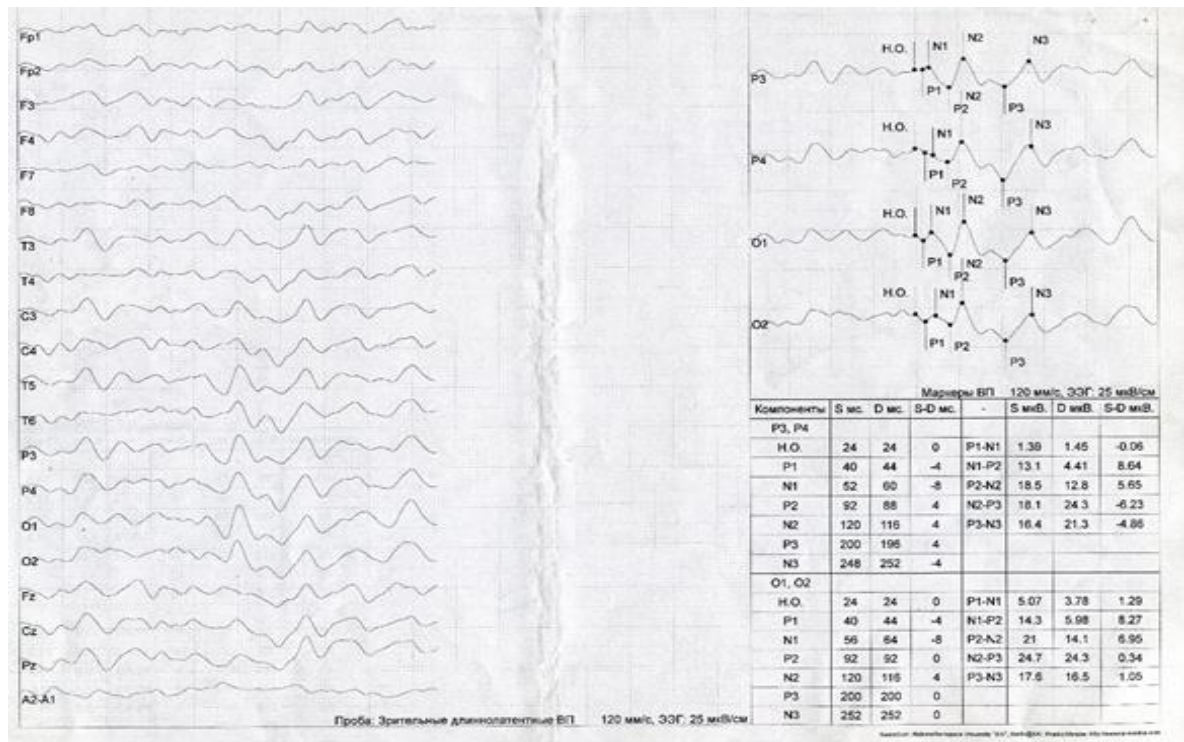


Рис. 3.9 Показники зорових викликаних потенціалів пацієнта з ДМН за НПДР

Ранні відгуки нервової системи (P<sub>0</sub>-N<sub>0</sub> і P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>), що відповідають латентним періодам 20-140 мс ЗВП), свідчать про активність первинних зорових центрів, первинний відгук кори головного мозку на аферентну активацію та початкові стадії включення модально-неспецифічних структур мозку у відповідь [344]. На думку О. Погорелова, показники ЗВП, які вірогідно корелюють зі станом хворих або їхніми клініко-функціональними особливостями, можна вважати діагностичними критеріями, що відповідають нейрональним процесам у патогенезі НПДР [344].

Амплітуда P<sub>0</sub>-N<sub>0</sub> корелює з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами та об'ємом парафовеальної зони верхньої гемісфери (по r<sub>s</sub> = -0,21; p = 0,045), об'ємом перифовеальної зони носової частини (r<sub>s</sub> = -0,22; p = 0,034), з фактором амплітуди та латентності ЗВП (P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub> (r<sub>s</sub> = 0,99; p = 0,0001), N<sub>1</sub>-P<sub>2</sub> (r<sub>s</sub> = 0,98; p = 0,0001), P<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> (r<sub>s</sub> = 0,98; p = 0,0001), N<sub>2</sub>-P<sub>3</sub> (r<sub>s</sub> = 0,99; p = 0,0001), P<sub>3</sub>-N<sub>3</sub> (r<sub>s</sub>

= 0,96;  $p = 0,0001$ ), P<sub>0</sub> ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ), P<sub>1</sub> ( $r_s = -0,78$ ;  $p = 0,0001$ ), N<sub>1</sub> ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ), P<sub>2</sub> ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ), N<sub>2</sub> ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ), P<sub>3</sub> ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ), N<sub>3</sub> ( $r_s = -0,94$ ;  $p = 0,0001$ ), з психологічним фактором (С-емоційною стабільністю ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,011$ ), Q3- 0,23;  $p = 0,036$ ), загальним станом здоров'я ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,027$ ); з факторами ліпідемії

Таблиця 3.4

**Показники амплітуди та латентності зорових викликаних потенціалів у хворих з ДМН**

Показники амплітуди та латентності зорових викликаних потенціалів	Хворі з ДМН		
	усі хворі	контрольна група (n = 45)	основна група (n = 46)
P <sub>0</sub> -N <sub>0</sub> (мкВ)	1,93±0,06	1,68±0,09	2,18±0,76
P <sub>1</sub> -N <sub>1</sub> (мкВ)	1,80±0,10	1,28±0,13	2,31±0,89
N <sub>1</sub> -P <sub>2</sub> (мкВ)	2,04±0,10	1,46±0,14	2,61±0,99
P <sub>2</sub> -N <sub>2</sub> (мкВ)	3,88±0,09	3,46±0,13	4,28±1,07
N <sub>2</sub> -P <sub>3</sub> (мкВ)	9,31±0,31	8,01±0,45	10,58±2,33
P <sub>3</sub> - N <sub>3</sub> (мкВ)	9,59±0,09	9,13±0,13	10,04±1,07
P <sub>0</sub> (мс)	27,80±0,10	28,32±0,14	27,29±2,09
P <sub>1</sub> (мс)	40,63±0,17	41,30±0,27	39,96±3,15
N <sub>1</sub> (мс)	93,75±1,14	101,09±6,7	86,57±4,75
P <sub>2</sub> (мс)	141,43±0,61	144,70±0,86	138,23±5,54
N <sub>2</sub> (мс)	209,17±0,68	212,16±1,15	206,24±6,41
P <sub>3</sub> (мс)	272,44±0,82	277,59±1,11	267,40±8,60
N <sub>3</sub> (мс)	339,62±0,70	342,69±1,11	336,61±10,60

Примітка: достовірності  $p < 0,05$  відсутні.

високим-низьким самоконтролем ( $r_s = -0,20$ ;  $p = 0,047$ ), з фактором ЯЖ (болем ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,005$ ), КА ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,007$ ) та імунної відповіді (ЦІК ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,080$ )).

Амплітуда P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub> асоційована з фактором ризику (тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,028$ ), з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами парафовеальних зон сітківки ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,043$ ) і носової ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,037$ ) частин, товщинами та об'ємами парафовеальних

зон сітківки верхньої гемісфери ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,024$ ) і ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,033$ ), об'ємами парафовеальних зон носової частини ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,034$ ), центральної зони сітківки ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,041$ ), перифовеальних зон верхньої гемісфери ( $r_s = -0,71$ ;  $p = 0,034$ ), височної частини ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,037$ ), об'ємом сітківки макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,041$ ), з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = 0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = 0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = 0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_0$  ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = -0,77$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = -0,93$ ;  $p = 0,0001$ ), з психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,013$ ), Q3-високим-низьким самоконтролем ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,046$ ); з факторами ліпідемії (ХС ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,0005$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,001$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = -0,29$ ;  $p = 0,005$ ), КА ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,004$ ) та імунної відповіді (ЦІК ( $r_s = -0,265$ ;  $p = 0,011$ )).

Як наголошує О. Погорелов, компоненти проміжної фази ( $P_2-N_2$ ) можуть представляти потенціал, який є наслідком активації та включення в обробку зорової інформації первинних асоціативних зон головного мозку, у зв'язку з чим активуються ретикулярні та лімбіко-ретикулярні зони, пов'язані з механізмами розвитку нейронального збудження [344].

Амплітуда  $N_1-P_2$  корелює з фактором ризику (тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,044$ ), з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною парафовеальної зони верхньої частини ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,043$ ), товщинами та об'ємом парафовеальних центральної зони сітківки ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,043$ ) і ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,045$ ), зон верхньої гемісфери ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,017$ ) і ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,018$ ), носової частини ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,025$ ) і ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,011$ ), об'ємами перифовеальної зони височної частини ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,037$ ), об'ємом сітківки макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,045$ ); з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = -0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = 0,93$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_0$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = -0,70$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = -0,94$ ;

$p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = -0,89$ ;  $p = 0,0001$ ); із психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,017$ ), Q3-високим-низьким самоконтролем ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,045$ ); з факторами глікемії (глюкозою крові ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,021$ ), ліпідемії (ХС ( $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,0003$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,002$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = -0,29$ ;  $p = 0,005$ ), КА ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,019$ ) та імунної відповіді (ЦК ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,018$ )).

Амплітуда  $P_2-N_2$  пов'язана з фактором ризику (тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,016$ ), з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною центральної зони сітківки ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,026$ ), товщиною та об'ємом парафовеальної зони верхньої гемісфери ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,043$ ) і ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,037$ ), об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,026$ ), перифовеальної зони височної частини ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,037$ ), об'ємом сітківки макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,026$ ), з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = 0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_0$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = -0,80$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = -0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ), з психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,022$ ), з фактором ЯЖ (болем ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,036$ ), загальним станом здоров'я ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,021$ ); з факторами ліпідемії (ЗХ ( $r_s = 0,43$ ;  $p = 0,00002$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,002$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,006$ ), КА ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,006$ ) та імунної відповіді (ЦК ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,011$ )).

Амплітуда  $N_2-P_3$  поєднана з фактором ризику (тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,027$ ), з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами та об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,044$ ) і ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,044$ ), парафовеальної зони верхньої гемісфери ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,042$ ) і ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,044$ ), об'ємами перифовеальної зони носової частини ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,037$ ), височної частини ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,043$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,044$ ), з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = 0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = 0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_0$  ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = -0,80$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$

( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ), з психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,01$ ), з фактором ЯЖ (болем ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,03$ ), загальним станом здоров'я ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,02$ ); з факторами ліпідемії (ХС ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,00001$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,003$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,007$ ), КА ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,001$ ) та імунної відповіді (ЦК ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,013$ )).

Амплітуда  $P_3-N_3$  обумовлені активністю кори мозку в тісній взаємодії з лімбічними структурами та рекурсією аферентного потоку в асоціативних зонах кори та вертикальними кірково-підкірковими циркуляціями [344]. Враховуючи дану нейрофізіологічну природу зорового довголатентного ЗВП, зміни його параметрів можна вважати співставними суттєвим змінам церебральної нейродинаміки [344].

Амплітуда  $P_3-N_3$  пов'язана з фактором ризику (тривалістю ЦД 2 типу ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,027$ ), з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = 0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = 0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = 0,93$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_0$  ( $r_s = -0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = -0,88$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = -0,94$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = -0,91$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ); з психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,016$ ), з фактором ЯЖ (болем ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,025$ ), загальним станом здоров'я ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,008$ ); з факторами ліпідемії (ХС ( $r_s = 0,45$ ;  $p = 0,00001$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,005$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,011$ ), КА ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ) та імунної відповіді (ЦК ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,007$ )).

Отже, деформованими були  $P_2-P_3$ ,  $N_2-N_3$  компоненти, які беруть участь в обробці інформації на рівні первинної та інтегративної кіркової модально специфічної обробки. Як і в дослідженні О. Погорелова, проведена оцінка змін співвідношень амплітудних і часових параметрів ЗВП між комплексами підтвердила, що особливістю викликаної активності в когнітивній фазі відповіді є уповільнення процесів обробки інформації кірковими модально-специфічними аналізаторами у фазі розпізнавання й категоризації стимулу (на підставі подовження часу розвитку кіркової відповіді) [344]. Проведене нами дослідження,

як і роботи О. Погорєлова, підтверджують думку про те, що нейрофізіологічна природа подібних змін полягає в порушеннях медіації кірково-підкіркових функціональних утворів і в зниженні властивостей метаболічного, енергетичного потенціалу нейрона через порушення церебральної гемодинаміки й інших факторів [344].

Латентність  $P_0$  корелює з фактором ризику (тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,011$ ), з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною парафовеальної зони сітківки ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,017$ ), товщинами та об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,046$ ) і ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,018$ ), парафовеальних зон верхньої гемісфери ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,012$ ) і ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,013$ ), височної ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,045$ ) і ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,035$ ), верхньої ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,024$ ) і ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,01$ ), носової ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,022$ ) і ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,01$ ) частин); з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = -0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = 0,75$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = 0,92$ ;  $p = 0,0001$ ); з психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,015$ ), з фактором ЯЖ (загальним станом здоров'я ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,036$ ); з факторами ліпідемії (ХС ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,00005$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,34$ ;  $p = 0,001$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), КА ( $r_s = -0,30$ ;  $p = 0,004$ ) та імунної відповіді (ЦК ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,01$ )).

Латентність  $P_1$  асоційована з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною парафовеальної зони нижньої гемісфери ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,042$ ), товщинами та об'ємами верхньої ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,036$ ) і ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,034$ ) та носової ( $r_s = -0,20$ ;  $p = 0,047$ ) і ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,045$ ) частин); з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = -0,78$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,77$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = -0,70$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = -0,80$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,80$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = -0,88$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_0$  ( $r_s = 0,75$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,73$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,85$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = 0,87$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,66$ ;  $p = 0,0001$ ); з психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,035$ ), F-заклопотаністю-безпечністю ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,032$ ); з фактором ЯЖ (болем ( $r_s = 0,25$ ;

$p = 0,009$ ), загальним станом здоров'я ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,002$ ); з факторами глікемії (глюкозою крові ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,002$ ), глікованим гемоглобіном ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,0001$ ), ліпідемії (ХС ( $r_s = -0,45$ ;  $p = 0,00001$ ), КА ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,001$ ) та імунної відповіді (ЦІК ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,016$ )).

Латентність  $N_1$  поєднана з фактором ризику (тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,039$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною центральної зони сітківки ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,049$ ), верхньої частини ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,038$ ), товщинами та об'ємами парафовеальної зони верхньої гемісфери ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,021$ ) і ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,019$ ), носової ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,029$ ) і ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,014$ ) частини, об'ємом перифовеальної зони височної частини ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,045$ ); з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = -0,94$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_0$  ( $r_s = 0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,73$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = 0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = 0,91$ ;  $p = 0,0001$ ); з психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,014$ ), Q3-високим-низьким самоконтролем ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,045$ ); з фактором ЯЖ (болем ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,048$ ), загальним станом здоров'я ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,041$ ); з факторами глікемії (глюкозою крові ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,042$ ), ліпідемії (ХС ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,0001$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,33$ ;  $p = 0,001$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,004$ ), КА ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,007$ ) та імунної відповіді (ЦІК ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,014$ )).

Латентність  $P_2$  поєднана з фактором ризику (тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,02$ ), з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною центральної зони сітківки ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,048$ ), об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,047$ ), парафовеальної зони носової частини ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,044$ ), макулярної зони  $d = 1$  мм<sup>3</sup> ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,047$ ); з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = -0,94$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_0$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = 0,85$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,94$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ );



з психологічним фактором (С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,023$ ); з факторами ліпідемії (ХС ( $r_s = -0,43$ ;  $p = 0,00001$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), КА ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,008$ ) та імунної відповіді (ЦІК ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,005$ )).

Латентність  $N_2$  пов'язана з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0$ - $N_0$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$ - $N_1$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$ - $P_2$  ( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$ - $N_2$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$ - $P_3$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$ - $N_3$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_0$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = 0,87$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,93$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ); із психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,021$ ); з фактором ЯЖ (болем ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,033$ ), загальним станом здоров'я ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,016$ ); з факторами ліпідемії (ХС ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,016$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,016$ ), КА ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,016$ ) та імунної відповіді (ЦІК ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,016$ )).

Латентність  $P_3$  корелює з фактором ризику (тривалістю ЦД 2-го типу ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,024$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною парафовеальної зони височної частини ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,025$ ), товщинами та об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,043$ ) і ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,026$ ), парафовеальної зони сітківки ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,01$ ) і ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,043$ ), верхньої ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,02$ ) і ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,032$ ), носової ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,022$ ) і ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,011$ ) частин, об'ємами перифовеальної зони височної частини ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,046$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,026$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,039$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,039$ ); з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0$ - $N_0$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$ - $N_1$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$ - $P_2$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$ - $N_2$  ( $r_s = -0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$ - $P_3$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$ - $N_3$  ( $r_s = -0,91$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_0$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = 0,66$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,94$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = 0,93$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = 0,87$ ;  $p = 0,0001$ ); із психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,017$ ), N-гнучкістю-прямолінійністю ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,038$ ), Q3-високим-низьким самоконтролем ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,043$ ); з факторами глікемії (глюкозою крові ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,005$ ), ліпідемії (ХС ( $r_s = -0,38$ ;  $p = 0,0002$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,36$ ;  $p =$

0,0004), ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,002$ ), КА ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,008$ ) та імунної відповіді (ЦК ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,021$ )).

Латентність  $N_3$  асоційована з факторами амплітуди та латентності електрофізіологічної проєкції зорового шляху ( $P_0-N_0$  ( $r_s = -0,94$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,93$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = -0,89$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_0$  ( $r_s = 0,92$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = 0,92$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,91$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,87$ ;  $p = 0,0001$ ); з психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,017$ ), L-підозрілістю-довірливістю ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,043$ ), з фактором ЯЖ (болем ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,017$ ), загальним станом здоров'я ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,004$ ); з факторами ліпідемії (ХС ( $r_s = 0,46$ ;  $p = 0,00001$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,013$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,023$ ), КА ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,001$ ) та імунної відповіді (ЦК ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,012$ )).

Отже, при ДМН виявляються порушення нейродинаміки, передусім у кірковій фазі обробки інформації, деформації відповіді, не пов'язані з наявністю грубих морфологічних осередкових змін. Як і в роботі О. Погорелова, ми виявили найвиразніші зміни параметрів компонентів ЗВП –  $P_1$ ,  $N_2$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ , що свідчить про зміни складних інтегративних зв'язків ЦНС [344].

Аналіз кіркової нейродинаміки показав залежності амплітуди ЗВП з іншими клініко-функціональними, психологічними і соціологічними показниками, що можна вважати одними з основних діагностичних критеріїв відповідності стану викликаної і спонтанної активності. А це, також, дозволяє висловити припущення щодо високої чутливості початкових відділів зорового аналізатора до несприятливого стану інтрацеребрального гомеостазу при ЦД з ДМН, насамперед реагуючи на його порушення.

Клінічні випадки обстеження та лікування пацієнтів основної та контрольної групи з ДМН при НПДР на тлі ЦД 2-го типу наведено в Додатку №4.

### 3.2. Особливості гіперглікемії та системного запалення у хворих з діабетичним макулярним набряком

З огляду на вищевказане основою розуміння патофізіології ДМН є киснева теорія [149, 368]. Беззаперечним є вплив тривалості ЦД та рівня глікованого гемоглобіну на розвиток НДРП; тривалі періоди гіперглікемії погіршують перфузію внутрішньої сітківки та знижують парціальний тиск кисню в сітківці [149, 165, 369].

У всіх обстежених нами хворих ДМН розвивався на тлі ЦД 2-го типу, тривалість ЦД становила  $12,84 \pm 0,63$  років, у осіб контрольної групи –  $13,93 \pm 0,89$  року в пацієнтів основної групи –  $11,76 \pm 0,86$  років. Тривалість ЦД корелює з фактором ризику (віком пацієнтів ( $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,0002$ ); з клінічними особливостями (гостротою зору ( $r_s = 0,95$ ;  $p = 0,0001$ ), світлочутливістю сітківки ( $r_s = -0,93$ ;  $p = 0,0001$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною центральної зони сітківки ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ), товщинами та об'ємами парафовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,8$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої гемісфери ( $r_s = 0,69$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,70$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої гемісфери ( $r_s = 0,69$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,70$ ;  $p = 0,0001$ ), височної ( $r_s = 0,57$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,57$ ;  $p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,65$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,65$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,67$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,68$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,7$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,69$ ;  $p = 0,0001$ ) частин, товщинами та об'ємами перифовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,73$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,73$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої (по  $r_s = 0,68$ ;  $p = 0,0001$ ) та нижньої ( $r_s = 0,74$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,74$ ;  $p = 0,0001$ ) гемісфер, височної ( $r_s = 0,52$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,53$ ;  $p = 0,0001$ ), носової ( $r_s = 0,70$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,70$ ;  $p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = 0,67$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,67$ ;  $p = 0,0001$ ), нижньої ( $r_s = 0,67$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,66$ ;  $p = 0,0001$ ) частин, об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,80$ ;  $p = 0,0001$ ); макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,81$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,81$ ;  $p = 0,0001$ ); з фактором амплітуди та латентності ЗВП ( $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,028$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,044$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,016$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,027$ ),  $P_0$  ( $r_s =$

0,26;  $p = 0,011$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,039$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,02$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,024$ ); з факторами глікемії (інсуліном ( $r_s = 0,48$ ;  $p = 0,031$ ), імунної відповіді (І А ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,023$ ) та ангиогенезу (VEGF ( $r_s = -0,54$ ;  $p = 0,001$ ), PLGF ( $r_s = -0,61$ ;  $p = 0,0001$ )) (рис. 3.10).

Як указано раніше, дослідники знайшли взаємозв'язок ДР з факторами ризику, серед яких вік ( $p = 0,0003$ ), чоловіча стать ( $p = 0,018$ ), АГ ( $p < 0,0001$ ), індекс маси тіла ( $p < 0,0001$ ), тривалість ЦД ( $p < 0,0001$ ). Вищий внутрішньоочний тиск ( $p = 0,0008$ ), рівень глюкози в крові натще ( $p < 0,0001$ ), загальний холестерин ( $p < 0,0001$ ) і тригліцериди ( $p = 0,0006$ ) у сироватці крові, глікований гемоглобін ( $p < 0,0001$ ), асиметрія диска, пов'язані з ДР [23].

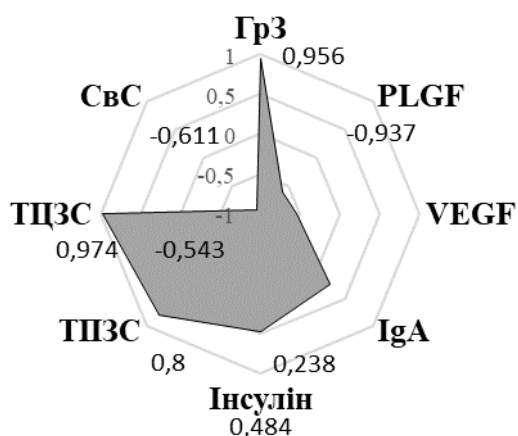


Рис. 3.10. Кореляції тривалості ЦД 2-го типу у хворих з ДМН

Примітка: ГрЗ – гострота зору, СвС – світлочутливість сітківки, ТПЗС – товщина парафовеальної зони сітківки, ТЦЗС – товщина центральної зони сітківки, Іг А – імуноглобулін А, VEGF – судинний фактор росту ендотелію, PLGF – плацентарний фактор росту.

Вік хворих з ДМН асоційований з фактором ризику (тривалістю ЦД ( $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,0002$ ), з клінічними особливостями (гостротою зору ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,001$ ), світлочутливістю сітківки ( $r_s = -0,35$ ;  $p = 0,001$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами й об'ємами центральної зони сітківки (по  $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,001$ ), парафовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,002$ ) і ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,023$ ), верхньої гемісфери ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,023$ ) і ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,026$ ), нижньої гемісфери

( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,025$ ) і ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,033$ ), височної ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,021$ ) і ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,012$ ), верхньої ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,019$ ) і ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,031$ ), нижньої ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,048$ ) і ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,045$ ) частин; товщинами та об'ємами перифовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,01$ ) і ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,01$ ), верхньої ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,005$ ) і ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,019$ ) та нижньої ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,029$ ) і ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,004$ ) гемісфер, височної ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,034$ ) і ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,009$ ), верхньої ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,006$ ) і ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,033$ ), нижньої ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,049$ ) і ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,023$ ) частин, об'ємами макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,018$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,007$ ); з фактором ЯЖ (життєздатністю) ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,043$ ), рольовим емоційним функціонуванням ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,002$ ); з факторами ліпідемії (ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,03$ ) та ангіогенезу (VEGF ( $r_s = -0,43$ ;  $p = 0,01$ ), PLGF ( $r_s = -0,47$ ;  $p = 0,004$ )).

Індекс маси тіла (ІМТ), згідно з рекомендаціями МОЗ України [370] 18,5–24,9 м/р<sup>2</sup> був у 10,9; 11,1 і 10,9 %, 25,0–29,9 м/р<sup>2</sup> – у 63,7; 57,8 і 69,5 %, >30,0 м/р<sup>2</sup> – у 25,4; 31,1 і 19,6% у всіх хворих з ДМН, у пацієнтів контрольної і основної груп. ІМТ поєднаний з факторами ризику (систоличним (САТ) ( $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,0003$ ) і діастолічним (ДАТ) артеріальним тиском ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,006$ ), частотою серцевих скорочень (ЧСС) ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,002$ ); з фактором товщини та об'єму сітківки (товщиною парафовеальної зони сітківки ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,031$ )).

Систоличний артеріальний тиск (САТ) вище 140 мм рт. ст. був у 35,6 і 65,2%, ДАТ вище 90 мм рт. ст. був у 31,1 і 39,1% обстежених контрольної і основної груп, тобто майже у половини хворих з ДМН не досягнуто цільового рівня зниження АТ [371]. САТ у хворих з ДМН пов'язаний з факторами ризику (масою тіла ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,002$ ), ІМТ ( $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,0003$ ), ДАТ ( $r_s = 0,78$ ;  $p = 0,0001$ ), ЧСС ( $r_s = 0,88$ ;  $p = 0,0001$ ); з психологічними особливостями (Q3-високим-низьким самоконтролем ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,02$ ); із фактором гіперглікемії та системного запалення (ХС ЛПВЩ ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,027$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,029$ ), ІЛ-8 ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,015$ )). ДАТ сполучений з факторами ризику (масою тіла ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,007$ ), ІМТ ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,006$ ), ДАТ ( $r_s = 0,78$ ;  $p = 0,0001$ ), ЧСС ( $r_s = 0,78$ ;  $p = 0,0001$ ); із психологічними особливостями (Q3-високим-низьким

самоконтролем ( $r_s = -0,3$ ;  $p = 0,004$ ); з факторами імунної відповіді (ІЛ-8 ( $r_s = -0,38$ ;  $p = 0,023$ ) та перекисного окислення ліпідів (супероксиддисмутазою ( $r_s = 0,42$ ;  $p = 0,012$ ), глутатіонредуктазою ( $r_s = 0,42$ ;  $p = 0,013$ ), каталазою ( $r_s = 0,53$ ;  $p = 0,001$ )).

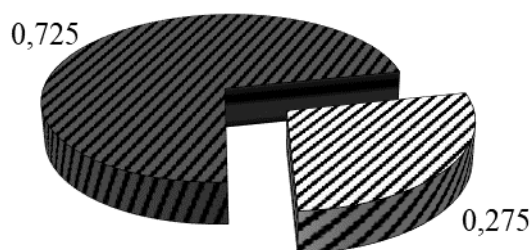
Згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги Цукровий діабет 2 типу» [16], гіпоглікемічну терапію отримували всі пацієнти, 6,6 % з них приймали інсуліни. На тлі прийому гіпоглікемічних засобів, рівні глюкози й глікованого гемоглобіну у всіх обстежених хворих були  $7,60 \pm 0,10$  ммоль/л і  $6,92 \pm 0,08\%$ , у осіб контрольної групи –  $7,58 \pm 0,10$  ммоль /л і  $6,83 \pm 0,09\%$ , у пацієнтів основної групи –  $7,62 \pm 0,18$  ммоль/л і  $7,01 \pm 0,13\%$  (табл. 3.5). Рівень глюкози в плазмі крові натще вище  $7,0$  ммоль/л, згідно з оновленими рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (2020) [372], спостерігався у 77,7 і 67,3% хворих з ДМН контрольної та основної груп; концентрація глікованого гемоглобіну вище 6,5% була у 64,4 і 71,7% пацієнтів обох груп, тобто, у хворих з ДМН підвищені рівні глюкози і глікованого гемоглобіну простежувались у 72,5 і 68,1% випадків (рис. 3.11 і 3.12).

Рівень глюкози крові обстежених пацієнтів асоційований з фактором товщини та об'єму сітківки (товщинами парафовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,05$ ) і верхньої гемісфери ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,045$ ); товщинами й об'ємами парафовеальних зон верхньої гемісфери ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,047$ ) і ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,048$ ), назальної частини ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,01$ ) і ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,008$ ); з фактором амплітуди та латентності ЗВП ( $N_1$ - $P_2$  ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,021$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,042$ ),  $P_1$  ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,002$ ),  $P_3$  ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,045$ ), тривожним ТСХ ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,022$ ); з фактором ЯЖ (загальним станом здоров'я ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,04$ ); з факторами глікемії (глікованим гемоглобіном ( $r_s = 0,92$ ;  $p = 0,0001$ ) та ліпідемії (ХС ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,034$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,038$ )).

## Показники глікемії, ліпідемії та імунної відповіді у хворих з ДМН

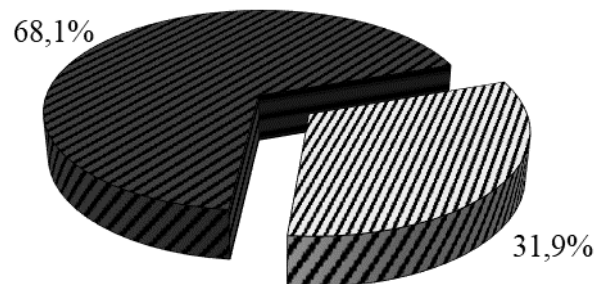
Показники глікемії, ліпідемії та імунної відповіді	Хворі з ДМН		
	усі хворі	контрольна група (n = 45)	основна група (n = 46)
Глюкоза крові (ммоль/л)	7,60±0,10	7,58±0,10	7,62±0,18
Глікований гемоглобін (%)	6,92±0,08	6,83±0,09	7,01±0,13
Інсулін (мкОд/мл)	5,49±0,27	5,51±0,23	5,46±0,51
Холестерин загальний (ммоль/л)	6,45±0,05	6,22±0,06	6,67±0,06***
Холестерин ЛПВЩ (ммоль/л)	0,85±0,01	0,95±0,01	0,76±0,01***
Холестерин ЛПНЩ (ммоль/л)	1,88±0,03	2,09±0,02	1,68±0,03***
Коефіцієнт атерогенності	2,58±0,01	2,54±0,02	2,62±0,02***
Кортизол (нмоль/л)	215,42±10,11	202,75±5,86	228,09±19,01
ЦІК (МОД/мл)	0,04±0,001	0,04±0,001	0,03±0,001***
Ig A (г/л)	1,58±0,06	1,77±0,07	1,39±0,28

Примітка: \*\*\* - контрольна-основна групи  $p < 0,001$ .



▨ норм. рівень глюкози  
▣ підв. рівень глюкози

Рис. 3.11. Поширеність гіперглікемії у хворих з ДМН



▨ норм. концентрація HbA1c  
▣ підв. концентрація HbA1c

Рис. 3.12. Поширеність порушень концентрації глікованого гемоглобіну у хворих з ДМН

Концентрація глікованого гемоглобіну у хворих з ДМН поєднана з фактором товщини та об'єму сітківки (товщиною парафовеальної зони нижньої гемісфери ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,027$ ), товщиною та об'ємом парафовеальної зони носової частини ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,005$ ) і ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ); з фактором амплітуди та латентності ЗВП ( $P_1$  ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,024$ ); із психологічними особливостями (тривожним ТСХ ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,011$ ); з фактором ЯЖ (загальним станом здоров'я ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,014$ ); з факторами глікемії

(інсуліном ( $r_s = 0,61$ ;  $p = 0,007$ ), глюкозою крові ( $r_s = 0,92$ ;  $p = 0,001$ ) та ліпідемії (ХС ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,008$ )).

Інсулін крові в усіх обстежених був у межах норми. Інсулін крові в осіб з ДМН пов'язаний з фактором ризику (тривалістю ЦД ( $r_s = 0,48$ ;  $p = 0,031$ ), з клінічними особливостями (світлочутливістю сітківки ( $r_s = -0,54$ ;  $p = 0,012$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами парафовеальних зон нижньої гемісфери ( $r_s = 0,50$ ;  $p = 0,024$ ) та височної зон ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,048$ ); товщинами й об'ємами центральної ( $r_s = 0,60$ ;  $p = 0,005$ ) і ( $r_s = 0,60$ ;  $p = 0,016$ ), парафовеальних зон ( $r_s = 0,50$ ;  $p = 0,023$ ) і ( $r_s = 0,53$ ;  $p = 0,016$ ), верхньої гемісфери ( $r_s = 0,62$   $p = 0,004$ ) і ( $r_s = 0,57$ ;  $p = 0,007$ ), височної частини ( $r_s = 0,75$ ;  $p = 0,023$ ) і ( $r_s = 0,71$ ;  $p = 0,0005$ ), перифовеальних зон ( $r_s = 0,48$ ;  $p = 0,029$ ) і ( $r_s = 0,47$ ;  $p = 0,034$ ), об'ємами макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,60$ ;  $p = 0,005$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,52$ ;  $p = 0,017$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,52$ ;  $p = 0,061$ ); із психологічними особливостями (L-підозрілістю-довірливістю ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,05$ ), M-практичністю-багатою уявою ( $r_s = -0,47$ ;  $p = 0,036$ ); з факторами глікемії (глікованим гемоглобіном ( $r_s = -0,61$ ;  $p = 0,007$ ), ліпідемії (ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,43$ ;  $p = 0,027$ ) та імунної відповіді (Ig A ( $r_s = 0,67$ ;  $p = 0,001$ )).

Гіперглікемія є одним із проявів синдрому гіперметаболізму, який притаманний різним стресовим станам (включаючи прогресування захворювання), зумовленого підвищенням рівня контрінсулінових гормонів, активацією ліполізу, протеолізу. Зниження активності піруватдегідрогенази призводить до неповного окислювання глюкози, нагромадження пірувату і стимуляції глюконеогенезу. Важливу роль у стабілізації гіперглікемії за умов стресорної відповіді на ураження відіграє резистентність до інсуліну клітин скелетної мускулатури, гепатоцитів, жирової тканини в поєднанні з інсуліновою недостатністю, пов'язаною з обмеженою компенсаторною здатністю  $\beta$ -клітин підшлункової залози. При різних критичних станах переважають різні механізми, що реалізують стресорну гіперглікемію [373].



Небажаним патофізіологічним механізмом гіперглікемії є безпосередній вплив підвищеного рівня глюкози крові на ендотеліальну дисфункцію через оксидантний стрес та активацію атеро-запальних цитокінів [161, 175].

При гіперглікемії відбувається збільшення реакцій, пов'язаних з оксидативним стресом. Вільні радикали, що утворюються при оксидативному стресі, є високотоксичними для клітинних компонентів, насамперед ліпідів і білків, які входять до складу клітинних мембран. Ці радикали індукують окисну модифікацію ліпідів і білків клітинних мембран, що в подальшому супроводжується ушкодженням клітин [374]. Зміни ліпідного метаболізму та складу ліпопротеїдів через інсулінорезистентність призводять до утворення більш атерогенних частинок ХС ЛПНЩ. Високий рівень ліпідів спричиняє дисфункцію ендотелію та підвищену проникність судин через місцеву запальну реакцію та вищий рівень прогресивних кінцевих продуктів глікування [161, 175].

Рівня загального ХС крові  $< 4,5$  ммоль/л, згідно з Протоколом надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією [277], не було в жодного з обстежених, ХС  $> 5,1$ – $6,1$  ммоль/л спостерігався у 24,2%, ХС  $> 6,2$  ммоль/л – у 21,9%, ХС  $> 6,5$  ммоль/л – у 53,9% пацієнтів з ДМН (рис 3.13 і 3.14).

Загальний ХС крові хворих з ДМН корелює з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0$ - $N_0$  ( $r_s = 0,41$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$ - $N_1$  ( $r_s = 0,41$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$ - $P_2$  ( $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,0003$ ),  $P_2$ - $N_2$  ( $r_s = 0,43$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$ - $P_3$  ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$ - $N_3$  ( $r_s = 0,45$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_0$  ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = -0,45$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = -0,43$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = -0,38$ ;  $p = 0,0002$ ),  $N_3$  ( $r_s = -0,46$ ;  $p = 0,0001$ ), із психологічним фактором (Н-сміливістю-боязкістю ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,039$ ), з фактором ЯЖ (соціальним функціонуванням ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,037$ ); з факторами глікемії (глюкозою крові ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,034$ ), глікованим гемоглобіном ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,008$ ), ліпідемії (КА ( $r_s = 0,40$ ;  $p = 0,0001$ ), ангіогенезу (VEGF ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,04$ ) та імунної відповіді (ЦІК ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,008$ )).

Рівня ХС ЛПВЩ  $> 1,0$ – $1,2$  ммоль/л, згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією» [277] та з оновленими

рекомендаціями ESC/EAS щодо менеджменту осіб з дисліпідемією [375], не було досягнуто у жодного з обстежених.

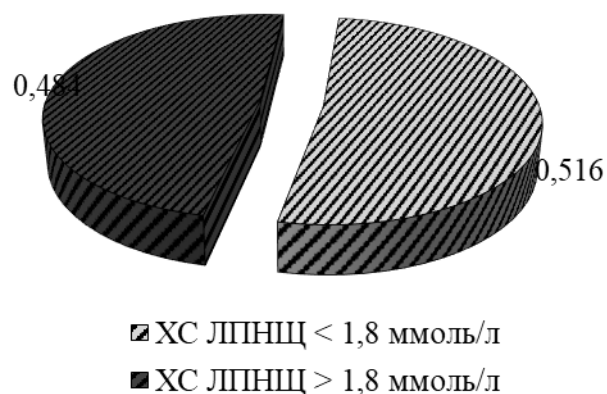
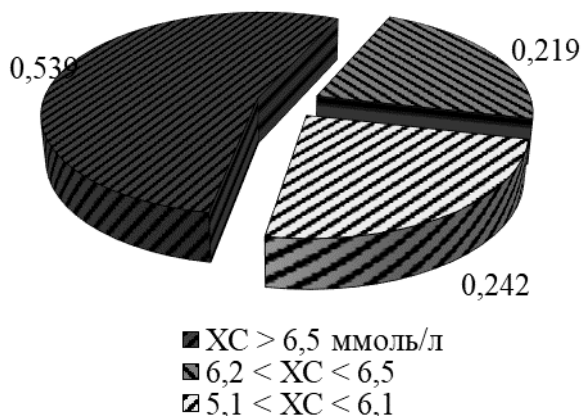


Рис. 3.13. Поширеність гіперхолестеринемії у хворих з ДМН

Рис. 3.14. Поширеність порушень ХС ЛПНЩ у хворих з ДМН

Примітка: ХС – загальний холестерин, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності.

ХС ЛПВЩ асоційований з факторами ризику (САТ ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,027$ ), ЧСС ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,023$ ); з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,002$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,001$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,002$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,002$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,003$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,005$ ),  $P_0$  ( $r_s = 0,34$ ;  $p = 0,001$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,33$ ;  $p = 0,001$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ),  $N_2$  ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,007$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,36$ ;  $p = 0,0004$ ),  $N_3$  ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,013$ ); із психологічним фактором (F-заклопотаністю-безпечністю ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,019$ ); з фактором ЯЖ (болем ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,003$ ), соціальним функціонуванням ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,029$ ); з факторами глікемії (глюкозою крові ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,038$ ), ліпідемії (ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ), імунної відповіді (ЦК ( $r_s = 0,3$ ;  $p = 0,004$ ), Ig A ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,004$ ) та ангиогенезу (VEGF ( $r_s = -0,57$ ;  $p = 0,0003$ ), PLGF ( $r_s = -0,50$ ;  $p = 0,002$ )).

ХС ЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л, згідно з Протоколом надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією [277] та з оновленими рекомендаціями ESC/EAS щодо менеджменту осіб з дисліпідемією [375], спостерігався в 51,6 % хворих з ДМН. ХС ЛПНЩ поєднаний з факторами ризику (віком ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,03$ ), САТ ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,029$ ), ЧСС ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,021$ ); з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,005$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,29$ ;  $p =$

0,005), N<sub>1</sub>-P<sub>2</sub> ( $r_s = -0,29$ ;  $p = 0,005$ ), P<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,006$ ), N<sub>2</sub>-P<sub>3</sub> ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,007$ ), P<sub>3</sub>-N<sub>3</sub> ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,011$ ), P<sub>0</sub> ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), N<sub>1</sub> ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,004$ ), P<sub>2</sub> ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,008$ ), N<sub>2</sub> ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,014$ ), P<sub>3</sub> ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,002$ ), N<sub>3</sub> ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,023$ ), з факторами ЯЖ (болем ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,007$ ), соціальним функціонуванням ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,041$ ); з факторами глікемії (інсуліном ( $r_s = 0,49$ ;  $p = 0,027$ ), ліпідемії (ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ), імунної відповіді (ЦК ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,008$ ), Ig A ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ) та ангіогенезу (VEGF ( $r_s = -0,57$ ;  $p = 0,0004$ ), PLGF ( $r_s = -0,49$ ;  $p = 0,0003$ ). КА < 3,0 ммоль/л, згідно з оновленими рекомендаціями ESC/EAS щодо менеджменту осіб з дисліпідемією [375], був у 96,7% обстежених, а в 3,3% хворих з ДМН КА перевищував рівень 3,0 ммоль/л.

КА пов'язаний з факторами амплітуди та латентності ЗВП (P<sub>0</sub>-N<sub>0</sub> ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,007$ ), P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub> ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,004$ ), N<sub>1</sub>-P<sub>2</sub> ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,019$ ), P<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,006$ ), N<sub>2</sub>-P<sub>3</sub> ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,001$ ), P<sub>3</sub>-N<sub>3</sub> ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), P<sub>0</sub> ( $r_s = -0,30$ ;  $p = 0,004$ ), P<sub>1</sub> ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,001$ ), N<sub>1</sub> ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,007$ ), P<sub>2</sub> ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,002$ ), N<sub>2</sub> ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,002$ ), P<sub>3</sub> ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,008$ ), N<sub>3</sub> ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,001$ ); із психологічним фактором (Q1-радикалізмом-консерватизмом ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,023$ ), з фактором ЯЖ (болем ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,02$ ), життєздатністю ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,011$ ); з факторами ліпідемії (ХС ( $r_s = 0,40$ ;  $p = 0,0001$ ), перекисного окислення ліпідів (супероксиддисмутазою ( $r_s = -0,35$ ;  $p = 0,037$ ), глутатіонредуктазою ( $r_s = -0,47$ ;  $p = 0,005$ ), ангіогенезу (VEGF ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,02$ ), PLGF ( $r_s = 0,41$ ;  $p = 0,015$ ).

Показники обміну ліпідів у хворих з ДМН в обох групах обстежених суттєво відрізнялися за величинами ХС на 7,2%, ХС ЛПВЩ – на 20,0%, ХС ЛПН – на 19,6% і КА – на 3,1% (по  $p < 0,001$ ) (див. табл. 3.5).

Порушення динамічної рівноваги в системі перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту призводить до розвитку оксидантного стресу, що притаманно перебігу ЦД 2-го типу [376]. Активація процесів вільнорадикального окиснення за умов поступового виснаження резервів антиоксидантного захисту організму супроводжується посиленням деструктивних процесів і збільшенням тяжкості перебігу захворювань [376]. Тривала гіперглікемія, що характеризує ЦД 2-го типу, не тільки активує утворення вільних радикалів, але й знижує активність

антиоксидантного захисту, таких, як глутатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфатаза та інші [377].

Супероксиддисмутаза має виразний протизапальний ефект, що обумовлено зниженням рівня утворення пероксинітриду. Супероксиддисмутаза сполучена з факторами ризику (ДАТ ( $r_s = 0,42$ ;  $p = 0,012$ ), ЧСС ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,041$ ); з факторами ліпідемії (КА ( $r_s = -0,35$ ;  $p = 0,037$ ), перекисного окислення ліпідів (глутатіонредуктазою ( $r_s = 0,89$ ;  $p = 0,0001$ ), каталазою ( $r_s = 0,59$ ;  $p = 0,0002$ ) та імунної відповіді (ІЛ-8 ( $r_s = -0,58$ ;  $p = 0,0003$ )).

Глутатіон є центральним компонентом антиоксидантних систем майже всіх клітин і органів. Його антиоксидантна дія пов'язана з перенесенням сульфгідрильних груп. При роботі глутатіонпероксидази він перетворюється на дисульфід і тим самим відбувається знешкодження продуктів ліпопероксидації. Глутатіонредуктаза переводить глутатіон у відновлену форму. Активність глутатіонредуктази в організмі багато здебільшого визначає динаміку патологічних процесів [378].

Глутатіонредуктаза корелює з факторами ризику (ДАТ ( $r_s = 0,42$ ;  $p = 0,013$ ), ЧСС ( $r_s = 0,41$ ;  $p = 0,016$ ); з факторами гіперліпідемії (КА ( $r_s = -0,47$ ;  $p = 0,005$ ), перекисного окислення ліпідів (супероксиддисмутазою ( $r_s = 0,89$ ;  $p = 0,0001$ ), каталазою ( $r_s = 0,6$ ;  $p = 0,0002$ ) та імунної відповіді (ІЛ-8 ( $r_s = -0,60$ ;  $p = 0,0002$ )).

Каталаза – один із ключових ферментів антиоксидантного захисту організму з групи гідропероксидаз. Фермент каталаза знешкоджує надлишок пероксиду водню і так протидіє ефектам оксидантів.

Каталаза асоційована з факторами ризику (масою тіла ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,042$ ), індексом маси тіла ( $r_s = 0,34$ ;  $p = 0,047$ ), ДАТ ( $r_s = 0,53$ ;  $p = 0,001$ ), ЧСС ( $r_s = 0,36$ ;  $p = 0,034$ ); із психологічними факторами (N-гнучкістю-прямолінійністю ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,048$ ), O-тривожністю-спокоєм ( $r_s = -0,36$ ;  $p = 0,034$ ), ергопатичним ТСХ ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,009$ ); з факторами перекисного окислення ліпідів (супероксиддисмутазою ( $r_s = 0,59$ ;  $p = 0,0002$ ), глутатіонредуктазою ( $r_s = 0,6$ ;  $p = 0,0002$ ) та імунної відповіді (ІЛ-8 ( $r_s = -0,63$ ;  $p = 0,0001$ )).

На думку Н. Noma, К. Yasuda, М. Shimura гіперглікемія може призвести до окисного стресу, утворення прогресивних кінцевих продуктів глікації та активації протеїнази. Ці біохімічні зміни можуть спричинити експресію VEGF факторів, втрату ендотеліальних клітин, збільшення капілярів базальної мембрани та запалення, що може сформувати порушення кровотоку в сітківці. Запалення передбачає активацію різних запальних факторів і цитокінів [161], при цьому стресорна гіперглікемія та активація системного запалення посідають особливе місце [379]. В обстежених пацієнтів з ДМН встановлено достовірне підвищення рівнів Ig A  $1,77 \pm 0,07$  і  $1,52 \pm 0,05$  г/л ( $p = 0,023$ ) та ЦК  $0,104 \pm 0,009$  і  $0,08 \pm 0,006$  од. опт. щ. ( $p = 0,026$ ), що збігається з даними Ю. Бусигіної, В. Дріянської, М. Степанової [380].

Кортизол вірогідно сполучений лише із психологічним фактором (анозогнозичним ТСХ ( $r_s = -0,46$ ;  $p = 0,043$ )). ЦК корелює з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,008$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,011$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,018$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,011$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,013$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,007$ ),  $P_0$  ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,01$ ),  $P_1$  ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,016$ ),  $N_1$  ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,014$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,005$ ),  $N_2$  ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,01$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,021$ ),  $N_3$  ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,012$ ); з психологічними факторами (ейфоричним ТСХ ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,014$ ), N-гнучкістю-прямолінійністю ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,02$ ); з факторами якості життя (рольовим фізичним функціонуванням ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,041$ ), загальним станом здоров'я ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,042$ ); з факторами ліпідемії (ХС ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,008$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,3$ ;  $p = 0,004$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,008$ ), ангиогенезу (VEGF ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,015$ ) та імунної відповіді (Ig A ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,008$ )).

Ig A асоційований з фактором ризику (тривалістю ЦД ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,023$ ); з клінічними особливостями (гостротою зору ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,032$ ), світлочутливістю сітківки ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,001$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами й об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,014$ ) і ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,035$ ), парафовеальних зон верхньої гемісфери ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,004$ ) і ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,004$ ), височної ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,014$ ) і ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,003$ ), верхньої ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,002$ ) і ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,002$ ) частин; товщинами та об'ємами

перифовеальних зон височної ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,032$ ) і ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,042$ ) частини, об'ємами парафовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,035$ ), височної ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,003$ ), верхньої ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,002$ ), перифовеальних зон верхньої гемісфери ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,042$ ), верхньої частини ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,035$ ), об'ємом макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,015$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,037$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,035$ ); із психологічними особливостями (тривожним ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,006$ ), неврастенічним ( $r_s = -0,30$ ;  $p = 0,003$ ), егоцентричним ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,001$ ), ейфоричним ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,005$ ) ТСХ); з факторами глікемії (інсуліном ( $r_s = 0,67$ ;  $p = 0,001$ ), ліпідемії (ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,004$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), ангиогенезу (VEGF ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,008$ ) та імунної відповіді (ЦІК ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,008$ )) (рис. 3.15).

Прогресування ДМН пов'язане зі зниженням напруги кисню сітківки, що проявляється підвищенням проникності капілярів сітківки та внутрішньосудинного тиску, опосередкованого підвищенням регуляції VEGF та ауторегуляцією судин сітківки [122]. Н. Noma, Yasuda К., Shimursa М. вважають, що гіпоксія сітківки, пов'язана з ЦД, призводить до збільшення експресії VEGF, що сприяє виникненню та прогресуванню ДМН [161].

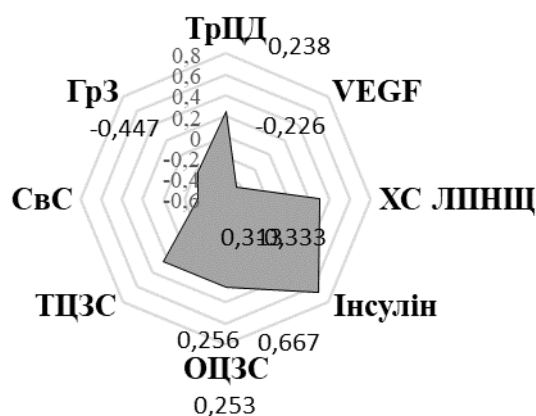


Рис. 3.15. Кореляції Ig A у хворих з ДМН

Примітка: ГрЗ – гострота зору, ТрЦД – тривалість ЦД, СвС – світлочутливість сітківки, ТЦЗС – товщина центральної зони сітківки, ОЦЗС – об'ємцентральної зони сітківки, VEGF – судинний фактор росту ендотелію, PLGF – плацентарний фактор росту.

Рівні VEGF (табл. 3.6) зростають в результаті гіперглікемічних змін біохімічних шляхів; гіпоксія сітківки та патологічні біохімічні зміни внаслідок гіперглікемії збільшують рівень VEGF у склоподібному тілі та призводять до ДМН [161].

Таблиця 3.6

**Показники ангиогенезу, перекисного окислення ліпідів та імунної відповіді у хворих з ДМН**

Показники ангиогенезу, перекисного окислення ліпідів та імунної відповіді	Хворі з ДМН		
	усі хворі	контрольна група (n = 45)	основна група (n = 46)
VEGF (пг/моль)	155,08±3,68	140,41±9,56	168,13±11,46
PLGF (пг/моль)	51,88±1,19	47,82±5,60	55,48±1,23
IL-8 (пг/мл)	12,79±0,20	12,77±0,30	12,80±0,27
IL-33 (пг/мл)	113,89±2,29	112,84±3,27	114,82±3,28
Супероксиддисмутаза (м.о.)	2,27±0,10	2,29±0,16	2,26±0,13
Глутатіонредуктаза (м.о.)	0,94±0,05	0,98±0,07	0,90±0,07
Каталаза (м.о.)	21,09±0,59	22,34±0,92	19,98±0,67*

Примітка: \* –  $p < 0,05$  контрольна-основна групи.

VEGF корелює з факторами ризику (віком ( $r_s = -0,43$ ;  $p = 0,01$ ), тривалістю ЦД ( $r_s = -0,54$ ;  $p = 0,001$ ); з клінічною характеристикою (гостротою зору ( $r_s = 0,50$ ;  $p = 0,003$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами й об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = -0,57$ ;  $p = 0,0004$ ) і ( $r_s = -0,56$ ;  $p = 0,002$ ), парафовеальних зон сітківки ( $r_s = -0,47$ ;  $p = 0,004$ ) і ( $r_s = -0,49$ ;  $p = 0,003$ ), верхньої гемісфери ( $r_s = -0,46$ ;  $p = 0,006$ ) і ( $r_s = -0,38$ ;  $p = 0,025$ ), височної ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,008$ ) і ( $r_s = -0,38$ ;  $p = 0,026$ ), верхньої ( $r_s = -0,46$ ;  $p = 0,006$ ) і ( $r_s = -0,36$ ;  $p = 0,036$ ) частин; перифовеальних зон сітківки ( $r_s = -0,43$ ;  $p = 0,01$ ) і ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,009$ ), верхньої ( $r_s = -0,49$ ;  $p = 0,003$ ) і ( $r_s = -0,52$ ;  $p = 0,002$ ) та нижньої ( $r_s = -0,42$ ;  $p = 0,013$ ) і ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,022$ ) гемісфер, верхньої ( $r_s = -0,50$ ;  $p = 0,002$ ) і ( $r_s = -0,55$ ;  $p = 0,001$ ), нижньої ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,022$ ) і ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,022$ ), назальної ( $r_s = -0,38$ ;  $p = 0,027$ ) і ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,02$ ) частин, об'ємами парафовеальних зон нижньої гемісфери ( $r_s = -0,35$ ;  $p = 0,024$ ) і верхньої частини ( $r_s = -0,38$ ;  $p = 0,036$ ), макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,56$ ;  $p = 0,0005$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,50$ ;  $p =$

0,001),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,56$ ;  $p = 0,00001$ ); із психологічними особливостями (С-емоційною стабільністю ( $r_s = -0,43$ ;  $p = 0,01$ ), з факторами ліпідемії (ХС ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,04$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = -0,57$ ;  $p = 0,0003$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = -0,57$ ;  $p = 0,0004$ ), КА ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,02$ ), імунної відповіді (Ig А ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,008$ ), ЦІК ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,015$ ) та ангиогенезу (PLGF ( $r_s = 0,93$ ;  $p = 0,0001$ )) (рис. 3.16).

Н. Noma, К. Yasuda, М. Shimursa [161], С. Hersnández [216], Т. Yoshimursa [217], F. Wu [270] стверджують, що внутрішньоочні рівні PLGF, PDGF, ІL-6, ІL-8, МСР-1, ІСАМ-1, ІР-10 та ЕРО вищі в пацієнтів з ДМН.

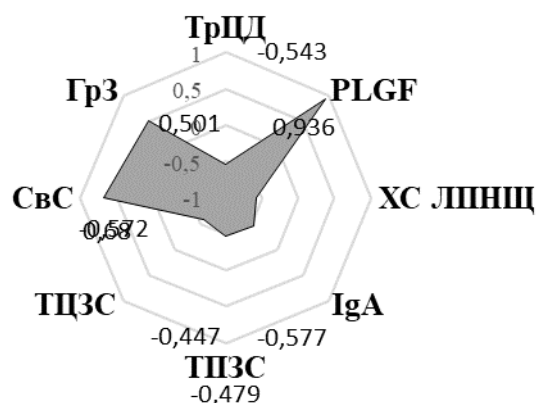


Рис. 3.16. Кореляції VEGF у хворих з ДМН

Примітка: ГрЗ – гострота зору, ТрЦД – тривалість ЦД, СвС – світлочутливість сітківки, ТЦЗС – товщина центральної зони сітківки, ТПЦЗ – товщина парафовеолярної зони сітківки, Іg А – імуноглобулін А, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, PLGF – плацентарний фактор росту.

В обстежених пацієнтів PLGF (рис. 3.17) асоційований з факторами ризику (віком ( $r_s = -0,47$ ;  $p = 0,004$ ), тривалістю ЦД ( $r_s = -0,61$ ;  $p = 0,0001$ ); з клінічними особливостями (гостротою зору ( $r_s = -0,53$ ;  $p = 0,001$ ), світлочутливістю сітківки ( $r_s = 0,68$ ;  $p = 0,00001$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами парафовеолярної зони височної частини ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,022$ ) і перифовеолярної зони нижньої частини ( $r_s = -0,35$ ;  $p = 0,038$ ), товщинами й об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = -0,61$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,60$ ;  $p = 0,001$ ), парафовеолярних зон сітківки ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,45$ ;  $p = 0,007$ ), верхніх ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,021$ ) і ( $r_s = -0,40$ ;  $p = 0,016$ ) гемісфери та частини ( $r_s = -0,38$ ;  $p = 0,023$ ) і ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,044$ );



перифовеальних зон сітківки ( $r_s = -0,38; p = 0,025$ ) і ( $r_s = -0,38; p = 0,024$ ), верхньої ( $r_s = -0,43; p = 0,011$ ) і ( $r_s = -0,45; p = 0,006$ ) та нижньої ( $r_s = -0,42; p = 0,027$ ) і ( $r_s = -0,39; p = 0,048$ ) гемісфер, верхньої ( $r_s = -0,42; p = 0,013$ ) і ( $r_s = -0,47; p = 0,005$ ) частини, об'ємами парафовеальної зони височної ( $r_s = -0,42; p = 0,011$ ) і назальної ( $r_s = -0,34; p = 0,030$ ) частин, макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,60; p = 0,0001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,47; p = 0,005$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,51; p = 0,002$ ); із психологічними особливостями (С-емоційною стабільністю ( $r_s = -0,43; p = 0,01$ ), Q4-напруженістю-релаксацією ( $r_s = 0,35; p = 0,037$ ), ергопатичним ТСХ ( $r_s = -0,46; p = 0,007$ ); з факторами ліпідемії (ХС ЛПВЩ ( $r_s = -0,50; p = 0,002$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = -0,49; p = 0,003$ ), КА ( $r_s = 0,41; p = 0,015$ ) та ангіогенезу (VEGF ( $r_s = 0,93; p = 0,0001$ )).

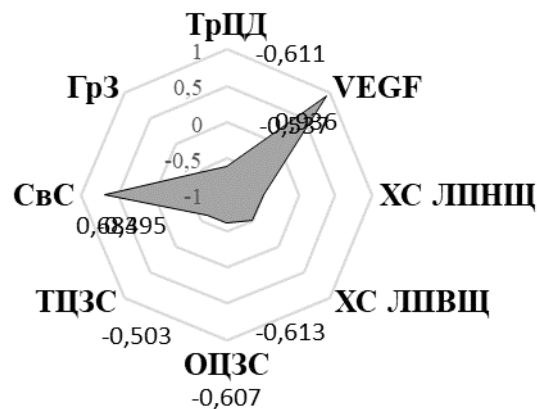


Рис. 3.17. Кореляції PLGF у хворих з ДМН

Примітка: ГрЗ – гострота зору, ТрЦД – тривалість ЦД, СвС – світлочутливість сітківки, ТПЗС – товщина парафовеальної зони сітківки, ТЦЗС – товщина центральної зони сітківки, ОЦЗС – об'єм центральної зони сітківки, ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, VEGF – судинний фактор росту ендотелію.

Функціонування цитокінів при ЦД визначається взаємодією двох ланок: прозапальної та протизапальної. Цитокін ІЛ-6 є актиновими нитками, що створює міжклітинні щілини з'єднання і збільшує проникність ендотеліальних клітин, які вистилають кровоносні судини [236]. М. Ali [237], D. Pearsstein [238] показали,

що *in vitro* гіпоксичні стани поступово збільшують експресію мРНК ІЛ-6 ендотеліальними клітинами [239].

Р. Chen [245], Р. Lee [246] вважають, що експресія MCP-1, яка підвищує хемотаксис моноцитів, підвищується в гіпоксичних умовах на сітківці, а також при наявності артеріосклерозу та окисного стресу. Подібно до ІЛ-8, MCP-1 відкриває щільні з'єднання, сприяючи фосфорилуванню білків, що з'єднуються, наприклад, *zonula occludens-1* та *occludin* [381, 382]. З клінічного дослідження дійшли висновку, що рівні MCP-1 були нижчими у пацієнтів, які відповіли на лікування, ніж у тих, хто не відповів. З огляду на це Р. Udaondo твердить, що вихідний MCP-1 може бути предиктором реакції на лікування проти VEGF [383].

Е. Feldman [248], R.S. Vodnars, С. Yates, А. Wells [249] вважають, що IP-10 активізує опосередковану клітинами імунну відповідь типу Т-хелпер. Він виділяється макрофагами, ендотеліальними клітинами та фібробластами і діє як хемоаттрактант, який приваблює цілу низку клітин, включаючи макрофаги і Т-клітини. IP-10 інгібує проліферацію, індукує апоптоз ендотеліальних клітин і протидіє збільшенню їхньої моторики, пов'язаному з VEGF. Роль IP-10 в порушенні BRB незрозуміла, але Н. Noma [205] вважає, що рівні IP-10 корелювали з рівнями MCP-1, ІЛ-6 та ІЛ-8 та зі ступенем тяжкості PLGF та ДМН. Н. Noma [205] наголошує, що стимулювання запалення за допомогою IP-10, а також PLGF та фактор росту тромбоцитів може відігравати певну роль при ДМН.

М. Karsakursum [240], Т. Shono [241] розглядають ІЛ-8 як потужний хемоаттрактант, що сприяє запальній реакції, активуючи як нейтрофіли, так і Т-клітини. *In vitro* як гіпоксія, так і окислювальний стрес змушують ендотеліальні клітини судин виробляти ІЛ-8 [241]. К. Moyers [242], Н. Yu [243] показали, що ІЛ-8 впливає на внутрішньоклітинні тісні сполучення, знижуючи їхню регуляцію для збільшення проникності судин.

ІЛ-8 є хемокином, відповідальним за хемотаксис нейтрофілів у зону запалення. ІЛ-8 синтезується макрофагами, лімфоцитами, фібробластами й клітинами епітелію; індукторами його продукції є ІЛ-1, ІЛ-3, тумор некротичний фактор. ІЛ-8 має виразні протизапальні властивості, викликає експресію молекул

міжклітинної адгезії та посилює прилипання нейтрофілів до ендотеліальних клітин та субендотеліальних білків, є стимулятором поліморфноядерних нейтрофілів. При ЦД суттєво зростає концентрація ІЛ-8 через його гіперпродукцію нейтрофілами та регуляцію міграції лімфоцитів у зону запалення [384]. Проведений J. Kwon, D. Jee багатоваріантний логістичний регресійний аналіз виявив, що ІЛ-8 пов'язаний із реакцією на лікування, тому рівні ІЛ-8 у водянистій волозі можуть відображати реакцію на лікування анти-VEGF-агентами при ДМН [244].

ІЛ-8 поєднаний з факторами ризику (САТ ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,015$ ), ДАТ ( $r_s = -0,38$ ;  $p = 0,023$ ), ЧСС ( $r_s = -0,37$ ;  $p = 0,028$ ); із психологічними факторами (неврастенічним ( $r_s = -0,46$ ;  $p = 0,007$ ), егоцентричним ( $r_s = -0,36$ ;  $p = 0,039$ ), ейфоричним ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,043$ ) ТСХ; з фактором перекисного окислення ліпідів (супероксиддисмутазою ( $r_s = -0,58$ ;  $p = 0,0003$ ), глутатіонредуктазою ( $r_s = -0,60$ ;  $p = 0,0002$ ), каталазою ( $r_s = -0,63$ ;  $p = 0,0001$ )).

ІЛ-33 – цитокін, який відіграє значну роль у модуляції процесів запалення завдяки регуляції диференціації та функціонування Т-хелперів і макрофагів, що значним чином впливає на ангиогенез, атерогенез, перебіг ожиріння [385].

ІЛ-33 пов'язаний із психологічними факторами (А-товариськістю-замкнутістю ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,048$ ), Q1-радикалізмом-консерватизмом ( $r_s = -0,35$ ;  $p = 0,039$ ), obsесивно-фобічним ТСХ ( $r_s = -0,36$ ;  $p = 0,035$ ); з фактором ЯЖ (рольовим фізичним функціонуванням ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,029$ )).

Тобто, у всіх обстежених нами хворих ДМН розвивався на тлі тривалого перебігу ЦД 2-го типу, який сягав  $12,84 \pm 0,63$  року. На тлі прийому гіпоглікемічних засобів, рівні глюкози й глікованого гемоглобіну в усіх пацієнтів були  $7,60 \pm 0,10$  ммоль/л і  $6,92 \pm 0,08\%$ ; рівень глюкози в плазмі крові натще вище  $7,0$  ммоль/л спостерігався у  $77,78$  і  $67,39\%$  хворих з ДМН контрольної та основної груп; концентрація глікованого гемоглобіну вище  $6,5\%$  була у  $64,4$  і  $71,7\%$  пацієнтів обох груп, тобто у хворих з ДМН підвищені рівні глюкози і глікованого гемоглобіну спостерігалися в  $72,5$  і  $68,1\%$  випадків.

Рівень глюкози крові асоційований з фактором товщини та об'єму сітківки (товщинами парафовеальних зон сітківки і верхньої гемісфери); товщинами й об'ємами парафовеальних зон верхньої гемісфери, назальної частини); з фактором амплітуди та латентності ЗВП ( $N_1$ - $P_2$ ,  $N_1$ ,  $P_1$ ,  $P_3$ ); із психологічними особливостями (І-податливістю-жорсткістю, тривожним ТСХ); з фактором ЯЖ (загальним станом здоров'я); з факторами глікемії (глікованим гемоглобіном) та ліпідемії (загальним ХС, ХС ЛПВЩ).

Концентрація глікованого гемоглобіну у хворих з ДМН поєднана з фактором товщини та об'єму сітківки (товщиною парафовеальної зони нижньої гемісфери, товщиною та об'ємом парафовеальної зони носової частини); з фактором латентності ЗВП ( $P_1$ ,  $N_3$ ); із психологічними особливостями (тривожним ТСХ); з фактором ЯЖ (загальним станом здоров'я); з фактором гіперглікемії (інсуліном, глюкозою крові) та гіперліпідемії (загальним ХС). Отримані нами дані підтверджують роль віку, статі, АГ, індексу маси тіла, тривалості ЦД, рівня глюкози, глікованого гемоглобіну, ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ крові, як факторів ризику при ДМН.

Небажаним патофізіологічним механізмом гіперглікемії є безпосередній вплив підвищеного рівня глюкози крові на ендотеліальну дисфункцію через оксидантний стрес та активацію атеро-запальних цитокінів. Рівня загального ХС крові  $< 4,5$  ммоль/л не було в жодного з обстежених, ХС  $> 5,1$ – $6,1$  ммоль/л спостерігався у 24,2%, ХС  $> 6,2$  ммоль/л – у 21,9%, ХС  $> 6,5$  ммоль/л – у 53,9% пацієнтів з ДМН; рівня ХС ЛПВЩ  $> 1,0$ – $1,2$  ммоль/л не було досягнуто в жодного з обстежених; ХС ЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л спостерігався у 51,6% хворих з ДМН; КА у 3,3% хворих з ДМН перевищував рівень 3,0 ммоль/л.

Загальний ХС крові хворих з ДМН корелює з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0$ - $N_0$ ,  $P_1$ - $N_1$ ,  $N_1$ - $P_2$ ,  $P_2$ - $N_2$ ,  $N_2$ - $P_3$ ,  $P_3$ - $N_3$ ,  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$ ), із психологічними факторами (Н-сміливістю-боязкістю), з фактором ЯЖ (соціальним функціонуванням); з факторами глікемії (глюкозою крові, глікованим гемоглобіном), ліпідемії (КА), імунної відповіді (ЦІК) та ангіогенезу (VEGF).

Гіпоксія сітківки, пов'язана з ЦД, призводить до збільшення експресії VEGF і PLGF, IL-8 і IL-33, що сприяє виникненню та прогресуванню ДМН. VEGF в обстежених хворих корелює з факторами ризику (віком, тривалістю ЦД); з клінічними особливостями (гостротою зору, світлочутливістю сітківки); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами й об'ємами центральної зони сітківки, парафовеальних зон сітківки, верхньої гемісфери, височної, верхньої частин; перифовеальних зон сітківки, верхньої та нижньої гемісфер, верхньої, нижньої, назальної частин, об'ємами парафовеальних зон нижньої гемісфери, об'ємом макулярної частини  $d = 1$  або  $3$  або  $6 \text{ мм}^3$ ); із психологічними особливостями (С-емоційною стабільністю), з факторами ліпідемії (ХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, КА), імунної відповіді (Ig A, ЦІК) та ангиогенезу (PLGF).

У пацієнтів PLGF асоційований з факторами ризику (віком), тривалістю ЦД); з клінічними особливостями (гостротою зору, світлочутливістю сітківки); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами парафовеальної зони височної частини і перифовеальної зони нижньої частини, товщинами й об'ємами центральної зони сітківки, парафовеальних зон сітківки, верхньої, нижньої гемісфер, верхньої частини; перифовеальних зон сітківки, верхньої та нижньої гемісфер, верхньої частини, об'ємами парафовеальної зони височної і назальної частин, об'ємом макулярної частини  $d = 1$  або  $3$  або  $6 \text{ мм}^3$ ); з психологічними особливостями (С-емоційною стабільністю, Q4-напруженістю-релаксацією, ергопатичним ТСХ); з факторами ліпідемії (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, КА) та ангиогенезу (VEGF).

IL-8 поєднаний з факторами ризику (САТ, ДАТ, ЧСС); з психологічними факторами (неврастенічним, егоцентричним, ейфоричним ТСХ; з фактором перекисного окислення ліпідів (супероксиддисмутаза, глутатіонредуктаза, каталаза). IL-33 пов'язаний з психологічними факторами (А-товариськістю-замкнутістю, Q1-радикалізмом-консерватизмом, obsesивно-фобічним ТСХ); з фактором якості життя (рольовим фізичним функціонуванням). Особливості гіперглікемії та системного запалення у хворих з ДМН тісно пов'язані з їхніми психологічними особливостями та ЯЖ.

### 3.3. Психологічні особливості хворих з діабетичним макулярним набряком

Характерологічні особливості хворих з ДМН, які було вивчено за допомогою методики Р. Кетелла, свідчать про те, що узагальнений профіль перебував у межах норми і практично не мав ні низьких, ні високих оцінок (рис. 3.18). Найвищими були показники +G (виразна сила Я-безпринципність), +Q3 (високий-низький самоконтроль), +O (тривожність-спокій); найнижчими – -Q1 (радикалізм-консерватизм), -F (заклопотаність-безпечність).

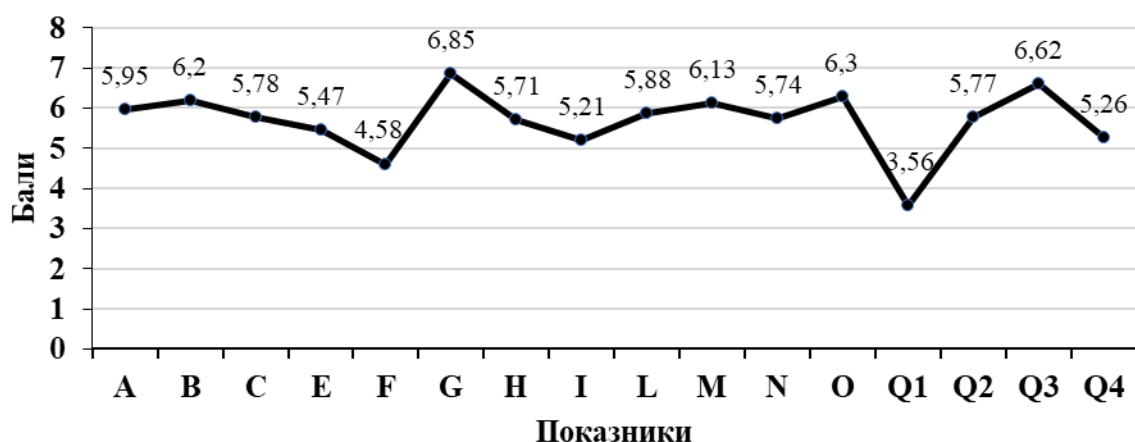


Рис. 3.18. Узагальнений профіль характерологічних рис хворих з ДМН

У пацієнтів з ДМН спостерігались усвідомлене дотримання норм поведінки (+G), дисциплінованість, точність у виконанні соціальних вимог (+Q3), невпевненість, тривожність (+O), консерватизм, схильність до моралізації та повчань (-Q1), розсудливість, обережність, мовчазність (-F). Тобто, провідними характерологічними особливостями хворих з ДМН були консерватизм, стриманість, підпорядкованість, тривожність, розвинена уява, високий самоконтроль.

У пацієнтів основної групи, порівняно з особами контрольної групи, суттєво зменшувалися рівні А-товариськості-замкнутості на 16,6% ( $p < 0,05$ ), С-емоційної стабільності – на 18,5% ( $p < 0,01$ ), F-зклопотаності-безпечності – на 22,1% ( $p <$

0,01), Н-сміливості-боязкості – на 20,5% ( $p < 0,01$ ) та збільшувався Н-гнучкості-прямолинійності – на 27,2% ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.7).

У хворих контрольної групи найвищими були показники: +А (товариськість-замкнутість), +G (виразна сила Я-безпринципність), +Q3 (високий-низький самоконтроль) та найнижчими: -Q1 (радикалізм-консерватизм), -I (податливість-жорсткість). Це були особи, яким притаманні товариськість, добродушність (+А), схильність до усвідомленого дотримання норм поведінки (+G), дисциплінованість, значне дотримання соціальних вимог (+Q3), консерватизм, схильність до моралізації та повчання (-Q1), надмірна самовпевненість, суб'єктивізм (-I).

Таблиця 3.7

### Характерологічні особливості хворих з ДМН

Характерологічні особливості (бали)	Хворі з ДМН		
	усі хворі	контрольна група (n = 45)	основна група (n = 46)
А-товариськість-замкнутість	5,95±0,27	6,49±0,36	5,41±0,39*
В-інтелект	6,20±0,20	6,31±0,28	6,09±0,28
С-емоційна стабільність	5,78±0,23	6,38±0,30	5,20±0,32**
Е-незалежність-підлеглість	5,47±0,23	5,69±0,30	5,26±0,33
F-заклопотаність-безпечність	4,58±0,23	5,16±0,31	4,02±0,33**
G-виразна сила Я - безпринципність	6,85±0,19	6,76±0,30	6,93±0,24
Н-сміливість-боязкість	5,71±0,24	6,38±0,33	5,07±0,33**
I-податливість-жорсткість	5,21±0,23	4,96±0,34	5,46±0,29
L- підозрілість-довірливість	5,88±0,28	6,22±0,38	5,54±0,40
M-практичність-багата уява	6,13±0,18	6,04±0,29	6,22±0,23
N-гнучкість-прямолинійність	5,74±0,21	5,04±0,26	6,41±0,30***
O-тривожність-спокій	6,30±0,26	5,80±0,37	6,78±0,37
Q1-радикалізм-консерватизм	3,56±0,26	3,40±0,38	3,72±0,36
Q2-конформізм-нонконформізм	5,77±0,22	5,53±0,29	6,00±0,33
Q3-високий-низький самоконтроль	6,62±0,20	6,82±0,29	6,41±0,27
Q4-напруженість-релаксація	5,26±0,15	5,29±0,20	5,24±0,23

Примітка: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  контрольна-основна групи.

У пацієнтів основної групи найвищими були показники: +G-виразна сила Я-безпринципність, +N- гнучкість-прямолинійність, +Q3- високий-низький самоконтроль і найнижчими: -F-заклопотаність-безпечність, -Q1-радикалізм-

консерватизм. Вони вирізнялися усвідомленим дотриманням норм поведінки (+G), розважливістю, проникливістю (+N), дисциплінованістю, точністю у дотриманні соціальних вимог (+Q3), що призводило до сумнівів у новому і його відкиданні (-Q1), обачливості, обережності (-F), що суттєво впливало на формування внутрішньої картини хвороби (ВКХ).

Виявлена ВКХ в осіб з ДМН свідчила про меншу виразність у них іпохондричного, апатичного, ейфоричного, егоцентричного, анозогнозичного, паранояльного ТСХ (табл. 3.8).

Чисті ТСХ виявлялися у 21,9 % обстежених, змішані – у 74,8%, не сформувався патерн ставлення у 3,3% пацієнтів. В структурі чистих ТСХ найбільш поширеними були ейфоричний в 25,0%, гармонічний – в 20,0%, сенситивний – в 15,0%, неврастенічний – в 10,0% і обсесивно-фобічний, паранояльний, анозогнозичний, іпохондричний, ергопатичний – по 6,0% випадків (рис. 3.19 і 3.20).

Таблиця 3.8

### Внутрішня картина хвороби хворих з ДМН

Внутрішня картина хвороби (бали)	Хворі з ДМН		
	усі хворі	контрольна група (n = 45)	основна група (n = 46)
Гармонічний	5,46±0,19	5,82±0,28	5,09±0,25
Тривожний	2,41±0,18	2,33±0,23	2,49±0,27
Іпохондричний	1,16±0,12	1,22±0,19	1,09±0,16
Апатичний	0,46±0,09	0,56±0,14	0,36±0,11
Неврастенічний	2,39±0,22	2,36±0,35	2,42±0,27
Обсесивно-фобічний	2,03±0,18	1,93±0,24	2,13±0,25
Сенситивний	2,44±0,14	2,60±0,20	2,29±0,21
Егоцентричний	0,93±0,14	1,00±0,23	0,87±0,18
Ейфоричний	3,67±0,21	4,13±0,31	3,20±0,28*
Анозогнозичний	2,80±0,18	3,02±0,27	2,58±0,23
Ергопатичний	4,26±0,24	4,13±0,35	4,38±0,33
Паранояльний	1,71±0,12	1,80±0,18	1,62±0,17

Примітка: \* –  $p < 0,05$  контрольна-основна групи.



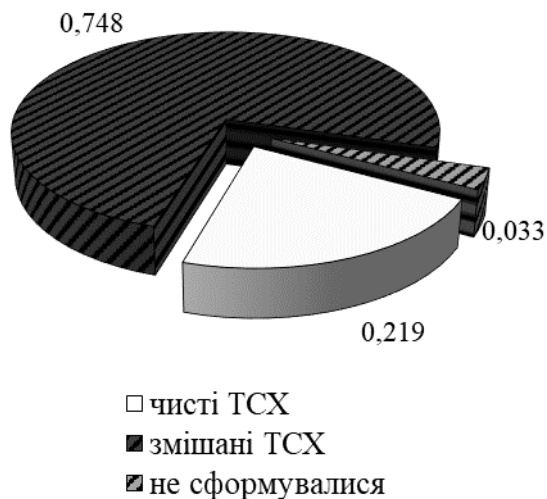


Рис. 3.19. Поширеність чистих та змішаних ТСХ у хворих з ДМН

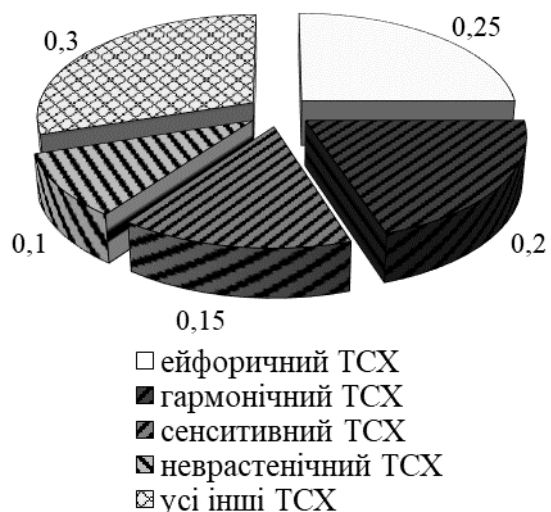


Рис. 3.20. Поширеність ТСХ серед чистих видів

Система ставлень, пов'язаних із захворюванням, не завжди вміщувалась у чисті типи, і у хворих діагностували змішані ТСХ. У структурі всіх діагностованих ТСХ у цих пацієнтів найчастіше виявлялись ейфоричний, сенситивний, неврастенічний, ергопатичний, паранояльний і тривожний види.

ТСХ об'єднувались у блоки з адекватною соціальною адаптацією та психологічною дезадаптацією у зв'язку із захворюванням. При цьому адаптація суттєво не порушувалась у осіб з гармонічним, ергопатичним та анозогнозичним ТСХ.

Серед усіх реакцій на захворювання ергопатичний ТСХ було встановлено в 31,8% обстежених з НПДР. Цим особам були притаманні «відхід від хвороби в роботу», бажання продовжувати роботу.

Гармонічний ТСХ виявили в 1,1% пацієнтів з ДМН. Цим особам були притаманні твереза й адекватна оцінка власного стану, без перебільшення та без недооцінки перебігу захворювання.

Анозогнозичний ТСХ діагностовано в 3,2% обстежених хворих. Ці особи активно відкидали думки про хворобу, про її можливі наслідки.

До порушення соціальної адаптації хворих призводили переважно види реакції на захворювання (ВРЗ) з інтрапсихічною (тривожний, obsесивно-

фобічний, іпохондричний, неврастенічний, меланхолічний та апатичний) та інтерпсихічною спрямованістю (сенситивний, егоцентричний, паранояльний та ейфоричний).

Неврастенічний ВРЗ діагностували в 38,4% хворих. Їхню поведінку можна характеризувати як «дратівливу слабкість». У них часто виникали спалахи роздратування, найчастіше при болях або неприємних відчуттях, при сумнівних і поганих результатах обстеження.

Тривожний ВРЗ виявляли в 19,7% пацієнтів. Він виявлявся в постійних занепокоєні та підозрліості хворих, які побоювалися несприятливого перебігу захворювання, відсутності ефекту та навіть загрози лікування.

Особи з іпохондричним ТСХ (14,2%) були зосереджені на суб'єктивних больових та інших неприємних відчуттях, постійно розповідали про них навколишнім, перебільшували дійсні та шукали неіснуючі хворобливі прояви.

Апатичний ВРЗ (3,2%) характеризувався байдужим ставленням до власної долі, до наслідків і результатів хвороби і лікування, втратою зацікавленості в усьому, що раніше їх хвилювало.

У пацієнтів з obsesивно-фобічним ТСХ (15,3%) спостерігалася тривожна недовірливість, побоювання не реальних загроз, а малоімовірних ускладнень захворювання.

Особи із сенситивним ВРЗ (42,8%) опікувалися можливим несприятливим враженням на навколишніх, до яких могли призвести відомості про їхнє захворювання.

Хворі з паранояльним ТСХ (20,8%) були впевнені в тому, що їхнє захворювання – результат ворожого замислу, вороже ставилися до призначених ліків і процедур.

Пацієнтам з ейфоричним ВРЗ (52,7%) були притаманні необґрунтовано підвищений настрій, часто штучне нехтування, легковажне ставлення до власного захворювання.

Провідною рисою хворих з егоцентричним ТСХ (13,1%) був «відхід у хворобу». Такі пацієнти виставляли назовні для близьких і навколишніх власні страждання й переживання, намагалися повністю заволодіти їхньою увагою.

У пацієнтів контрольної групи виразність гармонічного, іпохондричного, апатичного, сенситивного, паранояльного ТСХ збільшувалась і вірогідно зріс рівень ейфоричного ВРЗ на 29,1% ( $p < 0,05$ ) порівняно з особами основної групи.

Серед хворих контрольної та основної груп змішані види діагностувалися відповідно у 78,3 і 71,1%, чисті типи – у 21,7 і 22,2%, не сформувалося ставлення – у 6,7% обстежених основної групи.

При цьому в структурі чистих ТСХ найпоширеніші були сенситивний та ейфоричний види. В осіб контрольної групи сенситивний вид простежувався в 30,0%, ейфоричний і неврастенічний – по 20,0%, обсесивно-фобічний, паранояльний, гармонічний – по 10,0% випадків; у пацієнтів основної групи – ейфоричний ТСХ спостерігався в 40,0%, гармонічний – в 30,0%, анозогнозичний, іпохондричний, тривожний – по 10,0% випадків.

Серед усіх реакцій на захворювання в осіб контрольної та основної груп неврастенічний ТСХ зустрічався відповідно в 34,7 і 42,2%, тривожний – у 21,7 і 17,7%, обсесивно-фобічний – у 13,0 і 17,7%, сенситивний – у 47,8 і 37,7%, паранояльний – у 28,2 і 13,3%, ейфоричний – у 39,1 і 66,6% випадків. Егоцентричний ТСХ було виявлено в 13,0 і 13,3%, ергопатичний вид – у 26,0 і 35,5%, анозогнозичний – у 21,7 і 13,3%, іпохондричний – у 15,2 і 13,3%, апатичний – у 4,3 і 2,2% випадків, а гармонічний – лише в 2,1% випадків серед осіб 1 групи. Меланхолічний ТСХ не діагностувався.

Тобто, у хворих з ДМН переважали змішані ТСХ. При цьому в структурі чистих ВРЗ найпоширенішими були ейфоричний, гармонічний, сенситивний, неврастенічний види; у структурі всіх діагностованих ТСХ – ейфоричний, сенситивний, ергопатичний, неврастенічний, а найчастішими комбінаціями були поєднання іпохондричного, апатичного, неврастенічного, егоцентричного видів. Неадекватне ставлення до хвороби, яке спостерігалось у 98,9% осіб з НПДР,

обумовлювало їхню дезадаптацію, що значно ускладнювало їхню прихильність до лікування та впливало на якість життя.

Узагальнюючи отримані дані, можна стверджувати, що у пацієнтів з ДМН спостерігались усвідомлене дотримання норм поведінки (+G), дисциплінованість, точність у виконанні соціальних вимог (+Q3), невпевненість, тривожність (+O), консерватизм, стійкість до звичних труднощів (-Q1), розсудливість, обережність, мовчазність (-F). До провідних характерологічних особливостей хворих з ДМН зараховують консерватизм, стриманість, підпорядкованість, тривожність, розвинена уява, високий самоконтроль, що суттєво впливало на формування ВКХ та вибір способу лікування.

У ВКХ осіб з ДМН у структурі чистих ВРЗ найпоширенішими були ейфоричний, гармонічний, сенситивний, неврастенічний види; у структурі всіх діагностованих ТСХ – ейфоричний, сенситивний, ергопатичний, неврастенічний, а найчастішими комбінаціями були поєднання іпохондричного, апатичного, неврастенічного, егоцентричного видів. Неадекватне ставлення до хвороби, яке спостерігалось у 98,9% осіб з ДМН, обумовлювало їхню дезадаптацію, що значно ускладнювало їхню прихильність до лікування та впливало на якість життя.

### **3.4. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком**

Якість життя є комплексним, узагальнювальним оцінюванням фізичного, психологічного, емоційного та соціального функціонування людини, що базується на його суб'єктивному сприйнятті, а в медицині це завжди пов'язане зі здоров'ям. Опитувальник Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) допомагає оцінити фізичне функціонування (Physical Functioning), рольове фізичне функціонування (Role Physical), біль (Bodily Pain), загальний стан здоров'я (General Health), життєздатність (Vitality), соціальне функціонування (Social Functioning), рольове емоційне функціонування (Role Emotional), психічне здоров'я (Mental Health) [360, 386].

Широко використовуваний опитувальник SF-36 має 36 запитань: 8-шкальний профіль біологічного здоров'я та добробуту, а також психометричні

заходи фізичного та психічного здоров'я та індекс корисності здоров'я. Оцінюються фізична функція, біль, загальне та психічне здоров'я, емоційна й соціальна функції [386]. Використання SF-36 у хворих з ЦД 2-го типу в Індії показало, що в пацієнтів найнижчою була життєздатність –  $47,46 \pm 5,63$ , а соціальне функціонування –  $86,04 \pm 22,28$ , біль –  $78,54 \pm 18,01$ , фізичне функціонування –  $74,39 \pm 21,35$ , психічне здоров'я –  $66,77 \pm 12,99$ , рольові фізичне –  $62,67 \pm 21,46$  та емоційне –  $59,84 \pm 24,4$  функціонування, загальний стан здоров'я –  $50,27 \pm 17,08$  бала пацієнти оцінювали дещо вище. 64,8 % опитаних з ЦД вважали своє здоров'я задовільним, 19,4% – нормальним і 15,8% – поганим [387].

Обстежені нами хворі з ДМН досить високо оцінювали власне фізичне функціонування ( $63,49 \pm 2,06$  бала), біль ( $57,74 \pm 2,54$  бала) та життєздатність ( $56,48 \pm 2,70$  бала), дещо нижчі оцінки були за рольовим фізичним ( $35,59 \pm 3,76$  бала) і соціальним функціонуванням ( $46,03 \pm 4,37$  бала), психічним здоров'ям ( $48,10 \pm 1,75$  бала) (табл. 3.9). Особи основної групи вирізнялися вірогідно зменшенням болю (на 20,3%,  $p < 0,01$ ) та життєздатності (на 9,6%,  $p < 0,01$ ).

Таблиця 3.9

### Якість життя хворих з ДМН

Якість життя (бали)	Хворі з ДМН		
	усі хворі	контрольна група (n = 45)	основна група (n = 46)
Фізичне функціонування	$63,49 \pm 2,06$	$64,46 \pm 3,13$	$62,56 \pm 2,72$
Рольове фізичне функціонування	$35,59 \pm 3,76$	$40,68 \pm 5,26$	$30,77 \pm 5,30$
Біль	$57,74 \pm 2,54$	$64,46 \pm 2,84$	$51,36 \pm 3,91^{**}$
Загальний стан здоров'я	$50,79 \pm 1,60$	$51,89 \pm 2,19$	$49,74 \pm 2,33$
Життєздатність	$56,48 \pm 2,70$	$62,23 \pm 3,91$	$51,03 \pm 3,54^{**}$
Соціальне функціонування	$46,03 \pm 4,37$	$45,84 \pm 6,24$	$46,22 \pm 6,21$
Рольове емоційне функціонування	$51,37 \pm 2,04$	$53,41 \pm 2,82$	$49,44 \pm 2,94$
Психічне здоров'я	$48,10 \pm 1,75$	$50,58 \pm 2,63$	$45,74 \pm 2,29$

Примітка: \*\* –  $p < 0,05$  контрольна-основна групи.

Фізичне функціонування – це суб'єктивне оцінювання фізичної активності, що охоплює самообслуговування, ходьбу, підйом сходами, перенесення вантажів, а також виконання значних фізичних навантажень. У 21,1% хворих фізичне функціонування було суттєво обмежене станом здоров'я, а 78,9% обстежених вважали, що вони можуть виконувати значне фізичне навантаження.

Фізичне функціонування пацієнтів корелювало з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами парафовеальних зон верхніх гемісфери ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,019$ ) і частини ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,023$ ), психологічним (анозогнозичним ТСХ ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,037$ ) та факторами ЯЖ (болем ( $r_s = 0,33$ ;  $p = 0,002$ ), життєздатністю ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,014$ ), загальним станом здоров'я ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,045$ )).

Рольове фізичне функціонування відображає роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності, вказує як і в якій мірі здоров'я обмежує виконання буденних обов'язків. 56,5% обстежених з ДМН вважали, що неможливість виконання буденних обов'язків пов'язана зі станом здоров'я, і лише 43,5% хворих не пов'язували проблеми побуту з власним самопочуттям.

Рольове фізичне функціонування було асоційоване з факторами амплітуди ЗВП ( $P_1$  ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,043$ ); психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,012$ ), О-тривожністю-спокоєм ( $r_s = -0,29$ ;  $p = 0,024$ ) та з факторами ЯЖ (болем ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,008$ ), соціальним ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,009$ ) і рольовим емоційним ( $r_s = 0,38$ ;  $p = 0,001$ ) функціонуванням, загальним станом здоров'я ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,004$ )).

Показник болю оцінює інтенсивність больового синдрому та його вплив на можливість займатися повсякденною діяльністю, що охоплює домашню та позадомашню роботу протягом останнього місяця. Високі показники, які відображали менший вплив болю, спостерігались у 68,5% обстежених і лише 31,5% хворих вказували на значні обмеження фізичної активності через біль.

Біль пацієнтів пов'язаний з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами парафовеальної зони верхньої гемісфери ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,02$ ) й частини ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,042$ )); з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,036$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,041$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,025$ ) і  $P_1$  ( $r_s$

= 0,29;  $p = 0,009$ ),  $N_3$  ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,017$ ); із психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,006$ ), F-заклопотаністю-безпечністю ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,018$ ), О-тривожністю-спокоєм ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,009$ ), неврастенічним ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,038$ ), ейфоричним ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,007$ ), анозогнозичним ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,012$ ), паранояльним ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,027$ ) ТСХ) та з факторами ЯЖ (фізичним ( $r_s = 0,34$ ;  $p = 0,002$ ) і рольовим фізичним ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,008$ ) функціонуванням, життєздатністю ( $r_s = 0,34$ ;  $p = 0,002$ ), соціальним ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,0003$ ) і рольовим емоційним ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,0003$ ) функціонуванням, психічним ( $r_s = 0,38$ ;  $p = 0,0004$ ) і загальним станом ( $r_s = 0,47$ ;  $p = 0,0001$ ) здоров'я); з фактором ліпідемії (ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,003$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,007$ ), КА ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,002$ )).

Загальний стан здоров'я допомагає оцінити стан здоров'я обстежених, установити прогноз лікування й ступінь комплайенсу; чим вищий показник, тим кращий стан здоров'я пацієнта. 34,2% обстежених вважали власне здоров'я поганим і не бачили перспектив його покращення, а 65,8% – що їхнє здоров'я відповідає віку й стадії захворювання.

Загальний стан здоров'я обстежених поєднаний з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною парафовеальної зони верхньої ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,012$ ) і нижньої ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,048$ ) частин, товщинами ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,008$ ) й об'ємом ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,006$ ) перифовеальних зон сітківки, перифовеальних зон верхньої ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,036$ ) і ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,022$ ) гемісфери; з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0-N_0$  ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,027$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,031$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,021$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,02$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = -0,29$ ;  $p = 0,008$ ),  $P_0$  ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,036$ ),  $P_1$  ( $r_s = 0,34$ ;  $p = 0,002$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,041$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,023$ ),  $N_2$  ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,016$ ),  $N_3$  ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,004$ ); з психологічними факторами (А-товариськістю-замкнутістю ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,028$ ), В-інтелектом ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,022$ ), С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,001$ ), Н-сміливістю-боязкістю ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,017$ ), О-тривожністю-спокоєм ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,004$ ), іпохондричним ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,012$ ), обсесивно-фобічним ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,02$ ), ейфоричним ( $r_s = 0,41$ ;  $p = 0,0001$ ), анозогнозичним ( $r_s = 0,38$ ;  $p = 0,001$ ); з

факторами глікемії (глюкозою ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,04$ ), глікованим гемоглобіном ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,014$ ) та імунної відповіді (ЦІК ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,042$ ), з факторами ЯЖ (фізичним ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,045$ ) і рольовим фізичним ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,004$ ) функціонуванням, болем ( $r_s = 0,49$ ;  $p = 0,00001$ ), життєздатністю ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,003$ ), рольовим емоційним функціонуванням ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,0003$ ), психічним здоров'ям ( $r_s = 0,41$ ;  $p = 0,0001$ ).

Життєздатність пацієнтів тісно пов'язана із загальним станом їхнього здоров'я. 42,1% хворих указували на суттєве зниження життєздатності і лише 57,9% обстежених вважали її достатньою.

Життєздатність обстежених осіб корелювала із психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,015$ ), О-тривожністю-спокоєм ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,035$ ) та з факторами ЯЖ (фізичним ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,014$ ), рольовим емоційним ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,013$ ) і соціальним ( $r_s = 0,42$ ;  $p = 0,0001$ ) функціонуванням, болем ( $r_s = 0,34$ ;  $p = 0,002$ ), психічним ( $r_s = 0,59$ ;  $p = 0,0001$ ) і загальним станом ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,003$ ) здоров'ям; з фактором ліпідемії (КА ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,011$ )).

Показник соціального функціонування оцінює ступінь задоволення хворими з ДМН власним рівнем соціальної активності (спілкування, часу, проведеного з друзями, сім'єю, сусідами, у колективі). 26,3% обстежених вказували на низький рівень соціальної активності, значні обмеження контактів, зниження рівня міжособистісної взаємодії у зв'язку із захворюванням, а 73,7% обстежених вважали власне соціальне функціонування високим і достатнім.

Соціальне функціонування обстежених поєднане із психологічним фактором (С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,013$ ), О-тривожністю-спокоєм ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,023$ ), гармонічним ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,019$ ), сенситивним ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,048$ ) ТСХ); з фактором ліпідемії (ХС ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,037$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,029$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,041$ ) та з фактором ЯЖ (фізичним ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,009$ ), рольовим емоційним ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,0003$ ) функціонуванням, болем ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,0003$ ), життєздатністю ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,0001$ ) і психічним здоров'ям ( $r_s = 0,51$ ;  $p = 0,00001$ ).



Рольове емоційне функціонування оцінює наскільки емоційний стан особи перешкоджає повсякденній діяльності, збільшуючи час на виконання знайомих завдань, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження її якості. 56,6% обстежених вказували на значні проблеми впливу емоцій на буденну діяльність і лише 42,4% пацієнтів вважали, що їхній емоційний стан не обмежує або лише незначно заважає виконувати професійні завдання.

Рольове емоційне функціонування хворих з ДМН асоційоване з фактором ризику (віком ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,002$ ), з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною перифовеальної зони верхньої частини ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,034$ ); психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,024$ ), О-тривожністю-спокоем ( $r_s = -0,29$ ;  $p = 0,007$ ), І-податливістю-жорсткістю ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,005$ ), Q4-напруженістю-релаксацією ( $r_s = -0,29$ ;  $p = 0,007$ ) та з факторами ЯЖ (фізичним ( $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,001$ ) функціонуванням, болем ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,0003$ ), життєздатністю ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,013$ ), психічним ( $r_s = 0,40$ ;  $p = 0,0002$ ) і загальним станом здоров'ям ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,0003$ ).

Психічне здоров'я характеризує настрій, емоції, наявність тривоги чи депресії в пацієнтів. 52,6% обстежених відчували себе спокійними, задоволеними впродовж останнього місяця і лише 47,4% осіб мали певні психологічні проблеми, відмічали наявність підвищеної тривожності або депресії.

Психічне здоров'я пацієнтів з ДМН пов'язане з клінічними особливостями (світлочутливістю сітківки ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,011$ ); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщиною парафовеальної зони верхніх ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,033$ ) гемісфери і частини ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,032$ ), з психологічними факторами (С-емоційною стабільністю ( $r_s = 0,38$ ;  $p = 0,005$ ), О-тривожністю-спокоем ( $r_s = -0,47$ ;  $p = 0,00003$ ), Q4-напруженістю-релаксацією ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,034$ ), апатичним ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,019$ ), неврастенічним ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,015$ ), obsесивно-фобічним ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,004$ ), ейфоричним ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,002$ ); з фактором ангиогенезу (VEGF ( $r_s = -0,37$ ;  $p = 0,033$ ), PLGF ( $r_s = -0,37$ ;  $p = 0,037$ ) та з факторами ЯЖ (рольовим емоційним ( $r_s = 0,40$ ;  $p = 0,0002$ ) і соціальним ( $r_s = 0,50$ ;  $p = 0,00001$ )).

функціонуванням, болем ( $r_s = 0,38$ ;  $p = 0,0004$ ), життєздатністю ( $r_s = 0,56$ ;  $p = 0,0001$ ), загальним станом здоров'ям ( $r_s = 0,41$ ;  $p = 0,0001$ ).

Тобто, оцінювання ЯЖ хворих з ДМН свідчить про значний рівень їхнього фізичного функціонування, відчуття болю, життєздатності на тлі зниження рольового фізичного і соціального функціонування та психічного здоров'я. Низькі рівні фізичного функціонування простежувались у 21,1%, рольового фізичного функціонування – у 56,5%, життєздатності – у 42,1%, соціальної активності – у 26,3%, рольового емоційного функціонування – у 56,6% хворих з ДМН. 31,5% обстежених указували на значні обмеження фізичної активності через біль, 34,2% осіб вважали власне здоров'я поганим і не бачили перспектив його покращення, 47,4% пацієнтів мали певні психологічні проблеми, відзначали наявність підвищеної тривожності або депресії.

ЯЖ осіб з ДМН характеризувалася суттєвими обмеженнями фізичного функціонування, відчуття болю, життєздатності, рольового фізичного і соціального функціонування та психічного здоров'я. Майже третина обстежених вказували на значні обмеження фізичної активності через біль, вважали власне здоров'я поганим і не бачили перспектив його покращення, а близько половини – мали психологічні проблеми, відмічали наявність підвищеної тривожності або депресії, що пов'язувалося з перебігом діабетичної непроліферативної ретинопатії, гіперглікемією та системним запаленням.

### **3.5. Алгоритм діагностики діабетичного макулярного набряку при непроліферативній ретинопатії**

Проведений нами факторний аналіз дав змогу виявити чинники, які найбільше впливають на перебіг ДМН при НПДР. Установлено їхнє факторне навантаження і загальна дисперсія: 1) фактор клінічних особливостей (25,2%): тривалість ЦД ( $r = 0,799$ ), світлочутливість сітківки ( $r = -0,773$ ), товщина центральної зони сітківки ( $r = 0,862$ ), товщини та об'єми парафовеальних зон сітківки ( $r = 0,981$ ) і ( $r = 0,861$ ), верхньої гемісфери ( $r = 0,769$ ) і ( $r = 0,773$ ), нижньої гемісфери ( $r = 0,858$ ) і ( $r = 0,665$ ), височної ( $r = 0,652$ ) і ( $r = 0,725$ ),

верхньої ( $r = 0,712$ ) і ( $r = 0,763$ ), носової ( $r = 0,804$ ) і ( $r = 0,825$ ), нижньої ( $r = 0,833$ ) і ( $r = 0,967$ ) частин, перифовеальних зон сітківки ( $r = 0,967$ ) і ( $r = 0,897$ ), верхньої ( $r = 0,897$ ) і ( $r = 0,938$ ) та нижньої ( $r = 0,936$ ) і ( $r = 0,616$ ) гемісфер, височної ( $r = 0,617$ ) і ( $r = 0,859$ ), носової ( $r = 0,907$ ) і ( $r = 0,882$ ), верхньої ( $r = 0,856$ ) і ( $r = 0,906$ ) та нижньої ( $r = 0,883$ ) і ( $r = 0,861$ ) частин, об'єми центральної зони сітківки ( $r = 0,861$ ), макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r = 0,982$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r = 0,981$ ); 2) фактор біоелектричної активності головного мозку (38,8%): амплітуди  $P_0-N_0$  ( $r = -0,966$ ),  $P_1-N_1$  ( $r = -0,964$ ),  $N_1-P_2$  ( $r = -0,923$ ),  $P_2-N_2$  ( $r = -0,983$ ),  $N_2-P_3$  ( $r = -0,958$ ),  $P_3-N_3$  ( $r = -0,973$ ) та латентності  $P_1$  ( $r = 0,827$ ),  $N_1$  ( $r = 0,925$ ),  $P_2$  ( $r = 0,980$ ),  $P_3$  ( $r = 0,949$ ),  $N_3$  ( $r = 0,950$ ); 3) фактор якості життя (43,3%): біль ( $r = 0,412$ ), життєздатність ( $r = 0,758$ ), соціальне функціонування ( $r = 0,744$ ), психічне здоров'я ( $r = 0,834$ ), загальний стан здоров'я ( $r = 0,477$ ); 4) фактор ризику (46,7 %): САТ ( $r = 0,881$ ), ДАТ ( $r = 0,883$ ), ЧСС ( $r = 0,867$ ); 5) фактор внутрішньої картини хвороби (49,8%): тривожний ТСХ ( $r = 0,827$ ), неврастенічний ( $r = 0,818$ ), obsесивно-фобічний ( $r = 0,462$ ), егоцентричний ( $r = 0,705$ ), ейфоричний ( $r = -0,480$ ); 6) фактор гіперглікемії та системного запалення (60,6%): ХС ( $r = -0,422$ ), КА ( $r = -0,444$ ), ХС ЛПВЩ ( $r = 0,862$ ), ХС ЛПНЩ ( $r = 0,868$ ), глюкоза крові ( $r = 0,887$ ), глікований гемоглобін ( $r = 0,859$ ), Ig A ( $r = 0,747$ ); 7) фактор особливостей особистості (65,4%): С-емоційна стабільність ( $r = 0,447$ ), Е-незалежність-підлеглість ( $r = 0,844$ ), І-податливість-жорсткість ( $r = 0,816$ ), N-гнучкість-прямолінійність ( $r = 0,844$ ), Q1-радикалізм-консерватизм ( $r = 0,665$ ), Q2-конформізм-нонконформізм ( $r = -0,539$ ), Q3-високий-низький самоконтроль ( $r = -0,430$ ), Q4-напруженість-релаксація ( $r = -0,437$ ) (додаток №5).

Тобто, на особливості клінічного перебігу ДМН при ДНРП впливали такі фактори (рис. 3.21): 1) клінічних особливостей: перебіг захворювання (тривалість ЦД), клінічна картина (світлочутливість сітківки), товщини та об'єми сітківки (товщина центральної зони сітківки, товщини та об'єми парафовеальних зон сітківки, верхньої гемісфери, нижньої гемісфери, височної, верхньої, носової, нижньої частин, перифовеальних зон сітківки, верхньої та нижньої гемісфер, височної, носової, верхньої та нижньої частин, об'єми центральної зони сітківки,

об'ємом макулярної частини  $d = 1 / 3 \text{ мм}^3$ ); 2) біоелектричної активності головного мозку: латентності і амплітуди зорово-викликаних потенціалів (амплітуди  $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $P_2-N_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$  та латентності  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$ ); 3) якості життя: якість життя, пов'язана зі здоров'ям (біль, життєздатність, соціальне функціонування, психічне здоров'я, загальний стан здоров'я); 4) факторів ризику: серцево-судинного ризику (САТ, ДАТ, ЧСС); 5) внутрішньої картини хвороби: типи ставлення до хвороби (тривожний, неврастенічний, obsesивно-фобічний, егоцентричний, ейфоричний); 6) гіперглікемії та системного запалення: гіперліпідемії (ХС, КА, ХС ЛПВЩ, ХСЛПНЩ), гіперглікемії (глюкоза крові, глікований гемоглобін), імунної відповіді (Ig A); 7) особливостей особистості: характерологічні риси (С-емоційна стабільність, Е-незалежність-підлеглість, І-податливість-жорсткість, N-гнучкість-прямолинійність, Q1-радикалізм-консерватизм, Q2-конформізм-нонконформізм, Q3-високий-низький самоконтроль, Q4-напруженість-релаксація). Найвпливовішими на гостроту зору хворих з ДМН вважалися фактори: клінічних особливостей ( $r = -0,793$ ), гіперглікемії та системного запалення ( $r = 0,228$ ), особливостей особистості ( $r = -0,251$ ), тобто їх можна вважати мішенями при розробленні комбінованої терапії афліберсептом і ГБО та алгоритму діагностики.

У затвердженому 2007 року «Протоколі надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією», згідно з Наказом МОЗ України №117 від 15.03.2007 року [276], медична допомога надається на першому рівні – сімейним лікарем, на другому рівні – офтальмологом поліклініки, на третьому рівні – у стаціонарі офтальмологічного профілю. Для діагностики стадії і форми проводяться такі обстеження: візіометрія, периметрія, офтальмоскопія, флуоресцентна ангіографія, ехографія. Обов'язковими є дослідження загальних аналізів крові та сечі, крові на RSW та цукру крові. За показаннями пацієнти консультуються у терапевта, невропатолога та ендокринолога з 2009 року, згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 356 від 22.05.2009 року було оновлено «Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією» [277]. У ньому вказані умови, за яких показане надання медичної допомоги: в амбулаторних

умовах: I ланка (загальна) – скерування хворого на ЦД на консультацію до лікарів-офтальмологів; II ланка (спеціалізована) – діагностика, диференціальна діагностика, скерування хворого до офтальмологічного відділення різних медичних установ; III ланка – офтальмологічні центри, після стаціонарного лікування – скерування до лікаря-ендокринолога, який здійснює диспансерне спостереження [277]. У спеціалізованих стаціонарних умовах проводиться: діагностика, диференціальна діагностика, переведення хворого до ендокринологічного чи інших відділень різних медичних установ, ендокринологічних центрів.

Діагностика ДР здійснюється на основі обов'язкових і додаткових методів діагностики. До обов'язкових офтальмологічних методів діагностики належить: визначення гостроти зору (візіометрія) і полів зору (периметрія), вимірювання внутрішньоочного тиску (тонометрія), біомікроскопія кришталика і скловидного тіла за допомогою щілинної лампи, офтальмоскопія з розширенням зіниці. До додаткових офтальмологічних методів діагностики належать: фотографування судин очного дна за допомогою фундус-камери, флюоресцентна ангиографія судин сітківки, електрофізіологічні методи дослідження для визначення функціонального стану зорового нерва та сітківки, ультразвукове дослідження при значних помутніннях у скловидному тілі та кришталику, гоніоскопія (огляд кута передньої камери ока).

Фактор клінічних особливостей	клінічна картина	тривалість ЦД	
	перебіг захворювання	світлочутливість сітківки	
	товщини	центральна зона сітківки	
	та об'єми сітківки	парафовеал. зона сітківки перифовеал. зона сітківки об'єм макули d = 1 або	
Фактор ЗВП	латентність	P0-N0, P1-N1, N1-P2	
	амплітуда	P0, P1, P2, N2, P3	
Фактор якості життя	якість життя, пов'язана зі здоров'ям	життєздатність соц. функціонування рольове емоц. функц. психічне здоров'я загальний стан здоров'я	
	серцево-судин. ризик	CAT / DAT	
	Фактор глікемії та системного запалення	ліпідемія	ХС, КА ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ глюкоза глікований гемоглобін Ig A
		глікемія	
іmunна відповідь			
типи ставлення до хвороби		тривожний неврастенічний обсесивно-фобічний егоцентричний	
Фактор особистісних особливостей	характерологічні риси	Е-незалежність-підлегл.	
		І-податливість-жорстк.	
		Н-гнучкість-прямолін.	
		Q1-радикалізм-консерв.	
		Q2-конформізм-нонконф.	

Рис. 3.21. Фактори, які впливають на клінічний перебіг ДМН при НПДР

На основі отриманих нами наукових даних запропоновано покроковий алгоритм діагностики ДМН за НПДР на тлі ЦД 2-го типу, з розширеним та скринінговим варіантами (рис. 3.22).

Розширений варіант алгоритму діагностики ДМН за НПДР охоплює: оцінку клінічних особливостей (крок 1), що передбачає оцінювання факторів ризику: типу, перебігу і тривалості ЦД, визначення віку, статі, індексу маси тіла, паління, САТ, ДАТ та інших ускладнень ЦД в пацієнтів з НПДР; огляд офтальмолога та таких спеціалістів, як ендокринолог, невролог, терапевт, хірург; клінічні обстеження: візіометрію (з визначенням гостроти зору та світочутливості сітківки), периметрію (з визначенням світочутливості сітківки), оптичну когерентну томографію (з оцінкою товщин та об'ємів центральної, парафовеолярної, перифовеолярної зон сітківки, об'ємів макулярної зони  $d = 1$  або  $3 \text{ мм}^3$ ), біомікроскопію, офтальмоскопію з розширенням зіниці, флюорисцентну ангіографію судин сітківки, ультразвукову діагностику, гоніоскопію.

Нейро-офтальмологічне оцінювання (крок 2) передбачає оцінювання біоелектричної активності головного мозку: латентностей ( $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$ ) та амплітуд ( $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$ ).

Оцінювання ЯЖ (крок 3) полягає у визначенні ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям: фізичного й емоційного функціонування та їхніх ролей, болю, життєздатності, психічного і загального стану здоров'я.

Оцінювання психологічних особливостей (крок 4) визначає риси характеру та внутрішню картину хвороби. При оцінюванні характерологічних особливостей слід визначати С-емоційну стабільність, Е-незалежність-підлеглість, І-податливість-жорсткість, N-гнучкість-прямолінійність, Q1-радикалізм-консерватизм, Q2-конформізм-нонконформізм, Q3-високий-низький самоконтроль, Q4-напруженість-релаксацію.

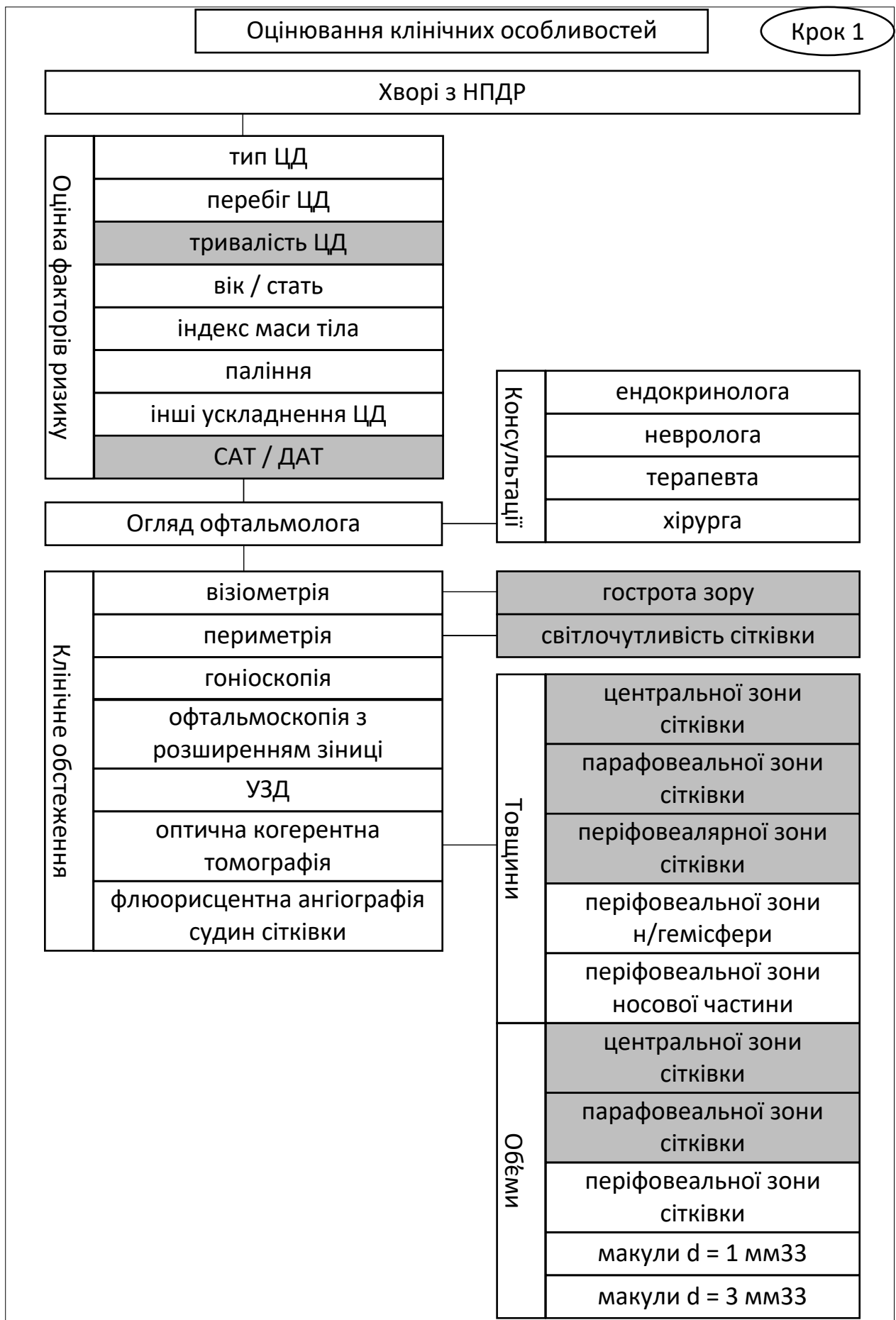
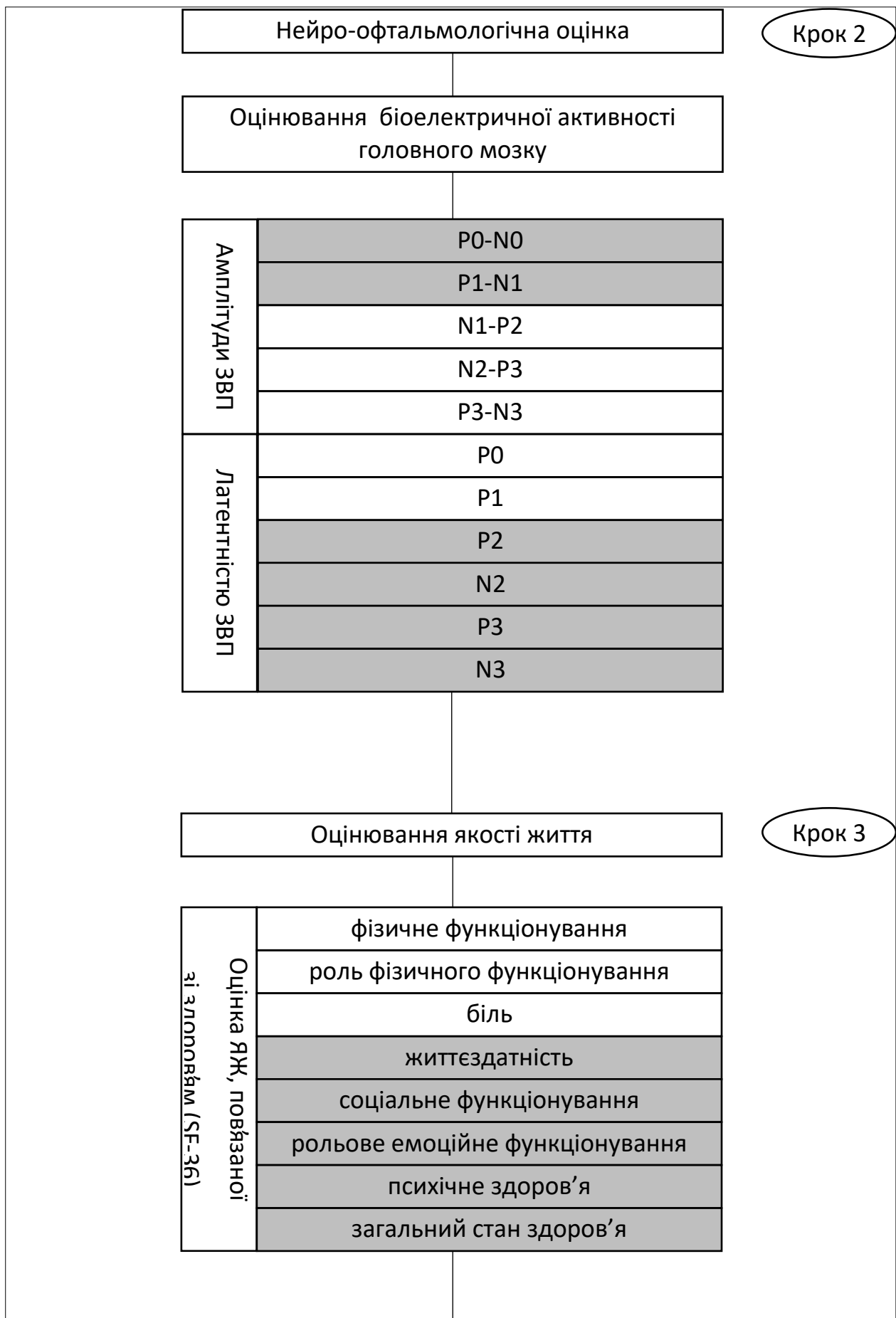
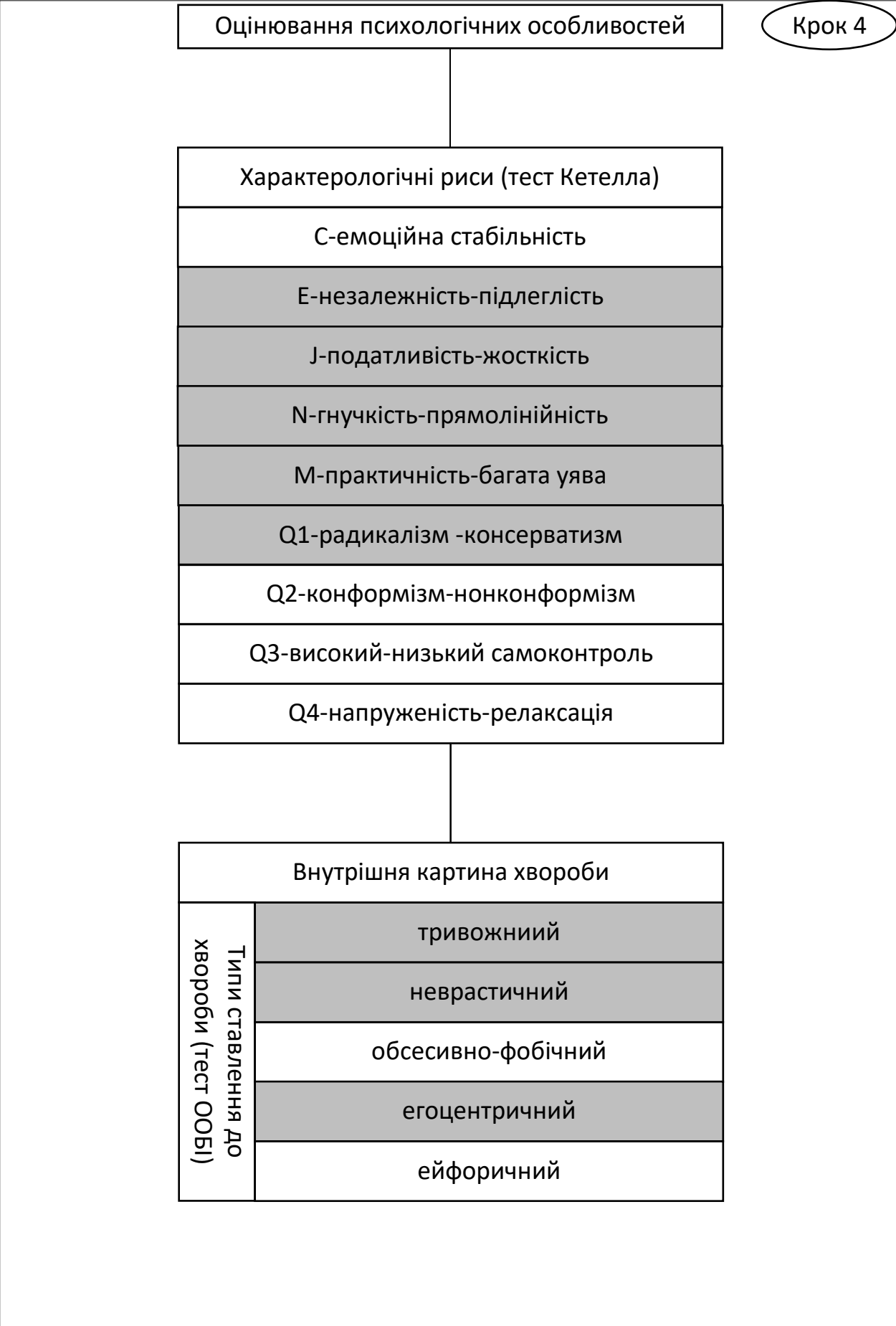


Рис. 3.22. Алгоритм діагностики ДМН при НПДР

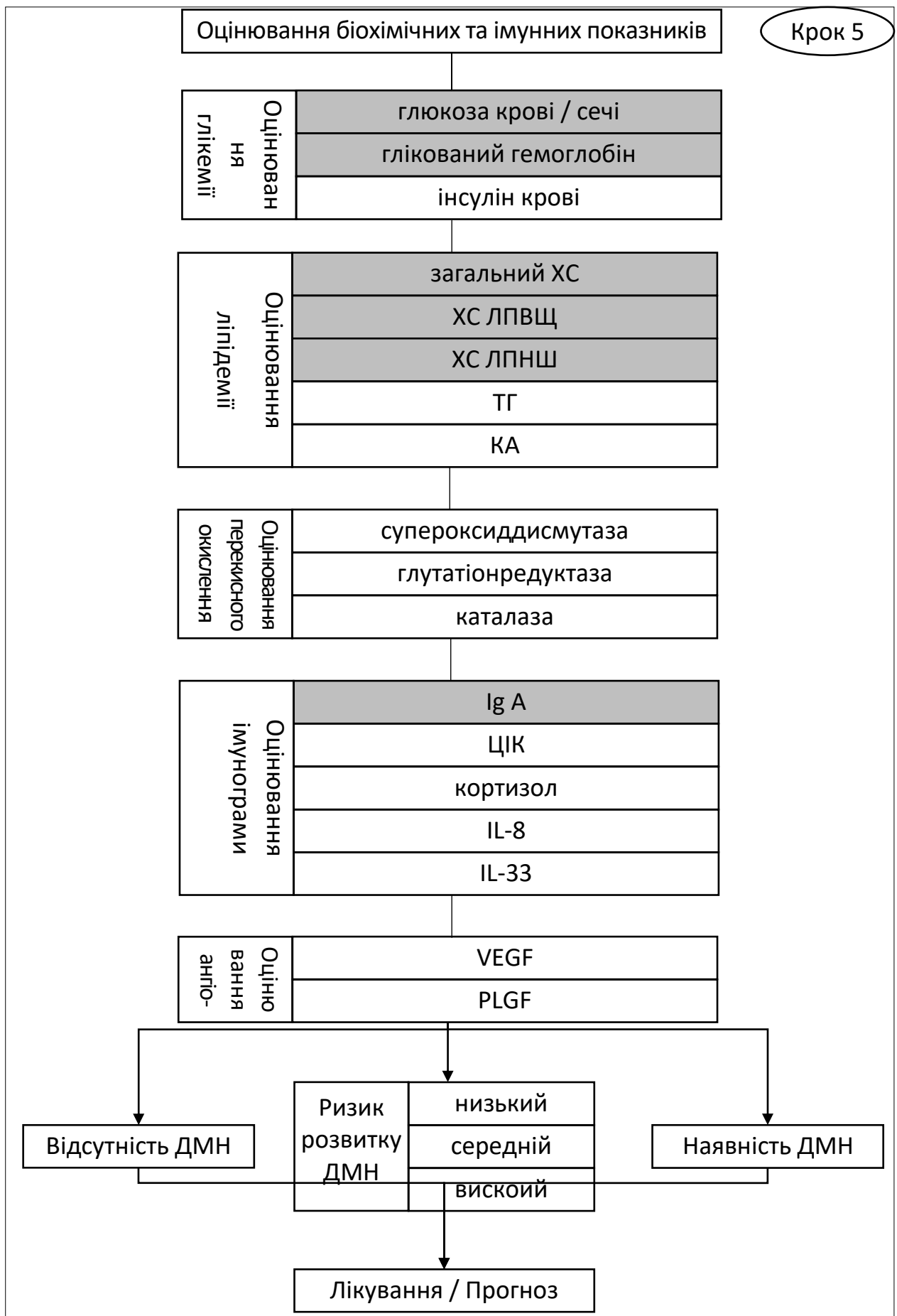




Продовження рис. 3.22. Алгоритм діагностики ДМН при НПДР



Продовження рис. 3.22. Алгоритм діагностики ДМН за НПДР



Продовження рис. 3.22. Алгоритм діагностики ДМН при НПДР

При вивченні типів ставлення до хвороби передусім слід зважати на виразність тривожного, неврастенічного, obsесивно-фобічного, егоцентричного, ейфоричного видів.

Оцінювання біохімічних та імунологічних особливостей (крок 5) доцільно проводити з урахуванням визначення характеру вуглеводного і ліпідного обмінів, оцінювання імунограми, перекисного окислення ліпідів і агніогенезу. В оцінюванні глікемії обов'язковим є визначення рівнів глюкози в крові, концентрації глікованого гемоглобіну, інсуліну крові; при аналізі ліпідемії – рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ, КА; при дослідженні перекисного окислення ліпідів – супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, каталази; в оцінюванні імунної відповіді – рівнів Ig А, ЦК і кортизолу, ІЛ-8, ІЛ-33; аналізі факторів агніогенезу – VEGF, PLGF (рис. 3.22).

Скринінговий варіант алгоритму діагностики ДМН за НПДР включає ті ж кроки, але визначення значно меншої кількості показників. Оцінювання клінічних особливостей (крок 1) передбачає оцінювання факторів ризику: тривалості ЦД; клінічні обстеження: візіометрію (з визначенням гостроти зору та світочутливості сітківки), оптичну когерентну томографію (з оцінкою товщин та об'ємів центральної, парафовеолярної, перифовеолярної зон сітківки, об'ємів макулярної зони  $d = 1$  або  $3 \text{ мм}^3$ ).

Нейро-офтальмологічна оцінка (крок 2) передбачає оцінювання біоелектричної активності головного мозку: латентностей ( $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ) і амплітуд ( $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ).

Оцінка ЯЖ (крок 3) полягає у визначенні ЯЖ, пов'язаної із здоров'ям: емоційного функціонування та його ролі, болі, життєздатності, психічного і загального стану здоров'я.

Оцінювання психологічних особливостей (крок 4) визначає риси характеру та особливості внутрішньої картини хвороби. При оцінюванні характерологічних особливостей слід визначати Е-незалежність-підлеглисть, І-податливість-жорсткість, N-гнучкість-прямолінійність, М-практичність-багату уяву, Q1-

радикалізм-консерватизм. При вивченні ТСХ варто найперше зважати на виразність тривожного, неврастенічного, егоцентричного видів.

Оцінювання біохімічних та імунологічних особливостей (крок 5) доцільно проводити з урахуванням глікемії (глюкози в крові та сечі, концентрації глікованого гемоглобіну); ліпідемії ХС, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ) та перекисного окислення ліпідів (супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, каталази); імунної відповіді (Ig A, IL 8, IL33); ангиогенезу (VEGF, PLGF).

### **Висновки за розділом**

Таким чином, до клінічних особливостей хворих з ДМН можна віднести: низьку гостроту зору 0,1–0,2 у половини та діабетичну макулопатію – в усіх обстежених, наявність 1–2 і 3–5 геморагій у полях зору в 29,7 і 70,3% хворих, 1 або 2–7 у полі зору твердих та одиночних м'яких ексудатів у 24,2 і 70,3% обстежених, наявність в 1–2 чи 3–5 мікроаневризми у полях зору в 29,7 і 70,3% осіб; дифузне потовщення сітківки в макулярній ділянці ока.

Товщини та об'єми центральної, парафовеальної та перифовеальної зон сітківки пацієнтів асоційовані з факторами ризику (віком, тривалістю ЦД 2-го типу), з клінічними особливостями (гостротою зору, світлочутливістю сітчатки); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами та об'ємами центральної і парафовеолярної зон сітківки); фактором амплітуди та латентності ЗВП ( $P_0$ ,  $P_3$ ); з факторами глікемії (глюкозою крові), імунної відповіді (Ig A), ангиогенезу (VEGF, PLGF).

Особам з ДМН притаманні порушення нейродинаміки, передусім у кірковій фазі обробки інформації, деформації відповіді, не пов'язані з наявністю грубих морфологічних осередкових змін. Виявлено зміни параметрів ранніх компонентів ЗВП –  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $N_2$ ,  $N_3$ , що свідчить про зміни складних інтегративних зв'язків ЦНС, залучення зорових нервів. Амплітуди і латентності ЗВП корелюють з клініко-функціональними, психологічними і соціологічними показниками,

гіперглікемією та системним запаленням, що дає можливість вважати їх одними з основних діагностичних критеріїв біоелектричної активності головного мозку.

Наявність ЦД 2-го типу тривалістю понад 12 років, підвищені рівні глюкози і глікованого гемоглобіну в 72,5 і 68,1% хворих з ДМН асоційовані з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами парафовеальних зон сітківки і верхньої гемісфери, товщинами й об'ємами парафовеальних зон верхньої гемісфери, назальної частини); з факторами амплітуди та латентності ЗВП ( $N_1$ - $P_2$ ,  $N_1$ ,  $P_1$ ,  $P_3$ ); із психологічними особливостями (І-податливістю-жорсткістю, тривожним ТСХ); з фактором ліпідемії (ХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПШЩ), що суттєво впливало на фактор ЯЖ (загальний стан здоров'я). Отримані дані підтверджують роль віку, статі, АГ, індексу маси тіла, тривалості ЦД, рівня глюкози, глікованого гемоглобіну, ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ крові як факторів ризику при ДМН.

Збільшені рівні загального ХС  $> 5,1$ – $6,1$  ммоль/л у 24,2%, ХС  $> 6,2$  ммоль/л – у 21,9%, ХС  $> 6,5$  ммоль/л – у 53,9%; ХС ЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л – у 51,6%; КА  $> 3,0$  ммоль/л – у 3,3% пацієнтів з ДМН корелювали з факторами амплітуди та латентності ЗВП (амплітудами  $P_0$ - $N_0$ ,  $P_1$ - $N_1$ ,  $N_1$ - $P_2$ ,  $P_2$ - $N_2$ ,  $N_2$ - $P_3$ ,  $P_3$ - $N_3$  та латентностями  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$ ), із психологічними факторами (Н-сміливістю-боязкістю), з фактором глікемії (глюкозою крові, глікованим гемоглобіном), імунної відповіді (ЦІК), ангиогенезу (VEGF), що суттєво впливало на фактор ЯЖ (загальний стан здоров'я) осіб з ДМН і підтверджувало роль гіперглікемії в прогресуванні ендотеліальної дисфункції через оксидантний стрес та активацію атеро-запальних цитокінів.

Гіпоксія сітківки, пов'язана з ЦД, призводить до збільшення експресії VEGF і PLGF, IL-8 і IL-33, що сприяє прогресуванню ДМН. VEGF і PLGF в осіб з ДМН поєднані з факторами ризику (віком, тривалістю ЦД); з клінічними особливостями (гостротою зору, світлочутливістю сітківки); з факторами товщини та об'єму сітківки (товщинами й об'ємами центральної зони сітківки, парафовеальних зон сітківки, верхньої гемісфери, височної, верхньої частин; перифовеальних зон сітківки, верхньої та нижньої гемісфер, верхньої, нижньої, назальної частин, об'ємами парафовеальних зон нижньої гемісфери, макулярної частини  $d = 1$  або 3

або 6 мм<sup>3</sup>); із психологічними особливостями (С-емоційною стабільністю), з факторами ліпідемії (ХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, КА) та імунної відповіді (Ig А, ЦК,). ІІ-8 і ІІ-33 пов'язані з факторами ризику (САТ, ДАТ, ЧСС); із психологічними факторами (А-товариськістю-замкнутістю, Q1-радикалізмом-консерватизмом, неврастенічним, егоцентричним, ейфоричним ТСХ); з фактором перекисного окислення ліпідів (супероксиддисмутаза, глутатіонредуктаза, каталаза).

Хворим з ДМН притаманні усвідомлене дотримання норм поведінки (але інколи й схильність до впливу випадку й обставин), бажання дотримуватись установлених правил і діяти відповідно до власних ціннісних орієнтирів (+G), дисциплінованість, точність у виконанні соціальних вимог, значний контроль над власними емоціями, турбота щодо власної суспільної репутації (+Q3), невпевненість, тривожність, депресія, вразливість (+O), консерватизм, стійкість до звичних труднощів, сумніви щодо нових ідей, схильність до моралізації та повчань (-Q1), розсудливість, обережність, мовчазність, схильність усе ускладнювати, певна заклопотаність, песимізм сприймання дійсності, опікування майбутнім, очікування невдач (-F). До провідних характерологічних особливостей хворих з ДМН належать консерватизм, стриманість, підпорядкованість, тривожність, розвинена уява, високий самоконтроль, що суттєво впливало на формування ВКХ. У ВКХ осіб з ДМН в структурі чистих ВРЗ найпоширенішими були ейфоричний, гармонічний, сенситивний, неврастенічний види; у структурі всіх діагностованих ТСХ – ейфоричний, сенситивний, ергопатичний, неврастенічний, а найчастіше відстежуються комбінації іпохондричного, апатичного, неврастенічного, егоцентричного видів. Неадекватне ставлення до хвороби, яке спостерігалось у 98,9% осіб з ДМН, обумовлювало їхню дезадаптацію, що значно ускладнювало їхню прихильність до лікування та впливало на ЯЖ.

ЯЖ осіб з ДМН характеризувалася суттєвими обмеженнями фізичного функціонування, відчуття болю, життєздатності, рольового фізичного і соціального функціонування та психічного здоров'я. Майже третина обстежених

вказували на значні обмеження фізичної активності через біль, вважали власне здоров'я поганим і не бачили перспектив його поліпшення, а близько половини – мали психологічні проблеми, відмічали наявність підвищеної тривожності або депресії, що пов'язується з перебігом ДМН, гіперглікемією та системним запаленням.

Клінічний перебіг ДМН за НПДР був обумовлений: клінічними особливостями: перебігом захворювання (тривалістю ЦД), клінічною картиною (світлочутливістю сітківки), товщинами та об'ємами сітківки (товщиною центральної зони сітківки, товщинами та об'ємами парафовеальних зон сітківки, верхньої гемісфери, нижньої гемісфери, височної, верхньої, носової, нижньої частин, перифовеальних зон сітківки, верхньої та нижньої (гемісфер, височної, носової, верхньої та нижньої частин, об'ємами центральної зони сітківки, об'ємом макулярної частини  $d = 1$  або  $3 \text{ мм}^3$ ); біоелектричною активністю головного мозку: латентностями і амплітудами ЗВП (латентностями  $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $P_2-N_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$  та амплітудами  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$ ); якістю життя: якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям (болем, життєздатністю, соціальним функціонуванням, психічним здоров'ям, загальним станом здоров'я); факторами ризику: серцево-судинного ризику (САТ, ДАТ, ЧСС); внутрішньою картиною хвороби: типами ставлення до хвороби (тривожним, неврастенічним, obsесивно-фобічним, егоцентричним, ейфоричним); гіперглікемією та системним запаленням: ліпідемією (ХС, КА, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ), глікемією (глюкозою крові, глікованим гемоглобіном), імунною відповіддю (Ig A); особливостями особистості: характерологічними рисами (С-емоційною стабільністю, Е-незалежністю-підлеглістю, І-податливістю-жорсткістю, N-гнучкістю-прямолинійністю, Q1-радикалізмом-консерватизмом, Q2-конформізмом-нонконформізмом, Q3-високим-низьким самоконтролем, Q4-напруженістю-релаксацією). Надзначущими для гостроти зору хворих з ДМН були фактори: клінічних особливостей ( $r = -0,793$ ), гіперглікемії та системного запалення ( $r = 0,228$ ), особливостей особистості ( $r = -0,251$ ).



Розроблено покроковий алгоритм діагностики ДМН за НПДР на тлі ЦД 2-го типу з розширеним і скринінг варіантами. Алгоритм діагностики ДМН за НПДР охоплює: оцінку клінічних особливостей (крок 1), що передбачає оцінювання факторів ризику; огляд офтальмолога; клінічні обстеження: візіометрію, периметрію, оптичну когерентну томографію, біомікроскопію, офтальмоскопію з розширенням зіниці, флюорисцентну ангіографію судин сітківки, ультразвукову діагностику, гоніоскопію. Нейро-офтальмологічне оцінювання (крок 2) передбачає оцінювання біоелектричної активності головного мозку. Оцінювання ЯЖ (крок 3) полягає у визначенні ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям, психологічних особливостей (крок 4) – рис характеру та внутрішньої картини хвороби. Оцінювання біохімічних та імунологічних особливостей (крок 5) доцільно проводити з урахуванням визначення глікемії, ліпідемії, перексидного окислення ліпідів, імунної відповіді та процесу ангіогенезу.

*Матеріали цього розділу дослідження відображені в таких публікаціях у фахових вітчизняних виданнях:*

1. Дроздов ВО, Сакович ВМ, Сакович ЕФ, Фокіна СМ. Traits peculiarities of diabetic retinopathy individuals. Збірник наукових статей «Психологічні науки проблеми і здобутки». [Інтернет]. 2019;1-2(13-14):156-173. Доступно на: [https://kymu.edu.ua/upload/pdf\\_files/zbirdsnyk\\_zmist\\_7.pdf](https://kymu.edu.ua/upload/pdf_files/zbirdsnyk_zmist_7.pdf) DOI: 10.33120/PSIA.Issue-13-14.2019.vdvsissf.7

2. Дроздов ВО. Інтелектуальні, емоційно-вольові та комунікативні особливості пацієнтів із діабетичною ретинопатією. Медична психологія. 2019;14(4) (56):75-79.

3. Сакович ВМ, Дроздов ВО. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями. Вісник проблем біології і медицини. 2021;4(162):184-188. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-184-188.

4. Дроздов ВО. Діабетичний макулярний набряк: зорові викликані потенціали в оцінці активності підкоркових структур і первинних зорових зон

пацієнтів. Міжнародний медичний журнал. 2022;28(1):65-70. DOI: 10/37436/2308-5274-2022-1-14.

5. Дроздов ВА, Сакович ВН. Биохимические маркеры в крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа при непролиферативной диабетической ретинопатии, сопровождающейся диабетическим макулярным отёком. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Рефракційний пленер 20»: 2019 жовтень 15-17 Київ; Київ; 2020: 33-35.

## РОЗДІЛ 4

### ОЦІНЮВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ АФЛІБЕРСЕПТОМ ТА АФЛІБЕРСЕПТОМ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРБАРИЧНОЮ ОКСИГЕНАЦІЄЮ У ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНИМ МАКУЛЯРНИМ НАБРЯКОМ

Використання інтравітреальної анти-VEGF як стандарту лікування привело до зменшення майже в половину кількості людей, які стали сліпими та 2-річного рівня погіршення зору через ДМН. Проте нині анти-VEGF терапія досягла межі ефективності і гострота зору при ДМН не поліпшується при збільшенні активності та/або дозування анти-VEGF препаратів. Пошук шляхів підвищення ефективності лікування хворих з ДМН зараз став актуальним. Однією з можливостей є комбінація анти-VEGF терапії з ГБО, що сприяє дифузії кисню в тканини; зменшує набряк тканин і запалення.

#### **4.1. Порівняльне оцінювання впливу лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією на клініко-функціональні показники хворих з діабетичним макулярним набряком**

Використання гіпербаричної оксигенації при лікуванні ДР нині обмежується її несприятливим реваскуляризаційним ефектом і збільшенням споживання кисню сітківкою, що може призвести до погіршення перебігу ДМН [388, 389]. Проте в низці досліджень указано на позитивний [390] або нейтральний ефекти [391, 392] при лікуванні НПДР, що свідчить про необхідність проведення порівняльного оцінювання ефективності лікування афліберсептом і комбінованої терапії афліберсептом у поєднанні з ГБО у хворих з ДМН.

Ми розробили патент «Спосіб лікування діабетичного макулярного набряку» [393], у якому технічний результат досягається тим, що при використанні поетапного інтравітреального введення афліберсепту як інгібітора

VEGF, по 2 мг щораз, додатково між ін'єкціями проводять два курси ГБО №10, де останні сеанси кожного з курсів ГБО надають за 2–4 години до початку введення афліберсепту.

Як описувалося у розділі 2, усіх хворих з ДМН розподілили на дві групи: пацієнти контрольної групи отримували один раз на місяць афліберсепт (Eylea фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж п'яти місяців (5 ін'єкцій). Хворим основної групи призначали тричі афліберсепт (Eylea фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж п'яти місяців (три ін'єкції). Між ін'єкціями пацієнти двічі (перед першою та третьою ін'єкціями) проходили десять сеансів ГБО в одномісній барокамері БЛКС 301 М з експозицією 45 хв, атмосферним тиском 1,5 ата, газовою сумішшю з 95% медичного кисню.

В осіб контрольної групи після лікування афліберсептом через три місяці збільшилася гострота зору від  $0,19 \pm 0,02$  до  $0,59 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ) і зростала до  $0,7 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ) через 6 місяців спостереження, тоді як у пацієнтів основної групи при застосуванні афліберсепту та гіпербаричної оксигенації – від  $0,20 \pm 0,03$  до  $0,76 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ) та утримувалася на рівні  $0,75 \pm 0,01$  через 6 місяців спостереження ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.1). Гострота зору була вище 0,2 до 0,3 – по 28,9%, вище 0,3 до 0,5 – у не було і в 15,6%, вище 0,5 до 0,7 – у 28,9 і 26,6%, вище 0,7 до 1,0 – у 42,20 і 28,9% у пацієнтів контрольної групи, а в основній групі вище 0,3 до 0,5 – у 26,1 і 34,7%, вище 0,5 до 0,7 – у 17,4 і 26,1%, вище 0,7 до 1,0 – у 56,5 і 39,2% обстежених.

Світлочутливість сітківки (рис. 4.2) у осіб контрольної групи після лікування афліберсептом через три місяці збільшилася від  $-12,60 \pm 0,15$  Дб до  $-5,66 \pm 0,33$  Дб ( $p < 0,001$ ) і залишалася  $-4,6 \pm 0,39$  Дб ( $p < 0,05$ ) через 6 місяців спостереження, тоді як у пацієнтів основної групи при застосуванні афліберсепту та гіпербаричної оксигенації від  $12,25 \pm 0,12$  Дб до  $-4,50 \pm 0,27$  Дб ( $p < 0,001$ ) та утримувалася на рівні  $-3,70 \pm 0,2$  Дб через 6 місяців спостереження ( $p < 0,05$ ). В обох групах світлочутливість сітківки суттєво вирізнялася за критерієм Wilcoxon через 3 і 6 місяців після лікування (по  $p < 0,05$ ).

Дані офтальмоскопії в обстежених хворих з ДМН контрольної та основної груп через три і шість місяців після лікування представлені в табл. 4.1.

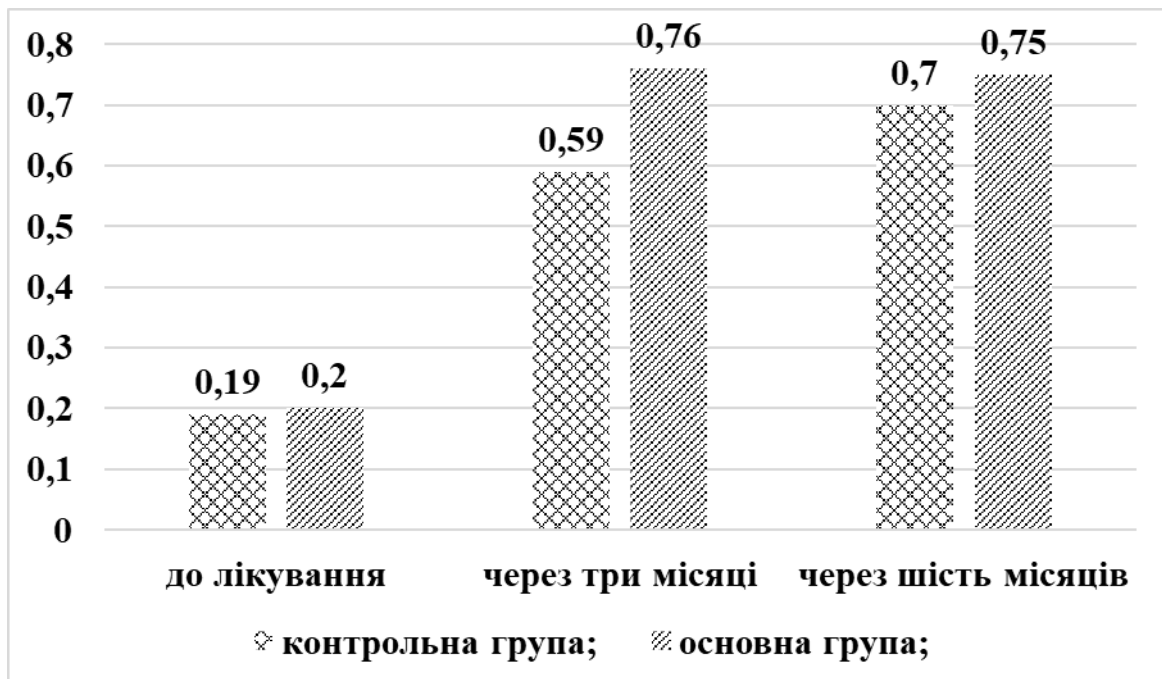


Рис. 4.1. Порівняння гостроти зору при комбінованому лікуванні ДМН з використанням афліберсепту та ГБО до, через три і шість місяців

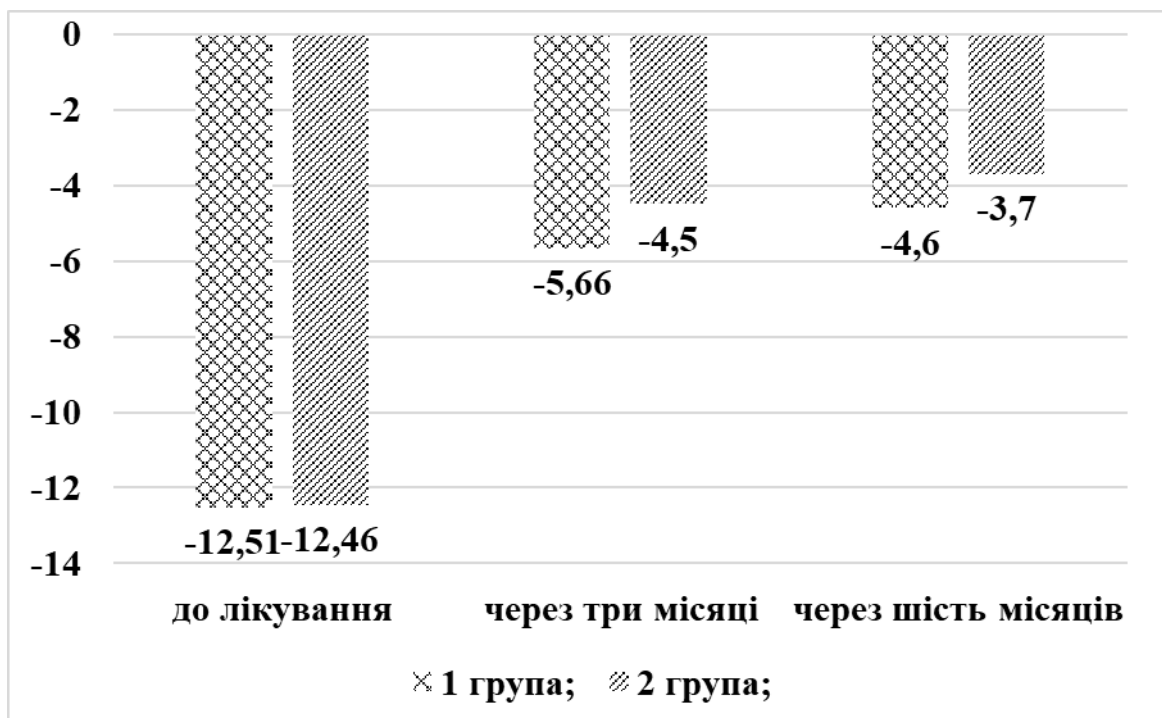


Рис. 4.2. Оцінювання світлочутливості сітківки (Дб) при комбінованому лікуванні ДМН з використанням афліберсепту та ГБО до, через три і шість місяців

Серед обстежених контрольної групи через три місяці після лікування афліберсептом суттєво зменшилась поширеність осіб з ДМН на 57,82% ( $p < 0,05$ ), з наявністю 3–5 геморагій – на 69,1% ( $p < 0,001$ ), з наявністю 2–7 твердих чи м'яких ексудатів – на 71,9% ( $p < 0,001$ ). Через 6 місяців статистично значуще зменшилась поширеність осіб з ДМН на 58,27% ( $p < 0,05$ ), з наявністю 3–5 геморагій – на 65,6% ( $p < 0,001$ ), з наявністю 2–7 твердих чи м'яких ексудатів – на 71,9% ( $p < 0,001$ ).

ДМН у хворих контрольної групи через 3 і 6 місяців спостерігалась у 42,18 і 17,6% випадків (по  $p < 0,001$ ), кількість мікроаневризм не змінювалась, мікрогеморагії (у 53,4 і 46,7% хворих – 1–2 в полях зору, у 22,2 і 24,4% – 3–5 в полях зору, у 24,4 і 28,9% – їх вже не було), тверді чи м'які ексудати (у 44,4 і 37,8% обстежених – 1 в полі зору, по 20,0% – 2–7 в полі зору, у 35,6 і 42,2% – їх не було).

У пацієнтів основної групи через три місяці після лікування афліберсептом і ГБО, суттєво зменшилась поширеність осіб з діабетичною макулопатією на 93,49% ( $p < 0,001$ ), з наявністю 3–5 геморагій – на 68,8% ( $p < 0,001$ ), з наявністю 2–7 твердих чи м'яких ексудатів – на 68,8% ( $p < 0,001$ ). Через 6 місяців збільшилась поширеність осіб з ДМН на 33,2%, з наявністю 2–7 твердих чи м'яких ексудатів – на 59,3% ( $p < 0,001$ ), не змінилася з наявністю геморагій у 3–5 полях.

У пацієнтів основної групи ДМН через 3 і 6 місяців спостерігались у 6,51 і 8,68% випадків (по  $p < 0,001$ ), мікроаневризми (у 24,4 і 30,4% осіб – 1–2 в полях зору і по 69,6% – 3–5 в полях зору), мікрогеморагії (у 60,9 і 50,0% хворих – 1–2 в полях зору, у 21,7 і 28,3% – 3–5 в полях зору, у 17,4 і 21,7% – їх вже не було), тверді чи м'які ексудати (у 50,0 і 41,3% обстежених – 1 в полі зору, у 21,7 і 28,3% – 2–7 у полі зору, у 28,3 і 30,4% – їх не було).

Зміни показників товщини та об'єму центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки у хворих з ДМН контрольної та основної груп надані в таблицях 4.2. і 4.3.

Таблиця 4.1

**Особливості стану очного дна у хворих з ДМН до, через три і шість місяців після лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією**

Стан очного дна		Хворі на ЦД з ДМН					
		контрольна група (n = 45)			основна група (n = 46)		
		до лікування	через 3 міс. лікування	через 6 міс. лікування	до лікування	через 3 міс. лікування	через 6 міс. лікування
Мікро-аневризми	Відсутність (%)	-	-	-	-	-	-
	Наявність 1–2 у полях (%)	28,9	28,9	28,9	30,4	30,4	30,4
	Наявність 3–5 у полях (%)	71,1	71,1	71,1	69,6	69,6	69,6
Мікро-геморагі	Відсутність	-	24,4***	28,9^^	-	17,4**	21,7^^
	Наявність 1–2 у полях (%)	28,9	53,4***	46,7	30,4	60,9**	50,0#
	Наявність 3–5 у полях (%)	71,1	22,2***	24,4^^	69,6	21,7	28,3
Тверді чи м'які ексудати	Відсутність	4,4	35,6***	42,2^^	6,5	28,3***	30,4^^
	Наявність 1 в полі (%)	24,4	44,4	37,8	23,9	50,0*	41,3#
	Наявність 2–7 у полях (%)	71,1	20,0***	20,0***	69,6	21,7***	28,3^^
ДМН	Відсутність (%)	-	57,82***	82,4^^	-	93,49***	91,32^^###
	Наявність (%)	100,0	42,18***	17,6^^	100,0	6,51***	8,68^^###

Примітка: 1–2 дослідження \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; 1–3 дослідження ^ –  $p < 0,05$ ; ^^ –  $p < 0,01$ ; ^^ –  $p < 0,001$ ; 2–3 дослідження # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$ .

Тобто, серед обстежених контрольної групи через три місяці після лікування афліберсетпом найістотніші зміни спостерігались у товщинах центральної на 34,3% ( $p < 0,001$ ) і парафовеальної на 19,5% ( $p < 0,001$ ) зон сітківки, парафовеальних зон нижньої – на 19,2% ( $p < 0,001$ ) гемісфери, носової – на 19,8% ( $p < 0,001$ ), нижньої – на 20,2% ( $p < 0,001$ ) частин, об'ємів центральної зони сітківки – на 35,5% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони – на 19,6% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони верхньої – на 18,9% ( $p < 0,001$ ) і нижньої гемісфер – на 20,2% ( $p < 0,001$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  – на 35,5% ( $p < 0,001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  – на 21,6% ( $p < 0,001$ ).

Через шість місяців після лікування найсуттєвіші зміни зберігались у товщинах центральної на 48,7% ( $p < 0,001$ ) і парафовеальної – на 39,96% ( $p < 0,001$ ) зон сітківки, парафовеальних зон нижньої – на 40,75% ( $p < 0,001$ ) гемісфери, височної – на 40,4% ( $p < 0,001$ ), нижньої – на 42,22% ( $p < 0,001$ ) частин, об'ємів центральної зони сітківки – на 31,1% (по  $p < 0,001$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  – на 31,1% ( $p < 0,001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  – на 20,5% ( $p < 0,001$ ).

У пацієнтів контрольної групи через три і шість місяців після лікування зменшувалися товщини центральної на 34,3 і 48,7% (по  $p < 0,001$ ) і парафовеальної на 19,5 і 39,96% (по  $p < 0,001$ ) зон сітківки, парафовеальних зон верхньої – на 18,87 і 38,44% (по  $p < 0,001$ ) і нижньої – на 19,2 і 40,75% (по  $p < 0,001$ ) гемісфер, височної – на 19,4 і 40,4% (по  $p < 0,001$ ), верхньої – на 18,6 і 37,74% (по  $p < 0,001$ ), носової – на 19,8 і 39,53% (по  $p < 0,001$ ), нижньої – на 20,2 і 42,22% (по  $p < 0,001$ ) частин, перифовеальних зон сітківки – на 12,9 і 34,92% (по  $p < 0,001$ ), верхньої – на 11,7 і 35,85% (по  $p < 0,001$ ) і нижньої – на 15,6 і 38,86% (по  $p < 0,001$ ) гемісфер, височної – на 11,6 і 34,42% (по  $p < 0,001$ ), верхньої – на 11,4 і 33,44% (по  $p < 0,001$ ), носової – на 12,3 і 34,47% (по  $p < 0,001$ ), нижньої – на 16,4 і 37,45% (по  $p < 0,001$ ) частин, об'єму центральної зони сітківки – на 35,5 і 31,1% (по  $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони – на 19,6 і 18,9% (по  $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони верхньої – на 18,9 і 18,3% (по  $p < 0,001$ ) і нижньої гемісфер – на 20,2 і 19,5% (по  $p < 0,001$ ), носової – на 12,2 і 9,0% (по  $p < 0,001$ ) і нижньої



Таблиця 4.2

**Особливості оптичної когерентної томографії у хворих з ДМН до, через три і шість місяців після лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією**

Показники товщини центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки	Хворі з ДМН					
	контрольна група (n = 45)			основна група (n = 46)		
	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування
Центральна зона сітківки (мкм)	568,27±3,76	372,87±10,99***	291,49±13,88 <sup>^^^###</sup>	560,02±3,48	236,61±10,95***	255,72±12,64 <sup>^^^##</sup> #
Парафовеальна зона сітківки (мкм)	478,64±7,88	384,98±9,67***	287,36±8,94 <sup>^^#</sup>	463,26±7,50	258,74±7,81***	266,85±7,07 <sup>^^###</sup>
Парафовеальна зона верхньої гемісф. (мкм)	485,78±8,51	394,09±10,42***	299,04±10,05 <sup>^^#</sup>	461,70±8,03	263,91±9,13***	277,07±8,55 <sup>^^###</sup>
Парафовеальна зона нижньої гемісф. (мкм)	466,53±9,28	376,73±9,40***	276,44±8,69 <sup>^^#</sup>	457,46±8,42	251,37±9,08***	261,65±7,39 <sup>^^</sup>
Парафовеальна зона височної частини (мкм)	493,22±10,15	397,44±13,14***	293,96±6,40 <sup>^^#</sup>	464,09±7,67	263,63±9,82***	269,52±8,39 <sup>^^</sup>
Парафовеальна зона верхньої частини (мкм)	483,56±9,73	393,18±6,47***	301,07±10,37 <sup>^^#</sup>	456,65±9,21	264,02±9,69***	278,41±5,26 <sup>^^###</sup>
Парафовеальна зона носової частини (мкм)	476,27±8,61	381,69±8,78***	288,00±8,92 <sup>^^#</sup>	472,17±9,72	259,20±7,02***	268,52±6,94 <sup>^^###</sup>
Парафовеальна зона нижньої частини (мкм)	460,80±11,57	367,69±10,02***	266,24±6,02 <sup>^^#</sup>	459,59±11,43	248,11±7,99***	251,26±4,19 <sup>^^</sup>
Перифовеальна зона сітківки (мкм)	387,82±10,05	337,51±8,61***	252,38±2,5 <sup>^^###</sup>	374,11±8,91	232,57±7,32***	244,37±3,1 <sup>^^###</sup>

Примітка: 1–2 дослідження \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001; 1–3 дослідження ^ – p < 0,05; ^^ – p < 0,01; ^^ – p < 0,001; 2–3 дослідження # – p < 0,05; ## – p < 0,01; ### – p < 0,001.

**Особливості оптичної когерентної томографії у хворих з ДМН до, через три і шість місяців після лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією**

Показники товщини центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки	Хворі з ДМН					
	контрольна група (n = 45)			основна група (n = 46)		
	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування
Перифовеальна зона верхньої гемісф. (мкм)	388,58±10,29	342,91±9,14***	249,27±8,99^^#	457,46±8,42	217,17±8,56***	230,63±8,70^^###
Перифовеальна зона нижньої гемісф. (мкм)	387,16±10,69	326,44±7,91***	236,71±8,12^^###	464,09±7,67	208,02±7,01***	216,76±7,47^^###
Перифовеальна зона височної част. (мкм)	394,04±12,73	348,20±11,34***	259,11±12,38^^#	456,65±9,21	213,43±9,68***	225,37±10,73^^
Перифовеальна зона верхньої частини (мкм)	387,27±12,37	343,04±9,74***	257,76±9,84^^###	472,17±9,72	218,83±10,77***	231,24±8,77^^
Перифовеальна зона Носової частини (мкм)	387,27±9,32	339,53±7,91***	253,96±8,47^^###	459,59±11,43	236,17±7,25***	233,20±6,81^^
Перифовеальна зона нижньої частини (мкм)	382,22±12,53	319,40±7,64***	239,07±8,18^^###	374,11±8,91	208,35±8,64***	216,50±7,57^^

Примітка: 1–2 дослідження \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001; 1–3 дослідження ^ – p < 0,05; ^^ – p < 0,01; ^^ – p < 0,001; 2–3 дослідження # – p < 0,05; ## – p < 0,01; ### – p < 0,001.

Таблиця 4.3

**Особливості оптичної когерентної томографії у хворих з ДМН до, через три і шість місяців після лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією**

Показники об'єму центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки	Хворі з ДМН					
	контрольна група (n = 45)			основна група (n = 46)		
	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування
Центральна зона сітківки (мм <sup>3</sup> )	0,45±0,001	0,29±0,01***	0,31±0,01 <sup>^^</sup> ###	0,44±0,05	0,26±0,01***	0,28±0,01 <sup>^^</sup> ###
Парафовеальна зона сітківки (мм <sup>3</sup> )	3,01±0,05	2,42±0,06***	2,44±0,06 <sup>^^</sup>	2,91±0,05	2,25±0,05***	2,31±0,04 <sup>^^</sup> ###
Парафовеальна зона верхньої гемісф. (мм <sup>3</sup> )	1,53±0,03	1,24±0,03***	1,25±0,03 <sup>^^</sup>	1,45±0,03	1,14±0,03***	1,18±0,03 <sup>^^</sup> ###
Парафовеальна зона нижньої гемісф. (мм <sup>3</sup> )	1,48±0,03	1,18±0,03***	1,19±0,03 <sup>^^</sup>	1,46±0,03	1,10±0,03***	1,14±0,02 <sup>^^</sup>
Парафовеальна зона височної частини (мм <sup>3</sup> )	0,78±0,02	0,62±0,02***	0,62±0,02 <sup>^^</sup>	0,82±8,43	0,57±0,02***	0,58±0,01 <sup>^^</sup>
Парафовеальна зона верхньої частини (мм <sup>3</sup> )	0,82±0,12	0,62±0,02***	0,63±0,02 <sup>^^</sup>	0,67±0,11	0,57±0,02***	0,59±0,01 <sup>^^</sup> ###
Парафовеальна зона носової частини (мм <sup>3</sup> )	0,45±0,001	0,60±0,01***	0,61±0,01 <sup>^^</sup>	0,44±0,001	0,56±0,01***	0,58±0,01 <sup>^^</sup> ###
Парафовеальна зона нижньої частини (мм <sup>3</sup> )	0,65±0,05	0,58±0,02***	0,58±0,01 <sup>^^</sup>	0,64±0,05	0,55±0,01***	0,55±0,01 <sup>^^</sup>
Перифовеальна зона сітківки (мм <sup>3</sup> )	4,53±0,03	4,23±0,11***	4,35±0,12 <sup>^^</sup> ###	4,45±0,03	4,01±0,10***	4,10±0,10 <sup>^^</sup> ###

Примітка: 1–2 дослідження \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001; 1–3 дослідження ^ – p < 0,05; ^^ – p < 0,01; ^^ – p < 0,001; 2–3 дослідження # – p < 0,05; ## – p < 0,01; ### – p < 0,001.

Продовження таблиці 4.3.

**Особливості оптичної когерентної томографії у хворих з ДМН до, через три і шість місяців після лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією**

Показники об'єму центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки	Хворі з ДМН					
	контрольна група (n = 45)			основна група (n = 46)		
	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування
Перифовеальна зона верхньої гемісф. (мм <sup>3</sup> )	2,48±0,03	2,16±0,06***	2,20±0,06^^^###	1,46±0,03	1,99±0,05***	2,08±0,05^^^###
Перифовеальна зона нижньої гемісф. (мм <sup>3</sup> )	1,78±0,02	2,05±0,05***	2,11±0,05^^^###	2,73±0,01	1,93±0,04***	1,99±0,05^^^###
Перифовеальна зона височної частини (мм <sup>3</sup> )	0,76±0,02	1,09±0,04***	1,11±0,04^^^	0,72±0,01	0,98±0,03***	1,02±0,03^^^###
Перифовеальна зона верхньої частини (мм <sup>3</sup> )	0,75±0,01	1,07±0,03***	1,11±0,04^^^###	0,74±0,02	1,00±0,03***	1,04±0,03^^^
Перифовеальна зона носової частини (мм <sup>3</sup> )	1,22±0,03	1,07±0,02***	1,11±0,03^^^###	1,20±0,03	1,06±0,02***	1,05±0,02^^^
Перифовеальна зона нижньої частини (мм <sup>3</sup> )	1,20±0,04	1,00±0,02***	1,06±0,03^^^###	1,15±0,03	0,97±0,03***	0,99±0,01^^^
Об'єм макулярної зони d = 1 мм <sup>3</sup> (мм <sup>3</sup> )	0,45±0,00	0,29±0,01***	0,31±0,01^^^###	0,44±0,00	0,26±0,01***	0,28±0,01^^^###
Об'єм макулярної зони d = 3 мм <sup>3</sup> (мм <sup>3</sup> )	3,46±0,05	2,71±0,07***	2,75±0,07^^^###	3,35±0,05	2,52±0,06***	2,59±0,05^^^###
Об'єм макулярної зони d = 6 мм <sup>3</sup> (мм <sup>3</sup> )	8,50±0,18	6,94±0,18***	7,10±0,18^^^###	8,05±0,16	6,52±0,16***	6,69±0,09^^^###

Примітка: 1–2 дослідження \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001; 1–3 дослідження ^ – p < 0,05; ^^ – p < 0,01; ^^ – p < 0,001; 2–3 дослідження # – p < 0,05; ## – p < 0,01; ### – p < 0,001.

частин – на 16,6 і 11,6% (по  $p < 0,001$ ), об'ємом макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  – на 35,5 і 31,1% (по  $p < 0,001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  – на 21,6 і 20,5% (по  $p < 0,001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  – на 18,3 і 16,4% (по  $p < 0,001$ ).

Отже, серед обстежених основної групи через три місяці після лікування афліберсетпом найбільші зміни відбулись у товщинах центральної на 57,75% ( $p < 0,001$ ) і парафовеальної на 44,15% ( $p < 0,001$ ) зон сітківки, парафовеальних зон нижньої – на 45,05% ( $p < 0,001$ ) гемісфери, носової – на 45,0% ( $p < 0,001$ ), нижньої – на 46,01% (по  $p < 0,001$ ) частин, перифовеальних зон верхньої – на 52,53% ( $p < 0,001$ ) і нижньої – на 55,18% ( $p < 0,001$ ) гемісфер, височної – на 53,26% ( $p < 0,001$ ), верхньої – на 53,65% ( $p < 0,001$ ), носової – на 48,61% ( $p < 0,001$ ), об'ємів центральної зони сітківки – на 40,9% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони – на 22,6% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони нижньої гемісфери – на 24,6% ( $p < 0,001$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  – на 40,9% ( $p < 0,001$ ) та  $d = 3 \text{ мм}^3$  – на 24,7% ( $p < 0,001$ ).

У хворих основної групи через три і шість місяців після лікування спостерігалися зіставні результати: зменшувалися товщини центральної – на 57,75 і 54,34% (по  $p < 0,001$ ) і парафовеальної – на 44,15 і 42,4% (по  $p < 0,001$ ) зон сітківки, парафовеальних зон верхньої – на 42,84 і 39,99% (по  $p < 0,001$ ) і нижньої – на 45,05 і 42,8% (по  $p < 0,001$ ) гемісфер, височної – на 43,26 і 42,0% (по  $p < 0,001$ ), верхньої – на 42,18 і 39,03% (по  $p < 0,001$ ), носової – на 45,0 і 43,13% (по  $p < 0,001$ ), нижньої – на 46,01 і 45,33% (по  $p < 0,001$ ) частин, перифовеальних зон сітківки – на 37,83 і 34,68% (по  $p < 0,001$ ), верхньої – на 52,53 і 49,58% (по  $p < 0,001$ ) і нижньої – на 55,18 і 53,29% (по  $p < 0,001$ ) гемісфер, височної – на 53,26 і 50,65% (по  $p < 0,001$ ), верхньої – на 53,65 і 51,03% (по  $p < 0,001$ ), носової – на 48,61 і 49,26% (по  $p < 0,001$ ), нижньої – на 44,31 і 42,13% (по  $p < 0,001$ ) частин, об'ємів центральної зони сітківки – на 40,9 і 36,3% (по  $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони – на 22,6 і 20,6% (по  $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони верхньої – на 21,3 і 18,6% (по  $p < 0,001$ ) і нижньої гемісфер – на 24,6 і 21,9% (по  $p < 0,001$ ), носової – на 11,6 і 12,5% (по  $p < 0,001$ ) і нижньої частин 15,6 і 13,9% (по

$p < 0,001$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  – на 40,9 і 36,3% (по  $p < 0,001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  – на 24,7 і 22,6% (по  $p < 0,001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  – на 19,0 і 16,8% (по  $p < 0,001$ ).

Якщо порівняти обидва види лікування, то через три місяці найбільші відмінності за критерієм Wilcoxon у групах з афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією спостерігалися за: товщинами центральної зони сітківки ( $p < 0,05$ ), парафовеальних зон верхньої ( $p < 0,05$ ) і нижньої гемісфер ( $p < 0,05$ ), верхньої ( $p < 0,05$ ) й назальної ( $p < 0,05$ ) частин, перифовеальних зон верхньої ( $p < 0,05$ ) і нижньої ( $p < 0,05$ ) гемісфер, височної ( $p < 0,05$ ) й верхньої ( $p < 0,05$ ) частин; об'ємами центральної зони сітківки ( $p < 0,05$ ), парафовеальної ( $p < 0,05$ ) і перифовеальної ( $p < 0,05$ ) зон, макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ).

Через 6 місяців відмінності за критерієм Wilcoxon у групах з лікуванням афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією дещо зменшилися, але продовжували спостерігатися за: за товщинами парафовеальних зон верхньої ( $p < 0,05$ ), височної ( $p < 0,05$ ) й нижньої ( $p < 0,05$ ) частин, перифовеальних зон ( $p < 0,05$ ), верхньої ( $p < 0,05$ ) і нижньої ( $p < 0,05$ ) частини, об'ємами центральної зони сітківки ( $p < 0,05$ ), парафовеальних зон назальної ( $p < 0,05$ ), височної ( $p < 0,05$ ), носової ( $p < 0,05$ ) частин, перифовеальних зон верхньої частини ( $p < 0,05$ ), нижньої ( $p = 0,022$ ) частини, макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ).

Зміни показників амплітуди та латентності ЗВП у хворих з ДМН контрольної та основної груп наведено в таблиці 4.4.

Тобто, серед обстежених контрольної групи через три місяці після лікування афліберсептом найбільші зміни відбулися у амплітудах зорово-викликаних потенціалів  $P_1-N_1$  – на 53,1% ( $p < 0,001$ ),  $N_1-P_2$  – на 120,5% ( $p < 0,001$ ),  $P_2-N_2$  – на 94,5% ( $p < 0,001$ ),  $N_2-P_3$  – на 69,6% ( $p < 0,001$ ),  $P_3-N_3$  – на 59,1% (по  $p < 0,001$ ). Через 6 місяців після лікування найбільші зміни зберігалися у латентностях  $P_1-N_1$  – на 42,1%,  $N_1-P_2$  – на 105,4%,  $P_2-N_2$  – на 80,9%,  $N_2-P_3$  – на 57,8%,  $P_3-N_3$  – на 47,9% (по  $p < 0,001$ ).

Таблиця 4.4

**Показники амплітуди та латентності зорово-викликаних потенціалів у хворих з ДМН до, через 3 і 6 місяців після лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією**

Показники амплітуди та латентностей зорових викликаних потенціалів	Хворі з ДМН					
	контрольна група (n = 45)			основна група (n = 46)		
	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування
P <sub>0</sub> -N <sub>0</sub> (мкВ)	1,68±0,09	2,06±0,05***	1,92±0,05^^###	2,18±0,76	2,57±0,07***	2,39±0,06^^###
P <sub>1</sub> -N <sub>1</sub> (мкВ)	1,28±0,13	1,96±0,11***	1,82±0,10^^###	2,31±0,89	2,95±0,07***	2,75±0,06^^###
N <sub>1</sub> -P <sub>2</sub> (мкВ)	1,46±0,14	3,22±0,11***	3,00±0,10^^###	2,61±0,99	4,25±0,11***	3,95±0,10^^###
P <sub>2</sub> -N <sub>2</sub> (мкВ)	3,46±0,13	6,73±0,16***	6,26±0,15^^###	4,28±1,07	8,36±0,14***	7,77±0,13^^###
N <sub>2</sub> -P <sub>3</sub> (мкВ)	8,01±0,45	13,59±0,15***	12,64±0,14^^###	10,58±2,33	14,84±0,21***	13,80±0,19^^###
P <sub>3</sub> -N <sub>3</sub> (мкВ)	9,13±0,13	14,53±0,16***	13,51±0,15^^###	10,04±1,07	15,28±0,19***	14,21±0,18^^###
P <sub>0</sub> (мс)	28,32±0,14	19,77±0,27***	18,39±0,25^^###	27,29±2,09	18,72±0,30***	17,41±0,28^^###
P <sub>1</sub> (мс)	41,30±0,27	33,38±0,48***	39,24±0,26^^###	39,96±3,15	31,53±0,52***	37,57±0,14^^###
N <sub>1</sub> (мс)	101,09±6,7	88,74±1,31***	96,04±1,45^^###	86,57±4,75	75,57±0,88***	81,37±0,70^^###
P <sub>2</sub> (мс)	144,70±0,86	124,78±0,70***	137,46±0,82^^###	138,23±5,54	118,47±0,68***	129,94±0,51^^###
N <sub>2</sub> (мс)	212,16±1,15	175,04±1,47***	201,56±1,09^^###	206,24±6,41	168,14±1,62***	193,87±0,39^^###
P <sub>3</sub> (мс)	277,59±1,11	230,11±1,60***	263,71±1,06^^###	267,40±8,60	219,82±1,76***	251,36±0,56^^###
N <sub>3</sub> (мс)	342,69±1,11	302,53±3,51***	332,41±1,08^^###	336,61±10,60	292,14±3,68***	326,51±0,58^^###

Примітка: 1–2 дослідження \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001; 1–3 дослідження ^ – p < 0,05; ^^ – p < 0,01; ^^ – p < 0,001; 2–3 дослідження # – p < 0,05; ## – p < 0,01; ### – p < 0,001.

У пацієнтів контрольної групи через три і шість місяців після лікування збільшувалися латентності  $P_0-N_0$  на 22,6 і 14,2% (по  $p < 0,001$ ),  $P_1-N_1$  – на 53,1 і 42,1% (по  $p < 0,001$ ),  $N_1-P_2$  – на 120,5 і 105,4% (по  $p < 0,001$ ),  $P_2-N_2$  – на 94,5 і 80,9% (по  $p < 0,001$ ),  $N_2-P_3$  – на 69,6 і 57,8% (по  $p < 0,001$ ),  $P_3-N_3$  – на 59,1 і 47,9% (по  $p < 0,001$ ) і зменшувались амплітуди  $P_0$  – на 30,1 і 35,0% (по  $p < 0,001$ ),  $P_1$  – на 19,1 і 4,9% (по  $p < 0,001$ ),  $N_1$  – на 12,2 і 5,0% (по  $p < 0,001$ ),  $P_2$  – на 13,7 і 5,0% (по  $p < 0,001$ ),  $N_2$  – на 17,4 і 4,9% ( $p < 0,001$ ),  $P_3$  – на 17,1 і 5,0% (по  $p < 0,001$ ),  $N_3$  – на 11,7 і 2,9% (по  $p < 0,001$ ).

Тобто, серед обстежених основної групи через три місяці після лікування афліберсептом з ГБО найбільші зміни були в латентності зорових викликаних потенціалів  $N_1-P_2$  – на 62,8% ( $p < 0,001$ ),  $P_2-N_2$  – на 95,33% ( $p < 0,001$ ),  $N_2-P_3$  – на 40,2% ( $p < 0,001$ ),  $P_3-N_3$  – на 52,1% (по  $p < 0,001$ ). Через шість місяців після лікування (найбільші зміни зберігались у латентностях  $N_1-P_2$  – на 51,3% ( $p < 0,001$ ),  $N_2-P_3$  – на 57,8% ( $p < 0,001$ ),  $P_3-N_3$  – на 41,5% ( $p < 0,001$ ).

У хворих основної групи через три і шість місяців після лікування спостерігалися зіставні результати: збільшувалася латентність  $P_0-N_0$  на 17,8 і 9,6% (по  $p < 0,001$ ),  $P_1-N_1$  – на 27,7 і 19,0% (по  $p < 0,001$ ),  $N_1-P_2$  – на 62,8 і 51,3% (по  $p < 0,001$ ),  $P_2-N_2$  – на 95,3 і 79,9% (по  $p < 0,001$ ),  $N_2-P_3$  – на 40,2 і 30,4% (по  $p < 0,001$ ),  $P_3-N_3$  – на 52,1 і 41,5% (по  $p < 0,001$ ) та зменшувались амплітуди  $P_0$  – на 31,4 і 36,2% (по  $p < 0,001$ ),  $P_1$  – на 21,0 і 5,9% (по  $p < 0,001$ ),  $N_1$  – на 12,7 і 6,0% (по  $p < 0,001$ ),  $P_2$  – на 14,3 і 6,0% (по  $p < 0,001$ ),  $N_2$  – на 18,4 і 5,9% ( $p < 0,001$ ),  $P_3$  – на 17,7 і 6,0% (по  $p < 0,001$ ),  $N_3$  – на 13,2 і 3,0% (по  $p < 0,001$ ).

Якщо порівняти обидва види лікування, то через три і шість місяців вірогідні відмінності за критерієм Wilcoxon у групах з афліберсептом та афліберсептом з ГБО спостерігалися за показниками латентностей  $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $P_2-N_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$  та амплітуд  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$  (по  $p < 0,001$ ).

Оцінюючи трьох місячну ефективність лікування афліберсептом хворих з ДМН, можна відмітити, що в них збільшилася гострота зору від  $0,19 \pm 0,001$  до  $0,59 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ), суттєво зріс відсоток осіб з гостротою зору вище 0,5 до 0,7 (28,9%) та вище 0,7 до 1,0 (42,20%), збільшилася світлочутливість сітківки від -



12,60±0,15 до -5,66±0,33 ( $p < 0,001$ ). Серед цих пацієнтів суттєво зменшився відсоток осіб з ДМН на 57,82% ( $p < 0,001$ ), з наявністю 3–5 геморагій – на 69,1% ( $p < 0,001$ ), з наявністю 2–7 твердих чи м'яких ексудатів – на 71,9% ( $p < 0,001$ ). Найзначніші зміни спостерігались у товщинах центральної на 34,3 % ( $p < 0,001$ ) і парафовеальної на 19,5% ( $p < 0,001$ ) зон сітківки, парафовеальних зон нижньої гемісфери – на 19,2 % ( $p < 0,001$ ), носової – на 19,8 % ( $p < 0,001$ ), нижньої – на 20,2% ( $p < 0,001$ ) частин, в об'ємах центральної зони сітківки – на 35,5% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони – на 19,6% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони верхньої – на 18,9% ( $p < 0,001$ ) і нижньої гемісфер – на 20,2% ( $p < 0,001$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  – на 35,5% ( $p < 0,001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  – на 21,6% ( $p < 0,001$ ). Суттєвими були зміни латентностей зорових викликаних потенціалів  $P_1-N_1$  на 53,1% ( $p < 0,001$ ),  $N_1-P_2$  – на 120,5% ( $p < 0,001$ ),  $P_2-N_2$  – на 94,5% ( $p < 0,001$ ),  $N_2-P_3$  – на 69,6% ( $p < 0,001$ ),  $P_3-N_3$  – на 59,1% (по  $p < 0,001$ ).

Оцінювання шести місячної ефективності лікування афліберсептом хворих з ДМН показало, що в них гострота зору залишалася на значно вищому від висхідного рівня  $0,7 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ), світлочутливість сітківки становила  $-4,6 \pm 0,39$  ( $p < 0,001$ ), зберігалось збільшення відсотка осіб з гостротою зору вище 0,3 до 0,5 (15,6%), вище 0,5 до 0,7 (26,6%) та вище 0,7 до 1,0 (28,9%). Серед цих пацієнтів за шість місяців спостереження статистично значимо зменшились поширеність ДМН на 82,4% ( $p < 0,001$ ), наявність 3–5 геморагій – на 65,6% ( $p < 0,001$ ), наявність 2–7 твердих чи м'яких ексудатів – на 71,9% ( $p < 0,001$ ). Продовжували зберігатися зміни в товщинах центральної на 48,7% ( $p < 0,001$ ) і парафовеальної на 39,96% ( $p < 0,001$ ) зон сітківки, парафовеальних зон нижньої гемісфери – на 40,75% ( $p < 0,001$ ), височної – на 40,4% ( $p < 0,001$ ), нижньої – на 42,22% ( $p < 0,001$ ) частин, об'ємів центральної зони сітківки – на 31,1% (по  $p < 0,001$ ), парафовеолярних зон верхньої – на 18,3% ( $p < 0,001$ ) і нижньої гемісфер – на 19,5% ( $p < 0,001$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  – на 31,1% ( $p < 0,001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  – на 20,5% ( $p < 0,001$ ). Через шість місяців після лікування найістотніші зміни зберігались у показниках зорових викликаних потенціалів: латентностях  $N_1-P_2$  – на 51,3% ( $p < 0,001$ ),  $N_2-P_3$  – на 57,8% ( $p < 0,001$ ),  $P_3-N_3$  – на 41,5% ( $p < 0,001$ ).

Оцінюючи трьох місячну ефективність лікування афліберсептом з ГБО у хворих з ДМН, слід зазначити, що в них збільшилася гострота зору від  $0,20 \pm 0,001$  до  $0,76 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ), суттєво зросла поширеність осіб з гостротою зору вище 0,3 до 0,5 (26,1%), вище 0,5 до 0,7 (17,4%), вище 0,7 до 1,0 (56,5%) і зменшилася світлочутливість сітківки – від  $-12,25 \pm 0,12$  до  $-4,50 \pm 0,27$  ( $p < 0,001$ ). Серед них зросла поширеність осіб з відсутністю мікроаневризм на 4,4% ( $p > 0,05$ ), суттєво зменшилась – з ДМН на 93,49% ( $p < 0,001$ ), з наявністю 3–5 геморагій – на 68,8% ( $p < 0,001$ ), 2–7 твердих чи м'яких ексудатів – на 68,8% ( $p < 0,001$ ) і не змінилася поширеність пацієнтів з наявністю венозних петель. Найбільші зміни спостерігались у товщинах центральної на 57,75% ( $p < 0,001$ ) і парафовеальної на 44,15% ( $p < 0,001$ ) зон сітківки, парафовеальних зон нижньої гемісфери – на 45,05% ( $p < 0,001$ ), носової – на 45,0% ( $p < 0,001$ ), нижньої – на 46,01% (по  $p < 0,001$ ) частин, перифовеальних зон верхньої – на 52,53% ( $p < 0,001$ ) і нижньої – на 55,18% ( $p < 0,001$ ) гемісфер, височної – на 53,26% ( $p < 0,001$ ), верхньої – на 53,65% ( $p < 0,001$ ), носової – на 48,61% ( $p < 0,001$ ) частин, об'ємів центральної зони сітківки – на 40,9% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони – на 22,6% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони нижньої гемісфери – на 24,6% ( $p < 0,001$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  – на 40,9% ( $p < 0,001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  – на 24,7% ( $p < 0,001$ ). Найсуттєвіші зміни зорових викликаних потенціалів спостерігались у латентностях  $N_1\text{-}P_2$  – на 62,8% ( $p < 0,001$ ),  $P_2\text{-}N_2$  – на 95,3% ( $p < 0,001$ ),  $N_2\text{-}P_3$  – на 40,2% ( $p < 0,001$ ),  $P_3\text{-}N_3$  – на 52,1% (по  $p < 0,001$ ).

Оцінювання шести місячної ефективності лікування афліберсептом з ГБО хворих з ДМН показало, що в них гострота зору залишалася на значно вищому від висхідного рівня  $0,75 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ), світлочутливість сітківки становила  $-3,7 \pm 0,2$  ( $p < 0,001$ ), зберігалось збільшення відсотка осіб з гостротою зору вище 0,3 до 0,5 (34,7%), вище 0,5 до 0,7 (26,1%) та вище 0,7 до 1,0 (39,2%). Серед цих пацієнтів за шість місяців спостереження зберігалось зменшення відсотків осіб з ДМН на 91,32% ( $p < 0,001$ ) та з наявністю 2–7 твердих чи м'яких ексудатів на 59,3% ( $p < 0,001$ ). Продовжували зберігатися зміни в товщинах центральної на 54,34% ( $p < 0,001$ ) і парафовеальної на 42,4% ( $p < 0,001$ ) зон сітківки,

парафовеальних зон нижньої гемісфери – на 42,8% (по  $p < 0,001$ ), височної – на 42,0% ( $p < 0,001$ ), носової – на 43,13% ( $p < 0,001$ ), нижньої – на 45,33% ( $p < 0,001$ ) частин, верхньої – на 49,58% ( $p < 0,001$ ) і нижньої – на 53,29% ( $p < 0,001$ ) гемісфер, височної – на 50,65% ( $p < 0,001$ ), верхньої – на 51,03% ( $p < 0,001$ ), носової – на 49,26% ( $p < 0,001$ ) частин, об'ємів центральної зони сітківки – на 36,3% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони – на 20,6% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони нижньої гемісфери – на 21,9% ( $p < 0,001$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  – на 36,3% ( $p < 0,001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  – на 22,6% ( $p < 0,001$ ). Найсуттєвіші зміни зорових викликаних потенціалів спостерігались у латентностях  $N_1-P_2$  – на 51,3% ( $p < 0,001$ ),  $N_2-P_3$  – на 57,8% ( $p < 0,001$ ),  $P_3-N_3$  – на 41,5% ( $p < 0,001$ ).

Якщо порівняти обидва види лікування, то вже через три місяці пацієнти обох груп суттєво вирізнялись за гостротою зору ( $p < 0,05$ ), світлочутливістю сітківки ( $p < 0,05$ ); за поширеністю ДМН ( $p < 0,05$ ); за товщинами та об'ємами центральної зони сітківки ( $p < 0,05$ ), парафовеальних зон верхньої ( $p < 0,05$ ) й нижньої гемісфер ( $p < 0,05$ ), верхньої ( $p < 0,05$ ) і назальної ( $p < 0,05$ ) частин, перифовеальних зон верхньої ( $p < 0,05$ ) і нижньої ( $p < 0,05$ ) гемісфер, височної ( $p < 0,05$ ) і верхньої ( $p < 0,05$ ) частин; за об'ємами парафовеальної ( $p < 0,05$ ) і перифовеальної ( $p < 0,05$ ) зон, макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $p = 0,014$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $p = 0,036$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $p = 0,048$ ); за латентностями  $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $P_2-N_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$  та амплітудами зорових викликаних потенціалів  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$  (по  $p = 0,001$ ).

Якщо порівняти обидва види лікування, то через шість місяців у хворих обох груп зберігалися відмінності за гостротою зору ( $p < 0,05$ ); за світлочутливістю сітківки ( $p < 0,05$ ); за поширеністю ДМН ( $p < 0,05$ ); за товщинами парафовеальних зон верхньої ( $p < 0,05$ ), височної ( $p < 0,05$ ) й нижньої ( $p < 0,05$ ) частин, перифовеальних зон ( $p < 0,05$ ), верхньої ( $p < 0,05$ ) і нижньої ( $p < 0,05$ ) частини, товщинами та об'ємами центральної зони сітківки ( $p < 0,05$ ) і ( $p < 0,05$ ), назальної ( $p < 0,05$ ) і ( $p < 0,05$ ), височної ( $p < 0,05$ ) і ( $p < 0,05$ ) і носової ( $p < 0,05$ ) і ( $p < 0,05$ ) частин, об'ємами перифовеальних зон верхньої частини ( $p < 0,05$ ),

нижньої ( $p < 0,05$ ) гемісфери, макулярної зони діаметром  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ); за латентностями  $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $P_2-N_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$  та амплітудами зорових викликаних потенціалів  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$  (по  $p < 0,05$ ).

У хворих основної групи через три і шість місяців після лікування спостерігалися зіставні результати: збільшувались латентності  $P_0-N_0$  на 17,8 і 9,6% (по  $p < 0,001$ ),  $P_1-N_1$  – на 27,7 і 19,0% (по  $p < 0,001$ ),  $N_1-P_2$  – на 62,8 і 51,3% (по  $p < 0,001$ ),  $P_2-N_2$  – на 95,3 і 79,9% (по  $p < 0,001$ ),  $N_2-P_3$  – на 40,2 і 30,4% (по  $p < 0,001$ ),  $P_3-N_3$  – на 52,1 і 41,5% (по  $p < 0,001$ ) та зменшувались амплітуди  $P_0$  – на 31,4 і 36,2% (по  $p < 0,001$ ),  $P_1$  – на 21,0 і 5,9% (по  $p < 0,001$ ),  $N_1$  – на 12,7 і 6,0% (по  $p < 0,001$ ),  $P_2$  – на 14,3 і 6,0% (по  $p < 0,001$ ),  $N_2$  – на 18,4 і 5,9% ( $p < 0,001$ ),  $P_3$  – на 17,7 і 6,0% (по  $p < 0,001$ ),  $N_3$  – на 13,2 і 3,0% (по  $p < 0,001$ ).

Тобто, порівняльне оцінювання ефективності використання п'яти ін'єкцій афліберсепту та комбінованої терапії з використанням трьох ін'єкцій афліберсепту з ГБО у хворих з ДМН довело їхню зіставність за збільшенням гостроти зору, зменшенням світлочутливості сітківки, змінами очного дна, поліпшенням товщин та об'ємів центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки, нормалізацією зорових викликаних потенціалів.

Усе це дає можливість рекомендувати хворим з ДМН комбіноване лікування афліберсептом (Eylea фірми Bayer) один раз на місяць інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) впродовж п'яти місяців (три ін'єкції) з потенціюванням двома курсами з десяти сеансів гіпербаричної оксигенації (експозиція 45 хв, атмосферний тиск 1,5 ата, газовою сумішшю з 95% медичного кисню). Ефективність комбінованого лікування зіставна із застосуванням афліберсепту (Eylea фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) впродовж п'ятих місяців (5 ін'єкцій).

За допомогою методу покрокової регресії встановили прогностичну модель щодо максимально коригованої гостроти зору (ГЗ) у пацієнтів з ДМН. Для цієї моделі R-квадрат (коефіцієнт детермінації), оцінений методом ковзного контролю, дорівнює 0,86. Згідно з F-тестом модель значуща (статистика тесту

дорівнює 149,3, р-значення менше  $10^{-35}$ ). Залишки моделі нормально розподілені (р-значення критерію Шапіро-Уїлка дорівнює 0,52) (табл. 4.5).

$GZ = 0,6591 - 0,9511 \times \text{Об'єм центральної зони сітківки} + 0,0048 \times \text{Глюкоза крові} - 0,02 \times \text{Коефіцієнт атерогенності} - 0,0016 \times \text{М-практичність-багата уява} - 0,0014 \times \text{Тривалість ЦД}$

Найзначніший вплив на максимально кориговану гостроту зору чинять об'єм центральної зони сітківки ( $\text{мм}^3$ ) (-0,6324), тривалість ЦД (рік) (-0,2968), глюкоза крові ( $\text{мкмоль/л}$ ) (0,1618), М-практичність-багата уява (-0,0958), коефіцієнт атерогенності (-0,0917).

Отже, сприятиме поліпшенню гостроти зору в пацієнтів з ДМН зниження рівня глюкози крові, тоді як перешкоджатиме – збільшення об'єму центральної зони сітківки, тривалості перебігу ЦД, М-практичності-багатої уяви, коефіцієнта атерогенності.

*Таблиця 4.5*

**Коефіцієнти регресії, їхні стандартизовані оцінки та значущість прогностичної моделі гостроти зору у хворих з ДМН**

Показники	Коефіцієнти регресії		Стандартизовані оцінки коефіцієнтів регресії	Значущість
	оцінка коефіцієнта	стандартна похибка оцінки		
Вільний коефіцієнт	0,6591	0,0671		$< 10^{-14}$
Об'єм центральної зони сітківки ( $\text{мм}^3$ )	-0,9511	0,1690	-0,6324	0,00000023
Глюкоза крові ( $\text{мкмоль/л}$ )	0,0048	0,0011	0,1618	0,000016
Коефіцієнт атерогенності	-0,0200	0,0077	-0,0917	0,0113
М-практичність-багата уява	-0,0016	0,0006	-0,0958	0,0084
Тривалість ЦД (рік)	-0,0014	0,0005	-0,2968	0,0102

Прогноз гостроти зору хворих з ДМН може оцінюватися з урахуванням об'єму центральної зони сітківки (-0,6324), тривалості ЦД (-0,2968), величини глюкози крові (0,1618), М-практичності-багатої уяви (-0,0958), коефіцієнта атерогенності (-0,0917). Сприятиме поліпшенню гостроти зору в пацієнтів з ДМН зниження рівня глюкози крові, тоді як перешкоджатиме – збільшення об'єму центральної зони сітківки, тривалості перебігу ЦД, М-практичності-багатої уяви, коефіцієнта атерогенності.

#### **4.2. Порівняльне оцінювання впливу лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією на показники глікемії та системного запалення у хворих з діабетичним макулярним набряком**

ГБО у хворих з ДМН посилює кисневу ємність крові завдяки повному насиченню гемоглобіну киснем і збільшенню кількості розчиненого кисню в плазмі крові [394]. N. Karsadursmus [395], D. Balaz [396], N. Al-Waili [397], D. Wilkinson [398] у своїх працях проаналізували вплив ГБО на метаболічний профіль хворих з ЦД, указуючи на поліпшення глікемічного контролю (зменшення глюкози крові натще, глікованого гемоглобіну, чутливості до інсуліну) та антиатерогенні метаболічні зміни (нормалізацію ліпідного профілю) в таких пацієнтів.

Рівень глюкози крові та концентрація глікованого гемоглобіну в осіб контрольної групи після лікування афліберсептом через три місяці зменшилися на 4,3 і 4,2% (по  $p > 0,05$ ), тоді як у пацієнтів основної групи при застосуванні афліберсепту та ГБО – на 8,4 і 6,8% (по  $p < 0,001$ ) (табл. 4.6). В обох групах рівень глюкози суттєво вирізнявся за критерієм Wilcoxon через три місяці після лікування ( $p = 0,048$ ).

Застосування ГБО в пацієнтів з ЦД приводило до зниження рівнів не лише холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ХС ЛПНЩ, але й до підвищення концентрації С-пептиду [319, 396, 399].

Рівень ХС в осіб контрольної групи після лікування афліберсептом через три місяці зменшився на 5,4% ( $p > 0,05$ ), тоді як ХС ЛПВЩ, ХСЛПНЩ і КА зросли на 0,5; 4,7 і 3,1% (по  $p > 0,05$ ), а в пацієнтів основної групи при застосуванні афліберсепту та ГБО знизилася величини ХС – на 18,1% ( $p < 0,001$ ) та КА – на 4,2% ( $p < 0,05$ ) і збільшився ХС ЛПВЩ – на 5,2% ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.6). В обох групах рівні ХС ( $p = 0,025$ ), ХС ЛПВЩ ( $p = 0,0001$ ), ХС ЛПНЩ ( $p = 0,0001$ ) суттєво вирізнялися за критерієм Wilcoxon через три місяці після лікування.

Влив ГБО на імунну систему проявляється у зменшенні лейкоцитів і насамперед нейтрофілів, сприяючи пригніченню прозапальних цитокінів (тумор некротичний фактор, ІЛ-6 та ІЛ-10). Властивості імуномодуляції проявляються зниженням регуляції Nuclears Factors Карра В, що ініціює протизапальну реакцію ІЛ-6 і Th1, Th17-клітин і Trseg [400]. Метаболічні зміни, що розвиваються в умовах ЦД, передусім гіперглікемія, здатні безпосередньо впливати на імунометаболізм лімфоцитів [401].

Рівень Іg А в осіб контрольної групи після лікування афліберсептом через три місяці зменшився на 3,9% ( $p > 0,05$ ), тоді як рівні ЦіК – залишився незмінним, а кортизолу – зріс на 6,7% ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів основної групи при застосуванні афліберсепту та ГБО знизилася величини Іg А – на 2,1% ( $p > 0,05$ ) та кортизолу – на 0,3% ( $p > 0,05$ ) і не змінився ЦіК (табл. 4.6) В обох групах рівні ЦіК і Іg А (по  $p = 0,018$ ) суттєво вирізнялися за критерієм Wilcoxon через три місяці після лікування.

Насичуючи кров киснем, ГБО створює сприятливий градієнт для дифузії кисню в тканини [399]. ГБО може забезпечити посилення ангиогенезу шляхом первинного виробництва NO, що згодом приводить до активізації nuclears factors ersythrsoid 2 і таких факторів росту, як епідермальний фактор росту та VEGF (табл. 4.7).

Таблиця 4.6

**Показники глікемії, ліпідемії та імунної відповіді у хворих з ДМН до, через три місяці після лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією**

Біохімічні показники	Хворі з ДМН			
	контрольна група (n = 45)		основна група (n = 46)	
	до лікування	через 3 місяці після лікування	до лікування	через 3 місяці після лікування
Глюкоза крові (ммоль/л)	7,58±0,10	7,25±0,10	7,62±0,18	6,98±0,10***
Глікований гемоглобін (%)	6,83±0,09	6,54±0,07	7,01±0,13	6,53±0,07***
Інсулін (мкОд/мл)	5,51±0,23	5,34±0,18	5,46±0,51	5,71±0,69
Холестерин загальний (ммоль/л)	6,22±0,06	5,88±0,11	6,67±0,06	5,46±0,10***
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ммоль/л)	0,95±0,01	1,00±0,02	0,76±0,01	0,80±0,01***
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ммоль/л)	2,09±0,02	2,19±0,06	1,68±0,03	1,68±0,03
Коефіцієнт атерогенності	2,54±0,02	2,62±0,05	2,62±0,02	2,51±0,05*
Кортизол (нмоль/л)	202,75±5,86	216,49±18,74	228,09±19,01	227,40±20,11
ЦІК (мОД/мл)	0,04±0,001	0,04±0,001	0,03±0,001	0,03±0,001
Ig A (г/л)	1,77±0,07	1,70±0,11	1,39±0,28	1,36±0,09

Примітка: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001 1–2 дослідження.



Таблиця 4.7

**Показники ангиогенезу, перекисного окислення ліпідів та імунної відповіді у хворих з ДМН до, через три місяці після лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією**

Біохімічні показники	Хворі з ДМН			
	контрольна група (n = 45)		основна група (n = 46)	
	до лікування	через 3 місяці після лікування	до лікування	через 3 місяці після лікування
VEGF (пг/моль)	140,41±9,56	119,00±5,05***	168,13±11,46	105,70±4,3***
PLGF (пг/моль)	47,82±5,60	41,12±1,7	55,48±1,23	40,46±4,08
IL-8 (пг/мл)	12,77±0,30	11,50±0,19	12,80±0,27	10,30±0,21***
IL-33 (пг/мл)	112,84±3,27	104,13±2,9	114,82±3,28	103,34±4,73***
Супероксиддисмутаза (м.о.)	2,29±0,16	2,31±0,14	2,26±0,13	1,51±0,08***
Глутатіонредуктаза (м.о.)	0,98±0,07	0,99±0,06	0,90±0,07	0,74±0,04
Каталаза (м.о.)	22,34±0,92	21,83±1,01	19,98±0,67*	15,51±0,64***

Примітка: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001 1–2 дослідження.

Фактор некрозу пухлин, матриксна металопептидаза 9 і тканинний інгібітор металопротеїнази-1 також будуть посилені [400, 402]. У деяких дослідженнях указано, що процес ангіогенезу посилюється при зменшенні запалення: прямо пропорційно корелюють епітеліальний фактор росту, VEGF і фактор транскрипції nuclear factor erythroid 2 [403].

Рівні VEGF і PLGF (див. табл. 4.7) в осіб контрольної групи після лікування афліберсептом через три місяці зменшилися на 15,24% ( $p < 0,05$ ) і 11,92% ( $p < 0,05$ ), IL-8 і IL-33 – на 14,01 і 9,95% (по  $p > 0,05$ ), супероксиддисмутаза і глутатіонредуктаза – на 0,8 і 1,0% (по  $p > 0,05$ ) та зменшувалася каталаза – на 2,2% ( $p > 0,05$ ). В обох групах рівні VEGF ( $p = 0,045$ ), IL-8 ( $p = 0,0001$ ), супероксиддисмутази ( $p = 0,0001$ ), глутатіонредуктази ( $p = 0,001$ ), каталази ( $p = 0,0001$ ) суттєво вирізнялися за критерієм Wilcoxon через три місяці після лікування.

Отже, оцінювання трьох місячної ефективності лікування хворих з ДМН з застосуванням афліберсепту показало, що рівні глюкози крові та концентрація глікованого гемоглобіну зменшилися на 4,3 і 4,2%, загального ХС крові – на 5,4%, тоді як ХС ЛПВЩ, ХСЛПНЩ і КА зросли на 0,5; 4,7 і 3,1%.

У цих осіб зменшилися рівні кортизолу – на 6,7%; VEGF і PLGF – на 15,24 і 11,92%; IL-8 і IL-33 – на 14,01 і 9,95%; супероксиддисмутази і глутатіонредуктази – на 0,8 і 1,0% відповідно.

Трьох місячна ефективність лікування з застосуванням афліберсепту і ГБО показала, що знизилася глюкоза крові та концентрація глікованого гемоглобіну на 8,4 і 6,8%; ХС – на 18,1%, КА – на 4,2%, Ig А – на 2,1%, кортизол – на 0,3%, супероксиддисмутаза – на 33,1%, глутатіонредуктаза – на 17,7%, каталаза – на 22,3%, VEGF – на 37,13%, PLGF – на 27,07%, IL-8 – на 19,5% і IL-33 – на 13,48 %; збільшився рівень ХС ЛПВЩ на 5,2%.

При трьох місячному оцінюванні пацієнти основної групи достовірно вирізнялися від контрольної нижчими рівнями глюкози, загального ХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ЦІК і Ig А, VEGF, IL-8, супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, каталази.

### **4.3. Порівняльне оцінювання впливу лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією на якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком**

Упродовж останніх років покращення ЯЖ розглядається в медицині як мета та важливий компонент терапії будь-якого захворювання. Уся філософія лікування ЦД змінилася від лікаря до пацієнта. Останні рекомендації International Diabetes Federation зосереджені на участі пацієнтів у лікуванні разом із лікарем [404]. Одночасно анкети HRSQoL стали важливим складником охорони здоров'я населення і вважаються показниками результатів втручання та потужним предиктором смертності й захворюваності [42].

Сучасні методи лікування ДР включають застосування лазерної фотокоагуляції, кортикостероїдів та інгібіторів VEGF, що потребує дослідження їхнього впливу, передусім на ЯЖ, пов'язану зі здоров'ям [104]. Як указує В. Turuskoglu, покращення гостроти зору та ЯЖ було статистично значимим при інтравітеральних ін'єкціях ранібізумабу, ніж при застосуванні лазера протягом перших шести місяців і в подальшому. Цей ефект був найсуттєвішим при комбінованому лікуванні із застосуванням обох методів [405]. Дослідження L. Brsrose, C. Brsadley показало, що рівень задоволеності від лікування за Individualized RSetinopathy-Dependent Quality of Life Questionnaire [406], а також товщина центральної фовеолярної зони та макулярний об'єм, суттєво покращились у хворих, які отримували інтравітеральну ін'єкцію дексаметозону, незалежно від режиму дозування [407–409].

Зміни показників ЯЖ в обстежених нами хворих з ДМН контрольної та основної груп представлені в таблиці 4.8. У пацієнтів контрольної групи через три і шість місяців після лікування збільшувалися фізичне функціонування на 6,5% ( $p < 0,01$ ) і 2,4% ( $p > 0,05$ ), рольове фізичне функціонування – на 7,6 і 9,6% (по  $p > 0,05$ ), загальний стан здоров'я – на 14,8 і 9,7% (по  $p < 0,001$ ), життєздатність – на 13,2 і 12,2% (по  $p < 0,001$ ) та рольове емоційне функціонування – на 10,1 і 10,9% (по  $p > 0,05$ ). Зміни соціального функціонування і психічного здоров'я мали

Таблиця 4.8

**Особливості якості життя хворих з ДМН до, через три і шість місяців після лікування афліберсептом та афліберсептом з гіпербаричною оксигенацією**

Показники якості життя (бали)	Хворі з ДМН					
	контрольна група (n = 45)			основна група (n = 46)		
	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування
Фізичне функціонування	64,08±3,07	68,29±2,11**	65,66±2,01 ##	62,21±2,55	69,65±1,95***	69,17±1,89^^
Рольове фізичне функціонування	39,61±5,23	42,63±2,75	43,42±2,57	29,77±4,94	43,02±3,04***	41,55±3,12^^
Біль	64,61±2,77	49,89±2,13***	47,08±1,80^^##	50,16±3,65	39,95±2,48***	41,60±2,61^^
Загальний стан здоров'я	50,75±2,56	58,29±1,97***	55,68±1,81^^## #	44,63±2,17	57,21±1,83***	56,31±1,88^^
Життєздатність	51,71±2,14	58,55±1,29***	58,03±1,31^^	50,12±2,13	61,07±1,64***	60,83±1,45^^
Соціальне функціонування	62,89±3,87	61,47±2,44	60,41±2,03	50,06±3,36	60,35±2,35***	57,30±2,46^^###
Рольове емоційне функціонування	46,39±6,09	51,08±2,55	51,74±2,69	43,47±5,83	46,08±2,29	44,34±2,78
Психічне здоров'я	53,68±2,76	54,79±1,58	51,84±1,00	49,02±2,69	53,79±1,96***	52,57±2,05^^

Примітка: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001 1–2 дослідження; ^ – p < 0,05; ^^ – p < 0,01; ^^ – p < 0,001 1–3 дослідження; # – p < 0,05; ## – p < 0,01; ### – p < 0,001 2–3 дослідження.

різноспрямований характер: через три місяці після лікування вони збільшувалися на 2,5 і 2,0% (по  $p > 0,05$ ), а через шість місяців – знижувалися на 0,7 і 3,4% (по  $p > 0,05$ ). Біль у хворих через три і шість місяців знижувався на 22,7 і 27,1% (по  $p < 0,001$ ).

Тобто, серед обстежених контрольної групи через три місяці після лікування афліберсетпом найбільші зміни ЯЖ були в зменшенні болю на 22,7% ( $p < 0,001$ ) та збільшенні життєздатності на 13,2% ( $p < 0,001$ ) і рольового емоційного функціонування на 10,1% ( $p > 0,05$ ). Через шість місяців після лікування найсуттєвіші зміни зберігались у показниках болю на 27,1% ( $p < 0,001$ ), життєздатності на 12,2% ( $p < 0,001$ ) і рольового емоційного функціонування на 10,9% ( $p > 0,05$ ).

У хворих основної групи через три і шість місяців після лікування спостерігалися зіставні результати: зростали фізичне функціонування на 11,9 і 11,1% (по  $p < 0,001$ ), рольове фізичне функціонування – на 44,5 і 39,5% (по  $p < 0,001$ ), загальний стан здоров'я – на 28,1 і 26,1% (по  $p < 0,001$ ), життєздатність – на 21,8 і 21,3% (по  $p < 0,001$ ), соціальне функціонування – на 20,5 і 14,4% (по  $p < 0,001$ ), рольове емоційне функціонування – на 6,0 і 2,0% (по  $p > 0,05$ ) та психічне здоров'я – на 9,7 і 7,2% (по  $p < 0,001$ ). Біль у хворих через три і шість місяців знижувався на 20,3 і 17,0% (по  $p < 0,001$ ).

Тобто, серед обстежених основної групи через три місяці після лікування афліберсетпом найзначніші зміни ЯЖ простежувалися у зростанні рольового фізичного функціонування на 44,5% ( $p < 0,001$ ), загального стану здоров'я – на 28,1% ( $p < 0,001$ ), життєздатності – на 21,8% ( $p < 0,001$ ), соціального функціонування – на 20,5% ( $p < 0,001$ ) та зменшенні болю – на 20,3% ( $p < 0,001$ ). Через шість місяців після лікування найсуттєвіші зміни зберігалися у збільшенні показників рольового фізичного функціонування на 39,5% ( $p < 0,001$ ), загального стану здоров'я – на 26,1% ( $p < 0,001$ ), життєздатності – на 21,3% ( $p < 0,001$ ), соціального функціонування – на 14,4% ( $p < 0,001$ ) та зменшенні болю – на 17,0% ( $p < 0,001$ ). Якщо порівняти обидва види лікування, то через три місяці найбільші відмінності за критерієм Wilcoxon у групах з афліберсетпом та афліберсетпом з ГБО спостерігалися за болем ( $p = 0,002$ ) та

рольовим емоційним функціонуванням ( $p = 0,026$ ). Через шість місяців відмінності за критерієм Wilcoxon у групах з лікуванням афліберсептом та афліберсептом з ГБО дещо зменшились, але продовжували спостерігатися за болем ( $p = 0,029$ ) та рольовим емоційним функціонуванням ( $p = 0,044$ ).

Отже, оцінювання трьох місячної ефективності лікування хворих з ДМН з застосуванням афліберсепту показало, що в пацієнтів зменшився біль на 22,7% та збільшилися життєздатність на 13,2% і рольове емоційне функціонування на 10,1%. При шести місячному оцінюванні продовжували зберігатися зниження болю на 27,1% та зростання життєздатності на 12,2% і рольового емоційного функціонування на 10,9%.

При лікуванні афліберсептом і ГБО хворих з ДМН зросли рольове фізичне функціонування на 44,5 %, загальний стан здоров'я – на 28,1 %, життєздатність – на 21,8 %, соціальне функціонування – на 20,5 % та зменшився біль – на 20,3 %. Групи пацієнтів, які лікувались афліберсептом та афліберсептом з ГБО за три місяці вирізнялися зменшенням болю та збільшенням рольового емоційного функціонування.

При оцінюванні шести місячної ефективності лікування хворих з ДМН із застосуванням афліберсепту та ГБО найсуттєвіші зміни зберігались у збільшенні рольового фізичного функціонування на 39,5%, загального стану здоров'я – на 26,1%, життєздатності – на 21,3%, соціального функціонування – на 14,4% та в зменшенні болю – на 17,0%. При порівнянні обох видів лікування в цих групах найбільші відмінності спостерігалися щодо болю та рольового емоційного функціонування.

### **Висновки за розділом**

Хворим з ДМН рекомендоване комбіноване лікування афліберсептом (Eylea фірми Bayer) один раз на місяць інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж п'яти місяців (три ін'єкції) з потенціюванням 10 сеансами гіпербаричної оксигенації (експозиція 45 хв, атмосферний тиск 1,5 ата, газовою сумішшю з 95% медичного кисню). Ефективність комбінованого лікування

зіставна із застосуванням афліберсепту (Eylea фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) впродовж п'яти місяців (п'ять ін'єкцій).

Порівняльна характеристика монотерапії афліберсептом і комбінованого методу лікування (інтравітреальне введення афліберсепту в комбінації з ГБО) при спостереженні три місяці показала суттєві відмінності за гостротою зору ( $p < 0,05$ ), світлочутливістю сітківки ( $p < 0,05$ ), наявністю ДМН ( $p < 0,05$ ); за товщинами центральної зони сітківки ( $p < 0,05$ ), парафовеальних зон верхньої ( $p < 0,05$ ) і нижньої гемісфер ( $p < 0,05$ ), верхньої ( $p < 0,05$ ) і назальної ( $p < 0,05$ ) частин, перифовеальних зон верхньої ( $p < 0,05$ ) й нижньої ( $p < 0,05$ ) гемісфер, височної ( $p < 0,05$ ) і верхньої ( $p < 0,05$ ) частин; за об'ємами центральної зони сітківки ( $p < 0,05$ ), парафовеальної ( $p < 0,05$ ) й перифовеальної ( $p < 0,05$ ) зон, макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ); за амплітудами  $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $P_2-N_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$  та латентностями ЗВП  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$  (по  $p = 0,001$ ). Основна група суттєво вирізнялася від контрольної меншою концентрацією біохімічних показників, а саме: рівнями глюкози крові ( $p < 0,05$ ), ХС ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), ЦК ( $p < 0,05$ ), Ig A ( $p < 0,05$ ), VEGF ( $p < 0,05$ ), IL-8 ( $p < 0,05$ ), супероксиддисмутази ( $p = 0,0001$ ), глутатіонредуктази ( $p = 0,001$ ), каталази ( $p = 0,0001$ ). Найзначніші відмінності за критерієм Wilcoxon у групах з афліберсептом та афліберсептом з ГБО протягом трьох місяців спостерігалися за боєм ( $p = 0,002$ ) та рольовим емоційним функціонуванням ( $p = 0,026$ ).

Слід зазначити, при порівнянні обох видів лікування через шість місяців у хворих обох груп зберігалися відмінності за: гостротою зору ( $p < 0,05$ ), світлочутливістю сітківки ( $p < 0,05$ ), наявністю діабетичного макулярного набряку ( $p < 0,05$ ); за товщинами парафовеальних зон верхньої ( $p < 0,05$ ), височної ( $p < 0,05$ ) і нижньої ( $p < 0,05$ ) частин, перифовеальних зон ( $p < 0,05$ ), верхньої ( $p < 0,05$ ) і нижньої ( $p < 0,05$ ) частини, за об'ємами центральної зони сітківки ( $p < 0,05$ ), парафовеальних зон назальної ( $p < 0,05$ ), височної ( $p < 0,05$ ), носової ( $p < 0,05$ ) частин, перифовеальних зон верхньої частини ( $p < 0,05$ ), нижньої ( $p = 0,022$ ) частини, сітківки макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ); за амплітудами  $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $P_2-N_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$  та

латентностями ЗВП  $P_0, P_1, N_1, P_2, N_2, P_3, N_3$  (по  $p = 0,001$ ), що значно впливало на ЯЖ пацієнтів. Через шість місяців відмінності за критерієм Wilcoxon у групах з лікуванням афліберсептом та афліберсептом з ГБО дещо зменшились, але продовжували спостерігатися за болем ( $p = 0,029$ ) та рольовим емоційним функціонуванням ( $p = 0,044$ ).

Подальшу динаміку гостроти зору хворих з ДМН можна оцінити з урахуванням об'єму центральної зони сітківки (-0,6324), тривалості ЦД (-0,2968), величини глюкози крові (0,1618), М-практичності-багатої уяви (-0,0958), коефіцієнта атерогенності (-0,0917). Сприятиме покращенню гостроти зору в пацієнтів з ДМН зниження рівня глюкози крові, а перешкоджатиме – збільшення об'єму центральної зони сітківки, тривалості перебігу ЦД, М-практичності-багатої уяви, коефіцієнта атерогенності.

*Матеріали цього розділу дослідження відображені в таких публікаціях у фахових вітчизняних і зарубіжних виданнях:*

1. Дроздов ВА, Сакович ВН, Сакович ЕФ, Янушкевич КС. Применение гипербарической оксигенации в лечении глазных болезней. Офтальмология Восточная Европа. 2020;10(1):80-88. DOI: 10.34883/PI.2020.10.1.009.

2. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Зміни клінічних та біохімічних показників при комбінованому лікуванні діабетичного макулярного набряку. Офтальмол. журн. 2022; 3:18-23. DOI: 10.31288/oftalmolzh202231823

3. Дроздов ВО, Сакович ВМ, Березнюк ЛГ, Цурбан ІВ, Фокіна СМ. Можливості використання гіпербаричної оксигенації в офтальмології. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Рефракційний пленер 19». 2019 жовтень 17-19 Київ; Київ; 2019: 32-33.

4. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Клінічний випадок використання гіпербаричної оксигенації в лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії з діабетичним макулярним набряком. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «OPHTHALMIC HUB». 2020 жовтень 30-31 Київ; Київ; 2020:12-14.



5. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Гіпербарична оксигенація в лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії з діабетичним макулярним набряком. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Філатовські читання-2021»: 2021 травень 20-21 Одеса; Одеса; 2021:108-110.
6. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Клінічні особливості комбінованого лікування діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Своє дитинство треба бачити 2021»: 2021 червень 10-12 Бугаз; Бугаз; 2021:110-111.
7. Дроздов ВО, Сакович ВМ, винахідники; ДЗ «Дніпровський медичний університет», патентовласник. Спосіб лікування діабетичного кістозного макулярного набряку. Патент України 142830. 2020 25 липня.
8. Drozdov VO, Sakovych VM. Features of aflibercept plus hyperbaric oxygen therapy for diabetic macular edema. *Journal of Ophthalmology*. 2022;4(507):18-22. DOI: 10.31288/oftalmolzh202241822 (Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, підготуванні статті).

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Для визначення чинників, що впливають на клінічний перебіг ДМН хворих з ЦД 2-го типу, ми комплексно оцінили особливості зору в цих пацієнтів із використанням клінічних офтальмологічних і психологічних, біохімічних, статистичних методів досліджень, а також оцінено їхній вплив на ЯЖ пацієнтів.

В обстежених нами хворих з ДМН та ЦД 2-го типу максимальна коригована гострота зору (ГЗ) була  $0,19 \pm 0,001$ ; гострота зору 0,1–0,2 спостерігалась у 52,7%, вище 0,2 до 0,3 – у 47,2 %, пацієнтів.

Офтальмоскопічна картина обстежених характеризувалася наявністю мікрогеморагій, твердих та одиночних м'яких ексудатів, звивистістю артерій. У всіх пацієнтів спостерігалися діабетична макулопатія (100,0%), мікроаневризми (у 29,7% осіб – 1–2 в полях зору і у 70,3% – 3–5 в полях зору), мікрогеморагії (у 29,7 % хворих – 1–2 в полях зору і у 70,3% – 3–5 в полях зору), тверді чи м'які ексудати (у 24,2 % обстежених – 1 в полі зору, у 70,3 % – 2–7 в полі зору). У пацієнтів макулярний набряк характеризувався дифузним потовщенням сітківки в макулярній ділянці.

На клінічні особливості хворих з ДМН впливала низка факторів: ризику, клінічного перебігу, товщини та об'єму сітківки, ангиогенезу. Поліпшують гостроту зору цих осіб збільшення світлочутливості сітківки ( $r_s = 0,91$ ;  $p = 0,0001$ ), VEGF ( $r_s = 0,50$ ;  $p = 0,0001$ ), PLGF ( $r_s = 0,53$ ;  $p = 0,0001$ ); тоді як всі інші чинники призводять до її зменшення: товщина центральної зони сітківки ( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ), об'єми макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,79$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,80$ ;  $p = 0,0001$ ), тривалість ЦД 2-го типу ( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ), товщини та об'єми парафовеальних ( $r_s = -0,77$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,78$ ;  $p = 0,0001$ ) та перифовеальних ( $r_s = -0,75$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,75$ ;  $p = 0,0001$ ) зон сітківки, нижньої ( $r_s = -0,76$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,76$ ;  $p = 0,0001$ ) гемісфери.

Сприяють збільшенню світлочутливості сітківки: гострота зору ( $r_s = 0,91; p = 0,0001$ ), VEGF ( $r_s = 0,68; p = 0,0001$ ), PLGF ( $r_s = 0,68; p = 0,0001$ ); а перешкоджають: товщина центральної зони сітківки ( $r_s = -0,94; p = 0,0001$ ), об'єми центральної зони сітківки ( $r_s = -0,94; p = 0,0001$ ), макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,94; p = 0,0001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,80; p = 0,0001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,80; p = 0,0001$ ); тривалість ЦД 2-го типу ( $r_s = -0,93; p = 0,0001$ ), товщини та об'єми парафовеальних зон сітківки ( $r_s = -0,79; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,78; p = 0,0001$ ), перифовеальних зон сітківки ( $r_s = -0,75; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,75; p = 0,0001$ ), верхньої ( $r_s = -0,71; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,70; p = 0,0001$ ) та нижньої ( $r_s = -0,73; p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,68; p = 0,0001$ ) гемісфер.

Показники ЗВП, які вірогідно корелюють з клініко-функціональними особливостями хворих з ДМН, є діагностичними критеріями, що відповідають нейрональним процесам в патогенезі НПДР. Ранні відгуки нервової системи ( $P_0-N_0$  і  $P_1-N_1$ ) свідчать про активність первинних зорових центрів. Латентність  $P_1-N_1$  асоційована з такими факторами: ризику, товщини та об'єму сітківки, амплітуди та латентності ЗВП, психологічними, ліпідемії та імунної відповіді. Сприяють її зростанню у хворих з ДМН амплітуди  $P_0-N_0$  ( $r_s = 0,99; p = 0,0001$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = 0,98; p = 0,0001$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = 0,98; p = 0,0001$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = 0,99; p = 0,0001$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = 0,96; p = 0,0001$ ), ЦІК ( $r_s = 0,41; p = 0,011$ ) і КА ( $r_s = 0,29; p = 0,004$ ), а зменшенню латентності  $P_0$  ( $r_s = -0,99; p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = -0,99; p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = -0,97; p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = 0,97; p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = -0,98; p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = -0,93; p = 0,0001$ ), об'єм перифовеальної зони верхньої гемісфери ( $r_s = -0,71; p = 0,034$ ).

Компоненти проміжної фази ( $P_2-N_2$ ) є наслідком активації ретикулярних і лімбіко-ретикулярних зон, пов'язаних з нейрональним збудженням. Латентність  $P_1-N_1$  асоційована з такими факторами: ризику та ЯЖ, товщини та об'єму сітківки, амплітуди та латентності ЗВП, психологічними, глікемії, ліпідемії та імунної відповіді. Сприяють її збільшенню амплітуди  $P_0-N_0$  ( $r_s = 0,98; p = 0,0001$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = 0,98; p = 0,0001$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = 0,96; p = 0,0001$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = 0,98; p = 0,0001$ ), ХС ( $r_s = 0,43; p = 0,0003$ ), КА ( $r_s = 0,28; p = 0,019$ ); а перешкоджають – латентності  $P_0$  ( $r_s = -0,98; p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = -0,80; p =$

0,0001),  $N_1$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = -0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = -0,95$ ;  $p = 0,0001$ ).

Компоненти  $P_3$ - $N_3$  зіставні зі змінами церебральної нейродинаміки. Амплітуда  $P_3$ - $N_3$  асоційована з факторами ризику та ЯЖ, об'єму сітківки, амплітуди та латентності ЗВП, психологічними, ліпідемії та імунної відповіді. Сприяють їй збільшенню амплітуди  $P_0$ - $N_0$  ( $r_s = 0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$ - $N_1$  ( $r_s = 0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$ - $P_2$  ( $r_s = 0,93$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$ - $N_2$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$ - $P_3$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ), ХС ( $r_s = 0,45$ ;  $p = 0,00001$ ), КА ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), тоді як латентності  $P_0$  ( $r_s = -0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = -0,88$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = -0,94$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$  ( $r_s = -0,91$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = -0,99$ ;  $p = 0,0001$ ), ЦК ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,007$ ), ХС ЛПВІЦ ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,005$ ), ХС ЛПНІЦ ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,011$ ) – зниженню.

У хворих з ДМН спостерігалися найвиразніші зміни параметрів пізніх компонентів ЗВП –  $P_3$ ,  $N_3$ ,  $P_4$ ,  $N_4$ , що свідчить про порушення складних інтегративних зв'язків ЦНС, залучення лімбічної системи, структур ретикулярної формації при взаємодії з кірковими модально специфічними аналізаторами. Латентність  $P_3$  корелює з такими факторами: ризику, товщини та об'єму сітківки, амплітуди та латентності ЗВП, психологічними, глікемії, ліпідемії та імунної відповіді. Сприяють підвищенню латентності  $P_3$  латентності  $P_0$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$  ( $r_s = 0,66$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$  ( $r_s = 0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,94$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$  ( $r_s = 0,93$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = 0,87$ ;  $p = 0,0001$ ), ЦК ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,0001$ ), глюкоза крові ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,005$ ), ХС ЛПНІЦ ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,002$ ), тоді як амплітуда  $P_0$ - $N_0$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_1$ - $N_1$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_1$ - $P_2$  ( $r_s = -0,98$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_2$ - $N_2$  ( $r_s = -0,96$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_2$ - $P_3$  ( $r_s = -0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $P_3$ - $N_3$  ( $r_s = -0,91$ ;  $p = 0,0001$ ), КА ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,008$ ) – зменшенню.

Оцінювання змін співвідношень амплітудних і часових параметрів ЗВП між комплексами підтвердило, що особливістю викликаної активності в когнітивній фазі відповіді у хворих з ДМН є уповільнення процесів обробки інформації кірковими модально-специфічними аналізаторами у фазі розпізнавання й категоризації стимулу. Тобто, в осіб з ДМН виявляються

порушення нейродинаміки в кірковій фазі обробки інформації, деформації відповіді, не пов'язані з наявністю грубих морфологічних осередкових змін [410].

Основою розуміння патофізіології ДМН є киснева теорія. Беззаперечним є вплив тривалості ЦД та рівня глікованого гемоглобіну. Тривалі періоди гіперглікемії приводять до зменшення перфузії внутрішньої сітківки та зниження парціального тиску кисню в сітківці. У всіх обстежених нами хворих ДМН розвивався на тлі ЦД 2-го типу, тривалість ЦД становила  $12,84 \pm 0,63$  роки. Тривалість ЦД корелює з факторами ризику, клінічного перебігу, товщини та об'єму сітківки, амплітуди та латентності електро-фізіологічної проєкції зорового шляху, гіперглікемії та системного запалення. Тривалість ЦД прямо поєднана з товщиною центральної зони сітківки ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ), товщинами та об'ємами парафовеальних зон сітківки ( $r_s = 0,8$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ), гостротою зору ( $r_s = 0,95$ ;  $p = 0,0001$ ), об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = 0,80$ ;  $p = 0,0001$ ), макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,81$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = 0,81$ ;  $p = 0,0001$ ), інсуліном ( $r_s = 0,48$ ;  $p = 0,031$ ), Ig A ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,023$ ); а зворотно – з світлочутливістю сітківки ( $r_s = -0,93$ ;  $p = 0,0001$ ), VEGF ( $r_s = -0,54$ ;  $p = 0,001$ ), PLGF ( $r_s = -0,61$ ;  $p = 0,0001$ ), латентностями P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub> ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,0001$ ), N<sub>1</sub>-P<sub>2</sub> ( $r_s = -0,21$ ;  $p = 0,0001$ ), P<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,0001$ ), N<sub>2</sub>-P<sub>3</sub> ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,0001$ ), P<sub>3</sub>-N<sub>3</sub> ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,0001$ ).

Індекс маси тіла 18,5–24,9 м/р<sup>2</sup> був у 10,9%, 25,0–29,9 м/р<sup>2</sup> – у 63,7%, > 30,0 м/р<sup>2</sup> – у 25,4 % хворих з ДМН. ІМТ поєднаний з факторами ризику, товщини та об'єму сітківки. Сприяють збільшенню ІМТ САТ ( $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,0003$ ), ДАТ ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,006$ ), ЧСС ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,002$ ), тоді як товщина парафовеальної зони сітківки ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,031$ ) пов'язана з його зменшенням.

Згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу», гіпоглікемічну терапію отримували всі пацієнти, 6,6% з них приймали інсуліни. На тлі прийому гіпоглікемічних засобів, рівні глюкози й глікованого гемоглобіну у

всіх обстежених хворих були  $7,60 \pm 0,10$  ммоль/л і  $6,92 \pm 0,08\%$ , підвищені рівні глюкози і глікованого гемоглобіну були у 72,5 і 68,1% випадків. На рівень глюкози крові хворих з ДМН впливають фактори ЯЖ, товщини та об'єму сітківки, глікемії та ліпідемії. Його зростання поєднане з глікованим гемоглобіном ( $r_s = 0,92$ ;  $p = 0,0001$ ), ХС ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,034$ ), товщинами й об'ємами парафовеальних зон верхньої гемісфери ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,047$ ) і ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,048$ ), назальної частини ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,01$ ) і ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,048$ ), а зниження – з амплітудою  $N_1$ - $P_2$  ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,021$ ) і латентністю  $P_1$  ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,002$ ). З концентрацією глікованого гемоглобіну пов'язані фактори товщини та об'єму сітківки, амплітуди та латентності ЗВП, глікемії та ліпідемії. Її зростання асоційоване з глюкозою крові ( $r_s = 0,92$ ;  $p = 0,001$ ), інсуліном ( $r_s = 0,61$ ;  $p = 0,007$ ), ХС ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,008$ ), товщиною та об'ємом парафовеальної зони носової частини ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,005$ ) і ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), а зменшення – з латентностями  $P_1$  ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,0001$ ),  $N_3$  ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,024$ ).

При гіперглікемії відбувається збільшення реакцій, пов'язаних з оксидативним стресом. Вільні радикали, що утворюються при оксидативному стресі, є високотоксичними для клітинних компонентів, передусім ліпідів і білків, які входять до складу клітинних мембран. Ці радикали індукують окисну модифікацію ліпідів і білків клітинних мембран, що в подальшому супроводжується ушкодженням клітин [270, 374]. Зміни ліпідного метаболізму та складу ліпопротеїдів призводять до утворення більш атерогенних частинок ХС ЛПНЩ. Високий рівень ліпідів своєю чергою спричиняє дисфункцію ендотелію та підвищену проникність судин через місцеву запальну реакцію та вищий рівень прогресивних кінцевих продуктів глікування [161, 175].

Рівня загального ХС крові  $< 4,5$  ммоль/л, згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією» [277], не було в жодного з обстежених, ХС  $> 5,1$ – $6,1$  ммоль/л спостерігався у 24,2%, ХС  $> 6,2$  ммоль/л – у 21,9%, ХС  $> 6,5$  ммоль/л – у 53,9% пацієнтів з ДМН. Загальний ХС крові, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та КА хворих з ДМН асоційовані з факторами глікемії, ліпідемії, ангіогенезу та імунної відповіді, ЯЖ та амплітуди і латентності ЗВП. Збільшення ХС поєднане з глюкозою крові ( $r_s = 0,22$ ;  $p =$

0,034), КА ( $r_s = 0,40$ ;  $p = 0,0001$ ), VEGF ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,04$ ), глікованим гемоглобіном ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,008$ ), амплітудами P<sub>0</sub>-N<sub>0</sub> ( $r_s = 0,41$ ;  $p = 0,0001$ ), P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub> ( $r_s = 0,41$ ;  $p = 0,003$ ), N<sub>1</sub>-P<sub>2</sub> ( $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,0003$ ), P<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> ( $r_s = 0,43$ ;  $p = 0,0001$ ), N<sub>2</sub>-P<sub>3</sub> ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,0001$ ), P<sub>3</sub>-N<sub>3</sub> ( $r_s = 0,45$ ;  $p = 0,003$ ), а зменшення – з ЦІК ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,008$ ), латентностями P<sub>0</sub> ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,0001$ ), P<sub>1</sub> ( $r_s = -0,45$ ;  $p = 0,0001$ ), N<sub>1</sub> ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,0001$ ), P<sub>2</sub> ( $r_s = -0,43$ ;  $p = 0,0001$ ), N<sub>2</sub> ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,0001$ ), P<sub>3</sub> ( $r_s = -0,38$ ;  $p = 0,0002$ ), N<sub>3</sub> ( $r_s = -0,46$ ;  $p = 0,0001$ ).

Рівня ХС ЛПВЩ > 1,0–1,2 ммоль/л [277, 375] не досягли в жодного з обстежених. Такі чинники, як збільшення глюкози крові ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,038$ ), ЦІК ( $r_s = 0,3$ ;  $p = 0,004$ ), Іг А ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,004$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ), латентностями P<sub>0</sub> ( $r_s = 0,34$ ;  $p = 0,001$ ), N<sub>1</sub> ( $r_s = 0,33$ ;  $p = 0,001$ ), P<sub>2</sub> ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), N<sub>2</sub> ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,007$ ), P<sub>3</sub> ( $r_s = 0,36$ ;  $p = 0,0004$ ), N<sub>3</sub> ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,013$ ) сприяють зменшенню ХС ЛПВЩ, а VEGF ( $r_s = -0,57$ ;  $p = 0,0003$ ), PLGF ( $r_s = -0,50$ ;  $p = 0,002$ ), амплітудами P<sub>0</sub>-N<sub>0</sub> ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,002$ ), P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub> ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,001$ ), N<sub>1</sub>-P<sub>2</sub> ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,002$ ), P<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,002$ ), N<sub>2</sub>-P<sub>3</sub> ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,003$ ), P<sub>3</sub>-N<sub>3</sub> ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,005$ ) – його збільшенню.

ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л [277, 375] спостерігався в 51,6% хворих з ДМН. Сприяли його зростанню вік ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,03$ ), САТ ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,029$ ), інсулін ( $r_s = 0,49$ ;  $p = 0,027$ ), ЦІК ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,008$ ), Іг А ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,97$ ;  $p = 0,0001$ ), латентності P<sub>0</sub> ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), N<sub>1</sub> ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,004$ ), P<sub>2</sub> ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,008$ ), N<sub>2</sub> ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,014$ ), P<sub>3</sub> ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,002$ ), N<sub>3</sub> ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,023$ ), тоді як із зменшенням пов'язані VEGF ( $r_s = -0,57$ ;  $p = 0,0004$ ), PLGF ( $r_s = -0,49$ ;  $p = 0,0003$ ), амплітуди P<sub>0</sub>-N<sub>0</sub> ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,005$ ), P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub> ( $r_s = -0,29$ ;  $p = 0,005$ ), N<sub>1</sub>-P<sub>2</sub> ( $r_s = -0,29$ ;  $p = 0,005$ ), P<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,006$ ), N<sub>2</sub>-P<sub>3</sub> ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,007$ ), P<sub>3</sub>-N<sub>3</sub> ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,011$ ).

КА < 3,0 ммоль/л [375] спостерігався в 96,7% обстежених, а в 3,3% хворих з ДМН КА перевищував рівень 3,0 ммоль/л. Збільшення КА поєднане з ХС ( $r_s = 0,40$ ;  $p = 0,0001$ ), VEGF ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,02$ ), PLGF ( $r_s = 0,41$ ;  $p = 0,015$ ), амплітудами P<sub>0</sub>-N<sub>0</sub> ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,007$ ), P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub> ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,004$ ), N<sub>1</sub>-P<sub>2</sub> ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,019$ ), P<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,006$ ), N<sub>2</sub>-P<sub>3</sub> ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,001$ ), P<sub>3</sub>-N<sub>3</sub> ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), тоді як зменшення – з супероксиддисмутазою ( $r_s = -0,35$ ;  $p =$

0,037), глутатіонредуктазою ( $r_s = -0,47$ ;  $p = 0,005$ ), латентностями  $P_0$  ( $r_s = -0,30$ ;  $p = 0,004$ ),  $P_1$  ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,001$ ),  $N_1$  ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,007$ ),  $P_2$  ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,002$ ),  $N_2$  ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,002$ ),  $P_3$  ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,008$ ),  $N_3$  ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,001$ ).

Порушення динамічної рівноваги в системі перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту призводить до розвитку оксидантного стресу, що притаманно перебігу ЦД 2-го типу [376]. Активація процесів вільнорадикального окиснення за умов поступового виснаження резервів антиоксидантного захисту організму супроводжується посиленням деструктивних процесів і збільшенням тяжкості перебігу захворювань. При цьому незалежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну, зв'язок між інтенсивністю вільнорадикального окиснення, дисліпідемією та тригліцеридемією гальмує утворення ліпопротеїдів високої щільності [376].

Тривала гіперглікемія, що характеризує ЦД 2-го типу, не тільки активує утворення вільних радикалів, але й знижує активність таких факторів антиоксидантного захисту, як глутатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфатаза [377]. Рівні супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, каталази пов'язані з факторами ризику й гіперглікемії та системного запалення.

Супероксиддисмутаза має виразний протизапальний ефект, що обумовлено зниженням рівня утворення пероксинітриду. Збільшення супероксиддисмутази пов'язане з ДАТ ( $r_s = 0,42$ ;  $p = 0,012$ ), ЧСС ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,041$ ), тоді як зниження – з КА ( $r_s = -0,35$ ;  $p = 0,037$ ), ІЛ-8 ( $r_s = -0,58$ ;  $p = 0,0003$ ), глутатіонредуктазою ( $r_s = 0,89$ ;  $p = 0,0001$ ), каталазою ( $r_s = 0,59$ ;  $p = 0,0002$ ).

Глутатіон є центральним компонентом антиоксидантних систем майже всіх клітин і органів. Його антиоксидантна дія пов'язана з перенесенням сульфгідрильних груп. Активність глутатіонпероксидази в організмі здебільшого визначає динаміку патологічних процесів [378]. Зростання глутатіонредуктази поєднане із супероксиддисмутазою ( $r_s = 0,89$ ;  $p = 0,0001$ ), каталазою ( $r_s = 0,6$ ;  $p = 0,002$ ), ДАТ ( $r_s = 0,42$ ;  $p = 0,013$ ), ЧСС ( $r_s = 0,41$ ;  $p = 0,016$ ), тоді як зниження – з КА ( $r_s = -0,47$ ;  $p = 0,005$ ), ІЛ-8 ( $r_s = -0,60$ ;  $p =$



0,0002). Збільшення каталази пов'язане з супероксиддисмутазою ( $r_s = 0,59$ ;  $p = 0,0002$ ), глутатіонредуктазою ( $r_s = 0,6$ ;  $p = 0,0002$ ), масою тіла ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,042$ ), індексом маси тіла ( $r_s = 0,34$ ;  $p = 0,047$ ), ДАТ ( $r_s = 0,53$ ;  $p = 0,001$ ), ЧСС ( $r_s = 0,36$ ;  $p = 0,034$ ), а її зменшення – з ІЛ-8 ( $r_s = -0,63$ ;  $p = 0,0001$ ).

Гіперглікемія призводить до окисного стресу, утворення прогресивних кінцевих продуктів глікації та активації протеїнкінази. Ці біохімічні зміни призводять до експресії VEGF, втрати ендотеліальних клітин, збільшення капілярів базальної мембрани та запалення, що зрештою, може сформувати порушення кровотоку в сітківці. Запалення передбачає активацію різних запальних факторів і цитокінів [161], при цьому стресорна гіперглікемія та активація системного запалення посідають виняткове місце [379]. У хворих з ДМН встановлено достовірне підвищення рівнів Іg А  $1,77 \pm 0,07$  і  $1,52 \pm 0,05$  г/л ( $p = 0,023$ ) та ЦІК  $0,104 \pm 0,009$  і  $0,08 \pm 0,006$  од. опт. щ. ( $p=0,026$ ). На ЦІК і Іg А впливають фактори ризику, товщини та об'єму сітківки, амплітуди та латентності електро-фізіологічної проєкції зорового шляху, глікемії, ліпідемії, ангіогенезу та імунної відповіді. Збільшенню ЦІК сприяє ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,3$ ;  $p = 0,004$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,008$ ), Іg А ( $r_s = 0,27$ ;  $p=0,008$ ) та латентностями  $P_0$  ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,01$ ),  $P_1$  ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,016$ ),  $P_2$  ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,005$ ),  $N_2$  ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,01$ ),  $P_3$  ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,021$ ),  $N_3$  ( $r_s = 0,26$ ;  $p = 0,012$ ), тоді як його зниженню – ХС ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,008$ ), VEGF ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,015$ ), амплітудами  $P_0-N_0$  ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,008$ ),  $P_1-N_1$  ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,011$ ),  $N_1-P_2$  ( $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,018$ ),  $P_2-N_2$  ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,011$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,013$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,007$ ). Збільшенню Іg А сприяють інсулін ( $r_s = 0,67$ ;  $p = 0,001$ ), ЦІК ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,008$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,004$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), товщини й об'єми центральної зони сітківки ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,014$ ) і ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,035$ ), парафовеальних зон верхньої гемісфери ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,002$ ) і ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,002$ ), височної ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,014$ ) і ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,0003$ ), верхньої ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,002$ ) і ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,002$ ) частин; тоді як зменшенню – VEGF ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,008$ ), гострота зору ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,032$ ), світлочутливість сітківки ( $r_s = -0,33$ ;  $p = 0,001$ ).

Прогресування ДМН пов'язане зі зниженням напруги кисню сітківки, що проявляється підвищенням проникності капілярів сітківки та внутрішньосудинного тиску, опосередкованого підвищенням регуляції VEGF та ауторегуляцією судин сітківки [149]. Гіпоксія сітківки, пов'язана з ЦД, призводить до збільшення експресії VEGF, що сприяє виникненню та прогресуванню ДМН. Рівні VEGF зростають в результаті гіперглікемічних змін біохімічних шляхів [161].

Збільшення VEGF поєднане з PLGF ( $r_s = 0,93$ ;  $p = 0,0001$ ), гостротою зору ( $r_s = 0,50$ ;  $p = 0,003$ ), ХС ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,04$ ), КА ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,02$ ), тоді як зменшення – з віком ( $r_s = -0,43$ ;  $p = 0,01$ ), тривалістю ЦД ( $r_s = -0,54$ ;  $p = 0,001$ ), товщинами й об'ємами центральної сітківки ( $r_s = -0,57$ ;  $p = 0,0004$ ) і ( $r_s = -0,56$ ;  $p = 0,002$ ), парафовеальних зон сітківки ( $r_s = -0,47$ ;  $p = 0,004$  зони) і ( $r_s = -0,49$ ;  $p = 0,003$ ), перифовеальних зон верхньої ( $r_s = -0,50$ ;  $p = 0,002$ ) і ( $r_s = -0,55$ ;  $p = 0,001$ ) частини, об'ємами макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,56$ ;  $p = 0,0005$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,50$ ;  $p = 0,001$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $r_s = -0,56$ ;  $p = 0,00001$ ), Ig A ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,008$ ), ЦК ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,015$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = -0,57$ ;  $p = 0,0003$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = -0,57$ ;  $p = 0,0004$ ).

Н. Noma, К. Yasuda, М. Shimura [161], Т. Yoshimura [217], R.S. Ando [270] дослідили, що внутрішньоочні рівні PLGF, PDGF, IL-6, IL-8, MCP-1, ICAM-1, IP-10 та ЕРО вищі в пацієнтів з ДМН.

Зростання PLGF асоційоване зі світлочутливістю сітківки ( $r_s = 0,68$ ;  $p = 0,00001$ ), КА ( $r_s = 0,41$ ;  $p = 0,015$ ), VEGF ( $r_s = 0,93$ ;  $p = 0,0001$ ), тоді як його зменшення – з тривалістю ЦД ( $r_s = -0,61$ ;  $p = 0,0001$ ), ХС ЛПВЩ ( $r_s = -0,50$ ;  $p = 0,002$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = -0,49$ ;  $p = 0,003$ ), гостротою зору ( $r_s = -0,53$ ;  $p = 0,001$ ), товщинами й об'ємами центральної зони сітківки ( $r_s = -0,61$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,60$ ;  $p = 0,0001$ ), парафовеальних зон сітківки ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,0001$ ) і ( $r_s = -0,45$ ;  $p = 0,0007$ ), верхньої ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,011$ ) і ( $r_s = -0,40$ ;  $p = 0,006$ ), нижньої ( $r_s = -0,36$ ;  $p = 0,027$ ) і ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,048$ ) гемісфер, верхньої ( $r_s = -0,38$ ;  $p = 0,013$ ) і ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,005$ ) частини, об'ємами парафовеальної зони височної ( $r_s = -0,42$ ;  $p = 0,011$ ) і назальної ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,030$ ) частин, макулярної частини  $d =$

1 мм<sup>3</sup> ( $r_s = -0,60$ ;  $p = 0,0001$ ),  $d = 3$  мм<sup>3</sup> ( $r_s = -0,47$ ;  $p = 0,00005$ ),  $d = 6$  мм<sup>3</sup> ( $r_s = -0,51$ ;  $p = 0,002$ ).

Функціонування цитокінів при ЦД визначається взаємодією двох ланок: прозапальної та протизапальної. ІЛ-8 є хемокином, відповідальним за хемотаксис нейтрофілів у зону запалення. ІЛ-8 синтезується макрофагами, лімфоцитами, фібробластами й клітинами епітелію. Індукторами його продукції є ІЛ-1, ІЛ-3, тумор-некротичний фактор. ІЛ-8 має виразні протизапальні властивості, викликає експресію молекул міжклітинної адгезії та посилює прилипання нейтрофілів до ендотеліальних клітин і субендотеліальних білків, є стимулятором поліморфноядерних нейтрофілів. При ЦД суттєво зростає концентрація ІЛ-8 через гіперпродукцію нейтрофілів та регуляцію міграції лімфоцитів у зону запалення [384]. Зменшенню ІЛ-8 сприяють супероксиддисмутаза ( $r_s = -0,58$ ;  $p = 0,0003$ ), глутатіонредуктаза ( $r_s = -0,60$ ;  $p = 0,0002$ ), каталаза ( $r_s = -0,63$ ;  $p = 0,0001$ ), САТ ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,015$ ), ДАТ ( $r_s = -0,38$ ;  $p = 0,023$ ).

ІЛ-33 – цитокін, який відіграє значну роль у модуляції процесів запалення, значно впливає на ангіогенез, атерогенез, перебіг ожиріння [385]. Зниженню ІЛ-33 сприяють рольове фізичне функціонування ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,029$ ), А-товариськість-замкнутість ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,048$ ), Q1-радикалізм-консерватизм ( $r_s = -0,35$ ;  $p = 0,039$ ). Особливості гіперглікемії та системного запалення у хворих з ДМН тісно пов'язані з їхніми психологічними особливостями і ЯЖ.

До характерологічних особливостей хворих з ДМН належать показники +G (виразна сила Я-безпринципність, +Q3 (високий-низький самоконтроль), +O (тривожність-спокій); найнижчими – -Q1 (радикалізм-консерватизм), -F (заклопотаність-безпечність). У пацієнтів з ДМН спостерігались усвідомлене дотримання норм поведінки (але інколи й схильність впливу випадку та обставин), бажання дотримуватись установлених правил і діяти відповідно до власних ціннісних орієнтирів (+G), дисциплінованість, точність у виконанні соціальних вимог, значний контроль за власними емоціями, турбота щодо власної суспільної репутації (+Q3), невпевненість, тривожність, депресивність,

ранимість, вразливість (+O), консерватизм, стійкість до звичних труднощів, сумніви щодо нових ідей, схильність до моралізації та повчань (-Q1), розсудливість, обережність, мовчазність, схильність все ускладнювати, певна заклопотаність, песимізм сприймання дійсності, опікування майбутнім, очікування невдач (-F). Тобто, провідними характерологічними особливостями хворих з ДМН були консерватизм, стриманість, підпорядкованість, тривожність, розвинена уява, високий самоконтроль, що сприяло формуванню їхнього ставлення до захворювання та лікування.

Виявлена ВКХ в осіб з ДМН свідчила про меншу виразність у них іпохондричного, апатичного, ейфоричного, егоцентричного, анозогнозичного, паранояльного ТСХ. Чисті ТСХ виявлялись у 21,9% обстежених, змішані – у 74,8%, не сформувалося ставлення у 3,3% пацієнтів. У хворих з ДМН переважали змішані ТСХ. При цьому в структурі чистих ТСХ найпоширенішими були ейфоричний, гармонічний, сенситивний, неврастенічний види; у структурі всіх діагностованих ТСХ – ейфоричний, сенситивний, ергопатичний, неврастенічний, а найчастішими комбінаціями були поєднання іпохондричного, апатичного, неврастенічного, егоцентричного видів. Неадекватне ставлення до хвороби, яке спостерігалось у 98,9% осіб з ДМН, обумовлювало їхню дезадаптацію, що значно ускладнювало прихильність до лікування та впливало на ЯЖ.

Обстежені нами хворі з ДМН досить високо оцінювали власне фізичне функціонування ( $63,49 \pm 2,06$  бали), біль ( $57,74 \pm 2,54$  бали) та життєздатність ( $56,48 \pm 2,70$  бали). Дещо нижчі оцінки були за рольовим фізичним ( $35,59 \pm 3,76$  бали) і соціальним функціонуванням ( $46,03 \pm 4,37$  бали), психічним здоров'ям ( $48,10 \pm 1,75$  бали). Оцінювання ЯЖ такими пацієнтами свідчило про значний рівень їхнього фізичного функціонування, відчуття болю, життєздатності на тлі зниження рольового фізичного і соціального функціонування та психічного здоров'я. Низькі рівні фізичного функціонування були в 21,05%, рольового фізичного функціонування – у 56,58%, життєздатності – у 42,11%, соціальної активності – у 26,32%, рольового емоційного функціонування – у 56,57% хворих з ДМН. 31,51% обстежених вказували на значні обмеження

фізичної активності через біль, 34,21% осіб вважали власне здоров'я поганим і не бачили перспектив його поліпшення; 47,37% пацієнтів мали певні психологічні проблеми, відмічали наявність підвищеної тривожності або депресії [411].

Зниження фізичного функціонування пацієнтів корелювало зі збільшенням товщинами парафовеальних зон верхніх гемісфери ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,019$ ) і частин ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,023$ ). Збільшення показника болю пов'язували з ХС ЛПВЩ ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), ХС ЛПНЩ ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,007$ ), латентностями  $P_1$  ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,009$ ),  $N_3$  ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,017$ ), тоді як його зменшення – з товщинами парафовеальної зони верхніх ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,02$ ) гемісфери та ( $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,042$ ) частини, КА ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,002$ ), амплітудами  $P_0-N_0$  ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,036$ ),  $N_2-P_3$  ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,041$ ),  $P_3-N_3$  ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,025$ ). Зниження життєздатності пацієнтів корелювало зі збільшенням КА ( $r_s = -0,30$ ;  $p = 0,011$ ).

ЯЖ осіб з ДМН характеризувалася суттєвими обмеженнями фізичного функціонування, відчуття болю, життєздатності, рольового фізичного і соціального функціонування та психічного здоров'я. Майже третина обстежених вказували на значні обмеження фізичної активності через біль, вважали власне здоров'я поганим і не бачили перспектив його поліпшення, а близько половини мали психологічні проблеми, відмічали підвищену тривожність або депресію, що пов'язували з перебігом діабетичної непроліферативної ретинопатії, гіперглікемією та системним запаленням.

Методом факторного аналізу ми встановили, що на клінічний перебіг ДМН при НПДР на тлі ЦД 2-го типу в пацієнтів впливали такі фактори: 1) клінічних особливостей (25,2%): тривалість ЦД ( $r = 0,799$ ), світлочутливість сітківки ( $r = -0,773$ ), товщина центральної зони сітківки ( $r = 0,862$ ), товщини та об'єми парафовеальних зон сітківки ( $r = 0,981$ ) і ( $r = 0,861$ ), верхньої гемісфери ( $r = 0,769$ ) і ( $r = 0,773$ ), нижньої гемісфери ( $r = 0,858$ ) і ( $r = 0,665$ ), височної ( $r = 0,652$ ) і ( $r = 0,725$ ), верхньої ( $r = 0,712$ ) і ( $r = 0,763$ ), носової ( $r = 0,804$ ) і ( $r = 0,825$ ), нижньої ( $r = 0,833$ ) і ( $r = 0,967$ ) частин, перифовеальних зон сітківки ( $r = 0,967$ ) і ( $r = 0,897$ ), верхньої ( $r = 0,897$ ) і ( $r = 0,938$ ) та нижньої ( $r = 0,936$ ) і ( $r = 0,616$ ) гемісфер, височної ( $r = 0,617$ ) і ( $r = 0,859$ ), носової ( $r = 0,907$ ) і ( $r = 0,882$ ),

верхньої ( $r = 0,856$ ) і ( $r = 0,906$ ) та нижньої ( $r = 0,883$ ) і ( $r = 0,861$ ) частин, об'єми центральної зони сітківки ( $r = 0,861$ ), макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r = 0,982$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r = 0,981$ ); 2) біоелектричної активності головного мозку (38,8%): амплітуди  $P_0-N_0$  ( $r = -0,966$ ),  $P_1-N_1$  ( $r = -0,964$ ),  $N_1-P_2$  ( $r = -0,923$ ),  $P_2-N_2$  ( $r = -0,983$ ),  $N_2-P_3$  ( $r = -0,958$ ),  $P_3-N_3$  ( $r = -0,973$ ) та латентності  $P_1$  ( $r = 0,827$ ),  $N_1$  ( $r = 0,925$ ),  $P_2$  ( $r = 0,980$ ),  $P_3$  ( $r = 0,949$ ),  $N_3$  ( $r = 0,950$ ); 3) якості життя (43,3%): біль ( $r = 0,412$ ), життєздатність ( $r = 0,758$ ), соціальне функціонування ( $r = 0,744$ ), психічне здоров'я ( $r = 0,834$ ), загальний стан здоров'я ( $r = 0,477$ ); 4) ризику (46,7%): САТ ( $r = 0,881$ ), ДАТ ( $r = 0,883$ ), ЧСС ( $r = 0,867$ ); 5) внутрішньої картини хвороби (49,8%): тривожний ТСХ ( $r = 0,827$ ), неврастенічний ( $r = 0,818$ ), obsесивно-фобічний ( $r = 0,462$ ), егоцентричний ( $r = 0,705$ ), ейфоричний ( $r = -0,480$ ); 6) гіперглікемії та системного запалення (60,6%): ХС ( $r = -0,422$ ), КА ( $r = -0,444$ ), ХС ЛПВЩ ( $r = 0,862$ ), ХС ЛПНЩ ( $r = 0,868$ ), глюкоза крові ( $r = 0,887$ ), глікований гемоглобін ( $r = 0,859$ ), Ig А ( $r = 0,747$ ); 7) особливостей особистості (65,4%): С-емоційна стабільність ( $r = 0,447$ ), Е-незалежність-підлеглість ( $r = 0,844$ ), І-податливість-жорсткість ( $r = 0,816$ ), N-гнучкість-прямолінійність ( $r = 0,844$ ), Q1-радикалізм-консерватизм ( $r = 0,665$ ), Q2-конформізм-нонконформізм ( $r = -0,539$ ), Q3-високий-низький самоконтроль ( $r = -0,430$ ), Q4-напруженість-релаксація ( $r = -0,437$ ).

Узагальнюючи вищенаведене можна стверджувати, що на клінічний перебіг ДМН при НПДР на тлі ЦД 2-го типу у хворих впливали такі фактори: 1) клінічних особливостей: перебіг захворювання (тривалість ЦД), клінічна картина (світлочутливість сітківки), товщини та об'єми сітківки (товщина центральної зони сітківки, товщини та об'єми парафовеальних зон сітківки, верхньої гемісфери, нижньої гемісфери, височної, верхньої, носової, нижньої частин, перифовеальних зон сітківки, верхньої та нижньої гемісфер, височної, носової, верхньої та нижньої частин, об'єми центральної зони сітківки, макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$ ,  $d = 3 \text{ мм}^3$ ); 2) біоелектричної активності головного мозку: латентності та амплітуди зорових викликаних потенціалів (амплітуди  $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $P_2-N_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$  та латентності  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$ ); 3) якості життя: якість життя, пов'язана зі здоров'ям (біль, життєздатність,

соціальне функціонування, психічне здоров'я, загальний стан здоров'я); 4) ризику: серцево-судинний ризик (САТ, ДАТ, ЧСС); 5) внутрішньої картини хвороби: типи ставлення до хвороби (тривожний, неврастенічний, obsесивно-фобічний, егоцентричний, ейфоричний); 6) гіперглікемії та системного запалення: ліпідемія (загальний ХС, КА, ЛПВЩ, ЛПНЩ), глікемія (глюкоза крові, глікований гемоглобін), імунна відповідь (Ig A); 7) особливостей особистості: характерологічні риси (С-емоційна стабільність, Е-незалежність-підлеглість, І-податливість-жорсткість, N-гнучкість-прямолінійність, Q1-радикалізм-консерватизм, Q2-конформізм-нонконформізм, Q3-високий-низький самоконтроль, Q4-напруженість-релаксація).

Найбільш значущими для гостроти зору хворих з ДМН та ЦД 2-го типу були фактори: клінічних особливостей ( $r = -0,793$ ), гіперглікемії та системного запалення ( $r = 0,228$ ), особливостей особистості ( $r = -0,251$ ). Розроблені лікувальні заходи у вигляді комбінованої терапії афліберсептом і ГБО мають бути спрямовані саме на них.

На основі отриманих нами наукових даних запропоновано покроковий алгоритм діагностики ДМН за НПДР на тлі ЦД 2-го типу, який має розширений і скринінг варіанти.

Розширений варіант алгоритму діагностики ДМН за НПДР охоплює: 1) оцінку клінічних особливостей (крок 1), що передбачає оцінювання факторів ризику: типу, перебігу і тривалості ЦД, визначення віку, статі, індексу маси тіла, паління, САТ, ДАТ та інших ускладнень ЦД у пацієнтів з НПДР; 2) огляд офтальмолога та інших таких спеціалістів, як ендокринолог, невролог, терапевт, хірург; 3) клінічні обстеження: візіометрію (з визначенням гостроти зору та світлочутливості сітківки), периметрію, оптичну когерентну томографію (з оцінюванням товщин та об'ємів центральної, парафовеолярної, перифовеолярної зон сітківки, об'ємів макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  і  $d = 3 \text{ мм}^3$ ), біомікроскопію, офтальмоскопію з розширенням зіниці, флюорисцентну ангіографію судин сітківки, ультразвукову діагностику, гоніоскопію.

Нейро-офтальмологічне оцінювання (крок 2) передбачає оцінювання біоелектричної активності головного мозку: амплітуди ( $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$ ) і латентності ( $P_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$ ).

Оцінювання ЯЖ (крок 3) полягає у визначенні ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям: фізичного й емоційного функціонування та їхніх ролей, болю, життєздатності, психічного і загального стану здоров'я.

Оцінювання психологічних особливостей (крок 4) передбачає визначення рис характеру та внутрішньої картини хвороби. При оцінюванні характерологічних особливостей слід визначати С-емоційну стабільність, Е-незалежність-підлеглість, І-податливість-жорсткість, N-гнучкість-прямолінійність, Q1-радикалізм-консерватизм, Q2-конформізм-нонконформізм, Q3-високий-низький самоконтроль, Q4-напруженість-релаксацію. При вивченні типів ставлення до хвороби слід насамперед зважати на виразність тривожного, неврастенічного, obsесивно-фобічного, егоцентричного, ейфоричного видів.

Оцінювання біохімічних та імунологічних особливостей (крок 5) доцільно проводити з урахуванням визначення характеру вуглеводного і ліпідного обмінів, оцінювання імунограми, перекисного окислення ліпідів і агніогенезу. В оцінюванні глікемії обов'язковим є визначення рівнів глюкози в крові, концентрації глікованого гемоглобіну, інсуліну крові; при аналізі ліпідемії – рівні загального ХС, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ, КА, ТГ; при дослідженні перекисного окислення ліпідів – супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, каталази; в оцінюванні імунограми – рівні Ig А, ЦІК і кортизолу, ІL-8, ІL-33; при аналізі факторів агніогенезу – VEGF, PLGF.

Ми розробили патент «Спосіб лікування діабетичного макулярного набряку» [393], в якому технічний результат досягається тим, що при використанні поетапного інтравітреального введення афліберсепту як інгібітора фактора росту ендотелію судин, по 2 мг щораз, додатково проводять два курси ГБО по десять сеансів, де останні сеанси кожного з курсів ГБО надають за 2–4 години до початку інтравітерального введення афліберсепту.

Як було описано у другому розділі, усіх хворих з ДМН розподілили на дві



групи: пацієнти контрольної групи отримували один раз на місяць афліберсепт (Eylea фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж п'яти місяців (п'ять ін'єкцій). Хворим основної групи призначали два рази на півтора місяця афліберсепт (Eylea фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж 5 місяців (3 ін'єкції). Перед першою та третьою ін'єкціями пацієнти проходили десять сеансів ГБО в одномісній барокамері БЛКС 301 М з експозицією 45 хв, атмосферним тиском 1,5 ата, газовою сумішшю з 95% медичного кисню [412, 413, 414].

Оцінюючи трьох місячну ефективність лікування афліберсептом хворих з ДМН можна відмітити, що в них збільшилася гострота зору від  $0,19 \pm 0,001$  до  $0,59 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ), суттєво зріс відсоток осіб з гостротою зору вище 0,5 до 0,7 (28,9%) та вище 0,7 до 1,0 (42,20%) та збільшилася світлочутливість сітківки від  $-12,60 \pm 0,15$  до  $-5,66 \pm 0,33$  ( $p < 0,001$ ). Серед цих пацієнтів суттєво зменшився відсоток осіб з ДМН на 57,82% ( $p < 0,05$ ), з наявністю 3–5 геморагій – на 69,1% ( $p < 0,001$ ), з наявністю 2–7 твердих чи м'яких ексудатів – на 71,9% ( $p < 0,001$ ). Найбільші зміни спостерігалися в товщинах центральної – на 34,3% ( $p < 0,001$ ) і парафовеальної – на 19,5% ( $p < 0,001$ ) зон сітківки, парафовеальних зон нижньої – на 19,2% ( $p < 0,001$ ) гемісфери, носової – на 19,8% ( $p < 0,001$ ), нижньої – на 20,2% ( $p < 0,001$ ) частин, в об'ємах центральної зони сітківки – на 35,5% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони – на 19,6% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони верхньої – на 18,9% ( $p < 0,001$ ) і нижньої гемісфер – на 20,2% ( $p < 0,001$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  – на 35,5% ( $p < 0,001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  – на 21,6% ( $p < 0,001$ ). Суттєвими були зміни амплітуд зорових викликаних потенціалів  $P_1-N_1$  – на 53,1% ( $p < 0,001$ ),  $N_1-P_2$  – на 120,5% ( $p < 0,001$ ),  $P_2-N_2$  – на 94,5% ( $p < 0,001$ ),  $N_2-P_3$  – на 69,6% ( $p < 0,001$ ),  $P_3-N_3$  – на 59,1% ( $p < 0,001$ ) [415, 416].

Упродовж трьох місяців після лікування афліберсептом рівень глюкози крові та концентрація глікованого гемоглобіну в осіб контрольної групи зменшилися на 4,3 і 4,2% (по  $p > 0,05$ ), рівень ХС знизився на 5,4% ( $p > 0,05$ ), тоді як величини ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ і КА зросли на 0,5; 4,7 і 3,1% (по  $p > 0,05$ ). Метаболічні зміни, що розвиваються в умовах ЦД, передусім

гіперглікемія, здатні безпосередньо впливати на імунометаболізм лімфоцитів. Рівень Ig A у цих пацієнтів зменшився на 3,9% ( $p > 0,05$ ), тоді як вміст ЦК залишився незмінним, а кортизолу зріс на 6,7% ( $p > 0,05$ ). Рівні VEGF і PLGF у цих хворих зменшилися на 15,24% ( $p < 0,001$ ) і 11,92% ( $p > 0,05$ ), IL-8 і IL-33 – на 14,01 і 9,95% (по  $p > 0,05$ ), супероксиддисмутази і глутатіонредуктази – на 0,8 і 1,0% (по  $p > 0,05$ ) та збільшувалася каталаза – на 2,2% ( $p > 0,05$ ) [417].

Найсуттєвіші зміни ЯЖ у хворих з ДМН через три місяці після лікування афліберсетпом простежувались у зменшенні болю на 22,7% ( $p < 0,001$ ) та в збільшенні життєздатності – на 13,2% ( $p < 0,001$ ) і рольового емоційного функціонування – на 10,1% ( $p > 0,05$ ).

Оцінювання шести місячної ефективності лікування афліберсетпом хворих з ДМН показало, що в них гострота зору залишалася на значно вищому від висхідного рівня  $0,7 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ), світлочутливість сітківки становила  $4,6 \pm 0,39$  ( $p < 0,05$ ), зберігалася збільшення відсотка осіб з гостротою зору вище 0,3 до 0,5 (15,6%), вище 0,5 до 0,7 (26,6%) та вище 0,7 до 1,0 (28,9%). Серед цих пацієнтів за шість місяців спостереження статистично значимо зменшився ДМН на 82,4% ( $p < 0,05$ ), з наявністю 3-5 геморагій – на 65,6% ( $p < 0,001$ ), з наявністю 2–7 твердих чи м'яких ексудатів – на 71,9% ( $p < 0,001$ ). Продовжували зберігатися зміни в товщинах центральної на 48,7% ( $p < 0,001$ ) і парафовеальної – на 39,96% ( $p < 0,001$ ) зон сітківки, парафовеальних зон нижньої – на 40,75% ( $p < 0,001$ ) гемісфери, височної – на 40,4% ( $p < 0,001$ ), нижньої – на 42,22% ( $p < 0,001$ ) частин, в об'ємах центральної зони сітківки – на 31,1% ( $p < 0,001$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  – на 31,1% ( $p < 0,001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  – на 20,5% ( $p < 0,001$ ). Через шість місяців після лікування найбільші зміни зберігалися у показниках зорових викликаних потенціалів: амплітудах  $N_1$ - $P_2$  – на 51,3% ( $p < 0,001$ ),  $N_2$ - $P_3$  – на 57,8% ( $p < 0,001$ ),  $P_3$ - $N_3$  – на 41,% ( $p < 0,001$ ), що суттєво впливало на їхню ЯЖ.

У пацієнтів контрольної групи через шість місяців після лікування збільшувалися фізичне функціонування на 2,4% ( $p > 0,05$ ), рольове фізичне функціонування – на 9,6% ( $p > 0,05$ ), загальний стан здоров'я – на 9,7% ( $p < 0,001$ ), життєздатність – на 12,2% ( $p < 0,001$ ) та рольове емоційне

функціонування – на 10,9% ( $p > 0,05$ ). Соціальне функціонування й психічне здоров'я через шість місяців – знижувалися на 0,7 і 3,4% (по  $p > 0,05$ ). У хворих через шість місяців після лікування найсуттєвіші зміни зберігалися показниках болю на 27,13% ( $p < 0,001$ ), життєздатності – на 12,22% ( $p < 0,001$ ) і рольового емоційного функціонування – на 10,95% ( $p > 0,05$ ).

Оцінюючи трьох місячну ефективність лікування афліберсептом з ГБО у хворих з ДМН, слід відмітити, що в них збільшилася гострота зору від  $0,20 \pm 0,001$  до  $0,76 \pm 0,02$  ( $p < 0,005$ ), суттєво зріс відсоток осіб з гостротою зору вище 0,3 до 0,5 (26,1%), вище 0,5 до 0,7 (17,4 %), вище 0,7 до 1,0 (56,5 %) і зменшилася світлочутливість сітківки від  $-12,25 \pm 0,12$  до  $-4,50 \pm 0,27$  ( $p < 0,001$ ). Серед них суттєво зменшилися: поширеність ДМН на 93,49% ( $p < 0,001$ ), наявність 3–5 геморагій – на 68,8% ( $p < 0,001$ ), наявність 2–7 твердих чи м'яких ексудатів – на 68,8% ( $p < 0,001$ ). Найбільші зміни спостерігались у товщинах центральної – на 57,75% ( $p < 0,001$ ) і парафовеальної – на 44,15% ( $p < 0,001$ ) зон сітківки, парафовеальних зон нижньої – на 45,05% ( $p < 0,001$ ) гемісфери, носової – на 45,0% ( $p < 0,001$ ), нижньої – на 46,01% ( $p < 0,001$ ) частин, перифовеальних зон верхньої – на 52,53% ( $p < 0,001$ ) і нижньої – на 55,18% ( $p < 0,001$ ) гемісфер, височної – на 53,26% ( $p < 0,001$ ), верхньої – на 53,65% ( $p < 0,001$ ), носової – на 48,61% ( $p < 0,001$ ), в об'ємах центральної зони сітківки – на 40,9% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони – на 22,6% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони нижньої гемісфери – на 24,6% ( $p < 0,001$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  – на 40,9% ( $p < 0,001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  – на 24,7% ( $p < 0,001$ ). Найсуттєвіші зміни зорових викликаних потенціалів спостерігались в амплітудах  $N_1-P_2$  – на 62,8% ( $p < 0,001$ ),  $P_2-N_2$  – на 95,3% ( $p < 0,001$ ),  $N_2-P_3$  – на 40,2% ( $p < 0,001$ ),  $P_3-N_3$  – на 52,1% ( $p < 0,001$ ).

Застосування афліберсепту та ГБО привело до суттєвого зменшення рівня глюкози крові та концентрації глікованого гемоглобіну в пацієнтів основної групи на 8,4 і 6,8% (по  $p < 0,001$ ). При порівнянні обох видів лікування рівень глюкози суттєво вирізнявся за критерієм Wilcoxon вже за три місяці ( $p = 0,048$ ) [418].

У хворих з ДМН при цьому лікуванні значно знизилася величини ХС на 18,1% ( $p < 0,001$ ) та КА – на 4,2% ( $p < 0,05$ ) і збільшився ХС ЛПВЩ на 5,2 % ( $p < 0,001$ ). В обох групах рівні ХС ( $p = 0,025$ ), ХС ЛПВЩ ( $p = 0,0001$ ), ХС ЛПНЩ ( $p = 0,0001$ ) суттєво вирізнялися за критерієм Wilcoxon через три місяці після лікування [418].

Застосування ГБО при лікуванні афліберсептом привело до зниження рівнів Ig A – на 2,1% ( $p > 0,05$ ) та кортизолу – на 0,3% ( $p > 0,05$ ), при відсутності змін ЦІК. В обох групах рівні ЦІК і Ig A (по  $p = 0,018$ ) суттєво відрізнялися за критерієм Wilcoxon через три місяці після лікування [418].

ГБО може забезпечити посилення ангиогенезу завдяки первинному виробництву NO, що згодом призводить до активізації nuclear factors  $\kappa$ B та факторів росту, таких як епідермальний фактор росту, VEGF та ендотелін-1. У пацієнтів основної групи при застосуванні афліберсепту та ГБО через три місяці зменшилися рівні VEGF і PLGF на 37,13% ( $p < 0,05$ ) і 27,07% ( $p < 0,05$ ), IL-8 і IL-33 – на 19,5 і 13,48% (по  $p < 0,05$ ), тоді як зменшувалися супероксиддисмутаза, глутатіонредуктаза і каталаза – на 33,1% ( $p < 0,001$ ), 17,7% ( $p > 0,05$ ) та 22,3% ( $p < 0,001$ ), що значно впливало на їхню ЯЖ [419].

Серед обстежених основної групи через три місяці після лікування афліберсептом та ГБО найбільші зміни ЯЖ відчувались у зростанні рольового фізичного функціонування на 44,5% ( $p < 0,001$ ), загального стану здоров'я – на 28,1% ( $p < 0,001$ ), життєздатності – на 21,8% ( $p < 0,001$ ), соціального функціонування – на 20,5% ( $p < 0,001$ ) та зменшенні болю на 20,3% ( $p < 0,001$ ).

Оцінювання шести місячної ефективності лікування афліберсептом з ГБО хворих з ДМН показало, що в них гострота зору залишалася на значно вищому від висхідного рівня  $0,75 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ), світлочутливість сітківки становила  $3,7 \pm 0,20$  ( $p < 0,05$ ), зберігалася збільшення відсотка осіб з гостротою зору вище 0,3 до 0,5 (34,7%), вище 0,5 до 0,7 (26,1%) та вище 0,7 до 1,0 (39,2%). Серед цих пацієнтів за шість місяців спостереження зберігалася зменшення відсотків осіб з ДМН на 91,32% ( $p < 0,001$ ) та з наявністю 2–7 твердих чи м'яких ексудатів – на 59,3% ( $p < 0,001$ ). Продовжували зберігатися зміни товщини центральної – на 54,34% ( $p < 0,001$ ) і парафовеальної – на 42,4% ( $p <$

0,001) зон сітківки, парафовеальних зон верхньої – на 39,99% ( $p < 0,001$ ) і нижньої – на 42,8% ( $p < 0,001$ ) гемісфер, височної – на 42,0% ( $p < 0,001$ ), верхньої – на 39,03% ( $p < 0,001$ ), носової – на 43,13% ( $p < 0,001$ ), нижньої – на 45,33% ( $p < 0,001$ ) частин, перифовеальних зон сітківки – на 34,68% ( $p < 0,001$ ), верхньої – на 49,58% ( $p < 0,001$ ) і нижньої – на 53,29% ( $p < 0,001$ ) гемісфер, височної – на 50,65% ( $p < 0,001$ ), верхньої – на 51,03% ( $p < 0,001$ ), носової – на 49,26% ( $p < 0,001$ ), нижньої – на 42,13% ( $p < 0,001$ ) частин, об'ємів центральної зони сітківки – на 36,3% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони – на 20,6% ( $p < 0,001$ ), парафовеолярної зони нижньої гемісфери – на 21,9% ( $p < 0,001$ ), макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  – на 36,3% ( $p < 0,001$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  – на 22,6% ( $p < 0,001$ ). Найсуттєвіші зміни зорових викликаних потенціалів спостерігалися в амплітудах  $N_1-P_2$  – на 51,3% ( $p < 0,001$ ),  $N_2-P_3$  – на 57,8% ( $p < 0,001$ ),  $P_3-N_3$  – на 41,5% ( $p < 0,001$ ).

Через шість місяців після лікування найсуттєвіші зміни зберігались у показниках рольового фізичного функціонування на 39,5% ( $p < 0,001$ ), загального стану здоров'я – на 26,1% ( $p < 0,001$ ), життєздатності – на 21,3% ( $p < 0,001$ ), соціального функціонування – на 14,4% ( $p < 0,001$ ) та болю – на 17,0% ( $p < 0,001$ ).

Порівняльна характеристика монотерапії афліберсептом і комбінованого лікування (інтравітреальне введення афліберсепту в комбінації з ГБО) при терміні спостереження три місяці показала суттєві відмінності за гостротою зору ( $p < 0,05$ ), світлочутливістю сітківки ( $p < 0,05$ ), наявністю ДМН ( $p < 0,05$ ); за товщинами центральної зони сітківки ( $p < 0,05$ ), парафовеальних зон верхньої ( $p < 0,05$ ) й нижньої гемісфер ( $p < 0,05$ ), верхньої ( $p < 0,05$ ) й назальної ( $p < 0,05$ ) частин, перифовеальних зон верхньої ( $p < 0,05$ ) й нижньої ( $p < 0,05$ ) гемісфер, височної ( $p < 0,05$ ) й верхньої ( $p < 0,05$ ) частин; за об'ємами центральної зони сітківки ( $p < 0,05$ ), парафовеальної ( $p < 0,05$ ) й перифовеальної ( $p < 0,05$ ) зон, макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ); за амплітудами  $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $P_2-N_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$  та латентностями ЗВП  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$  (по  $p = 0,001$ ). Основна група суттєво вирізнялася від контрольної за меншою концентрацією біохімічних

показників, а саме: рівнем глюкози крові ( $p < 0,05$ ), ХС ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), ЦІК ( $p < 0,05$ ), Ig A ( $p < 0,05$ ), VEGF ( $p < 0,05$ ), IL-8 ( $p < 0,05$ ), супероксиддисмутазою ( $p = 0,0001$ ), глутатіонредуктазою ( $p = 0,001$ ), каталазою ( $p = 0,0001$ ). Найбільші відмінності за критерієм Wilcoxon у групах з афліберсептом та афліберсептом з ГБО протягом 3 місяців спостерігалися за болем ( $p = 0,002$ ) та рольовим емоційним функціонуванням ( $p = 0,026$ ).

Слід зазначити, що при порівнянні обох видів лікування через 6 місяців у хворих обох груп зберігалися відмінності: за гостротою зору ( $p < 0,05$ ), світлочутливістю сітківки ( $p < 0,05$ ), наявністю ДМН ( $p < 0,05$ ); за товщинами парафовеальних зон верхньої ( $p < 0,05$ ), височної ( $p < 0,05$ ) й нижньої ( $p < 0,05$ ) частин, перифовеальних зон ( $p < 0,05$ ), верхньої ( $p < 0,05$ ) і нижньої ( $p < 0,05$ ) частини, об'ємами центральної зони сітківки ( $p < 0,05$ ), парафовеальних зон назальної ( $p < 0,05$ ), височної ( $p < 0,05$ ), носової ( $p < 0,05$ ) частин, перифовеальних зон верхньої ( $p < 0,05$ ) та нижньої ( $p = 0,022$ ) частин, макулярної зони  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ),  $d = 6 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ); за амплітудами  $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $P_2-N_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$  та латентностями ЗВП  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$  (по  $p = 0,001$ ), що значним чином впливало на ЯЖ пацієнтів. Через шість місяців відмінності за критерієм Wilcoxon у групах з лікуванням афліберсептом та афліберсептом з ГБО дещо зменшилися, але продовжували спостерігатися за болем ( $p = 0,029$ ) і рольовим емоційним функціонуванням ( $p = 0,044$ ).

За допомогою методу покрокової регресії ми вибудували прогностичну модель щодо максимально коригованої гостроти зору (ГЗ) у пацієнтів з ДМН:

$$\text{ГЗ} = 0,6591 - 0,9511 \times \text{Об'єм центральної зони сітківки} + 0,0048 \times \text{Глюкоза крові} - 0,02 \times \text{Коефіцієнт атерогенності} - 0,0016 \times \text{М-практичність-багата уява} - 0,0014 \times \text{Тривалість ЦД}$$

Найзначніше впливають на максимально кориговану гостроту зору об'єм центральної зони сітківки ( $\text{мм}^3$ ) (-0,6324), тривалість ЦД (рік) (-0,2968), глюкоза крові ( $\text{мкмоль/л}$ ) (0,1618), М-практичність-багата уява (-0,0958), коефіцієнт атерогенності (-0,0917).

Тобто, сприятиме поліпшенню гостроти зору в пацієнтів з ДМН зниження рівня глюкози крові, тоді як перешкоджатиме збільшенню об'єму центральної зони сітківки, тривалості перебігу ЦД, М-практичності-багатої уяви, коефіцієнта атерогенності.

Грунтуючись на отриманих нами результатах ми підтвердили значну роль вихідних клінічних, біохімічних, соціально-психологічних показників при ДМН, що дозволило розробити критерії прогнозування результатів комбінованого лікування, завдяки чому запропоновані рекомендації для вибору схем лікування ДМН, що виник через НПДР.

Зважаючи на вищезазначене, доходимо висновку: у дисертації представлені нові науково обґрунтовані дані, які виконують конкретне наукове завдання – оптимізувати діагностику та підвищити ефективність лікування ДМН за НПДР, шляхом комбінації інтравітреального введення афліберсепту з гіпербаричною оксигенацією.

## ВИСНОВКИ

У роботі на основі комплексного загальноклінічного, офтальмологічного, нейрофізіологічного, біохімічного, соціального та психологічного дослідження розроблено новий спосіб лікування макулярного набряку при непроліферативній ретинопатії на тлі цукрового діабету 2-го типу завдяки поєднанню інтравітреального введення афліберсепту з гіпербаричною оксигенацією, запропоновано способи діагностики та об'єктивного визначення лікувального ефекту:

1. Клінічний перебіг діабетичного макулярного набряку за непроліферативної ретинопатії на тлі цукрового діабету 2-го типу обумовлений: факторами ризику (САТ/ДАТ) і тривалістю перебігу ЦД, станом світлочутливості сітківки, товщиною та об'ємами її центральної і парафовеальних зон; ступенем порушення функції зорового аналізатора (за амплітудами (комплексів  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $P_2-N_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$ ) і латентностями (компонент  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$ ) зорових викликаних потенціалів; особливостями біохімічних факторів: гіперліпідемії, гіперглікемії, стану антиоксидантної системи, факторів системного запалення та ангіогенезу.

2. При ДМН простежується погіршення якості життя хворих, про що свідчили значне зниження рольового фізичного і соціального функціонування та психічного здоров'я: низькі рівні фізичного функціонування – у 21,1%, рольового фізичного функціонування – у 56,5%, життєздатності – у 42,1%, соціальної активності – у 26,3%, рольового емоційного функціонування – у 56,6% пацієнтів. 31,5% обстежених вказували на значні обмеження фізичної активності через біль, 34,2% осіб вважали власне здоров'я незадовільним і не бачили перспектив його покращення.

3. Розроблено алгоритм діагностики ДМН за НПДР на тлі ЦД 2-го типу, який охоплює: оцінку клінічних особливостей (крок 1), включно з факторами ризику; огляд офтальмолога (візіометрію, периметрію, оптичну когерентну томографію, біомікроскопію, офтальмоскопію з розширенням зіниці, ультразвукову діагностику, гоніоскопію). Нейро-офтальмологічне обстеження



(крок 2) передбачає оцінювання ЗВП. Оцінювання ЯЖ (крок 3) пов'язаної зі здоров'ям, психологічних особливостей (крок 4) необхідно проводити із визначенням рис характеру та внутрішньої картини хвороби. Оцінювання біохімічних та імунологічних особливостей (крок 5) доцільно проводити з урахуванням визначення глікемії, ліпідемії, перекисного окислення ліпідів, імунограми та факторів ангіогенезу.

4. Застосування комбінованої терапії ДМН при спостереженні три та шість місяців показало суттєві відмінності в основній групі: за збільшенням гостроти зору на 28,81% і 7,14% (по  $p < 0,05$ ) та світлочутливості сітківки на 24,44% і 19,5% (по  $p < 0,05$ ); за зменшенням наявності ДМН на 84,56% і 51,13% (по  $p < 0,05$ ) та товщин і об'ємів центральної й парафовеальної зон сітківки; за збільшенням амплітуд  $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ,  $P_2-N_2$ ,  $N_2-P_3$ ,  $P_3-N_3$  і за зменшенням латентностей  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ,  $N_3$  (по  $p < 0,05$ ) ЗВП.

5. Вплив комбінованої терапії з використанням гіпербаричної оксигенації через три місяці характеризувався в пацієнтів зниженням в основній групі порівняно з контрольною групою: глюкози крові – на 3,50% ( $p < 0,05$ ), ХС – на 7,14% ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЩ – на 23,29% ( $p < 0,05$ ), Ig A – на 20,0% ( $p < 0,05$ ), ЦК – на 25,0% ( $p < 0,05$ ), VEGF – на 11,17% ( $p < 0,05$ ), супероксиддисмутази – на 36,53% ( $p < 0,05$ ), глутатіонредуктази – на 25,25% ( $p < 0,05$ ), каталази – на 28,95% ( $p < 0,05$ ).

6. Розроблено метод лікування, який полягає в тому, що хворі з діабетичним макулярним набряком при непроліферативній діабетичній ретинопатії за цукрового діабету 2-го типу отримували тричі афліберсепт (Eylea фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж трьох місяців (три ін'єкції). В період між ін'єкціями пацієнти двічі проходили 10 сеансів ГБО в одномісній барокамері БЛКС 301 М з експозицією 45 хв, атмосферним тиском 1,5 ата, газовою сумішшю з 95% медичного кисню. Ефективність комбінованого лікування зіставна із застосуванням афліберсепту (Eylea фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж п'яти місяців (п'ять ін'єкцій). Новий метод лікування дозволяє зменшити кількість і ризику

інтравітральних втручань, зменшити фармакологічне навантаження та терміни лікування.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У практичній роботі лікаря-офтальмолога під час обстеження хворого з підозрою на ДМН слід користуватись алгоритмом діагностики ДМН за НПДР на тлі ЦД 2-го типу. Варто визначати: оцінку клінічних особливостей (крок 1) зі встановленням факторів ризику, оглядом офтальмолога; клінічними обстеженнями (візіометрією, периметрією, оптичною когерентною томографією, біомікроскопією, офтальмоскопією з розширенням зіниці, флюорисцентною ангіографією судин сітківки, ультразвуковою діагностикою, гоніоскопією). При нейро-офтальмологічному оцінюванні (крок 2) треба враховувати біоелектричну активність головного мозку з визначенням зорових викликаних потенціалів. Оцінювання ЯЖ (крок 3) полягає у визначенні ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям; психологічних особливостей (крок 4) – рис характеру та внутрішньої картини хвороби. Оцінювання біохімічних та імунологічних особливостей (крок 5) доцільно проводити з урахуванням визначення глікемії, ліпідемії, перекисного окислення ліпідів, імунограми та факторів ангіогенезу.

2. Лікар офтальмолог може рекомендувати хворим з ДМН комбіноване лікування афліберсептом (Eylea фірми Bayer) один раз на місяць інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж трьох місяців (3 ін'єкції) з посиленням 10 сеансами гіпербаричної оксигенації (експозиція 45 хв, атмосферний тиск 1,5 ата, газовою сумішшю з 95% медичного кисню) перед першою та третьою ін'єкціями. Ефективність комбінованого лікування зіставна із застосуванням афліберсепту (Eylea фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж п'яти місяців (5 ін'єкцій). Новий метод лікування дозволяє зменшити кількість і ризику інтравітральних втручань, зменшити фармакологічне навантаження та строки лікування.

3. Рекомендовано дослідження рівня глікемії (глюкоза крові), особливостей перекисного окислення ліпідів (каталази, глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази), факторів системного запалення (Ig A, ЦІК, ІЛ-8),

особливостей ангиогенезу (VEGF) у крові хворих з ДМН за НПДР під час діагностики та прогнозування ефективності лікування.

4. В подальшому спостереження за пацієнтами з ДМН за НПДР, що пройшли «завантажувальний» курс і не мають ДМН рекомендоване відповідно до діючих стандартів через 3 місяці. Наступні інтравітреальні введення афліберсепту можливі в режимі treat-and-extend або pro re nata, за вибором лікаря офтальмолога, з можливістю посилення впливу афліберсепту завдяки призначенню перед інтравітреальним введенням курсу гіпербаричної оксигенації.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. The hospital management of hypoglycaemia in adults with diabetes mellitus JBDS 01. [Internet]. [cited 2022 April 14]. Available from: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/specialist-care-for-children-and-adults-and-complications/the-hospital-management-of-hypoglycaemia-in-adults-with-diabetes-mellitus>
2. Discharge planning for adult inpatients with diabetes JBDS 10. [Internet]. 2017. p. 28. [cited 2022 April 12].
3. Nazari B. A Closer Look at Diabetic Macular Edema [Internet]. [cited 2022 April 12]. Available from: <https://www.webmd.com/diabetes/diabetic-macular-edema-causes-symptoms>
4. Huang J, Zhou Q. Identification of the Relationship between Hub Genes and Immune Cell Infiltration in Vascular Endothelial Cells of Proliferative Diabetic Retinopathy Using Bioinformatics Methods. Dis Markers [Internet]. 2022 [cited 2021 June 22]. 7231046. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8831064/>.
5. Starace V, Battista M, Brambati M, Cavalleri M, Bertuzzi F, Amato A et al. The role of inflammation and neurodegeneration in diabetic macular edema. Ther Adv Ophthalmol [Internet]. 2021 Dec 5 [cited 2021 Jan-Dec];13:25158414211055963. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34901746/>.
6. Midená E, Frizziero L, Midená G, Pilotto E. Intraocular fluid biomarkers (liquid biopsy) in human diabetic retinopathy. Arch Clin Exp Ophthalmol. [Internet]. 2021 Dec; [cited 2021 Dec 22];259(12):3549-3560. DOI: 10.1007/s00417-021-05285-y.
7. Tatsumi T, Oshitari T, Baba T, Takasuna Y, Yamamoto S. Effects of Switching from Anti-VEGF Treatment to Triamcinolone Acetonide in Eyes with Refractory Macular Edema Associated with Diabetic Retinopathy or Retinal Vein Occlusion. Biomed Res Int. [Internet]. 2020 Nov 20 [cited 2021 Dec 22];4529850. DOI: 10.1155/2020/4529850.

8. Kwan C, Fawzi A. Imaging and Biomarkers in Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep.* [Internet]. 2019 Aug 31 [cited 2021 Dec 22];19(10):95. Available from: [https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31473838/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31473838/) DOI: 10.1007/s11892-019-1226-2.
9. Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA, De Falco S, Jousseaume AM, Sennlaub F et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog Retin Eye Res.* [Internet]. 2021 Sep [cited 2021 Dec];84:100954. Available from: DOI: 10.1016/j.preteyeres.
10. Chai S, Ge Y, Wan Y, Xia H, Dong R, Ren X. Visual functional defects in patients with type 2 diabetes mellitus: a questionnaire based cross-sectional study. *Int Ophthalmol.* [Internet]. 2022 Feb 4. [cited 2022 March]. Available from: DOI: 10.1007/s10792-022-02220-w.
11. Roberts-Martínez Aguirre I, Rodríguez-Fernández P, González-Santos J, Aguirre-Juaristi N, Alonso-Santander N, Mielgo-Ayuso J. et al. Exploring the Quality of Life Related to Health and Vision in a Group of Patients with Diabetic Retinopathy. *Healthcare (Basel).* [Internet]. 2022 Jan 12. [cited 2022 March]; 10(1):142. Available from: DOI: 10.3390/healthcare10010142.
12. Pohlmann D, Barth A, Macedo S, Pleyer U, Winterhalter S, Albayrak Ö. The impact of impending / onset of vision loss on depression, anxiety, and vision-related quality of life in Birdshot-Retinochoroiditis and Serpiginous Choroiditis. *PLoS One.* [Internet]. 2020 Oct 5 [cited 2022 March]; 15(10):e0239210. Available from: DOI: 10.1371/journal.pone.0239210.
13. Arabi A, Tadayoni R, Ahmadi H, Shahraki T, Nikkhah H. Update on Management of Non-proliferative Diabetic Retinopathy without Diabetic Macular Edema; Is There a Paradigm Shift? *Ophthalmic Vis Res.* [Internet]. 2022 Jan 21 [cited 2022 March];17(1):108-117. Available from: DOI: 10.18502/jovr.v17i1.10175.
14. Udaondo P, Parravano M, Vujosevic S, Zur D, Chakravarthy U. Update on Current and Future Management for Diabetic Maculopathy. *Ophthalmol Ther.* [Internet]. 2022 Apr; [cited 2022 April]; 11(2):489-502. Available from: DOI: 10.1007/s40123-022-00460-8.

15. Ghanchi F, Bourne R, Downes S, Gale R, Rennie C, Tapply I. et al. An update on long-acting therapies in chronic sight-threatening eye diseases of the posterior segment: AMD, DMO, RVO, uveitis and glaucoma. Eye (Lond). [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 April]. Available from: DOI: 10.1038/s41433-021-01766-w.

16. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу: Наказ МОЗ України від 21.12. 2012 р. № 1118. [Інтернет]. 2012, [цитовано 2022 Січень 20]; 115с. Доступно на: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012\\_1118ukrmd.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ukrmd.pdf)

17. Всесвітня Організація охорони здоров'я. Діабет. [Інтернет]. 2021 ноябрь [цитовано 2022 Січень 20]. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

18. Тронько М. Пріоритетні питання діабетології в Україні на сучасному етапі та шляхи їх вирішення. [Інтернет]. [цитовано 2022 Січень 20]. Доступно на: [http://iem.net.ua/endocrinology\\_task/](http://iem.net.ua/endocrinology_task/)

19. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho N. et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. [Internet]. 2017. [cited 2022 April 18]; 128: 40-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437734> DOI:10.1016/j.diabres.2017.03.024

20. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. [Internet]. 2014. [cited 2022 April 12]; 37(1): 81-90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357215> DOI: org/10.2337/dc14-S081

21. Wei Y, Mi F, Cui Y, Li Y, Wu X, Guo H. Delay in seeking medical care after the onset of symptoms in patients with sight-threatening diabetic retinopathy. J Int Med Res. [Internet]. 2021. [cited 2022 April 12]; 49 (5). DOI: 10.1177/03000605211013224

22. 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.* [Internet]. 2019 [cited 2022 February 12]; 157: 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843

23. Li Y, Delong Z, Qian R, Xian S, Zhaohui S. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Medicine.* [Internet]. February 2020. [cited 2022 February 12];99(9):e19236. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32118727> DOI: 10.1097/MD.00000000000019236

24. Ding J, Wong T. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep.* [Internet]. 2012. [cited 2022 February 12];12 (4):346-354. DOI: 10.1007/s11892-012-0283-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22585044/>

25. Lee R, Wong T, Sabanayagam Ch. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision.* [Internet]. 2015. [cited 2022 February 12];2:17. DOI: 10.1186/s40662-015-0026-2.

26. Bursell S, Fonda S, Lewis D, Horton M. Prevalence of diabetic retinopathy and diabetic macular edema in a primary care-based teleophthalmology program for American Indians and Alaskan Natives *PLoS One.* [Internet]. 2018. [cited 2022 February 12];13(6) :e0198551. DOI: 10.1186/s40662-015-0026-2.

27. Sabanayagam C, Yip W, Ting D, Tan G, Wong T. Ten Emerging Trends in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol.* [Internet]. 2016. [cited 2022 February 12];23(4):209-222. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27355693> DOI: 10.1080/09286586.2016.1193618.

28. Cheung N., Mitchell P., Wong T. Diabetic retinopathy. *Lancet.* [Internet]. 2010. [cited 2022 February 12];376:124-136. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20580421/> DOI: 10.1016/s0140-6736(09)62124-3.

29. Yau J, Rogers S, Kawasaki R, Lamoureux E, Kowalski J, Bek T. et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* [Internet]. 2012. [cited 2022 February 12];35:556-564. DOI: 10.2337/dc11-1909.

30. Діабетична ретинопатія: мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». [Інтернет]. 2020. [цитовано 2022 Січень 20];13-14:482-483. Доступно на:



<https://health-ua.com/article/60955-dabetichna-retinopatya-multidisciplinarnij-pdhd--dodagnostiki-talkuvannya>.

31. Risk factors. [Internet]. [cited 2022 February 12]. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>

32. Liu Y, Yang J, Tao L, Lv H, Jiang X, Zhang M. et al. 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*. [Internet]. 2017. [cited 2022 February 12];7:1-11. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/9/e016280> DOI:10.1136/bmjopen-2017-016280.

33. International Diabetes Federation. Prevalence and magnitude of diabetes as per country/region. [Internet]. 2015. [cited 2022 February 22]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>

34. Low J, Gan A, Fenwick E, Gupta P, Wong T, Teo Z. et al. Role of socio-economic factors in visual impairment and progression of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. [Internet]. 2021 Mar [cited 2022 February 22];105(3):420-425. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430341/> DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316430.

35. Bayani M, Shakiba N, Bijani A, Moudi S. Depression and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Caspian J Intern Med*. [Internet] 2022 Spring [cited 2022 April 22];13(2):335-342. DOI: 10.22088/cjim.13.2.3.

36. Akuffo K, Sewpaul R, Darrah S, Dukhi N, Kumah D, Agyei-Manu E. et al. Vision loss, vision difficulty and psychological distress in South Africa: results from SANHANES-1. *BMC Psychol*. [Internet]. 2021. [cited 2022 March 17];29;9(1):66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926560/> DOI: 10.1186/s40359-021-00558-x.

37. Deiz-Garcia A, Diaz-Artiles A, Saaveradra P, Alvarado-Martel D, Wagner A, Boronat M. Impact of anxiety, depression and disease-related distress on long-term glycaemic variability among subjects with Type 1 diabetes mellitus. *MC Endocr Disord*. [Internet]. 2022 May 11 [cited 2022 May 17];22(1):122. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35546667/> DOI: 10.1186/s12902-022-01013-7.

38. Xie J, Ikram M, Cotch M, Klein B, Varma R, Shaw J. et al. Association of Diabetic Macular Edema and Proliferative Diabetic Retinopathy With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* [Internet]. 2017. [cited 2022 March 17];135(6):586-593. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472362/DOI: 0.1001/jamaophthalmol.2017.0988>.
39. Zhu X, Sun Q, Zou H, Xu X, Zhang Xi. Disparities between Ophthalmologists and Patients in Estimating Quality of Life Associated with Diabetic Retinopathy. *PLoS One.* [Internet]. 2015. [cited 2022 March 17];10(12):e0143678. DOI: 10.1371/journal.pone.0143678
40. Handni R, Shahanas C, Speejith K, Bindu S. Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients With and Without Proliferative Retinopathy and Macular Edema. *Diabetes.* [Internet]. 2018. [cited 2022 March 17]; 67(1):NC01-NC06. DOI: 10.7860/JCDR/2017/24496.9686.
41. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med.* [Internet]. 1998. [cited 2022 March 17];46:1569-1585. DOI: 10.1016/s0277-9536(98)00009-4.
42. Trikkalinou A, Papazafiropoulou A, Melidonis A. Type 2 diabetes and quality of life. *World J. Diabetes.* [Internet]. 2017. [cited 2022 March 17];8(4):120-129. DOI: 10.2196/21727. 10.4239/wjd.v8.i4.120
43. Mueller Ch, Schauerte I, Martin S, Irrgang V. Evaluation of Self-care Activities and Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin Using the 2D Matrix Code of Outer Drug Packages as Patient Identifier: the DePRO Proof-of-Concept Observational Study. *JMIR Diabetes.* [Internet]. 2022 May 24; [cited 2022 May 25];7(2):e31832. DOI: 10.2196/31832.
44. Mangione C, Berry S, Spritzer K, Janz N, Klein R, Owsley C. et al. With Visually Identifying the content area for the 51-item national eye institute visual function questionnaire. Results From Focus Groups Impaired Persons. *Arch Ophthalmol.* [Internet]. 1998. [cited 2022 March 17];116:227-233. DOI: 10.1001/archophth.116.2.227.
45. Steinberg E, Tielsch J, Schein O, Javitt J, Sharkey P, Cassard S et al. The VF-14. An index of functional impairment in patients with cataract. *Arch*

Ophthalmol. [Internet]. 1994. [cited 2022 March 17];112(5):630-638. DOI: 10.1016/0168-8510(96)00822-6.

46. Brooks R. EuroQol: the current state of play. Health Policy. [Internet]. 1996. [cited 2022 March 17];37(1):53-72. DOI: 10.1016/0168-8510(96)00822-6.

47. Cusick M, Sangiovanni J, Chew E, Csaky K, Hall-Shimel K, Reed G. et al. Central visual function and the NEI-VFQ-25 near and distance activities subscale scores in people with type 1 and 2 diabetes. Am. J. Ophthalmol. [Internet]. 2005. [cited 2022 March 17];139:1042-1050. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.01.008.

48. Lloyd A, Loftus J, Turner M, Lai G, Pleil A. Psychometric validation of the Visual Function Questionnaire-25 in patients with diabetic macular edema. Health Qual Life Outcomes. [Internet]. 2013. [cited 2022 March 9];11:10. DOI: 10.1186/1477-7525-11-10.

49. Aguirre I, Rodríguez-Fernández P, Aguirre-Juaristi N, Alonso-Santander N, Mielgo-Ayuso J, González-Bernal J. Exploring the Quality of Life Related to Health and Vision in a Group of Patients with Diabetic Retinopathy. Healthcare (Basel). [Internet]. 2022 Jan 12. [cited 2022 March 9];10(1):142. DOI: 10.3390/healthcare10010142.

50. Mazhar K, Varma R, Choudhury F, McKean-Cowdin R, Shtir C, Azen S. Los Angeles Latino Eye Study Group. Severity of diabetic retinopathy and health-related quality of life: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. [Internet]. 2011. [cited 2022 March 9]; 118(4):649-655. DOI: 10.1016/j.opthta.2010.08.003

51. Aarthy R, Mikocka-Walus A, Pradeepa R, Anjana R, Mohan V, Aston-Mourney K. Quality of Life and Diabetes in India: A Scoping Review. Indian J Endocrinol Metab. [Internet]. 2021 Sep-Oct. [cited 2022 March 9];25(5):365-380 DOI:10.4103/ijem.ijem\_336\_21.

52. Gonder J, Walker V, Barbeau M, Zaour N, Zachau B, Hartje J. et al. Costs and Quality of Life in Diabetic Macular Edema: Canadian Burden of Browning Observational Study (C-REALITY). J Ophthalmol. [Internet]. 2014. [cited 2022 March 9]. DOI: 10.1155/2014/939315

53. Petrella R, Blouin J, Davies B, Barbeau M. Prevalence, demographics, and treatment characteristics of visual impairment due to diabetic macular edema in a

representative Canadian cohort. *Journal of Ophthalmology*. [Internet]. 2012. [cited 2022 March 9];159-167. DOI: 10.1155/2012/159167.

54. Mangione C, Lee P, Gutierrez P, Spritzer K, Berry S, Hays R. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Archives of Ophthalmology*. [Internet]. 2001. [cited 2021 December 22];119(7):1050-1058. DOI: 10.1001/archopht.119.7.1050

55. Cheung K, Oemat M, Oppe M. User guide: basic information on how to use EQ-5D. [Internet]. 2009. [cited 2021 December 22]:23. Available from: [http://www.euroqol.org/fileadmin/user\\_upload/Documenten/PDF](http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF)

56. Balestroni G., Bertolotti G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Arch Chest Dis*. [Internet]. 2012. [cited 2021 December 22];78(3): 155-159. DOI: 10.4081/monaldi.2012.121.

57. Jankowska A, Golicki D. EQ-5D-5L-based quality of life normative data for patients with self-reported diabetes in Poland. *PLoS One*. [Internet]. 2021 Sep 29 [cited 2021 December 22];16(9):e0257998. DOI: 10.1371/journal.pone.0257998.

58. Khachatryan N, Pistilli M, Maguire M, Chang A, Samuels M, Mulvihill K, Salowe R, O'Brien J. A Review of Studies of the Association of Vision-Related Quality of Life with Measures of Visual Function and Structure in Patients with Glaucoma in the United States. *Ophthalmic Epidemiol*. [Internet]. 2021 Jun [cited 2021 December 22];28(3):265-276. DOI: 10.1080/09286586.2020.1863992.

59. Garweg J, Stefanickova J, Hoyng C, Schmelter T, Niesen T, Sowade O. et al. Vision-Related Quality of Life in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Intravitreal Aflibercept: The AQUA Study. *Ophthalmol Retina*. [Internet]. 2019 Jul [cited 2021 December 12];3(7):567-575. DOI: 10.1016/j.oret.2019.03.012.

60. Soubrane G, Cruess A, Lotery A, Pauleikhoff D, Monès J, Xu X. et al. Burden and health care resource utilization in neovascular age-related macular degeneration: findings of a multicountry study. *Archives of Ophthalmology*. [Internet]. 2007. [cited 2021 December 22];125(9):1249-1254. DOI: 10.1001/archopht.125.9.1249.

61. Cruess A, Zlateva G, Xu X, Rochon S. Burden of illness of neovascular age-related macular degeneration in Canada. *Canadian Journal of Ophthalmology*. [Internet]. 2007. [cited 2022 January 22];42(6):836-843. DOI: 10.3129/i07-153
62. Jyoti D, Subina N, Nitin G, Jitender J, Meenakshi S. To study the impact of diabetic retinopathy on quality of life in Indian diabetic patients. *Indian Journal of Ophthalmology*. [Internet]. 2020. [cited 2021 December 22];68(5):848-853.
63. Fenwick E, Man R, Gan A, Aravindhan A, Tey Ch, Soon H. et al. Validation of a New Diabetic Retinopathy Knowledge and Attitudes Questionnaire in People with Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Transl. Vis. Sci. Technol.* [Internet]. 2020. [cited 2021 December 22];9(10):32. DOI: 10.1167/tvst.9.10.32.
64. McClard C, Wang R, Windham V, Munoz J, Gomez S, Fried S. et al. Questionnaire to Assess Life Impact of Treatment by Intravitreal Injections (QUALITII): Development of a patient-reported measure to assess treatment burden of repeat intravitreal injections. *BMJ Open Ophthalmology*. [Internet]. 2021. [cited 2021 December 22]/ DOI:10.1136/ bmjophth-2020-000669
65. Kuniss N, Kramer G, Müller U, Kloos C, Lehmann T, Lorkowski S. et al. Diabetes-Related Burden and Distress is Low in People with Diabetes at Outpatient Tertiary Care Level. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. [Internet]. 2016 May. [cited 2021 December 22];124(5):307-12. DOI: 10.1055/s-0042-103685.
66. Cooper O, Taylor D, Crabb D, Sim D, McBain H. Psychological, social and everyday visual impact of diabetic macular oedema and diabetic retinopathy: a systematic review. *Diabet Med*. [Internet]. 2020. [cited 2021 December 22];37(6):924-933. DOI: 10.1111/dme.14125.
67. Fenwick E, Rees G, Pesudovs K. Social and emotional impact of diabetic retinopathy: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. [Internet]. 2012. [cited 2021 December 22];40(1): 27-38. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2011.02599.x
68. Grigsby A, Anderson R, Freedland K, Clouse R, Lustman P. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. *J Psychosom Res*. [Internet]. 2002. [cited 2022 January 22];53(6):1053-1060. DOI: 10.1016/s0022-3999(02)00417-8.

69. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd C, Peyrot M, Ismail K. et al. European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. [Internet]. 2010. [cited 2021 December 22];53(12):2480-2486. DOI: 10.1007/s00125-010-1874-x.
70. Lloyd C, Sartorius N, Cimino A, de Braude M, Rabbani G, Ahmed H. et al. The INTERPRET-DD study of diabetes and depression: a protocol. *Diabet Med*. [Internet]. 2015. [cited 2021 December 22];32(7):925-934. DOI: 10.1111/dme.12719.
71. Represas-Carrera F, Couso-Viana S, Méndez-López F, Masluk B, Magallón-Botaya R, Recio-Rodríguez J. et al. Effectiveness of a Multicomponent Intervention in Primary Care That Addresses Patients with Diabetes Mellitus with Two or More Unhealthy Habits, Such as Diet, Physical Activity or Smoking: Multicenter Randomized Cluster Trial (EIRA Study). *Int J Environ Res Public Health*. [Internet]. 2021. [cited 2021 December 22];18:57-88. DOI: org/10.3390/ijerph18115788
72. Roy T, Lloyd C. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affec. Disord*. [Internet]. 2012. [cited 2021 October 15];142:S8-21. DOI: 10.1016/S0165-0327(12)70004-6.
73. de Groot M, Anderson R, Freedland K, Clouse R, Lustman P. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*. [Internet]. 2001. [cited 2021 December 22];63(4):619-630
74. Sulaiman N, Hamdan A, Tamim H, Mahmood D, Young D. The prevalence and correlates of depression and anxiety in a sample of diabetic patients in Sharjah, United Arab Emirates. *BMC Fam Pract*. [Internet]. 2010. [cited 2021 September 16];11(1):80. DOI:10.1186/1471-2296-11-80
75. Collins M, Corcoran P, Perry I. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med*. [Internet]. 2009. [cited 2021 September 16];26(2): 153-161.
76. Bhat N, Muliya K, Chaturvedi S. Psychological Aspects of Diabetes. *EMJ Diabet*. [Internet]. 2020. [cited 2021 September 16];8(1):90-98. DOI:10.33590/emjdiabet/20-00174

77. Chaturvedi S, Gowda S, Helal A, Aloasami F. More anxious than depressed: prevalence and correlates in a 15-nation study of anxiety disorders in people with Type 2 diabetes mellitus. *General Psychiatry*. [Internet]. 2019. [cited 2021 September 16];32(4).

78. Khoo K, Man R, Rees G, Gupta P, Lamoureux E, Fenwick E. The relationship between diabetic retinopathy and psychosocial functioning: a systematic review. *Qual Life Res*. [Internet]. 2019. [cited 2021 September 16];28(8):2017-2039.

79. Berman K, Brodaty H. Psychosocial effects of age-related macular degeneration. *Int Psychogeriatr*. [Internet]. 2006. [cited 2021 September 16];18(3):415-428.

80. Дроздов ВО, Сакович ВМ, Сакович ЕФ, Фокіна СМ. Trait peculiarities of diabetic retinopathy individuals. *Збірник наукових статей «Психологічні науки проблеми і здобутки»*. [Інтернет]. 2019;1-2(13-14):156-173. DOI: 10.33120/PSIA.Issue-13-14.2019.vdvsissf.7

81. Liu X, Li Y, Guan L, He X, Zhang H, Zhang J. et al. A Sitematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence and Risk Factors of Depression in Type 2 Diabetes Patients in China. *Front Med (Lausanne)*. [Internet]. 2022 May [cited 2022 May 16];10;9:759499. DOI: 10.3389/fmed.2022.759499.

82. Abateneh A, Tesfaye M, Bekele S, Gelaw Y. Vision loss and psychological distress among Ethiopians adults: a comparative cross-sectional study. *PLoS ONE*. [Internet]. 2013. [cited 2021 September 16];8(10):e78335.

83. Akufo K, Sewpaul R, Darrah S, Dukhi N, Kumah D, Agyei-Manu1 E. Et al. Vision loss, vision difculty and psychological distress in South Africa: results from SANHANES-1. *BMC Psychol*. [Internet].

84. Addo E, Akuffo K, Sewpaul R, Dukhi N, Agyei-Manu E, Asare A. et al. Prevalence and associated factors of vision loss in the South African National Health and Nutrition Examination Survey (SANHANES-1). *BMC Ophthalmol*. [Internet]. 2021. [cited 2021 September 16];21(1):1. DOI: 10.1186/s12886-020-01714-4.

85. Sabel B, Wang J, Cardenas-Morales L, Faiq M, Heim C. Mental stress as consequence and cause of vision loss: the dawn of psychosomatic ophthalmology for

- preventive and personalized medicine. *EPMA J.* [Internet]. 2018. [cited 2021 September 16]; 9(2):133-160. DOI: 10.1007/s13167-018-0136-8.
86. Zheng Y, Wu X, Lin X, Lin H. The prevalence of depression and depressive symptoms among eye disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* [Internet]. 2017. [cited 2021 September 16];7:46453. DOI: 10.1038/srep46453.
87. Van Nispen R, Virgili G, Hoeben M, Langelaan M, Klevering J, Keunen J. et al. Low vision rehabilitation for better quality of life in visually impaired adults. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2020. [cited 2021 September 24];1.
88. Sturt J, Dennick K, Hessler D, Hunter B, Oliver J, Fisher L. Effective interventions for reducing diabetes distress: systematic review and meta-analysis. *Int. Diabetes Nurs.* [Internet]. 2015. [cited 2021 September 16];12:40-45. DOI: org/10.1179/2057332415Y.0000000004
89. Fisher L, Hessler D, Masharani U, Strycker L. Impact of baseline patient characteristics on interventions to reduce diabetes distress: the role of personal conscientiousness and diabetes self-efficacy. *Diabet Med.* [Internet]. 2014. [cited 2021 September 16];31(6):739-46. DOI: 10.1111/dme.12403
90. Tan M, Tan Ch, Griva K, Lee Y, Lee J, Tai E. et al. Factors associated with diabetes-related distress over time among patients with T2DIABETES in a tertiary hospital in Singapore. *BMC Endocr Disord.* [Internet]. 2017. [cited 2021 September 16];17(1): 36. DOI:10.1186/s12902-017-0184-4
91. Wardian J, Sun F. Factors associated with diabetes-related distress: implications for diabetes self-management. *Soc Work Health Care.* [Internet]. 2014. [cited 2021 December 12];53(4):364-81. DOI:10.1080/00981389.2014.884038
92. Aljuaid M, Almutairi A, Assiri M, Almalki D, Alswat K. Diabetes-Related Distress Assessment among Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res.* [Internet]. 2018. [cited 2021 December 12];7328128:1-10. DOI: 10.1155/2018/7328128
93. Gonzalez J, Shreck E, Psaros Ch, Safren S. Distress and type 2 diabetes-treatment adherence: A mediating role for perceived control. *Health Psychol.* [Internet]. 2015. [cited 2021 December 12];34(5):505. DOI: 10.1037/hea0000131.



94. Fisher L, Mullan J, Arean P, Glasgow R, Hessler D, Masharani U. Diabetes distress but not clinical depression or depressive symptoms is associated with glycemic control in both cross-sectional and longitudinal analyses. *Diabetes Care*. [Internet]. 2010. [cited 2021 December 12];33(1):23-28. DOI: 10.2337/dc09-1238
95. Kaira S, Jena B, Yeravdekar R. Emotional and Psychological Needs of People with Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. [Internet]. 2018 Sep-Oct. [cited 2021 December 12]; 22(5): 696-704. DOI:10.4103/ijem.IJEM\_579\_17
96. Coyne K, Margolis M, Kennedy-Martin T, Baker T, Klein R, Paul M. et al. The impact of diabetic retinopathy: perspectives from patient focus groups. *Fam. Prac*. [Internet]. 2004. [cited 2021 June 12];21:447-453. DOI: 10.1093/fampra/cmh417.
97. Bernbaum M, Albert S, Duckro P. Psychosocial profiles in patients with visual impairment due to diabetic-retinopathy. *Diabetes Care*. [Internet]. 1988. [cited 2021 June 12];11:551-557. DOI: 10.2337/diacare.11.7.551.
98. Bhaskara G, Budhiarta A, Gotera W, Saraswati M, Dwipayana M, Semadi M. et al. Factors Associated with Diabetes-Related Distress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. [Internet]. 2022 Jul 15; [cited 2022 July 22];15:2077-2085. DOI: 10.2147/DMSO.S363431
99. Kuniss N, Kramer G, Müller U, Wolf G, Kloos Ch. Diabetes related distress is high in inpatients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. [Internet]. 2021. [cited 2021 June 12];13(1): 40. DOI: 10.1186/s13098-021-00659-y
100. Bradley E, Delaffon V. Diabetic retinopathy screening in persons with mental illness: a literature review. *BMJ Open Ophthalmol*. [Internet]. 2020. [cited 2021 June 12];5(1):e000437. DOI: 10.1136/bmjophth-2020-000437
101. Cox D, Kiernan B, Schroeder D, Cowley M. Psychosocial sequelae of visual loss in diabetes. *Diabetes Educ*. [Internet]. 1998. [cited 2021 June 12];24(4):481-484. DOI: 10.1177/014572179802400406.
102. Bernbaum M, Albert S, Duckro P, Merkel W. Personal and family stress in individuals with diabetes and vision loss. *J. Clin. Psychol*. [Internet]. 1993. [cited 2021 June 12];49:670-677. DOI: 10.1002/1097-4679(199309)49:5<670

103. Luckie R, Leese G, McAlpine R, MacEwen C, Baines P, Morris A. et al. Fear of visual loss in patients with diabetes: results of the prevalence of diabetic eye disease in Tayside, Scotland (P-DETS) study. *Diabet Med.* [Internet]. 2007. [cited 2021 June 12];24(10):1086-1092. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02180.x
104. Monique A, Vukicevic M, Koklanis K, Rees G, Sandhu S, Itsiopoulos C. Experiences and perceptions of patients undergoing treatment and quality of life impact of diabetic macular edema: a systematic review. *Psychology, Health & Medicine.* [Internet]. 2019. [cited 2021 June 12];24(4):383-401. DOI.org/10.1080/13548506.2018.1533249.
105. Biessels G, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* [Internet]. 2018. [cited 2021 June 14];14(10):591-604. DOI: 10.1038/s41574-018-0048-7.
106. Palta P., Schneider A., Biessels G., Touradji P., Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *Int Neuropsychol Soc.* [Internet]. 2014. [cited 2021 June 14]; 20(3):278-291. DOI: 10.1017/S1355617713001483.
107. Дроздов ВО. Інтелектуальні, емоційно-вольові та комунікативні особливості пацієнтів із діабетичною ретинопатією. *Медична психологія.* 2019;4(56):75-79.
108. Esmailinasab M, Ebrahimi M, Mokarrar M, Rahmati L, Mahjouri M, Arzaghi S. Type II diabetes and personality; a study to explore other psychosomatic aspects of diabetes. *J Diabetes Metab Disord.* [Internet]. 2016. [cited 2021 June 14];15: 54. DOI: 10.1186/s40200-016-0281-3
109. Sherwood Z, Sandford J, Jacob S. Can collaborative working improve diabetic retinal screening rates in individuals also diagnosed with a severe mental illness? *Future Healthc J.* [Internet]. 2022 Jul [cited 2021 July 14];9(2):161-165. DOI: 10.7861/fhj.2022-0008.
110. Li X, Zhang Sh, Xu H, Tang X, Zhou H, Yuan J. et al. Type D personality predicts poor medication adherence in Chinese patients with Type 2 diabetes

- mellitus: a six-month follow-up study. *PloS One*. [Internet]. 2016 Feb 19. [cited 2021 June 14];11(2). DOI: 10.1371/journal.pone.0146892
111. Shao Y, Yin H, Wan Ch. Type D personality as a predictor of self-efficacy and social support in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Neuropsychiatr Dis Treat*. [Internet]. 2017. [cited 2021 June 14];13:855. DOI: 10.2147/NDT.S128432
112. Elamoshy R, Bird Y, Thorpe L, Moraros J. Risk of depression and suicidality among diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. [Internet]. 2018. [cited 2021 June 14];7(11):445. DOI: 10.3390/jcm7110445
113. Conti Ch, Carrozzino D, Patierno Ch, Vitacolonna E, Fulcheri M. The clinical link between Type D personality and diabetes. *Front Psychiatry*. [Internet]. 2016. [cited 2021 June 15];7:113. DOI: 10.3389/fpsy.2016.00113
114. Dogba M, Brent M, Bach C, Asad S, Grimshaw J, Ivers N, et al. Identifying Barriers and Enablers to Attending Diabetic Retinopathy Screening in Immigrants to Canada From Ethnocultural Minority Groups: Protocol for a Qualitative Descriptive Study. *JMIR Res Protoc*. [Internet]. 2020 Feb 12 [cited 2021 June 15];9(2):e15109. DOI: 10.2196/15109.
115. Chan A, Bakhom Ch, Bangen K, Bakhom M. Relationship between Retinal Vascular Occlusions and Cognitive Dementia in a Large Cross-Sectional Cohort. *Am J Ophthalmol*. [Internet]. 2021. [cited 2021 June 15]; 226:201-205. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.01.026.
116. Gask L, Macdonald W, Bower P. What is the relationship between diabetes and depression? a qualitative meta-synthesis of patient experience of co-morbidity. *Chronic Illn*. [Internet]. 2011 Sep. [cited 2021 June 15];7(3):239-52. DOI: 10.1177/1742395311403636.
117. Folli F, Corradi D, Fanti P, Davalli A, Paez A, Giaccari A. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro- and macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach. *Curr Diabetes Rev*. [Internet]. 2011 Sep. [cited 2021 June 15];7(5):313-24 DOI: 10.2174/157339911797415585.

118. Gumieniczek A, Hopkała H, Roliński J, Bojarska-Junak A. Antioxidative and anti-inflammatory effects of repaglinide in plasma of diabetic animals. *Pharmacol Res.* [Internet]. 2005. [cited 2021 June 15];52:162-166. DOI: 10.1016/j.phrs.2005.02.019.
119. Ambade A, Mandrekar P. Oxidative stress and inflammation: essential partners in alcoholic liver disease. *Int J Hepatol.* [Internet]. 2012. [cited 2021 June 15];2012:853175. DOI: 10.1155/2012/853175.
120. Emmendoerffer A, Hecht M, Boeker T, Mueller M, Heinrich U. Role of inflammation in chemical-induced lung cancer. *Toxicol Lett.* [Internet]. 2000. [cited 2021 June 15];112-113:185-191. DOI: 10.1016/s0378-4274(99)00285-4.
121. Miliara X, Garnett J, Tatsuta T, Abid Ali F, Baldie H, Pérez-Dorado I. et al. Intra-mitochondrial signaling: interactions among mitoKATP, PKC $\epsilon$ , ROS, and MPT. *EMBO Rep.* [Internet]. 2015. [cited 2021 June 15];16:824-835. DOI: 10.1152/ajpheart.01189.27.
122. Oluwafemi O. Intra-mitochondrial signaling: interactions among mitoKATP, PKC $\epsilon$ , ROS, and MPT. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* [Internet].2019. [cited 2021 June 15];11(3): 45-63. DOI: 10.1152/ajpheart.01189.2007.
123. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner S. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation.* [Internet]. 2000. [cited 2021 June 15]; 102:42-47. DOI: 10.1161/01.cir.102.1.42.
124. Frohlich M, Imhol A, Berg G. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population based study. *Diabetes Care.* [Internet]. 2000. [cited 2021 June 15];23:1835-1839. DOI: 10.2337/diacare.23.12.1835.
125. Crook M. Type 2 diabetes mellitus: a disease of the innate immune system? An update. *Diabet Med.* [Internet]. 2004. [cited 2021 June 15]; 21:203-207 DOI: 10.1046/j.1464-5491.2003.01030.x.

126. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* [Internet]. 2010. [cited 2021 June 15];107:1058-1070. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
127. Wellen K, Hotamisligil G. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Investig.* [Internet]. 2005. [cited 2021 June 15];115:1111-1119. DOI: 10.1172/JCI25102.
128. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Alméras N, Bogaty P, Nadeau A. et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* [Internet]. 2001. [cited 2021 June 15];21:961-967. DOI: 10.1161/01.atv.21.6.961.
129. Fialkow L, Wang Y, Downey G. Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radic Biol Med.* [Internet]. 2007 Jan. 15. [cited 2021 June 15];42:153-164. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.09.030.
130. Duncan B. The burden of diabetes and hyperglycaemia in Brazil: past and present. Findings from the global burden of disease study 2015. *Diabet Metab Syndr.*[Internet]. 2017 Mar 14. [cited 2021 June 15];9:1-18. DOI: 10.1186/s13098-017-0216-2.
131. Schmidt M, Duncan B, Sharrett A, Lindberg G, Savage P, Offenbacher S. et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults: a cohort study. *Lancet.* [Internet]. 1999 May 15. [cited 2021 June 15];353:1649-1652. DOI: 10.1016/s0140-6736(99)01046-6.
132. Pradhan A, Manson J, Rifai N, Buring J, Ridker P. C-reactive protein, interleukin 6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* [Internet]. 2001 Jul 18. [cited 2021 June 15];286:327-334. DOI: 10.1001/jama.286.3.327.
133. Navarro J, Mora C. Role of inflammation in diabetic complications. *Nephrol Dial Transplant.* [Internet]. 2005 December 27. [cited 2021 June 15];20:2601-2604. DOI: 10.1093/ndt/gfi155
134. Pickup J. Inflammation and activated immune system in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diab Care.* [Internet]. 2004 March. [cited 2021 June 15]; 27:813-823. DOI: 10.2337/diacare.27.3.813

135. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi A I, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* [Internet]. 2020 May. [cited 2021 June 15]; 16(5):442-449. DOI:10.2174/1573399815666191024085838
136. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen A, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* [Internet]. 2014 August [cited 2021 June 15];105:141-150 DOI: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
137. Elmarakby A, Sullivan J. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther.* [Internet]. 2012 Feb. [cited 2021 June 15]; 30:49-59. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00218.x
138. Al Hannan F, Culligan K. Human resistin and the RELM of inflammation in diabetes. *Diab Metab Syndr.* [Internet]. 2015 June. [cited 2021 June 15];7:54. DOI: 10.1186/s13098-015-0050-3
139. Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Trans Res.* [Internet]. 2011 December. [cited 2021 June 15];158:369-384. DOI: 10.1016/j.trsl.2011.08.004.
140. Du Y, Miller C, Kern T. Hyperglycaemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. *Free Rad Biol Med.* [Internet]. 2003 December. [cited 2021 June 15]; 35:1491-1499. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.08.018.
141. Aldosari D, Malik A, Alhomida A, Ola M. Implications of Diabetes-Induced Altered Metabolites on Retinal Neurodegeneration. *Front Neurosci.* [Internet]. 2022 Jul 13 [cited 2021 July 15];16:938029. DOI: 10.3389/fnins.2022.938029.
142. Santos J, Mohammad G, Zhong Q, Kowluru R. Diabetic retinopathy, superoxide damage and antioxidants. *Curr Pharm Biotechnol.* [Internet]. 2011 Mar 1. [cited 2021 July 15];12(3):352-61. DOI: 10.2174/138920111794480507.
143. Hammes H-P, Lin J, Renner O, Shani M, Lundqvist A, Betsholtz C. et al. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* [Internet]. 2002 Oct [cited 2021 July 15]; 51(10):3107-12. DOI: 10.2337/diabetes.51.10.3107.

144. Воробьева ИВ, Меркушенкова ДА. Диабетическая ретинопатия у больных сахарным диабетом второго типа. Эпидемиология, современный взгляд на патогенез. Обзор. Офтальмология. [Интернет]. 2012 [цитовано 2021 липня 15];4:18-21. DOI.org/10.18008/1816-5095-2012-4-18-21

145. Коненков ВИ, Климонтов ВВ, Черных ВВ, Тянь НВ. Ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии: перспективы анти-VEGF-терапии (обзор литературы). Офтальмохирургия. [Интернет]. 2013 [цитовано 2021 липня 15];4:111-115.

146. Iwasaki M, Inomata H. Relation between superficial capillaries and foveal structures in the human retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. [Internet]. 1986 December. [cited 2021 June 16];27:1698-1705. PMID: 3793399

147. Snodderly D, Weinhaus R. Retinal vasculature of the fovea of the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*: Three-dimensional architecture, visual screening, and relationships to the neuronal layers. J Comp Neurol. [Internet]. 1990 July. [cited 2021 June 16];297:145-163. DOI: 10.1002/cne.902970111.

148. Hagag A, Pechauer A, Liu L, Wang J, Zhang M, Jia Y. et al. OCT angiography changes in the 3 parafoveal retinal plexuses in response to hyperoxia. Ophthalmol. Retina. [Internet]. 2018 April. [cited 2021 June 16]; 2:329-336. DOI: 10.1016/j.oret.2017.07.022

149. Browning D., Stewart M., Lee Ch. Diabetic macular edema. Evidence-based management. Indian Journal of Ophthalmology. [Internet]. 2018 December. [cited 2021 June 16]; 66 (12): 1736-1750. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_1240\_18

150. Moore J, Bagley S, Ireland G, McLeod D, Boulton M. Three dimensional analysis of microaneurysms in the human diabetic retina. J Anat. [Internet]. 1999 Jan. [cited 2021 June 16]; 194(1):89-100. DOI:10.1046/j.1469-7580.1999.19410089.x.

151. Sachdev N, Gupta V, Abhiramamurthy V, Singh R, Gupta A. Correlation between microaneurysm closure rate and reduction in macular thickness following laser photocoagulation of diabetic macular edema. Eye (Lond). [Internet]. 2008 July. [cited 2021 June 16]; 22:975-977. DOI:10.1038/sj.eye.6702801.

152. Querques G, Bandello F, Souied E. Abnormal deep retinal capillary networking and microaneurysms in the outer nuclear layer of diabetic eyes.

- Ophthalmology. [Internet]. 2014 March. [cited 2021 June 16];121:803-840. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.10.034.
153. Das A, McGuire P. Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. Prog. Retin. Eye Res. [Internet]. 2003 November. [cited 2021 June 16]; 22:721-748. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2003.08.001
154. Aiello L, Northrup J, Keyt B, Takagi H, Iwamoto M. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. Arch Ophthalmol. [Internet]. 1995 December. [cited 2021 June 16];113:1538-1544. DOI: 10.1001/archophth.1995.01100120068012.
155. Dombrow M, Adelman R. Ocular Angiogenesis: The Science Behind the Symptoms. [Internet]. Available from: <https://www.retinalphysician.com/issues/2011/jan-feb/ocular-angiogenesis-the-science-behind-the-sympto>
156. Holekamp N. Overview of Diabetic Macular Edema. Am J Manag Care. [Internet]. 2016 July. [cited 2021 June 16]; 22:284-291. Available from: <https://www.ajmc.com/view/overview-of-diabetic-macular-edema>
157. Kuo J, Wong T, Rotter J. Challenges in elucidating the genetics of diabetic retinopathy. JAMA Ophthalmol. [Internet]. 2014 Jan. [cited 2021 June 16];132:96-107. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5024
158. Ono Y, Aoki S, Ohnishi K, Yasuda T, Kawano K, Tsukada Y. Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications. Diabetes Res Clin Pract. [Internet]. 1998. [cited 2021 June 16];41:131-137. DOI: 10.1016/S0168-8227(98)00074-6.
159. Warboys C, Fraser P. Hyperglycemia attenuates acute permeability response to advanced glycation end products in retinal microvasculature. Microvasc. Res. [Internet]. 2010. [cited 2021 June 16];80:174-176. DOI: 10.1016/j.mvr.2010.03.004.
160. Chakrabarti S, Cukiernik M, Hileeto D, Evans T, Chen S. Role of vasoactive factors in the pathogenesis of early changes in diabetic retinopathy. Diabetes Metab Res Rev. [Internet]. 2000. [cited 2021 June 16]; 16:393-407. DOI: 10.1002/1520-7560.



161. Noma H, Yasuda K, Shimura M. Involvement of Cytokines in the Pathogenesis of Diabetic Macular Edema. *Int J Mol Sci.* [Internet]. 2021 March. [cited 2021 June 16]; 22(7):3427. DOI: 10.3390/ijms22073427.
162. Stefánsson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol.* [Internet]. 2006. [cited 2021 June 17];51:64-380. DOI: 10.1016/j.survophthal.2006.04.005.
163. Lund-Andersen H. Mechanisms for monitoring changes in retinal status following therapeutic intervention in diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol.* [Internet]. 2002. [cited 2021 June 17];47(2):270-277. DOI: 10.1016/s0039-6257(02)00386-7.
164. Kristinsson J, Gottfredsdóttir M, Stefánsson E. Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol.* [Internet]. 1997. [cited 2021 June 16];81:274-278. DOI: 10.1136/bjo.81.4.274
165. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg R. Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology.* [Internet]. 2015. [cited 2021 June 16];122(9):1820-1827. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.05.011.
166. Liu M, Guo Sh, Hibbert J, Jain V, Singh N, Wilson N, Stiles J. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev.* [Internet]. 2011. [cited 2021 June 18];22(3):121-130. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.06.001.
167. Amin R, Frank R, Kennedy A, Elliott D, Puklin J, Abrams G. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* [Internet]. 1997. [cited 2021 June 16];38:36-47. PMID: 9008628
168. Jousseaume A, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell S, Adamis A. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol.* [Internet]. 2001. [cited 2021 June 17];158:147-152. DOI:10.1016/S0002-9440(10)63952-1.

169. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. [Internet]. 2009. [cited 2021 June 16];116:73-79. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.09.037.
170. Kent D, Vinoses S, Campochiaro P. Macular oedema: The role of soluble mediators. *Br J Ophthalmol*. [Internet]. 2000. [cited 2021 June 18];84:542-545. DOI: 10.1136/bjo.84.5.542.
171. Patel J, Hykin P, Cree I. Diabetic cataract removal: Postoperative progression of maculopathy – Growth factor and clinical analysis. *Br J Ophthalmol*. [Internet]. 2006. [cited 2021 June 16]; 90:697-701. DOI: 10.1136/bjo.2005.087403
172. Tang J, Kern T. Inflammation in diabetic retinopathy *Prog Retin Eye Res*. [Internet]. 2011. [cited 2021 June 16];30:343-358. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.002
173. Gardner T, Eller A, Friberg T, D'Antonio J, Hollis T. Antihistamines reduce blood-retinal barrier permeability in type I (insulin-dependent) diabetic patients with nonproliferative retinopathy. A pilot study *Retina*. [Internet]. 1995. [cited 2021 June 16];15: 134-140. PMID: 7624601.
174. Kaiser P. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: Therapeutic implications in ocular diseases. *Am. J Ophthalmol*. [Internet]. 2006. [cited 2021 June 18];142:660-668. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.05.061
175. Miljanovic B, Glynn R, Nathan D, Manson J, Schaumberg D. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*. [Internet]. 2004. [cited 2021 June 16];53:2883-2892. DOI: 10.2337/diabetes.53.11.2883.
176. Kulshrestha A, Singh N, Moharana B, Gupta P, Ram J, Singh R. Axial myopia, a protective factor for diabetic retinopathy-role of vascular endothelial growth factor. *Sci Rep*. [Internet]. 2022 May 5 [cited 2022 June 18]; 12(1):7325. DOI:10.1038/s41598-022-11220-w.
177. Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, Yokota H, Mori F, Hikichi T. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br. J. Ophthalmol*. [Internet]. 2004. [cited 2021 June 16];88:1060-1063. DOI: 10.1136/bjo.2003.035345.

178. Sebag J, Buckingham B, Charles M, Reiser K. Biochemical abnormalities in vitreous of humans with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. [Internet]. 1992. [cited 2021 June 18];110:1472-1476. DOI: 10.1001/archophth.1992.01080220134035.
179. Kaiser P, Riemann C, Sears J, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol*. [Internet]. 2001. [cited 2021 June 16];131:44-49. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00872-2.
180. Otani T, Kishi S. A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. [Internet]. 2002. [cited 2021 June 16];134:214-219. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01548-9.
181. Holekamp N., Shui Y., Beebe D. Vitrectomy surgery increases oxygen exposure to the lens: A possible mechanism for nuclear cataract formation. *Am. J. Ophthalmol*. [Internet]. 2005. [cited 2021 June 16];139:302-310. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.09.046.
182. Massin P, Duguid G, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am. J. Ophthalmol*. [Internet]. 2003. [cited 2021 June 16];135:169-177. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01837-8.
183. Kadonosono K., Itoh N., Ohno S. Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. *Am. J. Ophthalmol*. [Internet]. 2000. [cited 2021 June 19]; 130: 740-744. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00575-4.
184. Kinnunen K, Ylä-Herttuala S. Vascular endothelial growth factors in retinal and choroidal neovascular diseases. *Ann Med*. [Internet]. 2012. [cited 2021 June 19];44(1): 1-17. DOI.org/10.3109/07853890.2010.532150
185. Rubino A, Rousculp M, Davis K, Wang J, Girach A. Diagnosed diabetic retinopathy in France, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Prim Care Diabetes*. [Internet]. 2007. [cited 2021 June 16];1:75-80. DOI: 10.1016/j.pcd.2007.02.002.

186. Wong T, Klein R, Islam F, Cotch M, Folsom A, Klein B. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol*. [Internet]. 2006. [cited 2021 June 19];141:446-455. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.08.063.
187. Yau J, Rogers S, Kawasaki R, Lamoureux E, Kowalski J, Bek T. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. [Internet]. 2012. [cited 2021 June 16]; 35:556-564. DOI: 10.2337/dc11-1909.
188. Browning D, Fraser C, Clark S. The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology*. [Internet]. 2008. [cited 2021 June 16];115:533-539. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.06.042.
189. Miller J, Le Couter J, Strauss E, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease. *Ophthalmology*. [Internet]. 2013. [cited 2021 June 19];120(1):106-114. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.038.
190. Aiello L, Wong J-S. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl*. [Internet]. 2000. [cited 2021 June 16];77:113-119. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.07718.x.
191. Virgili G, Parravano M, Evans J, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2017. [cited 2021 June 16];(6). DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub5
192. Arjamaa O, Nikinmaa M. Oxygen-dependent diseases in the retina: Role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res*. [Internet]. 2006. [cited 2021 June 18];83:473-483. DOI: 10.1016/j.exer.2006.01.016.
193. Wang X, Wang G, Wang Y. Intravitreal vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1a in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2009. [cited 2021 June 16];148:883-889. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.07.007.
194. Dvorak H, Brown L, Detmar M, Dvorak A. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol*. [Internet]. 1995. [cited 2021 June 16];146:1029-1039. PMID: PMC1869291

195. Antonetti D, Barber A, Hollinger L, Wolpert E, Gardner T. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem*. [Internet]. 1999. [cited 2021 June 16]; 274:23463-23467. DOI: 10.1074/jbc.274.33.23463.
196. Lang G. Diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. [Internet]. 2012. [cited 2021 June 16];1:21-29. DOI: 10.1159/000337156.
197. Tolentino M, McLeod D, Taomoto M, Otsuji T, Adamis A, Luttly G. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol*. [Internet]. 2002. [cited 2021 June 16];133:373-385. DOI: 10.1016/S0002-9394(01)01381-2.
198. Deuchler S, Schubert R, Singh P, Chedid A, Kenikstul N, Scott J. et al. Vitreous cytokine levels following the administration of a single 0.19 mg fluocinolone acetonide (ILUVIEN®) implant in patients with refractory diabetic macular edema (DME)-results from the ILUVIT study. *Arch Clin Exp Ophthalmol*. [Internet]. 2022 Aug [cited 2022 August 11]; 260(8):2537-2547. DOI: 10.1007/s00417-022-05564-2.
199. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. [Internet]. 2003. [cited 2021 June 19];110:1690-1696. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00568-2.
200. Oladnabi M, Mishan M, Rezaeikanavi M, Zargari M, Sadeghi R., Bagheri A. Correlation between ELF-PEMF exposure and Human RPE Cell Proliferation, Apoptosis and Gene Expression. *J Ophthalmic Vis Res*. [Internet]. 2021. [cited 2021 June 19];16(2): 202-211. DOI: 10.18502/jovr.v16i2.9084
201. Yeo N, Chan E, Cheung Ch. Choroidal Neovascularization: Mechanisms of Endothelial Dysfunction. *Front Pharmacol*. [Internet]. 2019. [cited 2021 June 19];10:1363. DOI: 10.3389/fphar.2019.01363.
202. Xia P, Aiello L, Ishii H, Jiang Z, Park D, Robinson G. et al. Characterization of vascular endothelial growth factor's effect on the activation of

- protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth. *J Clin Investig.* [Internet]. 1996. [cited 2021 June 19]; 98:2018-2026. DOI: 10.1172/JCI119006.
203. He H, Venema V, Gu X, Venema R, Marrero M, Caldwell R. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. *J Biol Chem.* [Internet]. 1999. [cited 2021 June 19];274: 25130-25135. DOI: 10.1074/jbc.274.35.25130.
204. Wu L, Mayo L, Dunbar J, Kessler K, Baerwald M, Jaffe E. et al. Utilization of distinct signaling pathways by receptors for vascular endothelial cell growth factor and other mitogens in the induction of endothelial cell proliferation. *J Bio. Chem.* [Internet]. 2000. [cited 2021 June 19];275:5096-5103. DOI: 10.1074/jbc.275.7.5096
205. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Motohashi R, Kotake O, Shimura M. Aqueous humor levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor and inflammatory factors in diabetic macular edema. *Ophthalmologica.* [Internet]. 2017. [cited 2021 June 19];238:81-88. DOI: 10.1159/000475603
206. Kendall R, Thomas K. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* [Internet]. 1993. [cited 2021 June 19];90:10705-10709. DOI: 10.1073/pnas.90.22.10705.
207. Hornig C., Barleon B., Ahmad S., Vuorela P., Ahmed A., Weich H. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Lab Investig.* [Internet]. 2000. [cited 2021 June 19]; 80:443-454. DOI: 10.1038/labinvest.3780050
208. Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol.* [Internet]. 2006. [cited 2021 June 19]; 39:469-478. DOI: 10.5483/BMBRep.2006.39.5.469.
209. De Falco S., Gigante B., Persico M. Structure and function of placental growth factor. *Trends Cardiovasc. Med.* [Internet]. 2002. [cited 2021 June 19];12:241-246. DOI: 10.1016/S1050-1738(02)00168-8.

210. Selvaraj S., Giri R., Perelman N., Johnson C., Malik P., Kalra V. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor. *Blood*. [Internet]. 2003. [cited 2021 June 19]; 102:1515-1524. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3423.
211. Kiba A, Sagara H, Hara T, Shibuya M. VEGFR-2-specific ligand VEGF-E induces non-edematous hyper-vascularization in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. [Internet]. 2003. [cited 2021 June 19];301:371-377. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)03033-4.
212. Murakami M, Iwai S, Hiratsuka S, Yamauchi M, Nakamura K, Iwakura Y. et al. Signaling of vascular endothelial growth factor receptor-1 tyrosine kinase promotes rheumatoid arthritis through activation of monocytes/macrophages. *Blood*. [Internet]. 2006. [cited 2021 June 19];108:1849-1856. DOI: 10.1182/blood-2006-04-016030.
213. Marumo T, Schini-Kerth V, Fisslthaler B, Busse R. Platelet-derived growth factor-stimulated superoxide anion production modulates activation of transcription factor NF-kappaB and expression of monocyte chemoattractant protein 1 in human aortic smooth muscle cells. *Circulation*. [Internet]. 1997. [cited 2021 June 19];96:2361-2367. DOI: 10.1161/01.CIR.96.7.2361
214. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E., Carrasquillo K. et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. [Internet]. 2003. [cited 2021 June 19];44:2155-2162. DOI: 10.1167/iovs.02-0807.
215. Das A, McGuire P, Rangasamy S. Diabetic macular edema: Pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology*. [Internet]. 2015. [cited 2021 June 19]; 122: 1375-1394. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.03.024
216. Hernández C, Fonollosa A, García-Ramírez M, Higuera M, Catalán R, Miralles A. et al. Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema. *Diabetes Care*. [Internet]. 2006. [cited 2021 June 19];29:2028-2033. DOI: 10.2337/dc06-0556.
217. Yoshimura T, Sonoda K, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y. et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal

- diseases. PLoS ONE. [Internet]. 2009. [cited 2021 June 19];4:e8158. DOI: 10.1371/journal.pone.0008158
218. Ando R, Noda K, Namba S, Saito W, Kanda A, Ishida S. Aqueous humour levels of placental growth factor in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* [Internet]. 2014. [cited 2021 June 19];92:e245–e246. DOI: 10.1016/j.cellsig.2011.05.011.
219. Garcia-Ramírez M, Hernández C, Ruiz-Meana M, Villarroel M, Corraliza L, García-Dorado D. et al. Erythropoietin protects retinal pigment epithelial cells against the increase of permeability induced by diabetic conditions: Essential role of JAK2/ PI3K signaling. *Cell Signal.* [Internet]. 2011. [cited 2021 June 19];23:1596-1602. DOI: 10.1016/j.cellsig.2011.05.011.
220. Xie H, Zhang Ch, Liu D, Yang Q, Tang L, Wang T. et al. Erythropoietin protects the inner blood-retinal barrier by inhibiting microglia phagocytosis via Src/Akt/cofilin signalling in experimental diabetic retinopathy *Diabetologia.*[Internet]. 2021. [cited 2021 June 19];64(1):211-225. DOI: 10.1007/s00125-020-05299
221. Arend O, Remky A, Harris A, Bertram B, Reim M, Wolf S. Macular microcirculation in cystoid maculopathy of diabetic patients. *Br J Ophthalmol.* [Internet]. 1995. [cited 2021 June 19];79:628-632. DOI: 10.1136/bjo.79.7.628.
222. Kadosono K, Itoh N, Ohno S. Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* [Internet]. 2000. [cited 2021 June 19];130:740-744. DOI: 10.1016/S0002-9394(00)00575-4.
223. Funatsu H, Sakata K, Harino S, Okuzawa Y, Noma H, Hori S. Tracing method in the assessment of retinal capillary blood flow velocity by fluorescein angiography with scanning laser ophthalmoscope. *Jpn J Ophthalmol.* [Internet]. 2006. [cited 2021 June 19]; 50:25-32. DOI: 10.1007/s10384-005-0266-0.
224. Sakata K, Funatsu H, Harino S, Noma H, Hori S. Relationship between macular microcirculation and progression of diabetic macular edema. *Ophthalmology.* [Internet]. 2006. [cited 2021 June 19]; 113:1385-1391. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.04.023.



225. Mizui T, Noma H, Yasuda K, Kanemaki T, Goto H, Shimura M. Intravitreal ranibizumab reduced ocular blood flow and aqueous cytokine levels and improved retinal morphology in patients with diabetic macular edema. *Sci Rep*. [Internet]. 2020. [cited 2021 June 19];10:21713. DOI: 10.1038/s41598-020-78792-3.
226. De Falco S, Gigante B, Persico M. Structure and function of placental growth factor. *Trends Cardiovasc Med*. [Internet]. 2002. [cited 2021 June 19];12:241-246. DOI: 10.1016/S1050-1738(02)00168-8.
227. DiSalvo J, Bayne M, Conn G, Kwok P, Trivedi P, Soderman D. Purification and characterization of a naturally occurring vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem*. [Internet]. 1995. [cited 2021 June 19];270:P. 7717-7723. DOI: 10.1074/jbc.270.13.7717
228. Park J., Chen H., Winer J., Houck K., Ferrara N. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR. *J Biol Chem*. [Internet]. 1994. [cited 2021 June 19];269:25646-25654. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7929268/> DOI: 10.1016/S0021-9258(18)47298-5.
229. Olofsson B, Korpelainen E, Pepper M, Mandriota S, Aase K, Kumar V. Vascular endothelial growth factor B (VEGF-B) binds to VEGF receptor-1 and regulates plasminogen activator activity in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. [Internet]. 1998. [cited 2021 June 20];95:11709-11714. DOI: 10.1073/pnas.95.20.11709.
230. Clauss M, Weich H, Breier G, Knies U, Rockl W, Waltenberger J. et al. The vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 mediates biological activities. Implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis. *J Biol Chem*. [Internet]. 1996. [cited 2021 June 19]; 271:17629-17634. DOI: 10.1074/jbc.271.30.17629
231. Hossain M, Ao P, Boynton A. Rapid disruption of gap junctional communication and phosphorylation of connexin by platelet-derived growth factor in T51B rat liver epithelial cells expressing platelet-derived growth factor receptor. *J Cell Physiol*. [Internet]. 1998. [cited 2021 June 19];174:66-77. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(199801)174:1<66::AID-JCP8>3.0.CO;2-E

232. Mamer S, Chen S, Weddell J, Palasz A, Wittenkeller A, Kumar M. et al. Discovery of high-affinity PDGF-VEGFR Interactions: Redefining RTK dynamics. *Sci Rep*. [Internet]. 2017. [cited 2021 June 19];7:16439. DOI: 10.1038/s41598-017-16610-z
233. Dawson D, Volpert O, Gillis P, Crawford S, Xu H, Benedict W. et al. Pigment epithelium-derived factor: A potent inhibitor of angiogenesis. *Science*. [Internet]. 1999. 285. P. 245-248. DOI: 10.1126/science.285.5425.245.
234. Campochiaro P. Ocular neovascularization. *J Mol Med*. [Internet]. 2013. [cited 2021 June 19];91:311-321. DOI: 10.1007/s00109-013-0993-5.
235. Praidou A, Papakonstantinou E, Androudi S, Georgiadis N, Karakiulakis G, Dimitrakos S. Vitreous and serum levels of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor and their correlation in patients with non-proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macula oedema. *Acta Ophthalmol*. [Internet]. 2011. [cited 2021 June 19]; 89:248-254. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01661.x.
236. Maruo N, Morita I, Shirao M, Murota S. IL-6 increases endothelial permeability in vitro. *Endocrinology*. [Internet]. 1992. [cited 2021 June 19];131:710-714. DOI: 10.1210/endo.131.2.1639018.
237. Ali M, Schlidt S, Chandel N, Hynes K, Schumacker P, Gewertz B. Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: Role of ROS in signal transduction. *Am J Physiol*. [Internet]. 1999. [cited 2021 June 19]; 277:L1057-L1065. DOI: 10.1152/ajplung.1999.277.5.L1057.
238. Pearlstein D, Ali M, Mungai P, Hynes K, Gewertz B, Schumacker P. Role of mitochondrial oxidant generation in endothelial cell responses to hypoxia. *Arter Thromb Vasc Biol*. [Internet]. 2002. [cited 2021 June 19]; 22:566-573. DOI: 10.1161/01.ATV.0000012262.76205.6A
239. Wu J, Zhong Y, Yue S, Yang K, Zhang G, Chen L. et al. Aqueous humor mediator and cytokine aberrations in diabetic retinopathy and diabetic macular edema: A systematic review and meta-analysis. *Dis Markers*. [Internet]. 2019. [cited 2021 June 19]; 23: 6928524. DOI: 10.1155/2019/6928524.

240. Karakurum M, Shreeniwas R, Chen J, Pinsky D, Yan S, Anderson M. et al. Hypoxic induction of interleukin-8 gene expression in human endothelial cells. *J Clin Investig.* [Internet]. 1994. [cited 2021 June 19];93:1564-1570. DOI: 10.1172/JCI117135.
241. Shono T, Ono M, Izumi H, Jimi S, Matsushima K, Okamoto T. et al. Involvement of the transcription factor NF-kappaB in tubular morphogenesis of human microvascular endothelial cells by oxidative stress. *Mol Cell Biol.* [Internet]. 1996. [cited 2021 June 19];16:4231-4239. DOI: 10.1128/MCB.16.8.4231
242. Moyer K, Saggars G, Allison G, Mackay D, Ehrlich H. Effects of interleukin-8 on granulation tissue maturation. *J Cell Physiol.* [Internet]. 2002. [cited 2021 June 19]; 193:173-179. DOI: 10.1002/jcp.10160.
243. Yu H, Huang X, Ma Y, Gao M, Wang O, Gao T. et al. Interleukin-8 regulates endothelial permeability by down-regulation of tight junction but not dependent on integrins induced focal adhesions. *Int J Biol Sci.* [Internet]. 2013. [cited 2021 June 21]; 9:96-979. DOI: 10.7150/ijbs.6996.
244. Kwon J, Jee D. Aqueous humor cytokine levels in patients with diabetic macular edema refractory to anti-VEGF treatment. *PLoS ONE.* [Internet]. 2018. [cited 2021 June 21];13:0203408. DOI: 10.1371/journal.pone.0203408.
245. Chen P, Shibata M, Zidovetzki R, Fisher M, Zlokovic B, Hofman F. Endothelin-1 and monocyte chemoattractant protein-1 modulation in ischemia and human brain-derived endothelial cell cultures. *J Neuroimmunol.* [Internet]. 2001. [cited 2021 June 19];116:62-73. DOI: 10.1016/S0165-5728(01)00280-6.
246. Lee P, Ho I, Lee T. Oxidative stress mediates sodium arsenite-induced expression of heme oxygenase-1, monocyte chemoattractant protein-1, and interleukin-6 in vascular smooth muscle cells. *Toxicol Sci.* [Internet]. 2005. [cited 2021 June 19];8:541-550. DOI: 10.1093/toxsci/kfi101.
247. Abraham J, Wykoff C, Arepalli S, Lunasco L, Yu H, Hu M. et al. Aqueous Cytokine Expression and Higher Order OCT Biomarkers: Assessment of the Anatomic-Biologic Bridge in the IMAGINE DME Study. *Am J Ophthalmol.* [Internet]. 2021. [cited 2021 June 21];222:328-339. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.08.047

248. Feldman E, Weinreich D, Carroll N, Burness M, Feldman A, Turner E. Interferon gamma-inducible protein 10 selectively inhibits proliferation and induces apoptosis in endothelial cells. *Ann Surg Oncol*. [Internet]. 2006. [cited 2021 June 21];13: 125-133. DOI: 10.1245/ASO.2006.03.038. DOI: 10.1161/01.RES.0000209968.66606.10.
249. Bodnar R, Yates C, Wells A. IP-10 blocks vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell motility and tube formation via inhibition of calpain. *Circ Res*. [Internet]. 2006. [cited 2021 June 21];98: 617-625. DOI: 10.1161/01.RES.0000209968.66606.10.
250. Elner S, Elner V, Pavilack M, Todd R, Mayo-Bond L, Franklin W. et al. Modulation and function of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) on human retinal pigment epithelial cells. *Lab. Investig*. [Internet]. 1992. [cited 2021 June 21];66:200-211.
251. Nishiwaki A, Ueda T, Ugawa S, Shimada S, Ogura Y. Upregulation of P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 after retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. [Internet]. 2003. [cited 2021 June 21];44:4931-4935. DOI: 10.1167/iovs.02-1324.
252. Hirose F, Kiryu J, Miyamoto K, Nishijima K, Miyahara S, Katsuta H. et al. In vivo evaluation of retinal injury after transient ischemia in hypertensive rats. *Hypertension*. [Internet]. 2004. [cited 2021 June 21];43:1098-1102. DOI: 10.1161/01.HYP.0000123069.02156.8a
253. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell S, Moromizato Y, Aiello L, Ogura Y. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol*. [Internet]. 2000. [cited 2021 June 21];156:1733-1739. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65044-4.
254. Jousseaume A, Poulaki V, Qin W, Kirchhof B, Mitsiades N, Wiegand S. et al. Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo. *Am J Pathol*. [Internet]. 2002. [cited 2021 June 21];160:501-509. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64869-9.

255. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell S, Rohan R, Murata T, Clermont A. et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sc. USA.* [Internet]. 1999. [cited 2021 June 21];96:10836-10841. DOI: 10.1073/pnas.96.19.10836.
256. Rao V, Prescott E, Shelke N, Trivedi R, Thomas P, Struble C. Delivery of SAR 1118 to the retina via ophthalmic drops and its effectiveness in a rat streptozotocin (STZ) model of diabetic retinopathy (DR). *Invest. Ophthalmol Vis Sci.*[Internet]. 2010. [cited 2021 June 21];51:5198-5204. DOI: 10.1167/iovs.09-5144.
257. Hillier R, Ojaimi E, Wong D, Mak M, Berger A, Kohly R. Aqueous humor cytokine levels and anatomic response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* [Internet]. 2018. [cited 2021 June 21];136:382-388. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0179
258. Bonfiglio V, Platania Ch, Lazzara F, Conti F, Pizzo C, Reibaldi M. TGF- $\beta$  Serum Levels in Diabetic Retinopathy Patients and the Role of Anti-VEGF Therapy. *Int J Mol Sci.*[Internet]. 2020. [cited 2021 June 21];21(24):9558. DOI: 10.3390/ijms21249558.
259. Noma H, Mimura T, Yasuda K., Shimura M. Role of inflammation in diabetic macular edema. *Ophthalmologica.* [Internet]. 2014. [cited 2021 June 21]; 232:127-135. DOI: 10.1159/000364955.
260. Yu C, Park L, Pinto A, Chaudhary V, Doumouras A, Hong D. The Impact of Bariatric Surgery on Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJO.* [Internet]. 2021. [cited 2021 June 21];225:117-127. DOI.org/10.1016/j.ajo.2020.12.033.
261. Brown G., Brown M., Rapuano S., Bover D. A Cost-Benefit Analysis of VEGF-Inhibitor Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the United States. *AJO.* [Internet]. 2021. [cited 2021 June 21];223:405-429. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.07.010.
262. Yalamanchili P, Maatouk C, Enwere D, Greenlee N, Babiuch A, Singh R. The Short-term Effect of a Single Lapse in Anti-Vascular Endothelial Growth Factor

Treatment for Diabetic Macular Edema Within Routine Clinical Practice. *AJO*. [Internet]. 2020. [cited 2021 June 22];219:215-221. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.06.040.

263. Рябцева А, Исакова З, Нестерюк Л. Влияние гипербарической оксигенации на зрительные функции при лечении диабетической ретинопатии. *Русский медицинский журнал*. [Интернет]. [cited 2021 June 22] Доступно на [:https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Vliyanie\\_giperbaricheskoy\\_oksigenacii\\_na\\_zritelynye\\_funkcii\\_pri\\_lechenii\\_diabeticheskoy\\_retinopatii\\_1/#ixzz72ZKPqC8K](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Vliyanie_giperbaricheskoy_oksigenacii_na_zritelynye_funkcii_pri_lechenii_diabeticheskoy_retinopatii_1/#ixzz72ZKPqC8K)

264. Shimura M, Yasuda K, Motohashi R, Kotake O, Noma H. Aqueous cytokine and growth factor levels indicate response to ranibizumab for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. [Internet]. 2017. [cited 2021 June 21];101:1518-1523. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309953

265. Gulyesil F, Inan S, Gobeka H, Sabaner M, Alizada A. Retinal ultrastructural, electrophysiological, and microvascular morphological outcomes in diabetic macular edema treated with intravitreal bevacizumab. *Ir J Med Sci*. [Internet]. 2022 Mar 23. [cited 2022 June 21]; Online ahead of print. DOI: 10.1007/s11845-022-02979-y.

266. Rojo Arias J, Englmaier V, Jászai J. VEGF-Trap Modulates Retinal Inflammation in the Murine Oxygen-Induced Retinopathy (OIR) Model. *Biomedicines*. [Internet]. 2022 Jan 18 [cited 2022 June 22];10(2):201. DOI: 10.3390/biomedicines10020201

267. Maturi R, Glassman A, Liu D, Beck R, Bhavsar A, Bressler N. et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: A DRCR network phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. [Internet]. 2018. [cited 2021 June 21];136:29-38. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4914.

268. Bressler S, Ayala A, Bressler N, Melia M, Qin H, Ferris F. et al. Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment. *JAMA Ophthalmol*. [Internet] 2016. [cited 2021 June 22];134:278-285. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5346.

269. Mason R, Minaker S, Lahaie Luna G, Bapat P, Farahvash A. et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*. [Internet]. 2022 Jun 7. [cited 2022 June 22]; Online ahead of print. DOI:doi: 10.1038/s41433-022-02127-x.
270. Wu F, Phone A, Lamy R, Ma D, Laotaweerungsawat S, Chen Y. et al. Correlation of Aqueous, Vitreous, and Plasma Cytokine Levels in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. [Internet]. 2020 Feb 7 [cited 2021 June 22];61(2):26. DOI: 10.1167/iovs.61.2.26.
271. Ke D, Hong Y, Jiang X, Sun X. Clinical Features and Vitreous Biomarkers of Early-Onset Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. [Internet]. 2022 Apr 26. [cited 2021 June 22];15:1293-1303. DOI: 10.2147/DMSO.S362074
272. Zhang C, Xie H, Yang Q, Yang Y, Li W, Tian H. et al. Erythropoietin protects outer blood-retinal barrier in experimental diabetic retinopathy by up-regulating ZO-1 and occludin. *Clin Exp Ophthalmol*. [Internet]. 2019. [cited 2021 June 22];47:1182-1197. DOI: 10.1111/ceo.13619
273. Grunwald J, Brucker A, Grunwald S, Riva C. Retinal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. A laser Doppler velocimetry study. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci*. [Internet]. 1993. [cited 2021 June 22];34:66-71.
274. Wallsh J, Gallemore R, Schlingemann R, Kalyuzhny A. Anti-VEGF-Resistant Retinal Diseases: A Review of the Latest Treatment Options. *Cells*. [Internet]. 2021 Apr 29. [cited 2021 June 22];10(5):1049. DOI: 10.3390/cells10051049.
275. Adamis A, Brittain Ch, Dandekar A, Jill Hopkins J. Building on the success of anti-vascular endothelial growth factor therapy: a vision for the next decade. *Eye*. [Internet]. 2020. [cited 2021 June 22];34:1966-1972. DOI:10.1038/s41433-020-0895-z
276. Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією: Наказ МОЗ України від 15-03-2007 №117. [Інтернет]. 2007. 3 с. [цитовано 2021 Липень]. Доступно на: <https://perebus.com.ua/diabetichna->

277. Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією: Додаток до наказу МОЗ України від 22.05.2009 р. № 356. [Інтернет]. 2009. 3 с. [цитовано 2021 Липень]. Доступно на: <http://medstandart.net>

278. Anguita R, Tasiopoulou A, Shahid S, Roth J, Sim S, Patel P. A Review of Aflibercept Treatment for Macular Disease. *Ophthalmol Ther*. [Інтернет]. 2021 Jul 2. [цитовано 2021 Липень]. DOI: 10.1007/s40123-021-00366-x.

279. Nguyen Q, Brown D, Marcus D, Boyer D, Patel S, Feiner L. et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III . randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. [Internet]. 2012. [cited 2021 June 22]; 119:789-801. DOI: 10.1016/j.optha.2011.12.039.

280. Beatson B, Arevalo J. From the Hypotheses to Clinical Evidence in Retinal Therapy. *J Ophthalmic Vis Res*. [Internet]. 2021. [cited 2021 June 22];16(2):287-290. DOI: 10.18502/jovr.v16i2.9092.

281. Gragoudas E, Adamis A, Cunningham E, Feinsod M, Guyer D. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. [Internet]. 2004. [cited 2021 June 22];351:2805-2816. DOI: 10.1056/NEJMoa042760.

282. Brown D, Kaiser P, Michels M, Soubrane G, Heier J, Kim R. et al. ANCHOR Study Group Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. [Internet]. 2006. [cited 2021 June 22];355(14):1432-1444. DOI: 10.1056/NEJMoa062655.

283. Sharma Sh, Gupta V, Maiti A, Natesh S, Saxena S, Dave V. et al. Safety and efficacy of Razumab™ (world's first biosimilar ranibizumab) in wet age-related macular degeneration: a post-marketing, prospective ASSET study. *Int J Retina Vitreous*. [Internet]. 2021. [cited 2021 June 22];7(1):24. DOI: 10.1186/s40942-021-00293-w

284. Ahn J, Jang K, Sohn J, Park J, Hwang D. Effect of intravitreal ranibizumab and aflibercept injections on retinal nerve fiber layer thickness. *Sci*



Rep. [Internet]. 2021. [cited 2021 June 22];11:5010. DOI: 10.1038/s41598-021-84648-1

285. Pellegrini M, Bernabei F, Mercanti A, Sebastiani S, Peiretti E, Iovino C. et al. Short-term choroidal vascular changes after aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin Exp Ophthalmol.* [Internet]. 2021. [cited 2021 June 22];259(4):911-918. DOI: 10.1007/s00417-020-04957-5

286. Faatz H, Farecki M-L, Rothaus K, Gutfleisch M, Pauleikhoff D, Lommatzsch A. Changes in the OCT angiographic appearance of type 1 and type 2 CNV in exudative AMD during anti-VEGF treatment. *BMJ Open Ophthalmol.* [Internet]. 2019. [cited 2021 June 22];4(1):e000369. DOI: 10.1136/bmjophth-2019-000369.

287. Korobelnik J-F, Do D, Schmidt-Erfurth U, Zeitz O, Metzger C, Brown D. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *AAOJ.* [Internet]. 2014. [cited 2021 June 22];121(11):2247-2254.

288. Sarwar S, Bakbak B, Sadiq M, Sepah Y, Shah S, Ibrahim M et al. Fusion Proteins: Aflibercept (VEGF Trap-Eye). *Dev Ophthalmol.* [Internet]. 2016. [cited 2021 June 22];55:282-294. DOI: 10.1159/000439008.

289. Novartis reports one year results of Phase III MERLIN study evaluating Beovu® every four week dosing and provides update on Beovu clinical program. 2021 May 28. [Internet]. [cited 2021 June 22]. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-reports-one-year-results-phase-iii-merlin-study-evaluating-beovu-every-four-week>

290. Sharon D. Goldberg M. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? *Ophthalmic Res.* [Internet]. 2019. [cited 2021 June 22];62:190-195. DOI:10.1159/000501372

291. Smith J, Steel D. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2015 Aug 7. [cited 2021 June 23];2015(8):CD008214. DOI: 10.1002/14651858.CD008214.pub3.

292. Varma R, Bressler N, Doan Q, Danese M Dolan Ch., Lee A. et al. Visual Impairment and Blindness Avoided with Ranibizumab in Hispanic and Non-Hispanic

Whites with Diabetic Macular Edema in the United States. *Ophthalmology*. [Internet]. 2015. [cited 2021 June 23]; 22(5): 982-989. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.12.007.

293. Tracey M, McHugh S, Fitzgerald A, Buckley C, Canavan R, Kearney P. Trends in blindness due to diabetic retinopathy among adults aged 18-69years over a decade in Ireland. *Diabetes Res Clin Pract*. [Internet]. 2016. [cited 2021 June 22];121:1-8. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.08.016.

294. Ciulla T, Huang F, Westby K, Williams D, Zaveri S, Patel S. Real-world Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Ophthalmol Retina*. [Internet]. 2018. [cited 2021 June 22];2(7):645-653. DOI: 10.1016/j.oret.2018.01.006.

295. Plaza-Ramos P, Borque E, García-Layana A. Evaluation of ranibizumab and aflibercept for the treatment of diabetic macular edema in daily clinical practice. *PLoS One*. [Internet]. 2019. [cited 2021 June 22];14(10):e0223793 DOI: 10.1371/journal.pone.0223793.

296. Mitchell P, McAllister I, Larsen M, Staurengi G, Korobelnik J.-F, Boyer D. et al. Evaluating the Impact of Intravitreal Aflibercept on Diabetic Retinopathy Progression in the VIVID-DME and VISTA-DME Studies. *Ophthalmol Retina*. [Internet]. 2018. [cited 2021 June 22];2(10):988-996. DOI: 10.1016/j.oret.2018.02.011.

297. Lukic M, Williams G, Shalchi Z, Sim D, Patel P, Keane P. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular oedema: Moorfields' real-world 12-month visual acuity and anatomical outcomes. *Eur J Ophthalmol*. [Internet]. 2020. [cited 2021 June 22];30(3):557-562. DOI: 10.1177/1120672119833270.

298. Hernandez-Da Mota S, Melo-Granados E, Fromow-Guerra J, Bejar-Cornejo F, Gallego-Pinazo R, Rodríguez-Ayala E. Correlation analysis of fundus autofluorescence, spectral domain optical coherence tomography, and visual function in patients with diabetic macular oedema treated with intravitreal ziv-aflibercept. *Eur J Ophthalmol*. [Internet]. 2019. [cited 2021 June 22];29(3):271-277. DOI: 10.1177/1120672119833267.

299. Sivaprasad S, Prevost A, Vasconcelos J, Riddell A, Murphy C, Kelly J. et al. CLARITY Study Group. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. [Internet]. 2017. [cited 2021 June 22];389(10085): 2193-2203. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31193-5.

300. Heier J, Korobelnik J, Brown D, Schmidt-Erfurth U, Do D, Midena E. et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. [Internet]. 2016. [cited 2021 June 22];123(11):2376-2385. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.07.032.

301. Busbee B, Ho A, Brown D, Heier J, Suñer I, Li Zh. et al. HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. [Internet]. 2013. [cited 2021 June 22];120:1046-1056. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.014.

302. Maguire M, DMartin D, Ying G, Jaffe G, Daniel E, Grunwald J. et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. [Internet]. 2016. [cited 2021 June 22];123:1751-1761. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.03.045.

303. Wells J, Glassman A, Ayala A, Jampol L, Bressler N, Bressler S. et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. [Internet]. 2016. [cited 2021 June 22];123(6):1351-1359. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022.

304. McAllister I, Smithies L, Chen F, Mackey D, Sanfilippo P. Functional benefits of a chorioretinal anastomosis at 2 years in eyes with a central retinal vein occlusion treated with ranibizumab compared with ranibizumab monotherapy. *BMJ Open Ophthalmol*. [Internet]. 2021. [cited 2021 June 22];6(1):e000728. Available

from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33768164/> DOI: 10.1136/bmjophth-2021-000728.

305. Parravano M, Costanzo E, Scondotto G, Trifirò G, Virgili G. Anti-VEGF and Other Novel Therapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: An Update. *BioDrugs*. [Internet]. 2021 Nov. [cited 2021 June 22];35(6):673-692. DOI: 10.1007/s40259-021-00499-2.

306. Flores-Mena K, Jara-Tamayo K, Herrera-González P, Gea-Izquierdo E. Prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy: A cross-sectional study in Ecuador. *Revista Bionatura*. [Internet]. 2017. [cited 2021 June 22]; 2(4):427-431. DOI:10.21931/RB/2017.02.04.3

307. MacCumber M. Intraocular Pressure and AntieVascular Endothelial Growth Factor Injections. *Ophthalmology Retina*. [Internet]. 2020. [cited 2021 June 22];4(9):859-860. DOI:10.1016/j.oret.2020.06.025

308. Kakeshita K, Koike T, Imamura T, Murai S, Fujioka H, Yamazaki H. et al. Nephrotic Syndrome with Focal Segmental Glomerulosclerosis Induced by Intravitreal Injections of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor. *Intern Med*. [Internet]. 2020. [cited 2021 June 22];59(23):3051-3054. DOI: 10.2169/internalmedicine.5410-20.

309. Jung B, Lee K, Park J, Lee J. Chorioretinal response to intravitreal aflibercept injection in acute central serous chorioretinopathy. *Int J Ophthalmol*. [Internet]. 2019. [cited 2021 June 22];12(12):1865-1871. DOI: 10.18240/ijo.2019.12.08.

310. Dugel P, Singh R, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K. et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. [Internet]. 2021. [cited 2021 June 22]; 128(1):89-99. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028.

311. Yu J, Carlton R, Agashivala N, Hassan T, Wykoff C. *Manag Care Spec Pharm*. [Internet]. 2021 Jun. [cited 2021 June 22];27(6):743-752. DOI: 10.18553/jmcp.2021.27.6.743.

312. Al-Rawahi A. Role of Hyperbaric Oxygen Therapy on Microvascular Diabetic Complications and Metabolic Profile among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Oman Med J.* [Internet]. 2020. [cited 2021 June 22];35(3):e129. DOI: 10.5001/omj.2020.47.
313. Thackham J, McElwain D, Long R. The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: A review. *Wound Repair Regen.* [Internet]. 2008. [cited 2021 June 22];16(3):321-330. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00372.x
314. Barnes R. Point: hyperbaric oxygen is beneficial for diabetic foot wounds. *Clin Infect Dis.*[Internet]. 2006. [cited 2021 June 22];43(2):188-192. DOI:10.1086/505207
315. McMonnies C. Hyperbaric oxygen therapy and the possibility of ocular complications or contraindications. *Clin. Exp. Optom.* [Internet]. 2015. [cited 2021 June 23]; 98(2):122-125. DOI: 10.1111/cxo.12203
316. Tran V, Smart D. Proliferative retinopathy during hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* [Internet]. 2017. [cited 2021 June 22];47(3): 203. DOI: 10.28920/dhm47.3.203
317. Maalej A, Khallouli A, Choura R, Sassi R, Rannen R, Gharsallah H. The effects of hyperbaric oxygen therapy on diabetic retinopathy: A preliminary study. *J Fr Ophtalmol.* [Internet]. 2020. [cited 2021 June 22];43(2): 133-138. DOI: 10.1016/j.jfo.2019.07.005.
318. Kaldırım H, Yazgan S, Ceylan B, Atalay K. The effect of hyperbaric oxygen therapy on retinal thickness and progression of retinopathy in patients with Type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Cutan Ocul Toxicol.* [Internet]. 2019. [cited 2021 June 22];38(3):233-239. DOI: 10.1080/15569527.2019.1608226
319. Vera-Cruz P, Guerreiro F, Ribeiro M, Guarino M, Conde S. Hyperbaric oxygen therapy improves glucose homeostasis in type 2 diabetes patients: A likely involvement of the carotid bodies. *Adv. Exp. Med. Biol.* [Internet]. 2015. [cited 2021 June 22];860:221-225. DOI: 10.1007/978-3-319-18440-1\_24
320. Wilkinson D, Nolting M, Mahadi M, Chapman I, Heilbronn L. Hyperbaric oxygen therapy increases insulin sensitivity in overweight men with and without type

2 diabetes. *Diving Hyperb Med.* [Internet]. 2015. [cited 2021 June 22];45(1):30-36. PMID:25964036.

321. Ortega M, Fraile-Martinez O, García-Montero C, Callejón-Peláez E, Sáez M, Álvarez-Mon M. et al. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina (Kaunas).* [Internet]. 2021. [cited 2021 June 22]; 57(9):864. DOI: 10.3390/medicina57090864.

322. Paderno E, Zanon V, Vezzani G, Giacon T, Bernasek T, Camporesi E. et al. Evidence-Supported HBO Therapy in Femoral Head Necrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* [Internet]. 2021. [cited 2021 June 22];18:2888. DOI: 10.3390/ijerph18062888

323. Kudchodkar B, Jones H, Simecka J, Dory L. Hyperbaric oxygen treatment attenuates the pro-inflammatory and immune responses in apolipoprotein E knockout mice. *Clin Immunol.* [Internet]. 2008. [cited 2021 June 22];128(3):435-441. DOI: 10.1016/j.clim.2008.05.004

324. Hackett S, Wiegand S, Yancopoulos G, Campochiaro P. Angiopoietin-2 plays an important role in retinal angiogenesis. *J Cell Physiol.* [Internet]. 2002. [cited 2021 June 22];192(2):182-187. DOI: 10.1002/jcp.10128.

325. Jousseaume A, Poulaki V, Tsujikawa A, Qin W, Qaum T, Xu Q. et al. Suppression of diabetic retinopathy with angiopoietin-1. *Am J Pathol.* [Internet]. 2002. [cited 2021 June 22];160(5):1683-1693. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61115-7.

326. Regula J, Leithner P, Foxton R, Barathi V, Cheung Ch, Tun S. et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *MBO Mol Med.* [Internet]. 2016. [cited 2021 June 23];8(11):1265-1288. DOI: 10.15252/emmm.201505889.

327. Campa C, Costagliola C, Incorvaia C, Sheridan C, Semeraro F, De Nadai K. et al. Inflammatory mediators and angiogenic factors in choroidal neovascularization: pathogenetic interactions and therapeutic implications. *Mediators Inflamm.* 2010. [cited 2021 June 24];546826. DOI: 10.1155/2010/546826.

328. Sahni J, Patel S, Dugel P, Khanani A, Jhaveri Ch, Wykoff Ch, Hershberger V. et al. Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2

- Randomized Trial. *Ophthalmology*. [Internet]. 2019. [cited 2021 June 22];126(8):1155-1170. DOI: 10.1016/j.opthta.2019.03.023.
329. Danzig C, Carlos Quezada C, Basu K, Grzeschik S, Sahni J, Silverman D. et al. Efficacy and safety of faricimab every 16 or 12 weeks for neovascular age-related macular degeneration: STAIRWAY phase 2 results. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. [Internet]. 2019. [cited 2021 June 22];60:1212.
330. Будзинская МВ, Плюхова АА, Андреева ИВ, Кузнецов АВ, Шеланкова АВ, Сорокин ПА. Фармакологический анализ резистентности к анти-VEGF-препаратам. *Офтальмология*. [Интернет]. 2018 [cited 2021 June 22];15(4):382-389. DOI.org/10.18008/1816-5095-2018-4-382-387.
331. Yaribeygi H, Maleki M. Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Antioxidative Potentials of Incretin-Based Medications: A Review of Molecular Mechanisms. *Oxid. Med. Cell Longev*. [Internet]. 2021. [cited 2021 June 22];9959320. DOI: 10.1155/2021/9959320
332. Alryalat S, Al-Antary M, Arafa Y, Azad B, Boldyreff C, Ghnaimat T. et al. Deep Learning Prediction of Response to Anti-VEGF among Diabetic Macular Edema Patients: Treatment Response Analyzer System (TRAS). *Diagnostics*. [Internet]. 2022. [cited 2021 June 22];12:312. DOI.org/10.3390/diagnostics12020312
333. Campochiaro P, Marcus D, Awh C, Regillo C, Adamis A. et al. The Port Delivery System with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the randomized phase 2 Ladder clinical trial. *Ophthalmology*. [Internet]. 2019. [cited 2021 June 22];126:1141-1154. DOI: 10.1016/j.opthta.2019.03.036.
334. Tran Th, Erginay A, Verdun S, Fourmaux E, Le Rouic J-F, Uzzan J, Milazzo S. et al. One-Year Outcome of Aflibercept Intravitreal Injection in Vitrectomized Eyes with Diabetic Macular Edema. *Clin Ophthalmol*. [Internet]. 2021. [cited 2021 June 22];15: 1971-1978. DOI: 10.2147/OPHTH.S304030.
335. Weber M, Kodjikian L, Coscas F, Faure C, Aubry I, Dufour I. et al. Impact of intravitreal aflibercept dosing regimens in treatment-naïve patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in France:

results from the RAINBOW study. BMC Ophthalmol. [Internet]. 2020. [cited 2021 June 22];20:206. DOI: 10.1186/s12886-020-01468-z

336. Про затвердження форм первинної облікової документації та Інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування: Наказ МОЗ України від 14. 02. 2009 р. № 110. [Інтернет]. Доступно на: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/RE20974Z](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/RE20974Z).

337. Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования. Пересмотр, октябрь 2008. [Інтернет]. Доступно на: [http://www.mniip.org/science/library/Helsinki\\_declaration.php](http://www.mniip.org/science/library/Helsinki_declaration.php).

338. European Society of Endocrinology. [Internet]. Available from: <https://www.eso-hormones.org>

339. Wilkinson C, Ferris F, Klein R, Lee P, Agardh C, Davis M. et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. [Internet]. 2003 September. [cited 2021 June 22];110:1677-1682. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.

340. Пасечникова Н, Науменко В, Зборовская А. Клиническая классификация и тактика лазерного лечения больных с диабетическим макулярным отеком. Одеський медичний журнал. [Інтернет]. 2009. [цитовано 2021 Липень];116(6):77-79.

341. Про психіатричну допомогу: Закон України № 1489-III від 22.02.2000 р. [Internet]. [цитовано 2021 Липень]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1489-14#Text>

342. Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії [Internet]. [цитовано 2021 Липень]. Доступно на: <https://www.umj.com.ua/article/131500/arterialna-gipertenziya-standarti-nadannya-medichnoyi-dopomogi-likaryami-pervinnoyi-lanki>



343. Аветисов СЭ, Егоров ЕА, Мошетьова Л К, Нероева ВВ, Тахчиди ХП. Офтальмология. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа;2014.740 с.

344. Погорелов В. Клініко-нейрофізіологічні особливості перебігу гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу (діагностика, прогноз): [дисертація в Інтернеті]. Дніпро: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; 2012. [цитовано 2021 Липень]. Доступно на: <https://docs.google.com/document/d/1MqLaTCTEfRXor7Tgl0koaP8Ik2p7ZKZj/edit?rtprof=true&sd=true>

345. Sacks D, Arnold M, Bakris G, Bruns D, Horvath A, Kirkman M. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem. [Internet]. 2011. [cited 2021 June 22];57(6):e1-e47. DOI: 10.1373/clinchem.2010.161596.

346. Камышников ВС. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований). [Интернет] Москва: МЕДпресс-информ, 2022. [цитовано 2022 лютий] 720 с.

347. Оновлені рекомендації ESC/EAS щодо менеджменту осіб із дисліпідемією. [Интернет] Available from: <https://health-ua.com/article/45298-onovlen-rekomendatc-ESCEAS-shodo-menedzhmentu-osb-zdislpdemyu>

348. Dembinska-Kiec A., Naskalski J.W., Solnica B.: Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. [Internet]. 2017. [cited 2021 June 22];IV:670-875. Available from: <https://edraurban.pl/ssl/book-sample-file/diagnostyka-laboratoryjna-z-elementami-biochemii-klinicznej/pdf/>

349. Guo X, Meng G, Liu F, Zhang Q, Liu L, Wu H. et al. Serum levels of immunoglobulins in an adult population and their relationship with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. [Internet]. 2016. [cited 2021 June 22];115:76-82. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.03.007.

350. Wu A. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. 4 th ed. WB Saunders, 2006. 684 p. [Internet]. [cited 2021 June 22].

351. Wang X, Fu J, Gu Y, Chi VTQ, Zhang Q, Liu L. et al. Relationship between serum levels of immunoglobulins and metabolic syndrome in an adult population: A population study from the TCLSIH cohort study. Nutr Metab

Cardiovasc Dis. [Internet].2019 Sep. cited 2021 June 22];29(9):916-922. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.05.053.

352. Kit E. Human VEGF (Vascular Endothelial Cell Growth Factor) [Internet]. [cited 2021 June 22]. Available from: <https://www.fn-test.com/product/eh0327>

353. Kit E. Human PLGF (Placental Growth Factor) [Internet]. [cited 2021 June 22]. Available from: <https://www.fn-test.com/product/eh0022>

354. Kit E. Human HS-IL-8 (High sensitive Interleukin 8) Accquant [Internet]. [cited 2021 June 22]. Available from: <https://www.fn-test.com/product/aq-h0205-b/>

355. Kit E. Human IL-33 (Interleukin-33). [Internet]. [cited 2021 June 22]. Available from: <https://www.fn-test.com/product/eh0198/>

356. Kit E. Human CAT (Catalaze). [Internet]. [cited 2021 June 22]. Available from: <https://www.fn-test.com/product/eh0643/>

357. Kit E. Human total SOD (superoxide dismutase) [Internet]. [cited 2021 June 22]. Available from: <https://www.fn-test.com/product/eh4706-1/>

358. Кабанов М, Личко А, Смирнов В. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. Л.: Медицина;1983. 312 с.

359. Петрова Н. Психология для медицинских специальностей. М.: Академия;2006. 320 с.

360. Новик А, Ионова Т. Исследование качества жизни в медицине. М.: ГЭОТАР-МЕД;2004. 304 с.

361. Бабак В, Білецький А, Приставка О, Приставка П. Статистична обробка даних. К.: МІВВЦ; 2001. 388 с.

362. 348. Фёрстер Е, Рёнц Б. Методы корреляционного и регрессионного анализа М.: Финансы и статистика; 1983. 302 с.

363 Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ: 3-е изд. М.: Вильямс; 2007. 912 с.

363. Харман Г. Современный факторный анализ. М.: Статистика; 1972. 485 с.

364. Середовище JupyterLab. [cited 2021 June 22]. Available from: <https://jupyter.org/>

365. Максимук О. Оптична когерентна томографія в діагностиці гострих порушень венозного кровообігу в сітківці і їх ускладнень. Вісник Української медичної стоматологічної академії. [Інтернет] 2020. [цитовано серпень 2021];20(4):70-77. DOI: 10.31718/2077-1096.20.4.72
366. Spaide R. Retinal vascular cystoid macular edema: Review and new theory. Retina. [Internet]. 2016. [cited 2021 June 22];36(10):1823-1842. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001158
367. Grauslund J. Diabetic retinopathy screening in the emerging era of artificial intelligence. Diabetologia. [Internet]. 2022 Sep [cited 2023 July 22];65(9):1415-1423. DOI: 10.1007/s00125-022-05727-0.
368. Markan A, Agarwal A, Arora A, Bazgain K, Rana V, Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Ther. Adv. Ophthalmol. [Internet]. 2020. [cited 2021 June 22];4(12): 2515841420950513. DOI: 10.1177/2515841420950513.
369. Як визначати оптимальну вагу: індекс маси тіла. [Інтернет]. Доступно на: <https://moz.gov.ua/article/health/jak-viznachiti-optimalnu-vagu-formula-indeksu-masi-tila>
370. Нові рекомендації ESC з артеріальної гіпертензії. [Інтернет]. Доступно на: <https://www.webcardio.org/novi-rekomendatsiji-esc-z-arterialjnoji-ghipertenziji.aspx>
371. Рекомендації Американської діабетичної асоціації. [Інтернет]. 2020. [цитовано 2021 липень]. Доступно на: <https://health-ua.com/article/50094-tcukrovij-dabet-onovlen-rekomendatc--amerikansko-dabetichno-asotcatc-2020>
372. Паньків ВІ. Сучасні підходи до корекції вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет із порушенням мозкового кровообігу. Рациональна фармакотерапія. [Інтернет]. 2010. [цитовано 2021 липень];1:15-20.
373. Лугініч НМ., Геруш ІВ, Григор'єва НП. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи печінки алоксандіабетичних щурів за умов введення мелатоніну. Медична та клінічна хімія. [Інтернет]. 2019. [цитовано 2021 липень];21:2:30-35. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i2.10304

374. Оновлені рекомендації ESC/EAS щодо менеджменту осіб із дисліпідемією. [Інтернет]. Доступно на: <https://health-ua.com/article/45298-onovlen-rekomendatc-ESCEAS-shodo-menedzhmentu-osb-zdislpdemyu>

375. Мартинюк ЛП, Макарчук НР. Вплив келтікану та поляризуючого світла на показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичною полінейропатією та дисліпідемією. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. [Інтернет]. 2018. [цитовано 2021 липень];3:91-98. Доступно на: <https://emergency.tdmu.edu.ua/struktura/martinuk-larisa-petrivna/naukovi-publikaciie-martinuk-l-p>

376. Іванків ЯІ, Олещук ОМ, Дацко ТВ, Федонюк ЛЯ. Особливості показників прооксидантно-атиоксидантного гомеостазу, вуглеводного обміну та морфологічні зміни печінки за умов введення мелатоніну при експериментальному діабеті 2 типу. Вісник морфології. [Інтернет].2016. [цитовано 2021 липень];2(22): 253-258.

377. Фурка ОБ. Вплив ураження ацетамінафеном на тлі цукрового діабету типу 2 на зміни показників глутатіонової системи. Медична та клінічна хімія. [Інтернет]. 2017. [цитовано 2021 липень];2(19): 105-110.

378. Hoffman M. Diabetes and Inflammation. [Internet]. [cited 2021 June 22]. Available from: <https://www.webmd.com/diabetes/inflammation-and-diabetes>

379. Бусигіна ЮС Дріяньська ВС, Степанова НМ, Гайсенюк ФЗ, Лебідь ЛО, Лавренчук ОВ. Та інші. Особливості імунітету хворих на цукровий діабет та хронічний пієлонефрит .

380. Stamatovic S, Keep R, Kunkel S, Andjelkovic A. Potential role of MCP-1 in endothelial cell tight junction 'opening': Signaling via Rho and Rho kinase. J Cell Sci. [Internet]. 2003. [cited 2021 June 22];116:4615-4628. DOI: 10.1242/jcs.00755.

382. Lee Y, Liu M, Lei H, Liu C, Wu J, Tung Y. et al. MCP-1, a highly expressed chemokine in dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome patients, may cause permeability change, possibly through reduced tight junctions of vascular

endothelium cells. *J Gen Virol.* [Internet]. 2006. [cited 2021 June 22];87: 3623-3630. DOI: 10.1099/vir.0.82093-0.

383. Udaondo P, Hernández C, Briansó-Llort L, García-Delpech S, Simó-Servat O, Simó R. Usefulness of liquid biopsy biomarkers from aqueous humor in predicting Anti-VEGF response in diabetic macular edema: results of a pilot study. *J Clin Med.* [Internet]. 2019. [cited 2021 June 22]; 8: 1841. DOI: 10.3390/jcm8111841

384. Латифова Н, Эфендиев А, Джафарова Г, Багирова С, Гесейнова Е. Изменение содержания цитокинов при диабетической нефропатии. *Ліки України.* [Интернет]. 2018. [цитовано 2021 серпень 22];1(34):24-26. Доступно на: [https://www.health-medix.com/articles/liki\\_ukr\\_plus/2018-03-14/7.pdf](https://www.health-medix.com/articles/liki_ukr_plus/2018-03-14/7.pdf)

385. Білько В. В., Кайдашев І. П. Система ІІ-33/ST2 регулює запалення при бронхолегеневій патології. *Укр. пульмонол. журнал.* [Интернет]. 2020. [цитовано 2021 серпень 22];1:59-64. Доступно на: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/20/pdf20-1/59.pdf>

386. Ware J. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000. [cited 2021 June 22];25:3130-3139. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/John-Ware-/publication/12203625\\_SF-36\\_Health\\_Survey\\_update/links/5b1d4482a6fdcca67b6905c1/SF-36-Health-Survey-update.pdf](https://www.researchgate.net/profile/John-Ware-/publication/12203625_SF-36_Health_Survey_update/links/5b1d4482a6fdcca67b6905c1/SF-36-Health-Survey-update.pdf)

387. Sharma S, Mohan U, Singh Sh, Deori T, Misra A. Quality of life of type 2 diabetes mellitus patients attending a tertiary care hospital of Northern India: A cross sectional study. *J. Family Med. Prim. Care.* [Internet]. 2021. [cited 2021 June 22];10(5):1938-1944. DOI: 10.4103/jfmprc.jfmprc\_1743\_20

388. Lebrun S, Chavez S, Chan R, Nguyen L, Jester J. Modeling the antioxidant properties of the eye reduces the false-positive rate of a nonanimal eye irritation test (OptiSafe). *Toxicol In Vitro.* [Internet]. 2021 Oct; [cited 2021 December 22]; 76:105208. DOI:10.1016/j.tiv.2021.105208.

389. Al-Rawahi A. Role of Hyperbaric Oxygen Therapy on Microvascular Diabetic Complications and Metabolic Profile among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Oman Med J.* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 June 24];35(3):e129. DOI: 10.5001/omj.2020.47.

390. Mukkamala L, Bhagat N, Zarbin M. Practical Lessons from Protocol I for the Management of Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol*. [Internet]. 2017. [cited 2021 June 24];60:91-108. DOI: 10.1159/000459692.

391. Giridhar S, Verma L, Rajendran A, Bhende M, Goyal M, Ramasamy K. et al. Diabetic macular edema treatment guidelines in India: All India Ophthalmological Society Diabetic Retinopathy Task Force and Vitreoretinal Society of India consensus statement. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Nov [cited 2021 December 24];69(11):3076-3086. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_1469\_21.

392. Kulkarni S, Ramachandran R, Sivaprasad S, Rani P, Behera U, Vignesh T. et al. Impact of treatment of diabetic macular edema on visual impairment in people with diabetes mellitus in India. *Indian J Ophthalmol*. [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 June 24];69(3):671-676. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_2614\_20.

393. Дроздов ВО, Сакович ВМ, винахідники; ДЗ «Дніпровський медичний університет», патентовласник. Спосіб лікування діабетичного кістозного макулярного набряку. Патент України 142830. 2020 25 липня

394. Reddy NG, Venkatesh R, Jayadev C, Gadde S, Agrawal S, Mishra P. et al. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema in People With Early-Onset Diabetes. *Clin Diabetes*. [Internet]. 2022 Spring; [cited 2022 June 24];40(2):222-232. DOI: 10.2337/cd21-0110.

395. Karadurmus N, Sahin M, Tasci C, Naharci I, Ozturk C, Ilbasmis S. et al. Potential benefits of hyperbaric oxygen therapy on atherosclerosis and glycaemic control in patients with diabetic foot. *Endokrynol Pol*. [Internet]. 2010. [cited 2021 June 24];61(3):275-279. PMID: 20602302

396. Balaz D, Komornikova A, Sabaka P, Bendzala M, Leichenbergova E, Leichenbergova K. et al. Effect of hyperbaric oxygen on lipoprotein subfractions in diabetic patients. *Undersea Hyperb Med*. [Internet]. 2015. [cited 2021 June 24];42(5):399-407. PMID: 26591979

397. Al-Waili N, Butler G, Beale J, Abdullah M, Finkelstein M, Merrow M. et al. Influences of hyperbaric oxygen on blood pressure, heart rate and blood glucose levels in patients with diabetes mellitus and hypertension. *Arch Med Res*. [Internet]. 2006. [cited 2021 June 24];37(8):991-997. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.05.009

398. De Wolde S, Hulskes R, de Jonge S, Hollmann M, van Hulst R, Weenink R. et al. The Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Markers of Oxidative Stress and the Immune Response in Healthy Volunteers. *Front Physiol.* [Internet]. 2022 Jan 31 [cited 2022 June 24];13:826163. DOI : 10.3389/fphys.2022.826163.
399. De Wolde S, Hulskes R, Weenink R, Hollmann M, Van Hulst R. The Effects of Hyperbaric Oxygenation on Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis. *Biomolecules.* [Internet]. 2021 Aug 14; [cited 2021 December 24];11(8):1210. DOI: 10.3390/biom11081210.
400. Foley K, Banham N, Bonnington S, Gawthrop I. Oxygen toxicity seizure mimics. *Diving Hyperb Med.* [Internet]. 2021 Jun 30 [cited 2021 July 24];51(2):161-166. DOI: 10.28920/dhm51.2.161-166.
401. Камишний М, Путілін Д, Сухомлінова І, Камишна В. Імунометаболізм лімфоцитів і його зміни при експериментальному цукровому діабеті. *Патологія.* [Інтернет]. 2016. [цитовано 2021 серпень 24];3(38):102-108. DOI: 10.14739/2310-1237.2016.3.875110.
402. Ma Q. Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity. *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* [Internet]. 2013. [cited 2021 June 24];53:401-426. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320.
403. Dhamodharan U, Karan A, Sireesh D, Vaishnavi A, Somasundar A, Rajesh K. et al. Tissue-Specific Role of Nrf2 in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers during Hyperbaric Oxygen Therapy. *Free Radic Biol. Med.* [Internet]. 2019. [cited 2021 June 24];138: 53-62. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.031.
404. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th Edition: Global Fact Sheet.* [Internet]. 2019. [cited 2021 June 24]. Available from: <https://web.archive.org/web/20200501124156/>
405. Turkoglu B, Celik E, Aksoy N, Bursalı O, Ucak T, Alagoz G. Changes in vision related quality of life in patients with diabetic macular edema: Ranibizumab or laser treatment? *Journal of Diabetes and its Complications.* [Internet]. 2015. [cited 2021 June 24];29(4):540-543. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.03.009.
406. Brose L, Bradley C. Psychometric Development of the Individualized Retinopathy-Dependent Quality of Life Questionnaire (RetDQoL). *Value in Health.*

[Internet]. 2010. [cited 2021 June 24];13(1):119-127. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00589.x.

407. Ramu J, Chatzirali I, Yang Y, Menon G, Bailey C, Eckstein M. et al. Health-related quality of life, visual function and treatment satisfaction following intravitreal dexamethasone implant for diabetic macular edema. Patient Preference Adherence. [Internet]. 2017. [cited 2021 June 24];11:579-586. DOI: 10.2147/PPA.S132859

408. Evaluation of Self-Care Activities and Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Metformin Using the 2D Matrix Code of Outer Drug Packages as Patient Identifier: Protocol for the DePRO Proof-of-Concept Observational Study. JMIR Res Protoc. [Internet]. 2021. [cited 2021 June 24];10(1):e21727. DOI: 10.2196/21727.

409. Lee D, Kim M, Choi E, Chin H, Kim M. Efficacy of Pretreatment with Preservative-Free Topical Bromfenac in Improving Post-Intravitreal-Injection Pain: A Prospective Pilot Study. J Clin Med. [Internet]. 2022 Jul 18 [cited 2022 July 24];11(14):4172. DOI:10.3390/jcm11144172.

410. Дроздов ВО. Діабетичний макулярний набряк: зорові викликані потенціали в оцінці активності підкоркових структур і первинних зорових зон пацієнтів. Міжнародний медичний журнал. 2022;28(1):65-70. DOI: 10/37436/2308-5274-2022-1-14.

411. Сакович ВМ, Дроздов ВО. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями. Вісник проблем біології і медицини. 2021;4(162):184-188. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-184-188.

412. Дроздов ВА, Сакович ВН, Сакович ЕФ, Янушкевич КС. Применение гипербарической оксигенации в лечении глазных болезней. Офтальмология Восточная Европа. 2020;10(1):80-88. DOI: 10.34883/PI.2020.10.1.009.

413. Дроздов ВО, Сакович ВМ, Березнюк ЛГ, Цурбан ІВ, Фокіна СМ. Можливості використання гіпербаричної оксигенації в офтальмології.



Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Рефракційний пленер 19». 2019 жовтень 17-19 Київ; Київ; 2019: 32-33.

414. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Гіпербарична оксигенація в лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії з діабетичним макулярним набряком. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Філатовські читання-2021»: 2021 травень 20-21 Одеса; Одеса; 2021:108-110.

415. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Клінічний випадок використання гіпербаричної оксигенації в лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії з діабетичним макулярним набряком. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «OPHTHALMIC HUB». 2020 жовтень 30-31 Київ; Київ; 2020:12-14.

416. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Клінічні особливості комбінованого лікування діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Своє дитинство треба бачити 2021»: 2021 червень 10-12 Бугаз; Бугаз; 2021:110-111.

417. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Зміни клінічних та біохімічних показників при комбінованому лікуванні діабетичного макулярного набряку. Офтальмол журн. 2022; 3:18-23. DOI: 10.31288/oftalmolzh202231823.

418. Дроздов ВА, Сакович ВН. Биохимические маркеры в крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа при непролиферативной диабетической ретинопатии, сопровождающейся диабетическим макулярным отёком. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Рефракційний пленер 20»: 2019 жовтень 15-17 Київ; Київ; 2020: 33-35.

419. Drozdov VO, Sakovych VM. Features of aflibercept plus hyperbaric oxygen therapy for diabetic macular edema. Journal of Ophthalmology. 2022;4(507):18-22. DOI: 10.31288/oftalmolzh202241822

## **ДОДАТОК 1**

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Директор КНП «КДЦ»  
Святошинського району м. Києва  
С.О. Поляков  
«28» червня 2022 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** Підходи до лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії з використанням гіпербаричної оксигенації.

**2. Ким і коли запропоновано:** Сакович В.М., Дроздов В.О. Кафедра офтальмології Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, 2022 р.

**3. Джерело інформації:**

- а) Патент «Спосіб лікування діабетичного кістозного макулярного набряку», № 142830 Україна, МПК А 61 F 9/00, № u2020 00944, заявл. 14.02.2020, опубл. 25.06.2020, Бюл. №12.
- б) В.О. Дроздов, В.М. Сакович, Е.Ф. Сакович, К.С. Янушкевич. Применение гипербарической оксигенации в лечении глазных болезней // Офтальмология Восточная Европа. – 2020. Т. 10, № 1. – С. 80 – 89.
- в) В.О. Дроздов, В.М. Сакович. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями // Журнал Вісник проблем біології і медицини. – 2021. В. № 4 (162). – С. 184 – 188.

**4. Коли, де впроваджено:** 2022 рік.

**5. Загальна кількість спостережень :** 57 пацієнт.

**6. Строки впровадження :** з 15.09.2021р. по 03.02.2022р.

**7. Ефективність впровадження :** 5/5.

Показники	Надано	Опрацьовано	Впроваджено
Скорочення:			
- Термінів лікування	100%	100%	100%
- Тимчасової непрацездатності	Зниження на 50%	Зниження на 50%	Зниження на 50%
- Термінів діагностики	-	-	-
Зменшення:			
- Летальності	-	-	-
- Інвалідності	-	-	-
Частота розходжень діагнозів	Методика підвищує якість надання медичної допомоги, зменшує термін непрацездатності та покращує результати лікування.		
- Економічні показники			

**8. Зауваження, пропозиції :** немає.

Відповідальний за впровадження:  
Заступник директора з медичної частини

Л.А. Колотенко

КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
«ЛІКАРНЯ ІНТЕНСИВНОГО ЛІКУВАННЯ  
БОЯРСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ»  
Ідентифікаційний код 10994669  
08154, м. Боярка, вул. Соборності, 51

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Медичний директор  
КНП «Лікарня інтенсивного лікування  
Боярської міської ради»  
О.Г. Зубко  
« » 2022 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** Підходи до лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії з використанням гіпербаричної оксигенації.

**2. Ким і коли запропоновано:** Сакович В.М., Дроздов В.О. Кафедра офтальмології Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, 2022 р.

**3. Джерело інформації:**

- a) Патент «Спосіб лікування діабетичного кістозного макулярного набряку», № 142830 Україна, МПК А 61 F 9/00, № u2020 00944, заявл. 14.02.2020, опубл. 25.06.2020, Бюл. №12.
- b) В.О. Дроздов, В.М. Сакович, Е.Ф. Сакович, К.С. Янушкевич. Применение гипербарической оксигенации в лечении глазных болезней // Офтальмология Восточная Европа. – 2020. Т. 10, № 1. – С. 80 – 89.
- c) В.О. Дроздов, В.М. Сакович. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями // Журнал Вісник проблем біології і медицини. – 2021. В. № 4 (162). – С. 184 – 188.

**4. Коли, де впроваджено:** 2022 рік,

**5. Загальна кількість спостережень :** 57 пацієнт.

**6. Строки впровадження :** з 15.09.2021р. по 03.02.2022р.

**7. Ефективність впровадження :** 5/5.

Показники	Надано	Опрацьовано	Впроваджено
Скорочення:			
- Термінів лікування	100%	100%	100%
- Тимчасової непрацездатності	Зниження на 50%	Зниження на 50%	Зниження на 50%
- Термінів діагностики	-	-	-
Зменшення:			
- Летальності	-	-	-
- Інвалідності	-	-	-
Частота розходжень діагнозів	Методика підвищує якість надання медичної допомоги, зменшує термін непрацездатності та покращує результати лікування.		
- Економічні показники			

**8. Зауваження, пропозиції :** немає.

Медичний директор КНП «Лікарня інтенсивного лікування Боярської міської ради»





ЗАТВЕРДЖУЮ:

Проректор з науково-педагогічної роботи  
ПЗВО «Київський міжнародний університет»  
д.мед.н., проф. С. М. Мартиненко  
«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 року

**АКТ**

про впровадження результатів дисертаційних досліджень  
аспіранта кафедри офтальмології ДДМУ  
Дроздова Володимира Олексійовича  
в освітній процес кафедри клінічних дисциплін та медсестринства  
Навчально-наукового медичного інституту  
ПЗВО «Київський міжнародний університет»

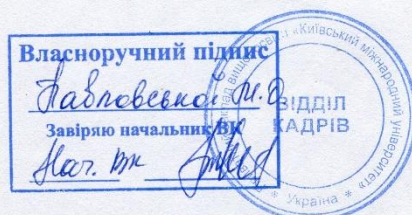
Комісія у складі проректора з науково-педагогічної роботи доктора педагогічних наук, професора С.М. Мартиненко, директора ННМІ д.мед.н., доц. М.О. Павловської склала цей акт про те, що опубліковані матеріали наукової та навчально-методичної роботи аспіранта кафедри офтальмології ДДМУ Дроздова Володимира Олексійовича використовуються в освітньому процесі, зокрема:

1. Патент «Спосіб лікування діабетичного кістозного макулярного набряку», № 142830 Україна, МПК А 61 F 9/00, № u2020 00944, заявл. 14.02.2020, опубл. 25.06.2020, Бюл. №12. Патент містить основні теоретичні та практичні відомості, рекомендації щодо особливостей призначення та лікування діабетичного макулярного набряку шляхом посилення дії афліберсепту гіпербарічною оксигенацією. З метою інноваційного оновлення змістовного забезпечення фахових дисциплін зазначені відомості імплементуються в освітній процес, зокрема: до навчальної дисципліни «Офтальмологія» при проведенні самостійної роботи студентами як теоретичне підґрунтя для виконання ІНДЗ з дослідження існуючих прикладів лікування діабетичного макулярного набряку, а також при підготовці силабусу з дисципліни «Офтальмологія», яка викладається в ННМІ ПЗВО «Київський міжнародний університет» у здобувачів вищої освіти, що навчаються за спеціальністю 222 «Медицина».

2. В.О. Дроздов. Інтелектуальні, емоційно-вольові та комунікативні особливості пацієнтів із діабетичною ретинопатією // Журнал Медична Психологія. 2019. Т. 14, №4 (56). С. 75- 79. Стаття містить основні теоретичні та практичні відомості щодо інтелектуальних, емоційно-вольових та комунікативних особливостей пацієнтів із діабетичною ретинопатією. З метою інноваційного оновлення змістовного забезпечення фахових дисциплін зазначені відомості імплементуються в освітній процес, зокрема: до навчальної дисципліни «Медична психологія» при проведенні самостійної роботи студентами як теоретичне підґрунтя для виконання ІНДЗ з дослідження інтелектуальних, емоційно-вольових та комунікативних особливостей пацієнтів із діабетичною ретинопатією, а також при підготовці силабусу з дисципліни «Медична психологія», яка викладається у здобувачів вищої освіти, що навчаються за спеціальністю 222 «Медицина».

Директор ННМІ,  
доктор медичних наук, доцент

М.О. Павловська



«Затверджую»

ПЗВО « Київський міжнародний університет  
Університетська клініка»

Медичний директор, PhD Азаров О.І.

« 29 » квітня 2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Підходи до лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії з використанням гіпербаричної оксигенації.
2. **Автор впровадження:** Дроздов В.О., очний аспірант кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
3. **Джерела інформації:**
  - a. Патент «Спосіб лікування діабетичного кістозного макулярного набряку», № 142830 Україна, МПК А 61 F 9/00, № u2020 00944, заявл. 14.02.2020, опубл. 25.06.2020, Бюл. №12.
  - b. В.О. Дроздов. Інтелектуальні, емоційно-вольові та комунікативні особливості пацієнтів із діабетичною ретинопатією // Журнал Медична Психологія. – 2019. Т. 14, №4 (56). – С. 75 – 79.
  - c. В.О. Дроздов, В.М. Сакович, Е.Ф. Сакович, К.С. Янушкевич. Применение гипербарической оксигенации в лечении глазных болезней // Офтальмология Восточная Европа. – 2020. Т. 10, № 1. – С. 80 – 89.
  - d. В.О. Дроздов, В.М. Сакович. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями // Журнал Вісник проблем біології і медицини. – 2021. В. № 4 (162). – С. 184 – 188.
4. **Де і коли впроваджено:**
5. **Результат впровадження:** Для покращення якості лікування та строків госпіталізації пацієнтів з діабетичним макулярним набряком за діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу запропоноване комбіноване використання гіпербаричної оксигенації та інтравітреального введення афліберсепту. Застосування математичної моделі оцінки результатів лікування діабетичного макулярного набряку та прогресії діабетичної ретинопатії дало можливість отримати швидшу регресію макулярного набряку та зниження розвитку діабетичної ретинопатії.
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень впроваджені в лікувальний процес офтальмологічного відділення. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.



ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Генеральний директор  
 КП «ДОКОЛ»  
 С.Б. Устименко  
 «01» лютого 2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** Підходи до лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії з використанням гіпербаричної оксигенації.

**2. Ким і коли запропоновано:** Сакович В.М., Дроздов В.О. Кафедра офтальмології Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, 2022 р.

**3. Джерело інформації:**

- а) В.О. Дроздов. Інтелектуальні, емоційно-вольові та комунікативні особливості пацієнтів із діабетичною ретинопатією // Журнал Медична Психологія. – 2019. Т. 14, №4 (56). – С. 75 – 79.
- б) В.О. Дроздов, В.М. Сакович, Е.Ф. Сакович, К.С. Янушкевич. Применение гипербарической оксигенации в лечении глазных болезней // Офтальмология Восточная Европа. – 2020. Т. 10, № 1. – С. 80 – 89.
- с) В.О. Дроздов, В.М. Сакович. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями // Журнал Вісник проблем біології і медицини. – 2021. В. № 4 (162). – С. 184 – 188.

**4. Коли, де впроваджено:** 2022 рік, відділення №2 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня».

**5. Загальна кількість спостережень :** 91 пацієнт.

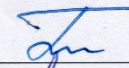
**6. Строки впровадження :** з 15.09.2018р. по 31.12.2021р.

**7. Ефективність впровадження :** 5/5.


Показники	Надано	Опрацьовано	Впроваджено
Скорочення:			
- Термінів лікування	27%	27%	27%
- Тимчасової непрацездатності	Зниження на 40%	Зниження на 40%	Зниження на 40%
- Термінів діагностики	-	-	-
Зменшення:			
- Летальності	-	-	-
- Інвалідності	-	-	-
Частота розходжень діагнозів	Методика підвищує якість надання медичної допомоги, зменшує термін непрацездатності та лікування.		
- Економічні показники			

**8. Зауваження, пропозиції :** немає.

Відповідні за впровадження  
 Завідувач 2-го офт. відділення КП «ДОКОЛ»  
 Заслужений лікар України

 Л.Г. Берзнюк

Лікар-офтальмолог  
 2-го офт. відділення КП «ДОКОЛ»  
 « 01 » 02 2022 р.

 І.В. Цурбан

«Затверджую»

Медичний директор  
ДУ «УНДІ МСП» МОЗ України

медичний директор Лариса КУЗЬМІНА

«    »    2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Підходи до лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії з використанням гіпербаричної оксигенації.
- 2. Автор впровадження:** Дроздов В.О., очний аспірант кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
- 3. Джерела інформації:**
  - а. В.О. Дроздов. Інтелектуальні, емоційно-вольові та комунікативні особливості пацієнтів із діабетичною ретинопатією // Журнал Медична Психологія. – 2019. Т. 14, №4 (56). – С. 75 – 79.
  - б. В.О. Дроздов, В.М. Сакович, Е.Ф. Сакович, К.С. Янушкевич. Применение гипербарической оксигенации в лечении глазных болезней // Офтальмология Восточная Европа. – 2020. Т. 10, № 1. – С. 80 – 89.
  - с. В.О. Дроздов, В.М. Сакович. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями // Журнал Вісник проблем біології і медицини. – 2021. В. № 4 (162). – С. 184 – 188.
- 4. Де і коли впроваджено:** офтальмологічне відділення ГУ «Українського державного НДІ МСП» МОЗ України
- 5. Результат впровадження:** Для покращення якості лікування та строків госпіталізації пацієнтів з діабетичним макулярним набряком за діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу запропоноване комбіноване використання гіпербаричної оксигенації та інтравітреального введення афліберсепту. Застосування математичної моделі оцінки результатів лікування діабетичного макулярного набряку та прогресії діабетичної ретинопатії дало можливість отримати швидшу регресію макулярного набряку в 2/3 випадків (77,4% випадків на діабетичного макулярного набряку).
- 6. Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень впроваджені в лікувальний процес офтальмологічного відділення. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Завідувач офтальмологічного відділення  
ДУ «УНДІ МСП» МОЗ України

Людмила ЯСЬКО

Лікар-офтальмолог офтальмологічного відділення  
ДУ «УНДІ МСП» МОЗ України

Яніна ЗОСІМОВА



«Затверджую»

Проректор з наукової  
роботи Дніпровського державного  
медичного університету

д.мед.н., професор Гудар'ян О.О.  
«» 2022 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Підходи до лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії з використанням гіпербаричної оксигенації.
2. **Автор впровадження:** Дроздов В.О., очний аспірант кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
3. **Джерела інформації:**
  - a. Патент «Спосіб лікування діабетичного кістозного макулярного набряку», № 142830 Україна, МПК А 61 F 9/00, № u2020 00944, заявл. 14.02.2020, опубл. 25.06.2020, Бюл. №12.
  - b. В.О. Дроздов. Інтелектуальні, емоційно-вольові та комунікативні особливості пацієнтів із діабетичною ретинопатією // Журнал Медична Психологія. – 2019. Т. 14, №4 (56). – С. 75 – 79.
  - c. В.О. Дроздов, В.М. Сакович, Е.Ф. Сакович, К.С. Янушкевич. Применение гипербарической оксигенации в лечении глазных болезней // Офтальмология Восточная Европа. – 2020. Т. 10, № 1. – С. 80 – 89.
  - d. В.О. Дроздов, В.М. Сакович. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями // Журнал Вісник проблем біології і медицини. – 2021. В. № 4 (162). – С. 184 – 188.
4. **Де і коли впроваджено:**  
Кафедра офтальмології Дніпровського державного медичного університету.
5. **Результат впровадження:** Для покращення якості лікування та строків госпіталізації пацієнтів з діабетичним макулярним набряком за діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу запропоноване комбіноване використання гіпербаричної оксигенації та інтравітреального введення афліберсепту. Застосування математичної моделі оцінки результатів лікування діабетичного макулярного набряку та прогресії діабетичної ретинопатії дало можливість отримати швидшу регресію макулярного набряку в 2/3 випадків (77,4% випадків на діабетичного макулярного набряку).
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень впроваджені в учбовий процес кафедри. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри офтальмології  
д.мед.н., професор

Сердюк В.М.

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи  
Запорізького державного  
медичного університету  
Туманський В.О.

2022 р.

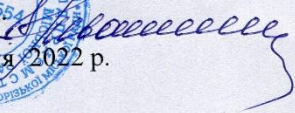


### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Підходи до лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії з використанням гіпербаричної оксигенації.
2. **Автор впровадження:** Дроздов В.О., очний аспірант кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
3. **Джерела інформації:**
  - a. Патент «Спосіб лікування діабетичного кістозного макулярного набряку», № 142830 Україна, МПК А 61 F 9/00, № u2020 00944, заявл. 14.02.2020, опубл. 25.06.2020, Бюл. №12.
  - b. В.О. Дроздов. Інтелектуальні, емоційно-вольові та комунікативні особливості пацієнтів із діабетичною ретинопатією // Журнал Медична Психологія. – 2019. Т. 14, №4 (56). – С. 75 – 79.
  - c. В.О. Дроздов, В.М. Сакович, Е.Ф. Сакович, К.С. Янушкевич. Применение гипербарической оксигенации в лечении глазных болезней // Офтальмология Восточная Европа. – 2020. Т. 10, № 1. – С. 80 – 89.
  - d. В.О. Дроздов, В.М. Сакович. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями // Журнал Вісник проблем біології і медицини. – 2021. В. № 4 (162). – С. 184 – 188.
4. **Де і коли впроваджено:**  
Кафедра офтальмології Запорізького державного медичного університету.
5. **Результат впровадження:** Для покращення якості лікування та строків госпіталізації пацієнтів з діабетичним макулярним набряком за діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу запропоноване комбіноване використання гіпербаричної оксигенації та інтравітреального введення афліберсепту. Застосування математичної моделі оцінки результатів лікування діабетичного макулярного набряку дало можливість отримати швидшу регресію макулярного набряку в 1/2 випадків (53,5% випадків). Прогресії діабетичної ретинопатії не було виявлено за період спостереження.
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри офтальмології  
д.мед.н., професор


Завгородня Н.Г.

«Затверджую»  
Директор КНП «Міська лікарня №3»  
Івахненко О.М.   
«\_\_\_» травня 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Підходи до лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії з використанням гіпербаричної оксигенації.
2. **Автор впровадження:** Дроздов В.О., очний аспірант кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
3. **Джерела інформації:**
  - a. Патент «Спосіб лікування діабетичного кістозного макулярного набряку», № 142830 Україна, МПК А 61 F 9/00, № u2020 00944, заявл. 14.02.2020, опубл. 25.06.2020, Бюл. №12.
  - b. В.О. Дроздов. Інтелектуальні, емоційно-вольові та комунікативні особливості пацієнтів із діабетичною ретинопатією // Журнал Медична Психологія. – 2019. Т. 14, №4 (56). – С. 75 – 79.
  - c. В.О. Дроздов, В.М. Сакович, Е.Ф. Сакович, К.С. Янушкевич. Применение гипербарической оксигенации в лечении глазных болезней // Офтальмология Восточная Европа. – 2020. Т. 10, № 1. – С. 80 – 89.
  - d. В.О. Дроздов, В.М. Сакович. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями // Журнал Вісник проблем біології і медицини. – 2021. В. № 4 (162). – С. 184 – 188.
4. **Де і коли впроваджено:**  
Відділення мікрохірургії ока з міським центром травм та опіків очей КНП «Міська лікарня №3».
5. **Результат впровадження:** Для покращення якості лікування та строків госпіталізації пацієнтів з діабетичним макулярним набряком за діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу запропоноване комбіноване використання гіпербаричної оксигенації та інтравітреального введення афліберсепту. Застосування математичної моделі оцінки результатів лікування діабетичного макулярного набряку дало можливість отримати швидшу регресію макулярного набряку в 1/2 випадків (53,5% випадків). Прогресії діабетичної ретинопатії не було виявлено за період спостереження.
6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Зав. відділення мікрохірургії ока  
з міським центром травм та опіків  
очей КНП «Міська лікарня №3»



А.С.Саржевський

«Затверджую»  
КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР

директор Юрій ЯЦИНА

« 08 » 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Підходи до лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії з використанням гіпербаричної оксигенації.
- 2. Автор впровадження:** Дроздов В.О., очний аспірант кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
- 3. Джерела інформації:**
  - а. В.О. Дроздов. Інтелектуальні, емоційно-вольові та комунікативні особливості пацієнтів із діабетичною ретинопатією // Журнал Медична Психологія. – 2019. Т. 14, №4 (56). – С. 75 – 79.
  - б. В.О. Дроздов, В.М. Сакович, Е.Ф. Сакович, К.С. Янушкевич. Применение гипербарической оксигенации в лечении глазных болезней // Офтальмология Восточная Европа. – 2020. Т. 10, № 1. – С. 80 – 89.
  - в. В.О. Дроздов, В.М. Сакович. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями // Журнал Вісник проблем біології і медицини. – 2021. В. № 4 (162). – С. 184 – 188.
- 4. Де і коли впроваджено:** офтальмологічне відділення КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР.
- 5. Результат впровадження:** Для покращення якості лікування та строків госпіталізації пацієнтів з діабетичним макулярним набряком за діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу запропоноване комбіноване використання гіпербаричної оксигенації та інтравітреального введення афліберсепту. Застосування математичної моделі оцінки результатів лікування діабетичного макулярного набряку та прогресії діабетичної ретинопатії дало можливість отримати швидшу регресію макулярного набряку та зниження розвитку діабетичної ретинопатії.
- 6. Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень впроваджені в лікувальний процес офтальмологічного відділення. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Завідувач офтальмологічного відділення  
КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР



Валентина БОБОВНИК

Лікар-офтальмолог офтальмологічного відділення  
КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР

Олена ЧІЧУР

## **ДОДАТОК 2**

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ

*Праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації:*

1. Дроздов ВА, Сакович ВН, Сакович ЕФ, Янушкевич КС. Применение гипербарической оксигенации в лечении глазных болезней. Офтальмология Восточная Европа. 2020;10(1):80-88. DOI: 10.34883/PI.2020.10.1.009.
2. Сакович ВМ, Дроздов ВО. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями. Вісник проблем біології і медицини. 2021;4(162):184-188. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-184-188.
3. Дроздов ВО. Діабетичний макулярний набряк: зорові викликані потенціали в оцінці активності підкоркових структур і первинних зорових зон пацієнтів. Міжнародний медичний журнал. 2022;28(1):65-70. DOI: 10/37436/2308-5274-2022-1-14.
4. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Зміни клінічних та біохімічних показників при комбінованому лікуванні діабетичного макулярного набряку. Офтальмол журн. 2022; 3:18-23. DOI: 10.31288/oftalmolzh202231823.
5. Drozdov VO, Sakovych VM. Features of aflibercept plus hyperbaric oxygen therapy for diabetic macular edema. Journal of Ophthalmology. 2022;4(507):18-22. DOI: 10.31288/oftalmolzh202241822
6. Дроздов ВО, Сакович ВМ, Сакович ЕФ, Фокіна СМ. Trait peculiarities of diabetic retinopathy individuals. Збірник наукових статей «Психологічні науки проблеми і здобутки». [Інтернет]. 2019;1-2(13-14):156-173. Доступно на: [https://kymu.edu.ua/upload/pdf\\_files/zbirnyk\\_zmist\\_7.pdf](https://kymu.edu.ua/upload/pdf_files/zbirnyk_zmist_7.pdf) DOI: 10.33120/PSIA. Issue-13-14.2019.vdvsissf.7
7. Дроздов ВО. Інтелектуальні, емоційно-вольові та комунікативні особливості пацієнтів із діабетичною ретинопатією. Медична психологія. 2019;14(4) (56):75-79.

## **ДОДАТОК 3**

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дроздов ВО, Сакович ВМ, Березнюк ЛГ, Цурбан ІВ, Фокіна СМ. Можливості використання гіпербаричної оксигенації в офтальмології. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Рефракційний пленер 19». 2019 жовтень 17-19 Київ; Київ; 2019: 32-33.

*Форма участі: публікація тез, стендова доповідь.*

2. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Клінічний випадок використання гіпербаричної оксигенації в лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії з діабетичним макулярним набряком. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «OPHTHALMIC HUB». 2020 жовтень 30-31 Київ; Київ; 2020:12-14. *Форма участі: публікація тез, стендова доповідь.*

3. Дроздов ВА, Сакович ВН. Биохимические маркеры в крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа при непролиферативной диабетической ретинопатии, сопровождающейся диабетическим макулярным отёком. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Рефракційний пленер 20»: 2019 жовтень 15-17 Київ; Київ; 2020: 33-35. *Форма участі: публікація тез, стендова доповідь.*

4. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Гіпербарична оксигенація в лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії з діабетичним макулярним набряком. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Філатовські читання-2021»: 2021 травень 20-21 Одеса; Одеса; 2021:108-110. *Форма участі: публікація тез, стендова доповідь.*

5. Дроздов ВО, Сакович ВМ. Клінічні особливості комбінованого лікування діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Своє дитинство треба бачити 2021»: 2021 червень 10-12 Бугаз; Бугаз; 2021:110-111. *Форма участі: публікація тез.*



## **ДОДАТОК 4**

### **Клінічний приклад лікування хворого основної групи**

Хвора Т. (медична карта амбулаторного пацієнта №071236 (форма №025/о) 071236), 69 років. Діагноз: непроліферативна діабетична ретинопатія обох очей, діабетичний макулярний набряк лівого ока.

Скарги та анамнез: пацієнт скаржить на постійне зниження гостроти зору лівого ока впродовж трьох місяців, періодично з'являються «плями», «мушки» перед очима, пов'язує зниження зору з коливаннями рівнів глікемії та артеріального тиску. Хворіє на ЦД 2-го типу протягом 8 років, середньої тяжкості, стадія субкомпенсації, приймає таблетовані цукрознижувальні препарати.

На момент первинного огляду гострота зору лівого ока – 0,2 н/к. Придатковий апарат, передній відрізок – у межах вікової норми. Оптичні середовища майже прозорі, відмічається невелика кількість ниткоподібних включень у скловидному тілі. Диски зорових нервів блідо-рожеві, межі чіткі. Макулярна зона: діабетичний кістозний макулярний набряк (за даними ОСТ, товщина фовеоли 592  $\mu\text{m}$ , а об'єм фовеоли – 0,465  $\text{mm}^3$ ), мікроаневризми, мікрогеморагії, тверді ексудати. У судинних аркад візуалізуються поодинокі точкові крововиливи. Хід судин хід не змінений, калібр а/в = 2/3–1/3 (рис. 1).

При огляді через три місяці гострота зору лівого ока – 0,8. Придатковий апарат, передній відрізок у межах вікової норми. Оптичні середовища майже прозорі, незначні ниткоподібні включення в скловидному тілі. Диски зорових нервів блідо-рожеві, межі чіткі. Макулярна зона: фовеола без патологічних змін (за даними ОСТ, товщина фовеоли 279  $\mu\text{m}$ , об'єм – 0,219  $\text{mm}^3$ ), мікроаневризми, одиничні мікрогеморагії, незначна кількість твердого ексудату. Хід судин не змінений, калібр а/в = 2/3–1/3 (рис. 2).

При огляді через шість місяців гострота зору лівого ока – 0,82. Придатковий апарат, передній відрізок у межах вікової норми. Оптичні середовища майже прозорі, відмічається невелика кількість ниткоподібних включень у скловидному тілі. Стан очного дна без змін (рис. 3).

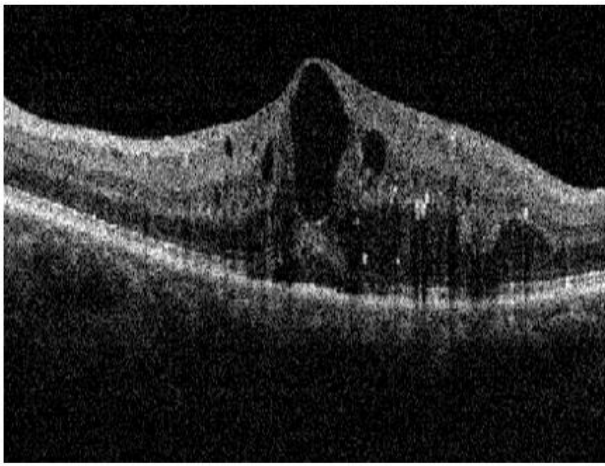


Рис. 1. Дані ОКТ та фундус фотографування сітківки ока хворої Т. до лікування

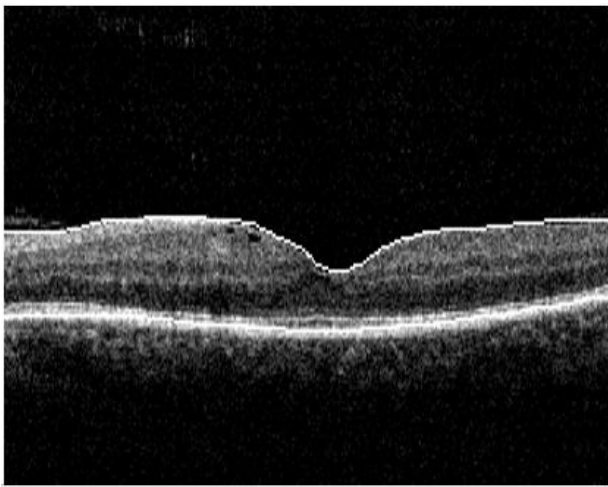


Рис. 2. Дані ОКТ та фундус фотографування сітківки ока хворої Т. через три міс. лікування

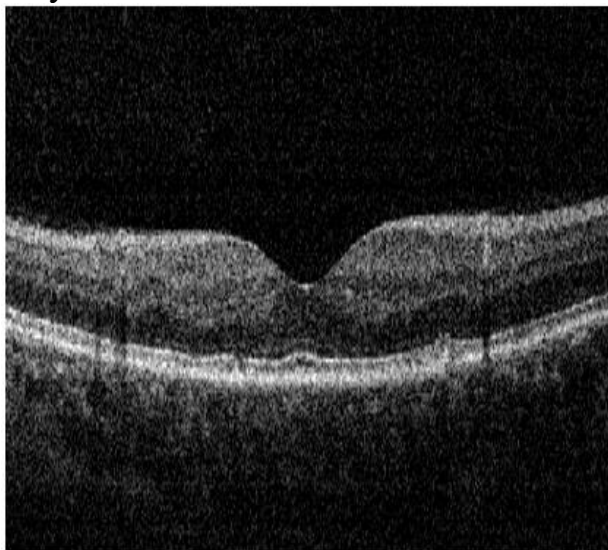


Рис. 3. Дані ОКТ та фундус фотографування сітківки ока хворої Т. через шість міс. лікування

## **ДОДАТОК 5**

### Клінічний приклад лікування хворого контрольної групи

Хвора К. (медична карта амбулаторного пацієнта №140150 (форма №025/о), 73 роки. Діагноз: непроліферативна діабетична ретинопатія обох очей, діабетичний макулярний набряк правого ока.

Скарги та анамнез: пацієнт скаржиться на постійне зниження гостроти зору правого ока впродовж чотирьох місяців, травматичний анамнез заперечує. Хворіє на ЦД 2-го типу протягом 9 років, середньої тяжкості, стадія субкомпенсації, приймає таблетовані цукрознижувальні препарати. Також страждає на артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність.

На момент первинного огляду гострота зору правого ока – 0,18 н/к. Придатковий апарат, передній відрізок у межах вікової норми. Оптичні середовища прозорі. Диски зорових нервів блідо-рожеві, межі чіткі. Макулярна зона: діабетичний кістозний макулярний набряк (за даними ОСТ товщина фовеоли 620  $\mu\text{m}$ , об'єм – 0,487  $\text{мм}^3$ ), мікроаневризми, мікрогеморагії, тверді ексудати. У судинних аркад візуалізуються поодинокі точкові крововиливи. Хід судин не змінений, калібр а/в = 2/3–1/3 (рис. 4).

При огляді через три місяці гострота зору правого ока – 0,4 з/к. Придатковий апарат, передній відрізок у межах вікової норми. Оптичні середовища прозорі. Диски зорових нервів блідо-рожеві, межі чіткі. Макулярна зона: діабетичний кістозний макулярний набряк (за даними ОСТ товщина фовеоли 432  $\mu\text{m}$ , об'єм – 0,339  $\text{мм}^3$ ), мікроаневризми, мікрогеморагії, твердий ексудат. Співвідношення калібру артерій до калібру вен – 2/3–1/3 (рис. 5).

При огляді через шість місяців гострота зору правого ока – 0,52. Придатковий апарат, передній відрізок у межах вікової норми. Оптичні середовища прозорі. Диски зорових нервів блідо-рожеві, межі чіткі. Макулярна зона: фовеола без патологічних змін (за даними ОСТ, товщина фовеоли 276  $\mu\text{m}$ , об'єм – 0,216  $\text{мм}^3$ ) мікроаневризми, одиничні мікрогеморагії. Співвідношення калібру артерій до калібру вен – 2/3–1/3 (рис. 6).

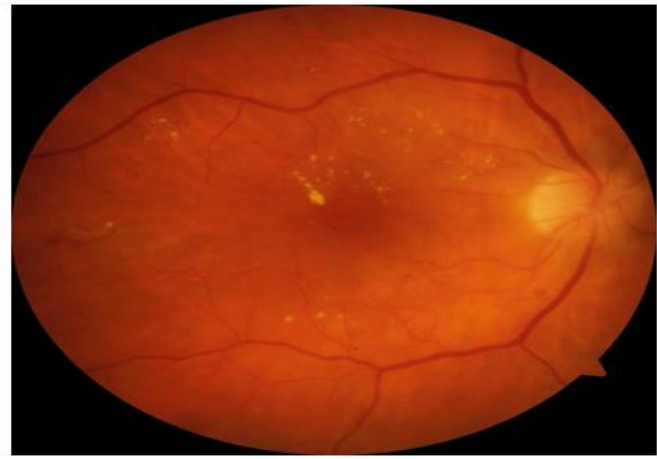
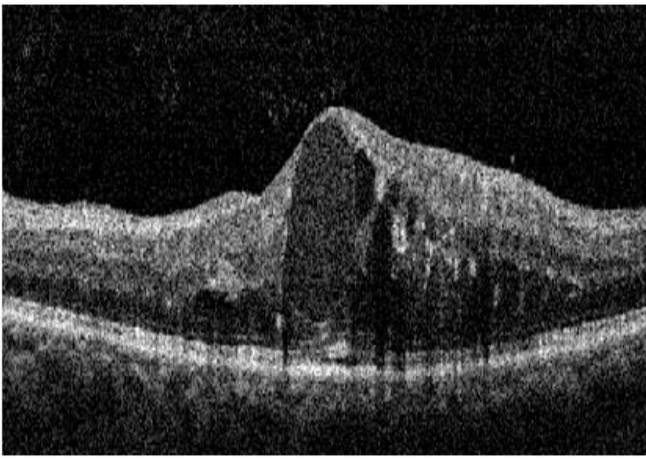


Рис. 4. Дані ОКТ та фундус фотографування сітківки ока хворої Т. до лікування

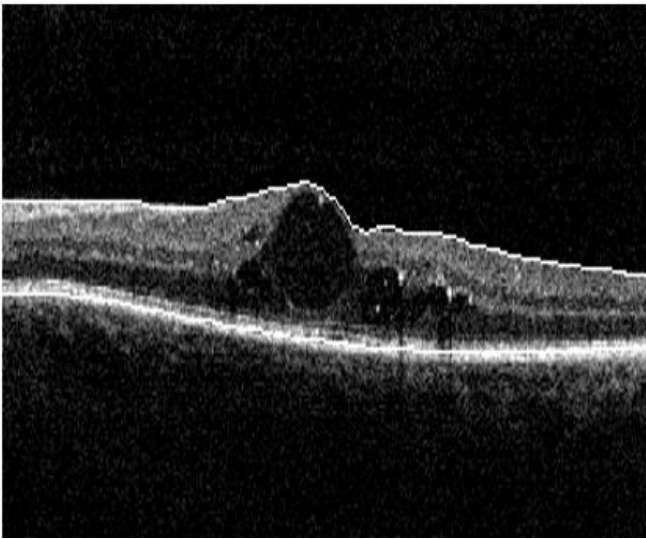


Рис. 5. Дані ОКТ та фундус фотографування сітківки ока хворої Т. через три міс. лікування

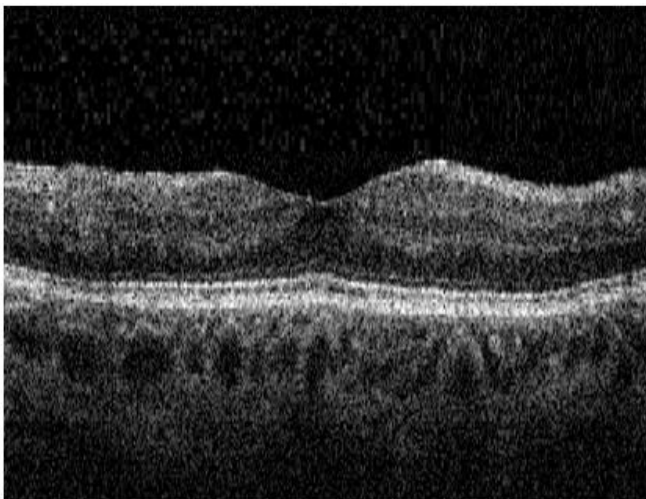


Рис. 6. Дані ОКТ та фундус фотографування сітківки ока хворої Т. через шість міс. лікування.

## **ДОДАТОК 6**

### Фактори, що впливають на перебіг ДМН за НПДР

Фактор	Складники фактора	Змінні фактора	Фактори навантаження	Загальна дисперсія, %
Клінічних особливостей	перебіг захворювання	тривалість ЦД	0,799	25,2
	клінічна картина	світлочутливість сітківки	-0,773	
	товщини та об'єми сітківки	центральна зона сітківки (мкм)	0,862	
		парафовеальна зона сітківки (мкм)	0,981	
		парафовеальна зона верхньої гемісфери (мкм)	0,769	
		парафовеальна зона нижньої гемісфери (мкм)	0,858	
		парафовеальна зона височної частини (мкм)	0,652	
		парафовеальна зона верхньої частини (мкм)	0,712	
		парафовеальна зона носової частини (мкм)	0,804	
		парафовеальна зона нижньої частини (мкм)	0,833	
		періфовеальна зона сітківки (мкм)	0,967	
		періфовеальна зона верхньої гемісфери (мкм)	0,897	
		періфовеальна зона нижньої гемісфери (мкм)	0,936	
		періфовеальна зона височної частини (мкм)	0,617	
		періфовеальна зона верхньої частини (мкм)	0,856	
		періфовеальна зона носової частини (мкм)	0,907	
періфовеальна зона нижньої частини (мкм)		0,883		
центральна зона сітківки (мм <sup>3</sup> )	0,861			



## Фактори, що впливають на перебіг ДМН за НПДР

Фактор	Складники фактора	Змінні фактора	Фактори навантаження	Загальна дисперсія, %
		парафовеальна зона сітківки (мм <sup>3</sup> )	0,979	
		парафовеальна зона верхньої гемісфери (мм <sup>3</sup> )	0,773	
		парафовеальна зона нижньої гемісфери (мм <sup>3</sup> )	0,665	
		парафовеальна зона височної частини (мм <sup>3</sup> )	0,725	
		парафовеальна зона верхньої частини (мм <sup>3</sup> )	0,763	
		парафовеальна зона носової частини (в мм <sup>3</sup> )	0,825	
		парафовеальна зона нижньої частини (мм <sup>3</sup> )	0,967	
		періфовеальна зона сітківки (мм <sup>3</sup> )	0,897	
		періфовеальна зона верхньої гемісфери (мм <sup>3</sup> )	0,938	
		періфовеальна зона нижньої гемісфери (мм <sup>3</sup> )	0,616	
		періфовеальна зона височної частини (мм <sup>3</sup> )	0,859	
		періфовеальна зона верхньої частини (мм <sup>3</sup> )	0,906	
		періфовеальна зона носової частини (мм <sup>3</sup> )	0,882	
		періфовеальна зона нижньої частини (мм <sup>3</sup> )	0,861	
		макулярна зона 1 мм <sup>3</sup>	0,982	
		макулярна зона 3 мм <sup>3</sup>	0,981	
		Біоелектрично і активності головного мозку	амплітуди зорових викликаних потенціалів	
P <sub>1</sub> -N <sub>1</sub>	-0,964			

## Фактори, що впливають на перебіг ДМН за НПДР

Фактор	складники фактора	змінні фактора	Фактори навантаження	Загальна дисперсія, %	
		$N_1-P_2$	-0,923		
		$P_2-N_2$	-0,983		
		$N_2-P_3$	-0,958		
		$P_3-N_3$	-0,973		
	латентності зорових викликаних потенціалів	$P_1$	0,827		
		$P_2$	0,925		
		$N_2$	0,971		
		$P_3$	0,949		
		$N_3$	0,950		
	Якості життя	якість життя, пов'язана зі здоров'ям	біль		0,412
життєздатність			0,758		
соціальне функціонування			0,744		
рольове функціонування			емоційне	0,628	
психічне здоров'я			0,834		
загальний стан здоров'я			0,477		
Ризику	серцево-судинний ризик	систоличний артеріальний тиск	0,881	46,7	
		діастолічний артеріальний тиск	0,883		
		частота серцевих скорочень	0,867		

## Фактори, що впливають на перебіг ДМН за НПДР

Фактор	складники фактора	змінні фактора	Фактори навантаження	Загальна дисперсія, %
Внутрішньої картини хвороби	типи ставлення до хвороби	тривожний	0,827	49,8
		неврастенічний	0,818	
		обсесивно-фобічний	0,462	
		егоцентричний	0,705	
		ейфоричний	-0,480	
Гіперглікемія та системного запалення	ліпідемія	ХС	-0,422	60,6
		КА	-0,444	
		ХС ЛПВЩ	0,862	
		ХС ЛПНЩ	0,868	
	глікемія	глюкоза	0,887	
		глікований гемоглобін	0,859	
	іmunної відповіді	Ig A	0,747	
	Особливості особистості	характерологічні риси	С-емоційна стабільність	
Е-незалежність-підлегливість			0,844	
І-податливість-жорсткість			0,816	
Н-гнучкість-прямолінійність			0,844	
Q1-радикалізм-консерватизм			0,665	
Q2-конформізм-нонконформізм			-0,539	
Q3-високий-низький самоконтроль			-0,430	
Q4-напруженість-релаксація			-0,437	
Усі фактори				74,3