

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АЛІФАНОВ ІГОР СЕРГІЙОВИЧ

УДК: 616.379-008.65-06:617.735-008.6-036.3-07-037

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ТА
ПРОФІЛАКТИКА ІНВАЛІДИЗУЮЧИХ ОЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У
ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ДРУГОГО ТИПУ**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеню доктора філософії

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

_____ Ігор АЛІФАНОВ
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник Сакович Василь Микитович, доктор медичних наук, професор

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Аліфанов І. С. Прогнозування розвитку діабетичної ретинопатії та профілактика інвалідизуючих очних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом другого типу – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина», 22 – «Охорона здоров'я». – Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, Дніпро, 2023.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології – удосконаленню ранньої діагностики розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії (ДР) у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) на основі кореляційного аналізу зв'язку ураження органу зору з ураженням інших органів-мішеней.

Обґрунтування вибору теми дослідження. Цукровий діабет є епідемією світового масштабу із значною захворюваністю та смертністю. За даними ВООЗ, хвороба збільшує смертність у 2-3 рази, вагомо скорочує тривалість життя та входить до трійки патологій із найбільшим ризиком інвалідизації та смертності. У 2000 році у світі нараховувалося біля 151 мільйонів осіб, хворих на цукровий діабет, у 2010 році – 285, у 2021 році – 537 дорослих осіб, тобто кількість пацієнтів кожні 12-15 років подвоюється. До 2040 року прогнозується зріст захворюваності діабетом до 642 мільйонів осіб. В теперішній час хворі на цукровий діабет складають приблизно 10% усієї популяції людей. За даними Міністерства Охорони Здоров'я України, в теперішній час в державі нараховується біля 1 мільйона 300 тисяч пацієнтів із цукровим діабетом, за матеріалами International Diabetes Federation Atlas (10th edition) розрахункова кількість пацієнтів в Україні із урахуванням недіагностованих випадків перевищує 2,35 мільйона осіб. Відомо, що 9 з 10 людей, що хворіють на цукровий діабет мають діабет 2-го типу.

Формування ускладнень при цукровому діабеті обумовлено розвитком діабетичної ангіопатії – генералізованою поразкою кровоносних судин як на рівні мікроциркуляторного русла (мікроангіопатії), так і судин середнього і крупного

калібру (макроангіопатії), що призводить до ураження ряду органів-мішеней, таких як орган зору, нирки, центральна нервова система, нижні кінцівки та ін. Діабетична ретинопатія – характерне мікросудинне ускладнення цукрового діабету, що є самою частою причиною сліпоти у дорослих у віці 20-74 років у розвинутих країнах. Серед факторів, які викликають розвиток та прогресування діабетичних ангіопатій, найбільш вивченими вважаються наступні: метаболічні, гемодинамічні та гемореологічні.

Розуміння діабетичної ретинопатії як прояву системного захворювання сприяє пошуку клінічних та діагностичних маркерів, прогнозуванню розвитку тяжких очних ускладнень та визначенню оптимальної тактики лікування хворих на цукровий діабет. Враховуючи той факт, що цукровий діабет призводить до генералізованих загальносоматичних мікро- та макросудинних ускладнень та можливість за допомогою офтальмоскопії очного дна *in vivo* оцінити стан мікроциркуляторного русла сітківки, багатьма вченими діабетична ретинопатія розглядається як предиктор та фактор ризику ураження інших органів-мішеней цукрового діабету. Вважається, що оцінка мікросудинних захворювань має бути частиною рутинної клінічної практики серед хворих на цукровий діабет, отримані дані пропонують простий, зручний і дешевий метод для покращення прогнозування ризику порівняно з більш дорогими біомаркерами на основі аналізів крові або неінвазивними методами візуалізації для кращого вибору тактики профілактичних заходів та плану лікування.

Ризик розвитку сліпоти у хворих на цукровий діабет у 25 разів вище у порівнянні із здоровими особами. Інвалідність по зору відмічається більш ніж у 10% хворих на цукровий діабет.

Узагальнюючи вищевказане, вважаємо доцільним проведення наукової роботи з метою удосконалення ранньої діагностики та визначення оптимальної тактики спостереження і лікування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Мета дослідження: прогнозування ризику розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії на основі кореляційного аналізу зв'язку ураження органу зору з ураженням інших органів-мішеней у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити стан, динаміку, тенденції інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії в Україні
2. Проаналізувати особливості ураження органів-мішеней, тяжкість, тривалість цукрового діабету, необхідність в інсулінотерапії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією
3. Дослідити кореляцію проміж наявністю діабетичної ретинопатії та ураженням інших органів-мішеней, тяжкістю, тривалістю цукрового діабету та необхідністю інсулінотерапії
4. Визначити фактори ризику розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу на основі наявності уражень інших органів-мішеней цукрового діабету
5. Дослідити особливості локальної гемодинаміки орбіти та очного яблука у пацієнтів з діабетичною ретинопатією
6. Розробити доповнення до протоколу спостереження та лікування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з урахуванням впливу визначених факторів

Об'єкт дослідження: діабетична ретинопатія (МКХ 10: H36.0).

Предмет дослідження: діагностика розвитку і прогресування діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу; асоціація ураження органів-мішеней цукрового діабету із діабетичною ретинопатією, порушення локальної гемодинаміки ока та орбіти на різних стадіях діабетичної ретинопатії.

Методи дослідження: загальноклінічні (тривалість ЦД2, стан та компенсація вуглеводного обміну, консультації суміжних спеціалістів - ендокринолога, нефролога, невропатолога, кардіолога, судинного хірурга), офтальмологічні (візометрія, периметрія, рефрактометрія, тонометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія, фотографування очного дна), статистичні та математичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Проведено аналіз епідеміологічної ситуації інвалідності по зору, обумовленої цукровим діабетом, вивчені розповсюдженість, динаміка, тенденції інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії. Впродовж 15 років спостереження відмічались коливання інтенсивного показника в діапазоні від 0,13 на 10 тис. у 2006 і 2008 році до 0,22 у 2010 і 0,20 у 2015 роках із загальною тенденцією до збереження показника на рівні 0,17 (0,16 – 0,19) на 10 тис. дорослого населення. Відмічається значне зростання рівня накопиченої інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії за 15 років спостереження, майже у 2,5 рази. Визначено, що питома вага сліпих та слабозорих внаслідок діабетичної ретинопатії (осіб з інвалідністю першої і другої групи) вище, ніж в загальній сукупності хворих, яким вперше була визначена інвалідність по зору, що свідчить про тяжкість досліджуваної патології.

Доповнено теоретичні знання щодо особливостей патогенезу ускладнень цукрового діабету 2 типу. За результатами кореляційного аналізу, ROC-аналізу та показників відношення шансів проміж наявністю діабетичної ретинопатії та уражень інших органів-мішеней цукрового діабету встановлено, що найбільш характерними та значущими факторами ризику для цього очного ускладнення є наявність тяжкої форми ЦД, інсулінотерапія, наявність діабетичної нефропатії 3-5 ст., хронічної ниркової недостатності будь-якої стадії, ангіопатії нижніх кінцівок 2-3 ст., та тривалість цукрового діабету понад 8 років. Слабкий позитивний кореляційний зв'язок виявлено між розвитком діабетичної ретинопатії та ішемічною хворобою серця і гіпертонічною хворобою. Щодо вірогідності прогресування непроліферативної форми діабетичної ретинопатії у проліферативну форму то суттєву загрозу становили наявність у пацієнта тяжкої форми цукрового діабету та тяжкого ураження нирок у вигляді діабетичної нефропатії 3-5 ст. і хронічної ниркової недостатності.

Уточнено наукові дані щодо особливостей локальної гемодинаміки ока та орбіти хворих на цукровий діабет 2 типу: при обстеженні методом ультразвукової доплерографії визначається уповільнення лінійної швидкості кровотоку в очній артерії, центральній артерії сітківки та задніх коротких цилиарних артеріях та

збільшення пульсового індексу та індексу резистивності судин у пацієнтів з діабетичною ретинопатією. із максимальними змінами у проліферативній стадії.

Практична значимість отриманих результатів.

В результаті проведеного дослідження визначені найбільш значущі загальносоматичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу, а саме: наявність тяжкої форми ЦД (OR = 5.79, 95% CI 3.26-10.25), потреба в інсулінотерапії (OR 6,1; 95 % CI 3,40-10,93), наявність діабетичної нефропатії 3-5 ст. (OR 17,34; 95 % CI 4,94-60,83), хронічної ниркової недостатності будь-якої стадії (OR 6,88; 95 % CI 3,66-12,94), ангіопатії нижніх кінцівок 2-3 ст., та тривалість цукрового діабету понад 7 років.

При дослідженні локальної гемодинаміки ока та орбіти встановлено уповільнення лінійної швидкості кровотоку в очній артерії, центральній артерії сітківки та задніх коротких цилиарних артеріях та збільшення пульсового індексу та індексу резистивності судин у пацієнтів з діабетичною ретинопатією із максимальними змінами у проліферативній стадії.

На основі отриманих даних запропоновані доповнення щодо діючого протоколу обстеження і лікування пацієнтів на цукровий діабет 2 типу (Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.201), а саме за наявністю вказаних факторів ризику уточнені показання для консультації лікаря-офтальмолога, розширення обсягу інструментальних досліджень органу зору.

Публікації. Основні результати дисертації викладені в 10 наукових працях. З них 4 роботи – статті в наукових журналах, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук», усі статті опубліковані у виданнях, що входять до наукової бази Scopus; 6 – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, у тому числі з міжнародною участю.

Ключові слова: *проліферативна і непроліферативна діабетична ретинопатія, цукровий діабет 2 типу, діабетична нефропатія, хронічна ниркова недостатність діабетична ангіопатія, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, інсулінотерапія, інвалідність по зору.*

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине. Офтальмологический журнал. 2019. № 6. С. 34-38

2. Алифанов И.С., Сакович В.Н., Алифанова Т.А. Проблемы слепоты и слабовидения вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине. Офтальмология Восточная Европа. 2020. Том 10, №4. С. 480-488

3. Аліфанов І. С., Сакович В. М. Прогностичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022, № 6. С. 19-23

4. Аліфанов, І. Ультразвукова доплерографія судин ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал, 2023 (3), С. 27–33

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Медико-социальные аспекты слепоты вследствие диабетической ретинопатии в Украине. Зб. тез доп. наук.-практ. конф. «Актуальні питання офтальмології», 23-24 вересня 2020 р., Телеміст Одеса-Тернопіль. С.6-8

6. Аліфанов І. С., Сакович В. М., Аліфанова Т. А. Проблеми сліпоти та слабозорості внаслідок діабетичної ретинопатії в Дніпропетровській області. Зб. тез доп. наук.-практ. конф. «Рефракційний пленер 2020», 15-17 жовтня 2020 р., Київ, С. 7-9

7. Аліфанов І. С., Сакович В.М. Аналіз диспансерного спостереження пацієнтів з діабетичною ретинопатією. Матеріали ІХ науково-практичної конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України із міжнародною участю «Своє дитинства треба бачити 2021», 10-12 червня 2021 р., м. Бугаз Одеської області. – С. 96-97

8. Аліфанов І. С., Сакович В. М. Клінічні особливості ураження органу зору та інших органів-мішеней у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Рефракційний пленер 2021 р.: матеріали наук.-практ. конфер. з міжн. участю, 28 - 30 жовтня 2021 р., м. Київ, - 2021. – С. 10-12

9. Аліфанов І. С., Сакович В. М., Маляр К. Ю. Соматичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Рефракційний пленер 2022 р.: матеріали наук.-практ. конфер. з міжн. участю, 20 - 21 жовтня 2022 р., м. Київ, - 2022. – С. 10-12

10. Аліфанов І. С., Сакович В. М., Маляр К. Ю. Ультразвукова доплерографія судин ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Матеріали наук.-практ. конфер. з міжн. участю «Філатовські читання – 2023», м. Одеса, 2023. С. 82-84

ANNOTATION

Alifanov I.S. Prediction of the development of diabetic retinopathy and prevention of disabling eye complications in patients with type 2 diabetes - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 - "Medicine", 22 - "Health Care". - Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, 2023.

The dissertation is devoted to solving of the current task of modern ophthalmology - to improve the early diagnosis of the development and progression of diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on the correlation analysis of the connection between damage to the organ of vision and damage to other target organs.

Diabetes mellitus is a global epidemic with significant morbidity and mortality. According to the WHO, the disease increases mortality by 2-3 times, significantly shortens life expectancy and is among the top three pathologies with the greatest risk of disability and mortality. In 2000, there were about 151 million people with diabetes in the world, in 2010 - 285, in 2021 - 537 adults, that is, the number of patients doubles every 12-15 years. By 2040, the incidence of diabetes is predicted to increase to 642 million people. Currently, diabetes patients make up approximately 10% of the entire human population. According to the Ministry of Health of Ukraine, there are currently about 1 million 300 thousand patients with diabetes in the country, according to the materials of the International Diabetes Federation Atlas (10th edition), the estimated number of patients in Ukraine, including undiagnosed cases, exceeds 2.35 million persons It is known that 9 out of 10 people with diabetes have type 2 diabetes.

The formation of complications in diabetes mellitus is due to the development of diabetic angiopathy - a generalized lesion of blood vessels both at the level of the microcirculatory level (microangiopathy) and medium and large vessels (macroangiopathy), which leads to damage to a number of target organs, such as the organ of vision, kidneys, central nervous system, lower limbs, etc. Diabetic retinopathy is a typical microvascular complication of diabetes, which is the most common cause of blindness in adults aged 20-

74 years in developed countries. Among the factors that cause the development and progression of diabetic angiopathy, the most studied are the following: metabolic, hemodynamic, and hemorheological.

Understanding diabetic retinopathy as a manifestation of a systemic disease contributes to the search for clinical and diagnostic markers, predicting the development of severe eye complications and determining the optimal treatment tactics for patients with diabetes. Considering the fact that diabetes leads to generalized general somatic micro- and macrovascular complications and the possibility to assess the condition of the microcirculatory channel of the retina with the help of fundus ophthalmoscopy in vivo, many scientists consider diabetic retinopathy as a predictor and risk factor for damage to other target organs of diabetes. It is believed that the evaluation of microvascular diseases should be part of routine clinical practice among patients with diabetes, the obtained data offer a simple, convenient and inexpensive method to improve risk prediction compared to more expensive biomarkers based on blood tests or non-invasive imaging methods to better choose the tactics of preventive measures and treatment plan.

The risk of developing blindness in patients with diabetes is 25 times higher than in healthy individuals. Visual impairment is noted in more than 10% of patients with diabetes.

Summarizing the above, we consider it expedient to carry out scientific work with the aim of improving early diagnosis and determining the optimal tactics of observation and treatment of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes.

The aim of the study: prediction of the development and progression of diabetic retinopathy based on the analysis of the relationship between damage to the organ of vision and damage to other target organs in patients with type 2 diabetes.

Objectives of the study:

1. To study the prevalence, dynamics, trends of disability due to diabetic retinopathy in Ukraine
2. To analyze the features of target organ damage, severity, duration of diabetes, the need for insulin therapy in patients with type 2 diabetes with the presence of diabetic retinopathy
3. To investigate the correlation between the presence of diabetic retinopathy and

damage to other target organs, severity, duration of diabetes and the need for insulin therapy

4. To determine risk factors for the development and progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes based on the presence of lesions of other target organs of diabetes

5. To investigate the features of local hemodynamics of the orbit and eyeball in patients with diabetic retinopathy

6. To develop additions to the protocol of observation and treatment of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes, taking into account the influence of certain factors

The object of the study: diabetic retinopathy (ICD 10: H36.0).

Research subject: diagnosis of development and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes; association of damage to the target organs of diabetes with diabetic retinopathy, disorders of local hemodynamics of the eye and orbit at different stages of diabetic retinopathy.

Research methods: general clinical (duration of T2DM, state and compensation of carbohydrate metabolism, consultations of related specialists - endocrinologist, nephrologist, neuropathologist, cardiologist, vascular surgeon), ophthalmological (visometry, perimetry, refractometry, tonometry, biomicroscopy, gonioscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography, fundus photography), statistical and mathematical.

Scientific novelty of the obtained results.

The epidemiological situation of visual disability caused by diabetes was analyzed, the prevalence, dynamics, and trends of disability due to diabetic retinopathy were studied. Over the 15-year period of observation, there is a fluctuation of the intensive indicator were noted in the range from 0.13 per 10 thousand in 2006 and 2008 to 0.22 in 2010 and 0.20 in 2015 with a general tendency to maintain the indicator at the level of 0.17 (0, 16 – 0.19) per 10,000 adult population. There is a significant increase in the level of accumulated disability due to diabetic retinopathy over 15 years of observation, almost 2.5 times. It was determined that the specific weight of the blind and partially sighted due to diabetic retinopathy (persons with disabilities of the first and second groups) is higher than in the general population of

patients who were diagnosed with visual disability for the first time, which indicates the severity of the studied pathology.

The theoretical knowledge about the features of the pathogenesis of complications of the type 2 diabetes mellitus has been supplemented. According to the results of the correlation analysis, ROC-analysis and odds ratio analysis between the presence of diabetic retinopathy and lesions of other target organs of diabetes it was established that the most characteristic and significant risk factors for this eye complication are the presence of a severe form of diabetes, the need for insulin therapy, and the presence of diabetic nephropathy of the 3-5th degree, chronic renal failure of any stage, angiopathy of the lower extremities of the 2nd-3rd degree, and the duration of diabetes over 8 years. A weak positive correlation was found between the development of diabetic retinopathy and coronary heart disease and hypertension. With regard to the probability of progression of the non-proliferative form of diabetic retinopathy to the proliferative form, the presence of a severe form of diabetes and severe kidney damage in the form of diabetic nephropathy of the 3-5th degree and chronic renal failure in the patient constituted a significant threat.

Scientific data on the peculiarities of the local hemodynamics of the eye and orbit of patients with type 2 diabetes mellitus have been clarified: during the examination by the ultrasound method, a slowing of the linear velocity of blood flow in the ophthalmic artery, central retinal artery, and posterior short ciliary arteries and an increase in the pulse index and vascular resistance index in patients with diabetes have been determined retinopathy, with maximum changes in the proliferative stage.

Practical significance of the obtained results.

As a result of the study, the most significant general somatic risk factors for the development of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes were determined: the presence of a severe form of diabetes (OR = 5.79, 95% CI 3.26-10.25), the need for insulin therapy (OR 6.1; 95% SI 3.40-10.93), the presence of diabetic nephropathy 3-5 stage (OR 17.34; 95% CI 4.94-60.83), chronic renal failure of any stage (OR 6.88; 95% CI 3.66-12.94), angiopathy of lower extremities 2-3 stage, and the duration of diabetes over 7 years.

According the examination of the local hemodynamics of the eye and orbit, a slowing of the linear velocity of blood flow in the ophthalmic artery, central retinal artery, and

posterior short ciliary arteries and an increase in the pulse index and vascular resistance index were found in patients with diabetic retinopathy with maximal changes in the proliferative stage.

Based on the received data, additions to the current protocol for the examination and treatment of patients with type 2 diabetes (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 of 12.21.2011) are proposed, namely, according to the presence of the specified risk factors, the indications for the consultation of an ophthalmologist, the expansion of the volume of instrumental examinations of the organ vision.

Publications. The main results of the dissertation are presented in 10 scientific papers. Of these, 4 works are articles in scientific journals, in accordance with the "List of scientific specialized publications of Ukraine, in which the results of dissertations for obtaining the scientific degrees of doctor and candidate of sciences can be published", all articles were published in publications that are included in the scientific database of Scopus; 6 – theses in the materials of scientific and practical conferences, including those with international participation.

Key words: *proliferative and non-proliferative diabetic retinopathy, type 2 diabetes, diabetic nephropathy, chronic renal failure, diabetic angiopathy, hypertension, coronary heart disease, insulin therapy, visual impairment.*

ЗМІСТ

	С.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ (огляд літератури)	25
1.1. Актуальність проблеми діабетичної ретинопатії	25
1.2. Патогенетичні механізми та фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії	27
1.3. Клінічні класифікації діабетичної ретинопатії	35
1.4. Інструментальні та лабораторні методи дослідження	36
1.5. Основні напрямки лікування діабетичної ретинопатії	38
1.6. Цукровий діабет як системне захворювання: зв'язок діабетичної ретинопатії з ураженням інших органів-мішеней	41
1.7. Цукровий діабет як системне захворювання: дослідження локальної гемодинаміки	43
1.8. Інвалідність по зору внаслідок діабетичної ретинопатії	44
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1. Загальна характеристика хворих та дизайн дослідження	47
2.2. Методи офтальмологічного обстеження пацієнтів	51
2.3. Методи статистичних досліджень	53
РОЗДІЛ 3 СТАН, ДИНАМІКА, ТЕНДЕНЦІЇ ІНВАЛІДНОСТІ ВНАСЛІДОК ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ В УКРАЇНІ	55
3.1. Інвалідність внаслідок цукрового діабету в Україні	55
3.2. Інвалідність внаслідок діабетичної ретинопатії в Україні	58
РОЗДІЛ 4 ВИЗНАЧЕННЯ СОМАТИЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ	63

РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ	
4.1. Особливості ураження органів-мішеней, тяжкість, тривалість цукрового діабету, необхідність в інсулінотерапії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією	63
4.2. Визначення соматичних факторів ризику розвитку діабетичної ретинопатії	69
4.3. Визначення соматичних факторів ризику прогресування діабетичної ретинопатії	79
РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ ЛОКАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ОРБИТИ ТА ОЧНОГО ЯБЛУКА У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЄЮ	83
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	98
ВИСНОВКИ	112
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	118
ДОДАТКИ	137

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

НПДР	– непроліферативна діабетична ретинопатія;
ПДР	– проліферативна діабетична ретинопатія;
ДР	– діабетична ретинопатія;
ОКТ	– оптична когерентна томографія;
ЦД	– цукровий діабет;
ЦД2Т	– цукровий діабет 2 типу;
ОА	– очна артерія;
ЦАС	– центральна артерія сітківки;
ЗЦА	– задні циліарні артерії;
УЗДГ	– ультразвукова доплерографія
HbA1c	– глікований гемоглобін;
OR	– відношення шансів;
CI	– довірчий інтервал;
VEGF	– васкулоендотеліальний фактор росту;
AUC	– площа під даіграмою операційної характеристики (для логістичних регресійних моделей);
n	– кількість спостережень (у таблицях);
MD	– середнє відхилення периметричного обстеження;
M±SD	– середня та її стандартне відхилення (для статистичних таблиць);
Me	– медіана;
Q1-Q3	– 1-й і 3-й кватилі варіаційного ряду;
r	– коефіцієнт рангової кореляції Спірмена;
ROC	– діаграма операційної характеристики; (для логістичних регресійних моделей);
t	– критерій Ст'юдента;
χ^2	– критерій хі-квадрат Пірсона;
Vs	– швидкість систолічного кровотоку;

- Vd – швидкість діастолічного кровотоку;
TAMX – середня швидкість кровотоку;
RI – індекс резистивності судин;
PI – пульсовий індекс

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Цукровий діабет є епідемією світового масштабу із значною захворюваністю та смертністю. За даними ВООЗ, хвороба збільшує смертність у 2-3 рази, вагомо скорочує тривалість життя та входить до трійки патологій із найбільшим ризиком інвалідизації та смертності. У 2000 році у світі нараховувалося біля 151 мільйонів осіб, хворих на цукровий діабет, у 2010 році – 285, у 2021 році – 537 дорослих осіб, тобто кількість пацієнтів кожні 12-15 років подвоюється. До 2040 року прогнозується зріст захворюваності діабетом до 642 мільйонів осіб. В теперішній час хворі на цукровий діабет складають приблизно 10% усієї популяції людей. За даними Міністерства Охорони Здоров'я України, в теперішній час в державі нараховується біля 1 мільйона 300 тисяч пацієнтів із цукровим діабетом, за матеріалами International Diabetes Federation Atlas (10th edition) розрахункова кількість пацієнтів в Україні із урахуванням недіагностованих випадків перевищує 2,35 мільйона осіб. Відомо, що 9 з 10 людей, що хворіють на цукровий діабет мають діабет 2-го типу [1, 2, 3].

Формування ускладнень при цукровому діабеті обумовлено розвитком діабетичної ангіопатії – генералізованою поразкою кровоносних судин як на рівні мікроциркуляторного русла (мікроангіопатії), так і судин середнього і крупного калібру (макроангіопатії), що призводить до ураження ряду органів-мішеней, таких як орган зору, нирки, центральна нервова система, нижні кінцівки та ін. Діабетична ретинопатія – характерне мікросудинне ускладнення цукрового діабету, що є самою частою причиною сліпоти у дорослих у віці 20-74 років у розвинутих країнах. Серед факторів, які викликають розвиток та прогресування діабетичних ангіопатій, найбільш вивченими вважаються наступні: метаболічні, гемодинамічні та гемореологічні [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Розуміння діабетичної ретинопатії як прояву системного захворювання сприяє пошуку клінічних та діагностичних маркерів, прогнозуванню розвитку тяжких очних ускладнень та визначенню оптимальної тактики лікування хворих на цукровий діабет. Враховуючи той факт, що цукровий діабет призводить до генералізованих

загальносоматичних мікро- та макросудинних ускладнень та можливість за допомогою офтальмоскопії очного дна *in vivo* оцінити стан мікроциркуляторного русла сітківки, багатьма вченими діабетична ретинопатія розглядається як предиктор та фактор ризику ураження інших органів-мішеней цукрового діабету [145, 146, 147, 148, 149, 150, 151]. Вважається, що оцінка мікросудинних захворювань має бути частиною рутинної клінічної практики серед хворих на цукровий діабет, отримані дані пропонують простий, зручний і дешевий метод для покращення прогнозування ризику порівняно з більш дорогими біомаркерами на основі аналізів крові або неінвазивними методами візуалізації для кращого вибору тактики профілактичних заходів та плану лікування [145].

Ризик розвитку сліпоти у хворих на цукровий діабет у 25 разів вище у порівнянні із здоровими особами. Інвалідність по зору відмічається більш ніж у 10% хворих на цукровий діабет [10]. Кількість хворих, які повністю втратили зір внаслідок ускладнень цукрового діабету в світі збільшилась з 0,2 млн у 1990 році до 0,4 млн в 2015 році, слабозорих – відповідно з 1,4 до 2,6 млн осіб [123].

Узагальнюючи вищевказане, вважаємо доцільним проведення наукової роботи з метою удосконалення ранньої діагностики та визначення оптимальної тактики спостереження і лікування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Дніпровського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи «Вдосконалення діагностики і патогенетично обґрунтованого лікування дистрофічних, судинних та запальних захворювань ока» (№ держреєстрації 0121U111440; 01.2021 – 12.2024 рр.), в якій дисертант був співвиконавцем.

Мета дослідження: прогнозування ризику розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії на основі аналізу зв'язку ураження органу зору з ураженням інших органів-мішеней у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити стан, динаміку, тенденції інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії в Україні
2. Проаналізувати особливості ураження органів-мішеней, тяжкість, тривалість цукрового діабету, необхідність в інсулінотерапії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією
3. Дослідити кореляцію проміж наявністю діабетичної ретинопатії та ураженням інших органів-мішеней, тяжкістю, тривалістю цукрового діабету та необхідністю інсулінотерапії
4. Визначити фактори ризику розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу на основі наявності уражень інших органів-мішеней цукрового діабету
5. Дослідити особливості локальної гемодинаміки орбіти та очного яблука у пацієнтів з діабетичною ретинопатією
6. Розробити доповнення до протоколу спостереження та лікування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з урахуванням впливу визначених факторів

Об'єкт дослідження: діабетична ретинопатія (МКХ 10: H36.0).

Предмет дослідження: діагностика розвитку і прогресування діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу; асоціація ураження органів-мішеней цукрового діабету із діабетичною ретинопатією, порушення локальної гемодинаміки ока та орбіти на різних стадіях діабетичної ретинопатії.

Методи дослідження: загальноклінічні (тривалість ЦД2, стан та компенсація вуглеводного обміну, консультації суміжних спеціалістів – ендокринолога, нефролога, невропатолога, кардіолога, судинного хірурга), офтальмологічні (візометрія, периметрія, рефрактометрія, тонометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія, фотографування очного дна), статистичні та математичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Проведено аналіз епідеміологічної ситуації інвалідності по зору, обумовленої цукровим діабетом, вивчені розповсюдженість, динаміка, тенденції інвалідності

внаслідок діабетичної ретинопатії. Впродовж 15 років спостереження відмічались коливання інтенсивного показника в діапазоні від 0,13 на 10 тис. у 2006 і 2008 році до 0,22 у 2010 і 0,20 у 2015 роках із загальною тенденцією до збереження показника на рівні 0,17 (0,16 – 0,19) на 10 тис. дорослого населення. Відмічається значне зростання рівня накопиченої інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії за 15 років спостереження, майже у 2,5 рази. Визначено, що питома вага сліпих та слабозорих внаслідок діабетичної ретинопатії (осіб з інвалідністю першої і другої групи) вище, ніж в загальній сукупності хворих, яким вперше була визначена інвалідність по зору, що свідчить про тяжкість досліджуваної патології.

Доповнено теоретичні знання щодо особливостей патогенезу ускладнень цукрового діабету 2 типу. За результатами кореляційного аналізу, ROC-аналізу та показників відношення шансів проміж наявністю діабетичної ретинопатії та уражень інших органів-мішеней цукрового діабету та показників відношення шансів встановлено, що найбільш характерними та значущими факторами ризику для цього очного ускладнення є наявність тяжкої форми ЦД, потреба в інсулінотерапії, наявність діабетичної нефропатії 3-5 ст., хронічної ниркової недостатності будь-якої стадії, ангіопатії нижніх кінцівок 2-3 ст., та тривалість цукрового діабету понад 8 років. Слабкий позитивний кореляційний зв'язок виявлено між розвитком діабетичної ретинопатії та ішемічною хворобою серця і гіпертонічною хворобою. Щодо вірогідності прогресування непроліферативної форми діабетичної ретинопатії у проліферативну форму, то суттєву загрозу становили наявність у пацієнта тяжкої форми цукрового діабету та тяжкого ураження нирок у вигляді діабетичної нефропатії 3-5 ст. і хронічної ниркової недостатності.

Уточнено наукові дані щодо особливостей локальної гемодинаміки ока та орбіти хворих на цукровий діабет 2 типу: при обстеженні методом ультразвукової доплерографії визначається уповільнення лінійної швидкості кровотоку в очній артерії, центральній артерії сітківки та задніх коротких цилиарних артеріях та збільшення пульсового індексу та індексу резистивності судин у пацієнтів з діабетичною ретинопатією. із максимальними змінами у проліферативній стадії.

Практична значимість отриманих результатів.

В результаті проведеного дослідження визначені найбільш значущі загальносоматичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу, а саме: наявність тяжкої форми ЦД (OR = 5.79, 95% CI 3.26-10.25), потреба в інсулінотерапії (OR 6,1; 95 % CI 3,40-10,93), наявність діабетичної нефропатії 3-5 ст. (OR 17,34; 95 % CI 4,94-60,83), хронічної ниркової недостатності будь-якої стадії (OR 6,88; 95 % CI 3,66-12,94), ангіопатії нижніх кінцівок 2-3 ст., та тривалість цукрового діабету понад 7 років.

При дослідженні локальної гемодинаміки ока та орбіти встановлено уповільнення лінійної швидкості кровотоку в очній артерії, центральній артерії сітківки та задніх коротких цилиарних артеріях та збільшення пульсового індексу та індексу резистивності судин у пацієнтів з діабетичною ретинопатією із максимальними змінами у проліферативній стадії.

На основі отриманих даних запропоновані доповнення щодо діючого протоколу обстеження і лікування пацієнтів на цукровий діабет 2 типу (Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.201), а саме за наявністю вказаних факторів ризику уточнені показання для консультації лікаря-офтальмолога, розширення обсягу інструментальних досліджень органу зору.

Впровадження в практику.

Наукові результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро), кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного університету охорони здоров'я України імені О.О. Богомольця (м. Київ). Впровадження в практичну діяльність здійснювалося в КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро), ТОВ «Офтальмолоджи Груп». (м. Дніпро), ТОВ Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК» (м. Київ).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є науковою роботою, що виконана здобувачем особисто. Обґрунтування, остаточне формулювання мети та завдань дослідження зроблено разом із науковим керівником д.мед.н., професором Саковичем В.М. Пошук та аналіз джерел літератури, написання аналітичного огляду літератури виконано дисертантом особисто. Набір клінічного матеріалу,

обстеження хворих, складання протоколів дослідження та ведення первинної документації автором виконано самостійно.

Загальносоматичне обстеження пацієнтів з цукровим діабетом, визначення стану ураження органів-мішеней цукрового діабету проводилося на базі ендокринологічного відділення КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР.

Статистична та математична обробка результатів клінічних та лабораторних вимірювань виконана автором самостійно. Наукові роботи, в яких оприлюднені результати досліджень, дисертантом підготовлені та опубліковані самостійно.

Спільно з науковим керівником д.мед.н., професором Саковичем В.М. проведений аналіз і узагальнення результатів дослідження, сформульовані наукові положення роботи, висновки та практичну значимість результатів дисертації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були заслухані на наукових конференціях: науково-практична конференція «Актуальні питання офтальмології», 23-24 вересня 2020 р., телеміст Одеса-Тернопіль; науково-практична конференція із міжнародною участю «Рефракційний пленер 2020», 15-17 жовтня 2020 р., м. Київ; науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України із міжнародною участю «Своє дитинства треба бачити 2021», 10-12 червня 2021 р., м. Бугаз; науково-практична конференція із міжнародною участю «Рефракційний пленер 2021». 28-30 жовтня 2021 року, м. Київ; науково-практична конференція із міжнародною участю «Рефракційний пленер 2022». 20-21 жовтня 2022 р., м. Київ; науково-практична конференція із міжнародною участю «Філатовські читання – 2023», 24-26 травня 2023 р., м. Одеса.

Публікації. Основні результати дисертації викладені в 10 наукових працях. З них 4 роботи – статті в наукових журналах, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук», усі статті опубліковані у виданнях, що входять до наукової бази Scopus; 6 – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, у тому числі з міжнародною участю.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на

143 сторінках комп'ютерного тексту. Побудована за загальноприйнятою схемою і містить наступні розділи: вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел (містить 176 найменувань, займає 19 сторінок), 2 додатки. Дисертація ілюстрована 10 таблицями та 50 малюнками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Актуальність проблеми діабетичної ретинопатії

Цукровий діабет є епідемією світового масштабу із значною захворюваністю та смертністю. За даними ВООЗ, хвороба збільшує смертність у 2-3 рази, вагомо скорочує тривалість життя та входить до трійки патологій із найбільшим ризиком інвалідизації та смертності. У 2000 році у світі нараховувалося біля 151 мільйонів осіб, хворих на цукровий діабет, у 2010 році – 285, у 2021 році – 537 дорослих осіб, тобто кількість пацієнтів кожні 12-15 років подвоюється. До 2040 року прогнозується зріст захворюваності діабетом до 642 мільйонів осіб. В теперішній час хворі на цукровий діабет складають приблизно 10% усієї популяції людей. Матеріальні затрати на боротьбу із захворюванням у 2021 р склали 966 мільярдів доларів США, що складає 11,5% загального світового бюджету охорони здоров'я. За даними Міністерства Охорони Здоров'я України, в теперішній час в державі нараховується біля 1 мільйона 300 тисяч пацієнтів із цукровим діабетом, за матеріалами International Diabetes Federation Atlas (10th edition) розрахункова кількість пацієнтів в Україні із урахуванням не діагностованих випадків перевищує 2,35 мільйона осіб, 58 тисяч смертей викликано цукровим діабетом, а на фінансове забезпечення боротьби із хворобою витрачено 1,45 млн доларів США [1, 2, 3].

Сучасна медицина має достатній арсенал засобів, який дозволяє забезпечити активний образ життя хворих і збільшити тривалість його тривалість. Разом з тим, основною причиною інвалідизації та смертності хворих на цукровий діабет є не сама хвороба, а її ускладнення. Мова йде про генералізоване ураження судин при діабеті, яке приводить до стійких метаболічних порушень і, як наслідок, нейропатіям, нефропатіям, ретинопатіям [4, 5, 6].

Цукровий діабет – часта причина сліпоти, розвитку уремії. У хворих діабетом найбільший ризик серцево-судинних захворювань. Більш ніж 40% усіх ампутацій нижніх кінцівок, не обумовлених травмою, проводяться у зв'язку з синдромом діабетичної стопи і гангrenoю нижніх кінцівок. Дистальна полінейропатія і автономна нейропатія призводять до низької якості життя, порушенню працездатності у більшості хворих цукровим діабетом [7].

Сент-Вінтсентська декларація виділила профілактику та лікування трьох груп ускладнень цукрового діабету – діабетичної нефропатії, ретинопатії та синдрому діабетичної ступні, як пріоритетні напрямки роботи організацій охорони здоров'я країн, що підписали цю декларацію [8, 9].

Діабетична ретинопатія – характерне мікросудинне ускладнення цукрового діабету. Розповсюдженість діабетичної ретинопатії серед хворих на цукровий діабет складає 35,4%, а її проліферативна стадія має місце у 7,5% пацієнтів. Слід відмітити, що вона є самою частою причиною сліпоти у дорослих у віці 20-74 років у розвинутих країнах. Щорічно в світі втрачають зір 700 тисяч хворих на цукровий діабет. За даними експертів, 2,6% випадків глобальної сліпоти обумовлені цукровим діабетом [10]. Ризик розвитку сліпоти у хворих на цукровий діабет у 25 разів вище у порівнянні із здоровими особами. Інвалідність по зору відмічається більш ніж у 10% хворих на цукровий діабет. Найбільш тяжкою формою ураження є проліферативна діабетична ретинопатія, яка приводить до інвалідизації. Частота розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії складає при тривалості цукрового діабету до 10 років – 3,5%, 10-15 років – 20-30%, 20-30 років – 60% [11]. Відомо, що пацієнти з вираженими стадіями діабетичної ретинопатії мають більш низьку якість життя та знижений рівень фізичного, емоційного та соціального добробуту. За даними The Diabetic Retinopathy Barometer Report 79% опитаних пацієнтів відмічали, що зниження зору внаслідок діабетичної ретинопатії або діабетичного макулярного набряку сітківки мало значний негативний вплив на повсякденну активність, таку, як керування автомобілем, професійну діяльність, приготування їжі, побутові справи по дому; у 20% респондентів низька гострота зору затрудняла виконання маніпуляцій для лікування основного захворювання – цукрового діабету [12].

1.2 Патогенетичні механізми та фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії

Формування ускладнень при цукровому діабеті обумовлено розвитком діабетичної ангіопатії – генералізованою поразкою кровоносних судин як на рівні мікроциркуляторного русла (мікроангіопатії), так і судин середнього і крупного калібру (макроангіопатії). Серед факторів, які викликають розвиток та прогресування діабетичних ангіопатій, найбільш вивченими вважаються наступні: метаболічні, гемодинамічні та гемореологічні. Ці механізми тісно взаємопов'язані та мають тенденцію до взаємодії, що в кінцевому рахунку обумовлює еволюцію діабетичних ангіопатій [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Основною причиною пізніх ускладнень цукрового діабету є гіперглікемія. Тривала патологічна дія надлишку глюкози при ЦД на різні структури клітин, тканин та органів хворого отримала назву глюкозотоксичності, що реалізується шляхом як прямого пошкодження різних компонентів клітинних мембран та міжклітинного матриксу, так і опосередкованого, порушуючого експресію різних генів, у тому числі і тих, білкові продукти яких беруть участь в розвитку судинної патології при цукровому діабеті [20].

Процес неферментативного глікування білка представляє собою реакцію між глюкозою та лізиновими амінокислотними остатками циркулюючих або структурних білків. В результаті цієї реакції, в залежності від періоду напіврозпаду білка, утворюються два класи глікованих білків: оборотні та необоротні, які накопичуються на довго живучих білках (колагени, кристаліни, еластиніи мієліни та ін.), призводячи до їх значних структурних та функціональних порушень [21]. Продукти необоротного глікування (AGEs) утворюються в організмі достатньо швидко – за декілька місяців, після чого навіть сама ретельна компенсація метаболічних порушень вже не здатна усунути їх існування. Необоротністю процесів неферментативного глікування можна пояснити прогресування мікросудинних ускладнень навіть при дуже добрій компенсації діабету в майбутньому. Білки, зв'язані з AGEs, взаємодіють із рецепторами макрофагів, що призводить до синтезу і секреції цитокінів (фактору

некрозу пухлин, інтерлейкіну-1, інсуліноподібного фактору росту-1), сприяючих, у свою чергу, проліферації клітин судинної стінки шляхом збільшення секреції колагенази та екстрацелюлярних протеаз. Посилюється проліферація як фібробластів, так і ендотеліальних клітин [22, 23].

Активація поліолового (сорбітолового) шляху обміну глюкози є ще одним важливим механізмом реалізації ефектів глюкозотоксичності. Ключовий фермент цього метаболічного шляху – альдозоредуктаза – відновлює глюкозу до сорбітола, який далі окислюється сорбітолдегідрогеназою до фруктози. При нормальній концентрації глюкози в крові альдозоредуктаза не в змозі ефективно конкурувати з іншими ферментами обміну глюкози (гексогеназами) за субстрат, і утворення сорбітолу і фруктози не перевищує фізіологічних потреб клітин і тканин. При гіперглікемії метаболізм глюкози здвигається у бік утворення сорбітолу, який не в змозі швидко залишити клітину. Останнє призводить до підвищенню осмотичного тиску в клітинах, надходженню рідини, порушень гліко- і фосфоліпідного стану клітинних мембран за рахунок накоплення сорбітолу та витиснення міоїнозитулу (осмотичний шок). Цей процес визиває новий каскад реакцій, що веде до структурно-функціональних змін, переважно в ендотеліальних клітинах, нейронах, кришталику і, як слідство, до розвитку діабетичної ретинопатії та нейропатії [24].

На розвиток пізніх ускладнень ЦД в значній мірі впливає окисний стрес, під яким розуміють порушення балансу окисно-відновлювальних процесів та посилення вільнорадикальних реакцій. Було показано, що збільшення пероксидизації ліпідів при ЦД призводить до збільшення концентрації 8-епі-простагландину F_{2a} (ізопростану), що в свою чергу сприяє окисленню продуктів арахідонової кислоти, які здійснюють судинозвужуючий ефект. Метаболічні зміни у хворих на ЦД призводять до дисбалансу окислювального фосфорилування і підвищенню концентрації побічних продуктів переносу електронів – супероксидного радикалу. Цей радикал перетворюється під дією ферменту супероксиддісмутази у перекис водню, що розпадається на два високореакційноспроможних гідроксильних радикала (НО), котрі призводять, у свою чергу, до утворення цілого спектру вільних радикалів. Рівень же

каталази та супероксиддісмутази, ключових ферментів у інактивації вільних радикалів, у хворих на ЦД знижений [25].

Багатьма авторами доведено, що тип цукрового діабету впливає на перебіг діабетичної ангіопатії. Так, у хворих на цукровий діабет I типу досить рано розвивається діабетична ретинопатія і в 60% випадків виникає проліферативна форма захворювання. У 70 % хворих на цукровий діабет II типу у зміни на очному дні обмежуються макулярним набряком та інтратретинальними мікросудинними порушеннями [26, 27, 28, 29].

Тривалість захворювання цукровим діабетом – вважається головним фактором ризику виникнення діабетичної ретинопатії. Через 10 років з моменту підтвердження діагнозу майже 60% хворих і через 15 років майже 80% діабетиків мають діабетичну ретинопатію. Залежність розповсюдженості діабетичної ретинопатії від типу та тривалості цукрового діабету була вивчена у великому епідеміологічному дослідженні Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), представлено дані щодо обстеження 2990 хворих на цукровий діабет [30, 31, 32, 33, 34, 35].

Епідеміологічні дослідження вказують на ключову роль оптимальної компенсації цукрового діабету. По даним більшості публікацій нормоглікемія суттєво впливає на стабілізацію патологічних змін при офтальмодіабеті [36, 37]. У дослідженні Diabetic Control and Complication Trial (DCCT) [38] встановлено, що при підвищенні HbA1c на кожен 1% ризик прогресування ретинопатії зростає на 50%, і навпаки, при зниженні на кожен 1% ризик прогресування ретинопатії знижується на 43-45%. Однак, деякі автори стверджують, що контроль за рівнем глюкози має значення тільки в період початкових змін на очному дні, при наявності проліферації він не впливає на подальше прогресування захворювання [34].

Методика системного лікування – швидка нормалізація вуглеводного обміну після початку інтенсивної інсулінотерапії при некомпенсованому цукровому діабеті першого типу або при переході від пероральних засобів на інсулін при діабеті другого типу може викликати прогресування діабетичної ретинопатії, при чому вірогідність погіршення тяжкості ретинопатії досягає 100% (транзиторна ретинопатія). Хоч ця

ретинопатія звичайно має зворотній характер, ризик сліпоти або погіршення зору зростає трикратно [39]. У зв'язку з цим вкрай бажано поступове зниження рівня глюкози крові. Вважається, що швидкість зниження рівня глікозильованого гемоглобіну не повинна перевищувати 2% впродовж 6 місяців [40].

Ураження нирок при діабеті має клінічні прояви у вигляді протеїнурії на підвищенні артеріального тиску. Вони розвиваються у половині хворих на ювенільний діабет при тривалості захворювання більше 20 років [41]. Ушкодження нирок має значний вплив на розвиток та прогресування діабетичної ретинопатії у молодих людей із цукровим діабетом 1 типу, при макроальбумінурії частота діабетичної ретинопатії досягає 80%, при чому у 47% випадків наявні тяжкі форми ретинопатії; при клінічній картині нефропатії частота ретинопатії досягає 97%, при чому тяжкі форми складають 86% [42, 43]. У дослідженні WESDR пацієнти із цукровим діабетом обох типів частіше мали діабетичну ретинопатію, якщо у них була виявлена мікроальбумінурію. Мікроальбумінурія достовірно частіше сполучалася з наявністю проліферативної ретинопатії, при діабеті 2 типу такого взаємозв'язку не відстежено. У випадку наявності тривалої мікроальбумінурії вплив нефропатії на розвиток очних ускладнень досліджено більш детально: при нормо-, мікро- і макроальбумінурії розповсюдження проліферативної діабетичної ретинопатії відповідно складало 2%, 5% і 12% впродовж року [44].

Вагітність може провокувати розвиток та прогресування діабетичної ретинопатії, особливо при наявності цукрового діабету 1 типу із супутньою артеріальною гіпертензією [45, 46]. У випадку непроліферативної діабетичної ретинопатії має місце посилення патологічних змін очного дна внаслідок декомпенсації цукрового діабету, але можливий частковий регрес симптомів до 6 місяця після пологів. У зв'язку з цим при плануванні вагітності обов'язково має бути проведена консультація офтальмолога. При відсутності проліферативної ретинопатії, у тому числі після проведеної панретинальної лазерної коагуляції сітківки із повним регресом неоваскуляризації, можливо проведення пологів природним шляхом. Наявність пологів в анамнезі не оказує негативного впливу на течію діабетичної ретинопатії [47, 48].

Артеріальна гіпертензія є фактором загострення офтальмодіабету, тому що призводить до генералізованого спазму судин дрібного калібру та погіршенню кровопостачання органів та тканин. Також артеріальна гіпертензія підвищує ризик крововиливів з судин сітківки, як інтра- так і преретинальних [13, 34]. За даними 12-річного дослідження підвищення систолічного артеріального тиску асоціюється із розвитком проліферативної діабетичної ретинопатії тільки при тривалій течії цукрового діабету [49]. Результати Британського епідеміологічного дослідження United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) свідчать, що при вперше виявленому цукровому діабеті 2 типу зниження середніх цифр систолічного артеріального тиску на 10 мм. рт. ст. супроводжується 13% зниженням розповсюдженості мікросудинних ускладнень серед обстежених осіб, у тому числі і діабетичної ретинопатії [33].

Порушення ліпідного обміну не вважаються ведучим фактором ризику розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії, однак точну оцінку впливу метаболізму ліпідів та ліпопротеїдів на течію діабетичної ретинопатії дати важко, оскільки складно відділити їх вплив від впливу інших факторів. 10-річне дослідження Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (PEDC) при першому типі цукрового діабету продемонструвало, що факторами ризику прогресування діабетичної ретинопатії є високі рівні глікозильованого гемоглобіну, діастолічного артеріального тиску, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності і фібриногену [50]. Дослідження WESDR показало, що при діабеті 1 типу підвищення тяжкості патологічних змін з боку сітківки супроводжується збільшенням рівня загального холестерину; у літніх пацієнтів із діабетом 2 типу такого зв'язку не відміченою Рівні ліпопротеїдів низької щільності також не впливали на тяжкість діабетичної ретинопатії [51]. У дослідженні Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, субдослідження DCCT – EDIC, 988 пацієнтів із ЦД 1 типу) виявило позитивну кореляцію тяжкості діабетичної ретинопатії із рівнем тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та відсутність зв'язку із ліпопротеїдами високої щільності [52]. Однак, ряд досліджень підтверджує вплив ліпопротеїдів на ризик виникнення і

прогресування непроліферативної і проліферативної ретинопатії при цукровому діабеті обох типів [53, 54, 55].

Деякі автори вважають, що міцні алкогольні напої загострюють патологічні зміни у сітківці хворих з макулярним набряком та проліферативною ретинопатією, тоді як інші встановили, що помірне вживання столового вина не тільки не погіршує зорові функції а й покращує гемодинаміку в судинах сітківки [56, 57].

Інтраокулярні фактори можуть як сприяти, так і гальмувати прогресування ретинопатії. Міопія високого ступеня, глаукома, атрофія судинної оболонки ока обумовлюють зменшення постачання кисню та поживних речовин до сітківки, що знижує метаболічні процеси та синтез вазопроліферативних факторів подібно дії панретинальної коагуляції [58]. Відшарування задньої гіалоїдної мембрани здатне попередити розвиток проліферативної діабетичної ретинопатії, оскільки волокна заднього кортексу склистого тіла є структурною основою росту новоутворених судин та гліозних тяжів [59, 60]. Деякі хірургічні втручання, зокрема екстракція катаракти, призводять до посилення перекисного окислення ліпідів та загострення місцевих імунopatологічних процесів у тканинах ока, підвищення синтезу проангіогенних факторів, розвитку рубезу райдужної оболонки та прогресування проліферативної ретинопатії та набряку макули [61, 62].

Багато механізмів розвитку діабетичної ретинопатії добре вивчені, однак відсутня єдина концепція патогенезу цього ускладнення цукрового діабету. Повторимось: серед факторів, які викликають розвиток та прогресування діабетичної ретинопатії, найбільш вивченими вважаються наступні: метаболічні, гемодинамічні та гемореологічні. Ці механізми тісно взаємопов'язані та мають тенденцію до взаємодії, що в кінцевому рахунку обумовлює еволюцію діабетичної ретинопатії.

Зміни судин сітківки при діабеті пов'язані з порушенням нервово-гуморальної регуляції, змінами реологічних властивостей крові, імунopatологічними процесами в судинній стінці та носять типові риси діабетичної мікроангіопатії. Морфологічно це проявляється в потовщенні базальної мембрани, зменшенні кількості перицитів, набряку ендотеліоцитів, пошкодженню антитромботичної гладенької поверхні інтими капілярів). Розширення міжендотеліальних щілин зумовлює проникнення

ліпідів та протеїнів плазми у інтерстиціальний простір сітківки, що означає порушення цілісності гематоретинального бар'єру [63, 64]. Встановлено, що порушення гематоретинального бар'єру мають місце ще на доклінічному етапі діабетичної ретинопатії в 33% при тривалості діабету 6 місяців, в 50% – через 12 місяців, в 100% – через 18 місяців після початку хвороби [65]. Паралельно з цим підвищується здатність тромбоцитів до адгезії та агрегації, а фібринолітична активність плазми падає. В звуженому капілярі (в результаті набряку ендотелію) різко погіршуються умови кровотока, виникає дегрануляція тромбоцитів з вивільненням факторів гемостаза та потужних факторів росту. Фібриноген перетворюється на фібрин з утворенням фібрино-тромбоцитарних тромбів. В результаті оклюзії капілярів виникають локальні ускладнення мікроциркуляції з порушеннями транспорту кисню та поживних речовин у сітківку. Виникають порушення метаболізму в нейронах та клітинах нейроглії сітківки. Капіляри стають звивистими, їх базальна мембрана фенеструється і з'являються локальні випинання стінки капіляра. Такі розширення – мікроаневризми – є першою основною ознакою ураження сітківки при цукровому діабеті [66]. Посилений кровоток у звужених ретинальних судинах призводить до подальшого підсилення агрегації тромбоцитів та активації факторів коагуляції, що сприяє подальшому утворенню мікротромбів [60].

При дослідженні імунного статусу хворих на діабетичну ретинопатію більшість авторів відмічає загальне пригнічення імунних реакцій з відносним посиленням Т-хелперної активності [67, 68]. За даними літератури останніх років, факторами, що ініціюють та сприяють подальшому розвитку діабетичної ретинопатії є місцеві інтратретинальні імунні процеси в сітківці внаслідок порушення ГРБ та імунокомплексне ураження мікросудинного русла. При дослідженні системного та місцевого імунітету за концентрацією імуноглобулінів класу А, М, G та С3 і С4 компонентів компліменту в сироватці крові та сльозі доказано, що дисбаланс системного імунітету характеризується активацією гуморальної та депресією клітинної ланки імунітету. Одночасно з цим визначається активація локального імунітету, що проявлялася підвищенням концентрації імуноглобулінів класу А та G в сльозі хворих. Вивчається роль аутоантитіл до власних клітин сітківки – найбільші

показники аутосенсibiliзації до маркерних антигенів нейронів та мієлінових оболонок нервів у хворих на діабетичну ретинопатію спостерігались при препроліферативній формі захворювання, дещо менші – при проліферативній, а найменші – при непроліферативній ретинопатії [69].

Основні закономірності проліферативних процесів на сітківці були сформульовані Міхаельсоном. Він довів, що первинно в інтерстиціальний простір сітківки проникають моноцити та трансформуються в макрофаги. Паралельно з цим виникає адгезія лімфоцитів до ендотелію капілярів, частина з них залишають судинне русло через розширені міжендотеліальні щілини. Ця міграція імуннокомпетентних клітин є пусковим механізмом активації та мітозу ендотеліоцитів. В центрах епіретинальної неоваскуляризації спостерігався діapedез моноцитів із подальшим перетворенням їх на макрофаги та подальшою інтратетинальною проліферацією. Макрофаги продукують фактори хемотаксису для лімфоцитів і завдяки цьому капілярах виникає адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин. Макрофаги та лімфоцити, що проникли в інтерстиціальний простір сітківки, продукують численні фактори росту та цитокіни що стимулює подальшу проліферацію та міграцію ендотеліоцитів та фібробластів [70, 71].

За Форрестером всі фактори ангиогенезу можна розділити на ті, що знаходяться в екстрацелюлярному матриксі, та ті, що виробляються імунокомпетентними клітинами [72]. Серед цих факторів окремо серед виділити фактор росту ендотелію судин (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), або віскулотропін. Це димерний глікопротеїн, виробляється в умовах гіпоксії та ішемії клітинами Мюллера та є однією з причин підвищеної проникності судин, порушення гематоретинального бар'єру і неоваскуляризації райдужної оболонки та сітківки. В експериментальному діабеті васкулотропін був визначений у високих концентраціях в гангліонарному, внутрішньому та зовнішньому ядерних шарах сітківки (особливо в периваскулярних зонах), в фіброваскулярних мембранах [8, 73, 74]. За результатами досліджень васкулотропін був знайдений у підвищених концентраціях в крові та внутрішньоочній рідині хворих на діабетичну ретинопатію [75, 76, 77, 78].

Перехід від препроліферативної до проліферативної форми діабетичної ретинопатії за даними офтальмоскопічного дослідження здійснюється на основі появи новоутворених судин. Однак гліозна тканина на поверхні сітківки не визначається офтальмоскопічно, бо є прозорою, тому відсутність новоутворених судин або фіброзних тяжів при офтальмоскопії ще не означає відсутність проліферативних змін. У сітківці продукуються вазопроліферативні фактори, які стимулюють ендотеліоцити до проліферації, а фібробласти до посиленої продукції колагену. На сітківці ростуть новоутворені судини та гліально-фіброзна тканина [69, 71].

Проліферативні процеси на поверхні сітківки вважають вітреоретинальними, тому що формування новоутворених судин та розростання глії проходить по поверхні задньої галоїдної мембрани. Вона є "матрицею" для розповсюдження гліальних клітин та ендотеліоцитів. Росту новоутворених судин поза волокон склистого тіла не буває [79, 80].

В міру прогресування процесу формування мембрани гліальні клітини заміщаються фібробластами та колагеновими волокнами, товщина мембрани збільшується, ріст новоутворених судин уповільнюється. З початком фіброзної проліферації пов'язаний процес редукції новоутворених судин (тромбоз, набряк та десквамація ендотеліоцитів, гіаліноз базальної мембрани. Посилюється ріст фіброзної тканини, епіретинальна мембрана склерозується. Виникають вітреоретинальні тракції, що веде до розриву новоутворених судин (крововиливи), розшаруванню та відшаруванню сітківки та остаточної втрати зору [70, 71, 81].

1.3 Клінічні класифікації діабетичної ретинопатії

Створено чимало різних класифікацій діабетичної ретинопатії, але в Україні в теперішній час переважно користуються класифікацією ВООЗ, запропонованою Корнером та Портом у 1992 на основі офтальмоскопічних даних [82]. Виділяють три основних форми ретинопатії:

1. Непроліферативна ретинопатія: присутність мікроаневризм, крововиливів, "твердих" та / чи м'яких ексудатів, набряком сітківки.

2. Препроліферативна ретинопатія: наявність інтратринальних мікросудинних аномалій (виражене розширення, нерівномірність калібру – чіткоподібність, звивистість, судинні петлі); на сітківці спостерігаються зони набряку, валоподібні вогнища, мікрогеморагії.

3. Проліферативна ретинопатія: поряд з вище перерахованими ознаками характеризується появою новоутворених судин та згодом фіброзу. Проліферація, як правило, формується в області диска зорового нерву (ДЗН) або за ходом судинних аркад, але може знаходитися в будь-яких інших ділянках очного дна.

У світовій науковій та медичній літературі, у переважної більшості Західних країн використовується класифікація, затверджена Міжнародною радою з офтальмології – International Council of Ophthalmology (ICO) [2]:

1. Легка непроліферативна ретинопатія: тільки мікроаневризми.
2. Помірна непроліферативна ретинопатія: більше ніж тільки аневризми, але менше, ніж виражена непроліферативна діабетична ретинопатія.
3. Виражена непроліферативна діабетична ретинопатія: будь-яка ознака із вказаного:
 - a. Інтратринальні крововиливи – не менше 20 в кожному квадранті
 - b. Розширення калібру вен – в двох квадрантах
 - c. Інтратринальні мікросудинні аномалії (IPMA) – в одному квадранті
4. Проліферативна діабетична ретинопатія: картина вираженої непроліферативної ретинопатії у сполученні із наступними ознаками:
 - a. Неоваскуляризація
 - b. Крововилив у скловидне тіло або преретинальний крововилив

1.4 Інструментальні та лабораторні методи дослідження

Окрім загальноофтальмологічних методів дослідження, таких як перевірка гостроти і поля зору, об'єктивного огляду оптичних середовищ ока і очного дна у сучасній практиці лікаря-офтальмолога для встановлення коректного діагнозу

згідно існуючих класифікацій використовується ряд додаткових спеціалізованих методів дослідження.

Флуоресцентна ангиографія (ФАГ). В основі методу є поява флуоресцентної речовини в судинах сітківки після внутрішньовенного введення. ФАГ дозволяє знайти ділянки ішемії сітківки, зони з підвищеною проникністю капілярів, зміни калібру ретинальних судин, мікроаневризми і т. д. Дослідження ФАГ суттєво доповнює клінічну офтальмоскопічну картину, виявляючи найтонші зміни в мікроциркуляторному руслі та у клітинах ретинального пігментного епітелію. Зображення може бути введено у пам'ять комп'ютера та використовуватися для подальшого динамічного спостереження. Дослідження неможливо при непрозорості заломлюючого апарату ока [83, 84, 85, 102].

Оптична когерентна томографія (ОКТ) – дослідження через зіницю заднього полюса сітківки з отриманням зображень мікроскопічного томографічного зрізу сітківки з дуже високим просторовим розрізненням (від 1 до 10 мкм) у реальному часі за допомогою спеціалізованого інфрачервоного лазерного сканера. ОКТ дозволяє отримати зображення структури тканини за рахунок вимірювання інтенсивності відзеркаленого світла. Дослідження є високоінформативним в діагностиці діабетичного макулярного набряку, вітреоретинальних тракцій, наявності субретинальних неоваскулярних мембран, при чому потовщення сітківки в центральній зоні методом ОКТ визначається ще до появи офтальмоскопічно видимих змін сітківки [86, 87, 88].

Ультразвукове В-сканування дозволяє оцінити стан склистого тіла: наявність помутнень, деструкції лакун, спайок, фіброзних тяжів та їх взаємовідношення із сітківкою, діагностувати наявність вітреоретинальних тракцій та відшарувань сітківки, гемофтальму. Сканування виконується через повіки та безпосередньо через рогівку. Особлива цінність методу є в тому, що сканування може виконуватися при непрозорості оптичних середовищ ока сітківки [89, 90].

1.5 Основні напрямки лікування діабетичної ретинопатії

Основними напрямками лікування діабетичної ретинопатії є медикаментозний, лазерний та хірургічний.

Діабетична ретинопатія є ускладненням системного захворювання, тому лікування повинно починатися ендокринологом. Це корекція порушень вуглеводного обміну, компенсація місцевих патогенетичних чинників, гіпоксії тканин, ацидозу. Основним показником адекватності цукрознижуючої терапії є рівень глікозильованого гемоглобіну [2, 13, 15, 25, 27, 39, 91, 92].

У 2005–2010 роках опубліковані результати багатоцентрових досліджень The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study (FIELD) і The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), в результатах яких було продемонстроване несподіваний висновок, що гіполіпідемічна терапія фенофібрат (у тому числі і в сполученні із статинами) достовірно знижує вірогідність прогресування діабетичної ретинопатії та необхідність виконання лазерної коагуляції сітківки на 36-37% у порівнянні із плацебо, при чому ці ефекти не залежать від контролю глікемії [93, 94, 95].

За даними численних багатоцентрових досліджень, опублікованих за останні 40 років, лазерна коагуляція сітківки є єдиним ефективним способом лікування діабетичної ретинопатії. За даними ВООЗ вчасно проведена панретинальна лазеркоагуляція сітківки здатна зупинити прогресування діабетичної ретинопатії та зберегти зір у 70% випадків. Лазеркоагуляція при діабетичному ураженні сітківки направлена на виключенні зон ретинальної ішемії, пригнічування неоваскуляризації і на облітерацію судин з підвищеною проникністю, а також на утворення хоріоретинальних зрошень, що знижує ризик тракційного відшарування сітківки. Класичні показання до панретинальної лазерної коагуляції сітківки сформульовані в широкомасштабних американських дослідженнях Diabetic Retinopathy Study (DRS) та Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). На основі результатів цих досліджень сформульовані абсолютні, відносні та можливі показання до лазеркоагуляції. Звичайна панретинальна коагуляція виконується за 3-5 сеансів, проведення всього об'єму за 1 сеанс збільшує ризик виникнення

ускладнень. Методика: наноситься 1200-3600 лазерних коагулятів, діаметр 500 мкм, відстань між коагулятами 1-1/2 діаметру коагуляту. Основний обсяг лазерного втручання проводиться на середньої периферії сітківки, залишаючи вільною від коагулятів практично всю зону заднього полюсу ока. Основними критеріями ефективності лазеркоагуляції є зникнення неоваскуляризації (або перехід її у неактивний стан) та мінімальні непроліферативні зміни сітківки, що залишилась без втручання [96, 97, 98].

Для лікування діабетичної макулопатії (макулярного набряку) використовується лазеркоагуляція трьох видів: фокальна лазеркоагуляція мікроаневризм, парамакулярний барраж (бар'єрна, виконується у формі "підкови", при цьому обходять папілло-макулярний пучок), панмакулярна гратчаста коагуляція. Необхідно уникати постановки коагулятів в безпосередній близькості від фовеоли, тому що це може привести до виникнення центральної скотоми [99, 100, 101, 102].

Для лікування діабетичного макулярного застосовують інтравітреальне введення кортикостероїдів. Р.А. Pearson у 2002 році опублікував результати багатоцентрового рандомізованого дослідження по використанню інтравітреального імплантату із тривалим вивільненням флуоцинолону у 80 пацієнтів з діабетичним макулярним набряком. Лікувальна дія гормонів полягає у протизапальному, протинабряковому, імуносупресивному ефектах, що клінічно проявляється у зменшенні набряку та стабілізації неоваскуляризації сітківки, покращенні зорових функцій, але на жаль, усі позитивні ефекти є тимчасовими та потребують неодноразових введень стероїдів. Зараз для інтравітреальних ін'єкцій в основному застосовують тріамцінолон [103, 104, 105, 106].

Судинний ендотеліальний фактор росту VEGF-A грає ключову роль у розвитку патологічного ангиогенезу в сітківці при проліферативній діабетичній ретинопатії і посиленні судинної проникності при діабетичному макулярному набряці сітківки – саме цей факт послужив основою для застосування специфічних інгібіторів VEGF, так званої анти- VEGF терапії (такі засоби, як ранібізумаб, пегаптаніб, бевацизумаб, афліберсепт). Після інтравітреальних ін'єкцій інгібіторів ангиогенезу відмічається значне зниження рівня VEGF у скловидному тілі. У

найближчі години після введення засобу зникають новоутворені судини, відмічається запусніння судин патологічних фіброваскулярних тканин, зменшення мікросудинних аномалій, в динаміці зменшення висоти макулярного набряку сітківки або його повна резорбція. На жаль, ефект застосування інгібіторів ангиогенезу є тимчасовим, приблизно через 2-3 місяці новоутворені судини починають відкриватися знов, у зв'язку з чим монотерапія інгібіторами ангиогенезу розглядається, переважно, не як самостійний метод лікування діабетичної ретинопатії, а як додаток до лазерної коагуляції сітківки, яка забезпечує довготривалу стабілізацію патологічних змін. Зазвичай, анти-VEGF терапія потребує багатої кількості щомісячних ін'єкцій лікарського засобу впродовж тривалого часу [107, 107, 109, 110].

Хірургічне втручання – вітректомія – виконується при наявності тотального гемофтальму, вітреоретинальних проліферацій, тракцій скловидного тіла, відшарувань сітківки при необхідності з одночасною ендолазерною коагуляцією. Лікувальна дія вітректомії полягає в усуненні патологічно зміненого склистого тіла разом із задньою галоїдною мембраною, що є структурною основою росту новоутворених судин. При цьому відновлюється прозорість оптичних середовищ ока, та елімінується значна кількість вазопроліферативних факторів, що накопичуються у скловидному тілі як у своєрідному депо. Видалене склисте тіло заміщується газом або сіліконовим маслом. При наявності катаракти можлива одномоментна операція екстракції катаракти з вітректомією. Дослідження групи Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) показало, що рання вітректомія (перші 4 місяці) при гемофтальмі у хворих на цукровий діабет першого типу дозволяє досягти гостроти зору 0,5 та вище впродовж 2 років у 36% хворих, тоді як при іншому лікуванні – у 12%. При розвитку вітреоретинального фіброзу рання вітректомія дозволила зберегти зір 0,5 та вище впродовж 4 років у 44% хворих, тоді як при відстроченій вітректомії тільки у 28% [111, 112, 113].

1.6 Цукровий діабет як системне захворювання: зв'язок діабетичної ретинопатії з ураженням інших органів-мішеней

Розуміння діабетичної ретинопатії як прояву системного захворювання сприяє пошуку клінічних та діагностичних маркерів, прогнозуванню розвитку тяжких очних ускладнень та визначенню оптимальної тактики лікування хворих на цукровий діабет. Згідно з результатами сучасних світових досліджень, головними доказаними факторами ризику розвитку діабетичної ретинопатії взагалі та діабетичної ретинопатії, яка безпосередньо загрожує втраті зору, є тривалість захворювання на цукровий діабет, недостатній контроль рівня глюкози у крові та артеріального тиску [143, 144].

Враховуючи той факт, що цукровий діабет призводить до генералізованих загальносоматичних мікро- та макросудинних ускладнень та можливість за допомогою офтальмоскопії очного дна *in vivo* оцінити стан мікроциркуляторного русла сітківки, багатьма вченими діабетична ретинопатія розглядається як предиктор та фактор ризику ураження інших органів мішеней цукрового діабету, а саме: серцево-судинної системи, у т.ч. коронарного синдрому [145, 146], розвитку судинних неврологічних ускладнень та когнітивних порушень у пацієнтів із цукровим діабетом [147, 148, 149] та уражень судин нижніх кінцівок та необхідності ампутацій [150, 151].

Так, наявність тяжкої діабетичної ретинопатії збільшує ризик виникнення кардіоваскулярний подій в 1,46 рази (відношення шансів), ураження периферичних артерій у 1,9 рази та ураження коронарних артерій у 2,85 рази [146].

Діабетичне ураження судин сітківки незалежно від інших факторів збільшує ризик виникнення судинних церебральних порушень в 1,4-1,2 рази (в залежності від тяжкості змін на очному дні), у тому числі гострих порушень мозкового кровообігу [147]. Вірогідність розвитку лейкоенцефалопатії та лакунарних інфарктів головного мозку збільшується у 3,18 рази у осіб з будь-якою стадією діабетичної ретинопатії, з наявністю тільки мікроаневризм – у 3,06 рази, ретинальних геморагій – у 3,02 рази, витончених артерій і вен – у 1,91 рази. Отримані дані лягли в основу розробки шкали ризику у прогнозуванні життєве небезпечних порушень мозкового кровообігу у

хворих на цукровий діабет [148]. Діабетична ретинопатія збільшує ризик розвитку когнітивних порушень та деменції у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу, при чому пацієнти із легкою діабетичною ретинопатією демонструються більш виражені когнітивні порушення, ніж пацієнти із розвиненою ретинопатією [149].

Діабетична ретинопатія є самостійним та кількісно-залежним фактором, який збільшує ризик виникнення захворювань судин нижніх кінцівок у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: так, у пацієнтів із ЦД, але без ознак ретинопатії ризик розвитку ангіопатій нижніх кінцівок у 5,5 разів вищій, ніж у загальній популяції, у пацієнтів з непроліферативною ретинопатією – вищій у 14,6 рази, та у 20,1 рази вищій у хворих із проліферативною ретинопатією [150]. Наявність в анамнезі лазерної коагуляції сітківки з приводу діабетичної ретинопатії у 1,6 рази підвищує ризик розвитку макроангіопатій – захворювань периферичних артерій (атеросклеротичні ураження, виразки, ампутації, необхідність ангіопластики) [151].

Діабетична ретинопатія, особливо проліферативна форма, вважається незалежним предиктором розвитку нефропатії: у пацієнтів з інсуліннезалежним діабетом згідно регресійному аналізу ризик розвитку нефропатії вище у 2,48 рази за наявності ретинопатії, у пацієнтів з інсулінзалежним діабетом – у 8,02 рази [175, 176].

Вважається, що оцінка мікросудинних захворювань має бути частиною рутинної клінічної практики серед хворих на цукровий діабет, отримані дані пропонують простий, зручний і дешевий метод для покращення прогнозування ризику порівняно з більш дорогими біомаркерами на основі аналізів крові або неінвазивними методами візуалізації для кращого вибору тактики профілактичних заходів та плану лікування. Наявність значних мікросудинних уражень можна використовувати як критерій для доповнення даних майбутніх клінічних досліджень, ідентифікуючи когорту пацієнтів з дуже високим ризиком, які можуть отримати користь від більш інтенсивного контролю факторів ризику за допомогою традиційних або нових методів лікування [145].

1.7 Цукровий діабет як системне захворювання: дослідження локальної гемодинаміки

Введення в практику ультразвукового кольорового доплерівського зображення судин орбіти Erickson із співавторами у 1989 р [153] представило можливість дослідження параметрів кровотоку означених структур. Кольорове доплерівське зображення є неінвазійним ультразвуковим методом кількісної та якісної оцінки параметрів кровотоку із високою повторюваністю результатів дослідження в басейні очної артерії та центральної артерії сітківки [154, 155, 156]. Інформація доплерівського сканування може бути проаналізована та поєднана із даними крос-секційного дослідження тканин в комбінації із В-скануванням, профілями пульсових хвиль кровотоку [157]. У теперішній час кольорове доплерівське зображення досі є дослідженням першої лінії для аналізу ретробульбарної циркуляції та базується на ефекті Доплера: кров, яка рухається, відбиває високочастотні хвилі, що генеруються ультразвуковим зондом. Далі, напрямок та швидкість потоку вираховується математично та кодується за кольоровою шкалою. Кров, яка рухається у напрямку зонду, фарбується у червоний колір, протилежний напрямок – синім кольором. Вважається, що результати є достатньо відтворюваними у часі при повторних обстеженнях, але залежать від якості техніки обстеження та навченості персоналу. Варіабельність результатів вища для пікової систолічної швидкості та кінцевої діастолічної швидкості кровотоку та менша при вимірюванні індексу резистивності досліджуваних судин [158].

Ультразвукова доплерографія дає можливість дослідити кровообіг в судинах ока та орбіти у найбільш фізіологічних умовах і, на відміну від флюоресцентної ангіографії, є неінвазивним методом та не потребує прозорості оптичних середовищ ока, як лазерна доплерівська велосіметрія. Дослідження проводиться із мінімальним дискомфортом або ризиком для пацієнта [159].

Враховуючи той факт, що гемодинамічні порушення в сітківці ока залучені у патогенез ретинопатії, розуміння змін кровотоку в судинах ока допоможе висвітлити особливості патофізіології захворювання та потенційно визначити засоби терапії для попередження розвитку діабетичної ретинопатії [161].

При аналізі результатів світової літератури щодо попередніх досліджень очного кровообігу у пацієнтів із цукровим діабетом, в більшості випадків автори відмічають зниження швидкості систолічного та діастолічного кровотоку в очній артерії та центральній артерії сітківки, також відмічається збільшення індексу резистивності судин [160, 161]. В ряді досліджень мають місце суперечливі результати щодо гемодинамічних змін в циліарних артеріях та стабільних параметрів кровотоку на фоні прогресування ретинопатії [157, 163], також має місце залежність результатів від попередньо проведеної лазерної коагуляції сітківки [159, 162].

Слід відмітити, що у ряді вищевказаних досліджень автори включали хворих як на перший, так і на другий тип діабету, в деяких роботах не відмічається стан артеріального тиску та наявність гіпотензивної терапії, немає інформації щодо попередніх офтальмологічних хірургічних втручань та стану внутрішньоочного тиску. Автори визначають значущу залежність результатів від стадії діабетичної ретинопатії, але також є дані щодо відсутності статистичних відмінностей проміж результатами ультразвукового доплерівського сканування у пацієнтів із проліферативною та непроліферативною формами діабетичної ретинопатії в басейнах окремих груп судин [160, 161, 159, 162, 157, 164].

1.8 інвалідність по зору внаслідок діабетичної ретинопатії

Аналіз літератури пострадянського простору свідчить, що, незважаючи на сучасні можливості методів медичної реабілітації, використання їх недостатнє і несвоєчасне. Значний розрив між новітніми науковими досягненнями і клінічною практикою, який склався, на первинному рівні охорони здоров'я приводить до безперервного збільшення кількості осліплених хворих. За даними Лазерного офтальмологічного Центру при МНТК «Мікрохірургія ока» і очної клініки ЦЕТІН тільки 24% потребуючих лікування вже одержали його. Практично не одержували лікування до настання сліпоты 89% інвалідів внаслідок офтальмодіабету [114]. При обстеженні експертних справ інвалідів внаслідок діабетичної ретинопатії у Самарській області у 1996 році встановлено, що серед хворих, які безумовно потребували лазерної коагуляції сітківки тільки 58% інвалідів I групи та 46% інвалідів

II групи мали можливість його отримати. 2/3 інвалідів мали низький освітній рівень та соціальний статус, а також численні супутні соматичні захворювання - нефропатію (24,3%), ангіопатію кінцівок (57,4%), ампутації (4,3%), ІХС та інфаркт міокарда (29,6%), полінейропатію (28%), що також мало вплив на своєчасність офтальмологічної допомоги. При аналізі медичних справ 200 первинних інвалідів, обстежених в офтальмологічній МСЕК м. Баку у 1996 році встановлено, що інваліди I групи склали 30%, II групи – 48%, III – 22%. Основною причиною зорових порушень стала діабетична ретинопатія – 72%, та діабетична катаракта – 22% [115].

В Україні, за даними Й.Л. Ферфільфайна із співавторами, інвалідність внаслідок офтальмодіабету у 1975-1999 роках зростає майже у десять разів [116].

За даними Казахського НДІ очних хвороб у 2015 році в структурі первинної інвалідності по зору діабетична ретинопатія займала четверте рангове місце після аномалій рефракції, глаукоми і травм органу зору і складає 7,7%, інтенсивний показник складав 0,11 випадків на 10 тис. дорослого населення [117]. Діабетична ретинопатія приводить до встановлення I-II групи інвалідності в 91-97%, при цьому до половини випадків належить I групі, із часткою доля осіб працездатного віку у 31,2% [118]. При повторному огляді спостерігається негативна динаміка інвалідності, що свідчить про тяжкий клініко-експертний прогноз цих хворих. Хворі на цукровий діабет I типу складають 35,9%, на діабет II типу – відповідно 64,1%. [118, 119].

Діабетична ретинопатія є основною причиною сліпоти у віковій групі 20-64 р в США. [120]. В глобальному світовому масштабі, згідно доповіді Всесвітньої організації охорони здоров'я World Report on Vision, представленої у 2019 році, у світі нараховується не менше 2,2 млрд випадків порушення зору або сліпоти, причому більш ніж 1 млрд з них є наслідком відсутності профілактики і лікування. Згідно представленої доповіді, в глобальному аспекті зорові порушення в основному були пов'язані з такими захворюваннями, як міопія, некоригована пресбіопія, вікова дегенерація макули, діабетична ретинопатія, глаукома, трахоматозний тріхіаз [121].

За даними International Agency for Prevention of Blindness (IAPB) Vision Atlas в світі нараховується біля 237 млн осіб із зниженням зору середнього і тяжкого ступеня (гострота зору менш ніж 0,3 і більш ніж 0,05) і біля 38,5 млн сліпих (гострота зору менш ніж 0,05). Найбільш розповсюдженими причинами сліпоти є катаракта (34,47%), некориговані порушення рефракції (20,62%), глаукома (8,30%), вікова дегенерація макули (5,64%), помутніння рогової оболонки (3,46%), діабетична ретинопатія (1,07%), трахома (0,98%); інші причини сумарно склали 25,46%. Переважна більшість сліпих і слабозорих відносяться до вікової групи 50 років і старше [122, 123].

Кількість хворих, які повністю втратили зір внаслідок ускладнень цукрового діабету в світі збільшилась з 0,2 млн у 1990 році до 0,4 млн в 2015 році, слабозорих – відповідно з 1,4 до 2,6 млн осіб [123].

Висновки за розділом

Таким чином, аналіз сучасної літератури показав наступне:

- Цукровий діабет є епідемією світового масштабу із значною захворюваністю та смертністю.
- У третини з пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет, мають місце ураження органу зору у вигляді діабетичної ретинопатії.
- Діабетична ретинопатія розглядається як предиктор та фактор ризику розвитку уражень інших органів-мішеней цукрового діабету (діабетична нефропатія, енцефалопатія, ангіопатія нижніх кінцівок та ін.)
- Цукровий діабет призводить до порушень локальної гемодинаміки ока та орбіти
- На дивлячись на потужний арсенал заходів для лікування, пацієнти з діабетичної ретинопатією мають високий ризик інвалідизації та повної сліпоти

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих, дизайн дослідження

Дослідження виконано на базі кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету та КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня». Згідно до вимог біоетики з кожним хворим були узгоджені всі маніпуляції та можливість використання даних обстеження для наукових досліджень. Дослідження проводили з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Протокол досліджень затверджено рішенням комісії з питань біомедичної етики № 4 від 06.02.2019 р.

Критерії включення у дослідну групу: пацієнти із цукровим діабетом 2 типу старше 18 років із достатньою прозорістю оптичних середовищ для оцінки стану сітківки.

Критерії виключення: наявність іншої патології органу зору недіабетичного характеру, окрім катаракти та аномалій рефракції, наявність відомих на момент дослідження інших системних захворювань, окрім цукрового діабету.

У рамках дослідження щодо визначення соматичних факторів ризику розвитку діабетичної ретинопатії на основі аналізу наявності ураження інших органів-мішеней впливу загальну вибірку склали 270 пацієнтів (440 очей) з цукровим діабетом 2-го типу, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І. І. Мечникова та були обстежені у кабінеті «Діабетична ретинопатія» Дніпропетровської обласної клінічної офтальмологічної лікарні. Наявність та стадію діабетичної ретинопатії визначали згідно класифікації International Council Of Ophthalmology [2], усі хворі розподілені

на наступні групи за станом гіршого ока: основна група – з наявністю діабетичної ретинопатії, 160 осіб з непроліферативною формою ретинопатії та 28 з проліферативною діабетичною ретинопатією; разом 90 чоловіків та 98 жінок, та група порівняння – без наявності ознак діабетичної ретинопатії, 82 пацієнти, з них 46 чоловіків та 36 жінок (Рис. 2.1).

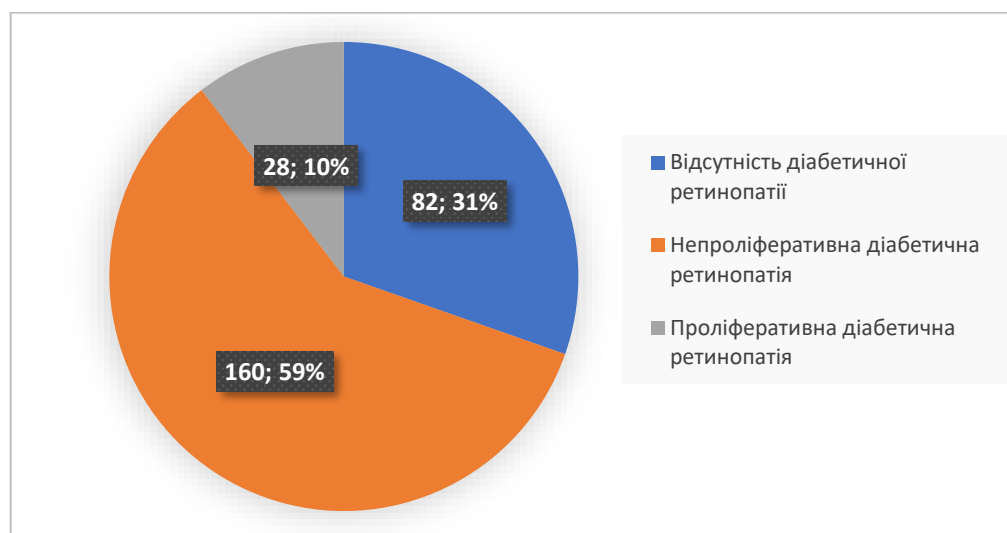


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів за групами відповідно наявності діабетичної ретинопатії

Критерії встановлення діагнозу непроліферативної діабетичної ретинопатії: наявність наступних клінічних ознак при проведенні офтальмоскопії – мікроаневризми, інтратетинальні крововиливи, наявність «твердих» та «м'яких» ексудатів, інтратетинських судинних аномалій (артеріовенозні шунти), нерівномірність калібру судин.

Критерії встановлення діагнозу проліферативної діабетичної ретинопатії: окрім вищеперерахованого наявність неоваскуляризації в ділянці зорового нерву або на периферії очного дна, крововилив у склисте тіло або преретинальний крововилив, тракційне відшарування сітківки, наявність епіретинальних фіброваскулярних мембран (рис. 2.2-2.4).

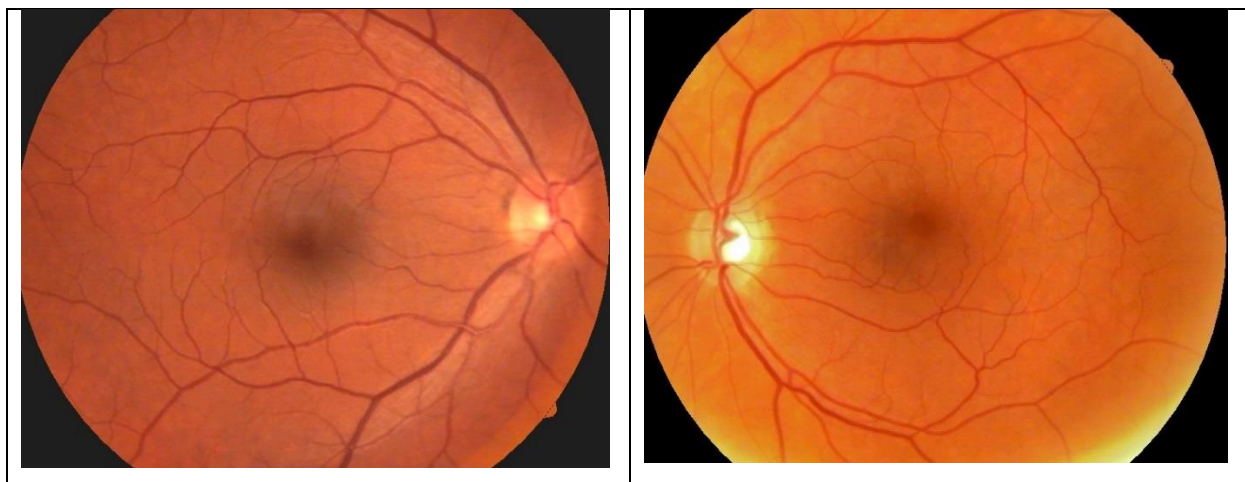


Рис. 2.2 Офтальмоскопічна картина очного дна пацієнта без ознак діабетичної ретинопатії

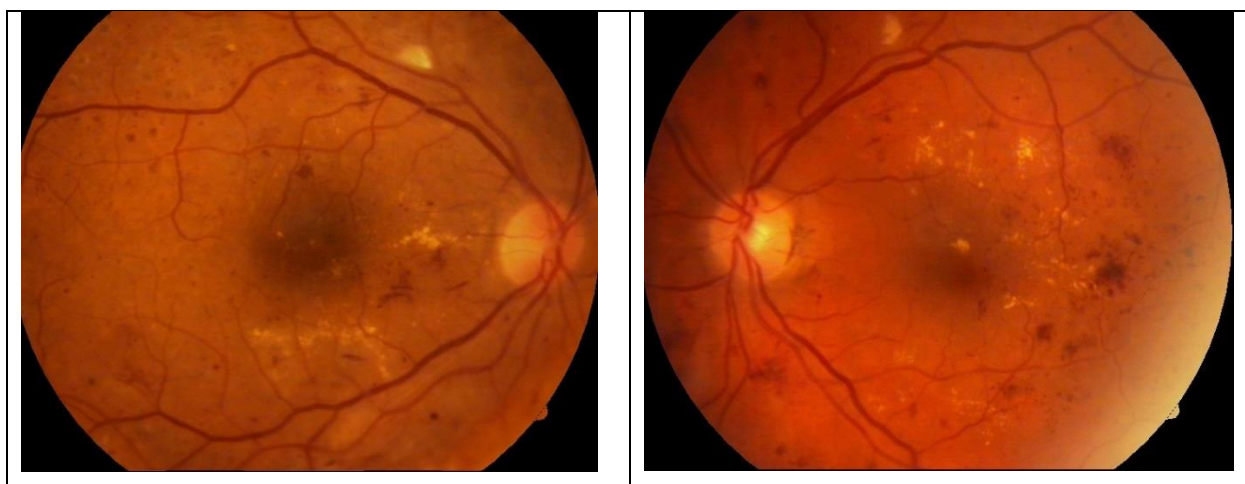


Рис. 2.3 Офтальмоскопічна картина очного дна пацієнта з непроліферативною діабетичною ретинопатією



Рис. 2.4 Офтальмоскопічна картина очного дна пацієнта з проліферативною діабетичною ретинопатією

Діагноз діабетичного макулярного набряку сітківки встановлювався за наявністю офтальмоскопічних змін в макулярній зоні із інструментальним підтвердженням за допомогою оптичного когерентного томографу (рис. 2.5).

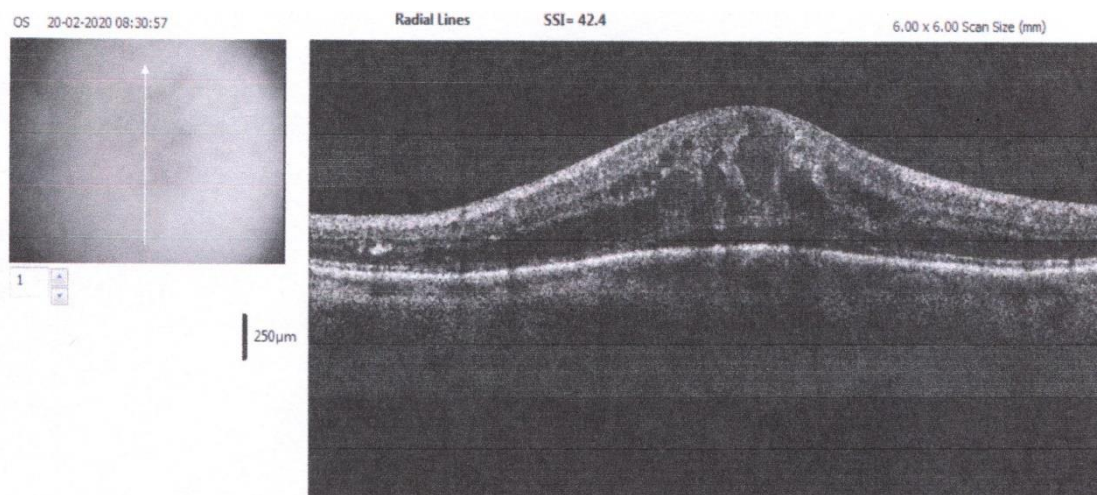


Рис. 2.5 Оптична когерентна томографія кістозного макулярного набряку сітківки у пацієнта із непроліферативною діабетичною ретинопатією

Для визначення параметрів очної гемодинаміки за допомогою ультразвукового доплерівського сканування у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в залежності від стадії діабетичної ретинопатії відібрано 45 пацієнтів (23 чоловіки та 22 жінки): 15 (30 очей) хворих з непроліферативною діабетичною ретинопатією, 15 (30 очей) пацієнтів з проліферативною ретинопатією та 15 (30 очей) без ознак діабетичної ретинопатії.

До дослідження включалися пацієнти із однаковою клінічною стадією діабетичної ретинопатії на обох очах. Були виключені пацієнти із гострими порушеннями кровообігу в судинах сітківки в анамнезі (оклюзії центральної артерії та тромбозами центральної вени сітківки або їх гілок), пацієнти із глаукомою, гемофтальмами, непрозорістю оптичних середовищ ока, пацієнти після панретинальної лазерної коагуляції сітківки та вітреоретинальної хірургії.

Діагноз цукрового діабету 2 типу встановлювався лікарем-ендокринологом згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» і Наказу МЗ України №1118 від

21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу». Вид антидіабетичної терапії включав призначення дієти, бігуанідів (метформіна), пероральних цукрознижувальних препаратів або інсулінотерапії (у поєднанні з дієтою і прийомом метформіна).

Стан органів-мішеней цукрового діабету визначений згідно з консультативними висновками суміжних спеціалістів кардіолога, нефролога, невролога та судинного хірурга.

Щодо стану основного захворювання – цукрового діабету – усі пацієнти знаходилися в стані компенсації або субкомпенсації глікемічного обміну на момент обстеження згідно висновку ендокринолога. Окрім цукрознижуючої терапії пацієнти за показаннями отримували гіпотензивні препарати, засоби для контролю показників коагулограми та ліпідограми.

З метою вивчення епідеміологічних показників інвалідності по зору внаслідок діабетичної ретинопатії використані наступні джерела інформації:

- Дані статистичних звітів огляду пацієнтів офтальмологічного профілю спеціалізованих і двопрофільних медико-соціальних експертних комісій по областях України та м. Києву (2004-2018 рр.)
- Дані показників первинної інвалідності щорічного аналітико-інформаційного збірника «основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України» (2004-2018 рр.) [124-138].
- Дані центру медичної статистики МОЗ України по захворюваності цукровим діабетом з 2004 по 2017 рр [139].

2.2 Методи інструментальних досліджень

Усім пацієнтам проводилось комплексне офтальмологічне обстеження. Застосовували такі методики: авторефрактометрія, візометрія, тонометрія, периметрія, біомікроскопія, за наявності показань проводилася оптична когерентна

томографія, фотографування дна ока і флюоресцентна ангиографія сітківки, ультразвукове В-сканування [2, 82-90].

Авторефрактометрію виконували в природних умовах за допомогою автокераторефрактометра RK 600 (Huvitz, Корея). Рефракція визначалася для кожного ока триразовим вимірюванням. Реєструвалися середні значення в діоптріях з точністю до -0,25 дптр. Отримані середні показники рефракції використовували у проведенні візометрії з корекцією.

Візометрію визначали на форопторі CRT – 4000 Refraction Table (Huvitz, Корея) з використанням проектора знаків на відстані 5 метрів. Визначалась гострота зору з корекцією та без оптичної корекції.

Біомікроскопію і офтальмоскопію проводили на щілинній лампі Shin-Nippon SL-45 (Shin-Nippon, Японія) в мезопічних умовах у стані медикаментозного мідріазу (тропікамід 1%) з використанням безконтактної лінзи Katena Diamond 90D (Katena Products, Inc., США) та контактної тридзеркальної лінзи Volk G3 Gonio (Volk, США) для проведення огляду кута передньої камери ока. Оцінювали стан диска зорового нерву (ДЗН), макулярної ділянки, судин та периферії сітківки.

ТонOMETрію здійснювали за допомогою пневматичного безконтактного тонометра HNT-7000 (Huvitz, Корея). Для кожного ока дослідження проводили тричі та визначали усереднене значення. Якщо середній результат вимірювання внутрішньочного тиску перевищував 23 мм. рт. ст., пацієнти вилучались із дослідження.

Периметрію виконували на комп'ютерному аналізаторі поля зору Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec, Німеччина) в мезопічних умовах за стандартною методикою, статичну периметрію за протоколом SITA 30-2, периферичне поле зору визначалось за 6 меридіанами.

Оптична когерентна томографія (ОКТ) здійснювалась за допомогою спектрального оптичного когерентного томографа RTVue 100 CAM, («Optovue», США) у стані медикаментозного мідріазу за стандартними протоколами, оцінювався стан макулярної зони сітківки (профіль, товщина, пошарова структура оптичних

зрізів) та зорового нерву (об'ємні показники стану диску зорового нерву, товщина шару нервових волокон та гангліозних клітин в перипапільярній зоні).

Фотографування та флюоресцентна ангіографія очного дна ока проводилась за стандартною методикою за допомогою цифрової фундус-камери Carl Zeiss Visucam NM/FA (Carl Zeiss, Німеччина) у стані медикаментозного мідріазу.

Ультразвукове В-сканування – за допомогою сканера Quantel Medical Compact-2 (Quantel Medical, Франція).

Ультразвукове доплерівське сканування судин ока включало дослідження стану гемодинаміки в очній артерії, центральній артерії сітківки та задніх коротких цилиарних артеріях за допомогою сканера General Electric Logiq 3 Expert із зондом 10 МГц. В досліджуваних судинах вимірювалися швидкість систолічного кровотоку (V_s), швидкість діастолічного кровотоку (V_d), середня швидкість кровотоку (TAMX), індекс резистивності судин (RI, визначається за формулою: $RI = (V_s - V_d) / V_s$) та пульсовий індекс (PI, визначається за формулою: $PI = (V_s - V_d) / TAMX$).

2.3 Методи статистичних досліджень

Статистична обробка результатів дослідження проводилась з використанням ліцензійного пакета програм статистичного аналізу Statistica v6.1 (StatsoftInc., США) (серійний № AGAR909E415822FA) та пробної (free trial) версії 20.113 (2022) пакету MedCalc (<https://www.medcalc.org/download.php>).

При статистичному аналізі спочатку проводили перевірку розподілу варіаційного ряду вибірок на відповідність закону Гауса за критеріями Колмогорова-Смірнова (K-S d), Ліллієфорса та Шапіро-Уїлка (W). Перевірка рівності дисперсій проводилась за допомогою критеріїв Фішера (Fisher's test) та Левіна (Levene's test).

Для характеристики та порівняння кількісних ознак з нормальним розподілом використовували середню арифметичну (M), стандартне відхилення (SD), 95% довірчий інтервал для середньої (95% ДІ); оцінка статистичної значущості відмінностей середніх ознак при множинному порівнянні декількох груп виконана за допомогою параметричного дисперсійного аналізу ANOVA. Для характеристики і порівняння ознак із ненормальним розподілом використовували медіану (Me) з

міжквартильним розмахом ($Q1 - Q3$), критерій Манна-Уїтні (U) та непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis one way analysis of variance). Попарні апостеріорні (післятестові) порівняння проводилися відповідно за критеріями Тьюкі (Tukey HSD test) та Данна (Dunn test).

Для оцінки статистичної значущості різниці між групами за якісними ознаками проводили аналіз таблиць спряженості з розрахунком χ^2 статистики Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса для значень, близьких до 0. Взаємозв'язок між ознаками оцінювався за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r); показник відношення шансів (OR) із вказанням 95 % довірчого інтервалу (CI) щодо наявності ретинопатії у групі з іншим соматичним ускладненням діабету до її відсутності – за однофакторною логістичною регресією.

Для оцінки прогностичної здатності показників та їх оптимальних точок відсікання (optimal cut-off value) проводився ROC-аналіз (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis), що включав побудову та аналіз кривих операційних характеристик, визначення площі під ROC-кривою (AUC - Area under the curve) із 95 % довірчим інтервалом (95 % ДІ); показників чутливості (Se) та специфічності (Sp). Модель вважали адекватною при статистично значущій відмінності AUC від 0,5 [140, 141].

Критичним рівнем статистичної значущості для усіх видів аналізу прийнято $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

СТАН, ДИНАМІКА, ТЕНДЕНЦІЇ ІНВАЛІДНОСТІ ВНАСЛІДОК ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ В УКРАЇНІ

Враховуючи світові тенденції росту захворюваності цукровим діабетом, його інвалідизуючих ускладнень, які в тому числі приводять до сліпоти та слабозорості [1, 12], для України актуальним є сучасний аналіз епідеміологічної ситуації інвалідності по зору, обумовленої цукровим діабетом. В розділі 3 проаналізовані показники та динаміка інвалідності внаслідок офтальмологічних ускладнень в Україні за період 2004-2018 років. Проаналізовані дані щодо розповсюдженості, тяжкості, питомої ваги, динаміки інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії в загальній структурі інвалідності, пов'язаною з патологією органу зору. Нами вибраний 15-річний період часу, що пройшов після аналогічного дослідження [142].

Інвалідність внаслідок діабетичної ретинопатії доцільно розглядати з позицій вивчення взаємопов'язаних показників розповсюдженості (поширеності) захворюваності та інвалідності внаслідок цукрового діабету та інвалідності по зору в цілому.

3.1 Інвалідність внаслідок цукрового діабету в Україні

За період спостереження 2004-2017 рр. в Україні (з 2018 року МОЗ скасувало ведення обліку таких хворих, а до 2021 року фактично обліковувалися лише хворі на цукровий діабет, які отримують інсулін) відмічається збільшення захворюваності на цукровий діабет з 2043,1 на 100 тис. населення у 2004 р. до 2996 на 100 тис. у 2017 р., що відповідає загальносвітовим тенденціям (рис. 3.1). Отже, приріст поширеності цукрового діабету за цей період склав 46,6%. Офіційно у 2017 році в Україні зареєстровано 1270929 пацієнтів з цукровим діабетом (у 2004 р. – 969269 осіб). Звертає на себе увагу факт збільшення абсолютної кількості хворих на 31,1%, не дивлячись на зменшення кількості облікованого населення держави, у т.ч. за рахунок АР Крим та окупованих районів Донецької та Луганської областей. Щорічний темп

приросту показника поширеності цукрового діабету за цей період в середньому (Ме (Q₁ – Q₃) становив 4,3 % (3,7 - 4,9). Математична лінія тренду розповсюдженості цукрового діабету також демонструє чітку тенденцію до зростання цього показника у майбутньому (коефіцієнт детермінації R²=0,911, p<0,001).

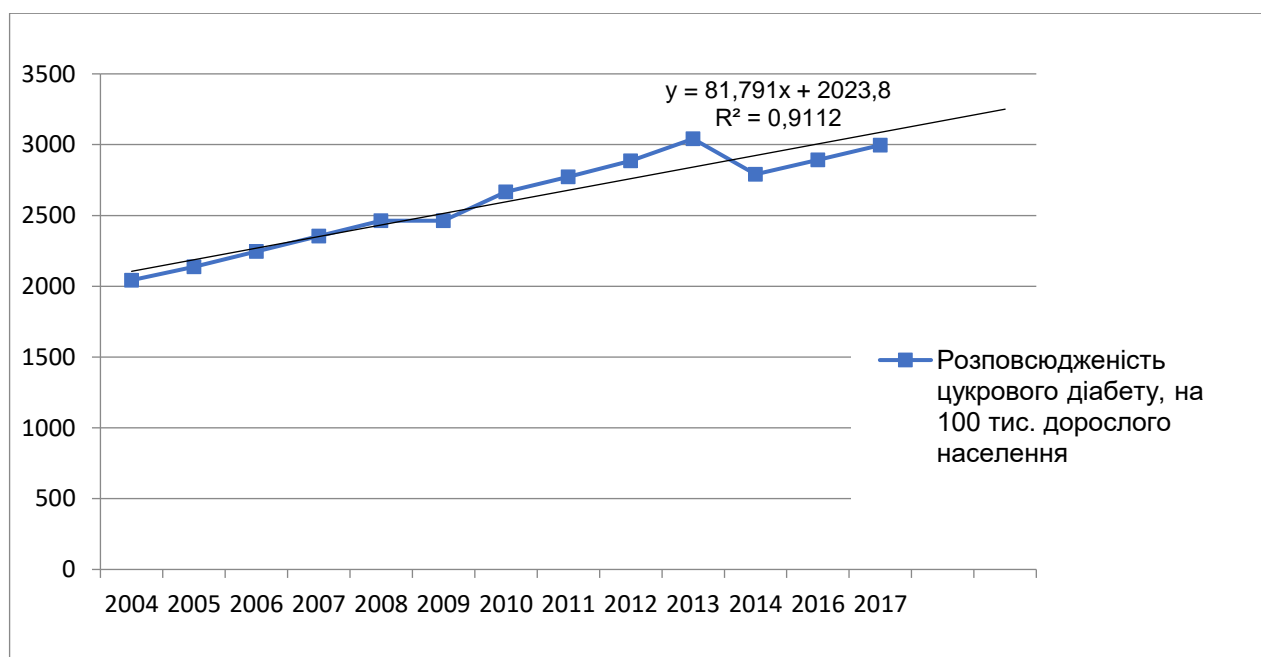


Рис. 3.1. Розповсюдженість цукрового діабету в Україні у 2004-2017 рр.

В нозологічній структурі первинної інвалідності в Україні цукровий діабет складав 3,3% серед дорослого населення і 3,1% – серед працездатного. Не дивлячись на те що цукровий діабет в загальній нозологічній структурі інвалідності займав 11 місце, тяжкість інвалідності і смертності від цього захворювання були одними із самих високих. Як показали дослідження, у 2018 р вперше інвалідність внаслідок цукрового діабету була визначено 4554 пацієнтам, що відповідало інтенсивному показнику первинної інвалідності 1,5 на 10 тис. серед дорослого населення і 1,6 на 10 тис. – серед працездатного. За розглянутий період часу цей показник був відносно стабільним, з деякими коливаннями, з максимумом в 1,7 на 10 тис. дорослого населення у 2007 р і мінімумом в 1,3 на 10 тис. дорослого населення у 2015 році. В подальшому відмічається стабілізація показника на рівні 1,5‰, що повністю

відповідає середньому рівню показника первинної інвалідності внаслідок цукрового діабету за весь 15-річний період спостереження – 1,5 (1,45 – 1,5) на 10 тис. дорослого населення, і стабілізаційним характеристикам лінії тренду ($R^2=0,232$, $p>0,05$) (рис. 3.2).

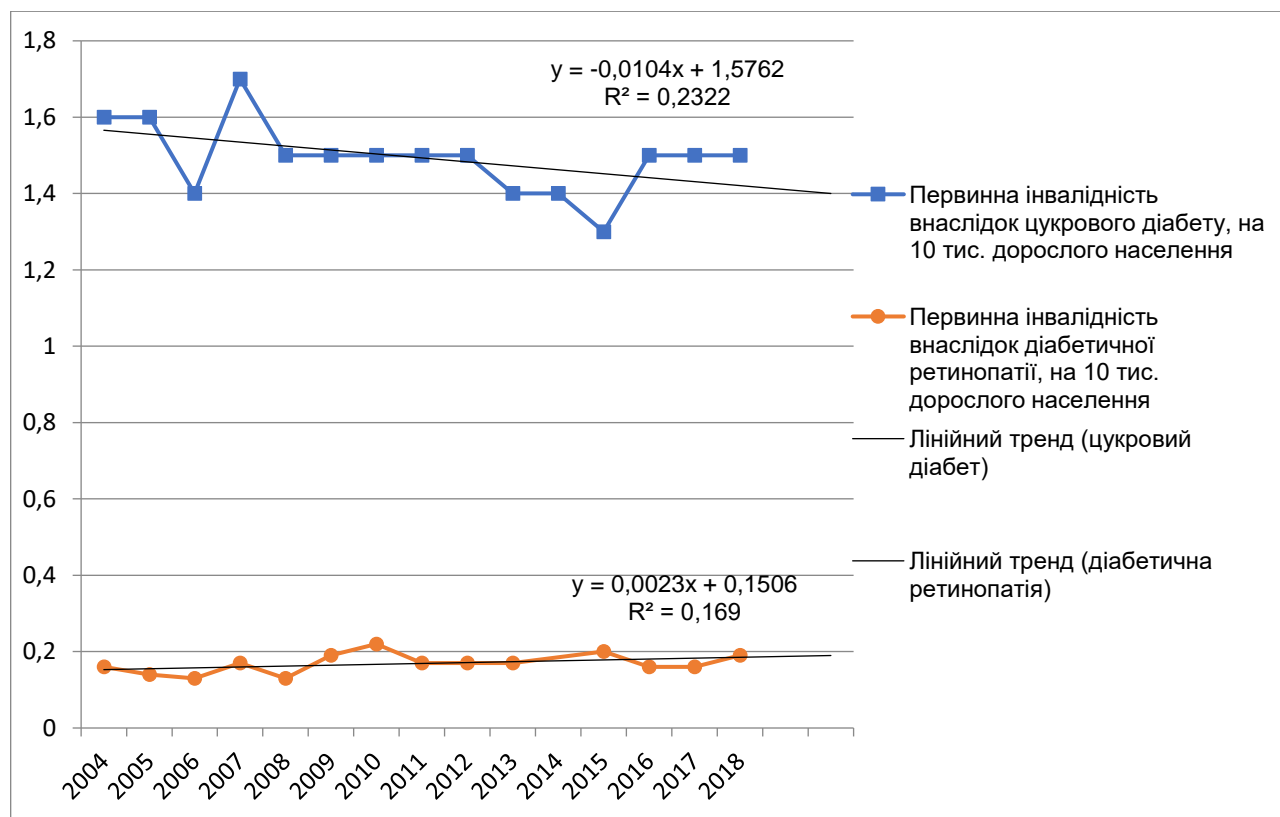


Рис. 3.2 Інтенсивні показники первинної інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії і цукрового діабету в Україні у 2004-2018 рр.

У 2018 р. первинна інвалідність внаслідок цукрового діабету вище середнього рівня по Україні була зареєстрована у Львівській (2,0 на 10 тис. дорослого населення, вище на 33,3%), Одеській (1,9‰, на 26,7%), Київській та Кіровоградській (1,8‰, на 20%), Вінницькій та Чернівецькій (1,7‰, на 13,3%) областях. Найнижчі показники відмічаються у Хмельницькій (0,9 на 10 тис. дорослого населення, нижче на 40%), Волинській (1,0‰, на 33,3%), Житомирській, Луганській та Полтавській (1,1‰, на 26,7%), що може бути обумовлено меншою захворюваністю на цукровий діабет (або недостатнім рівнем його виявлення) у вказаних областях.

3.2. Інвалідність внаслідок діабетичної ретинопатії

В структурі первинної інвалідності по зору відмічалась тенденція до росту питомої ваги осіб з інвалідністю внаслідок діабетичної ретинопатії.

У 2018 році в Україні первинно інвалідність по зору внаслідок діабетичної ретинопатії встановлена 548 пацієнтам, що складало 12% від загальної кількості осіб з інвалідністю по цукровому діабету. Інтенсивний показник первинної інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії – 0,19 на 10 тис. дорослого населення. Серед них особи з інвалідністю по зору першої групи складали 23,54%, другої групи – 19,52%, третьої групи – 56,93%.

Аналіз інтенсивного показника первинної інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії за досліджуваний період часу показав нерівномірну динаміку (рис. 3.2).

Так, найнижчий показник відмічений у 2006 і 2008 р. (0,13 на 10 тис. дорослого населення), найбільший – у 2010 та 2015 р. (0,22 і 0,20 на 10 тис. дорослого населення відповідно). Впродовж останніх трьох років спостереження відмічалось збільшення інтенсивного показника з 0,16 на 10 тис. дорослого населення у 2016-2017 рр. до 0,19‰ у 2018 р. Середній рівень показника первинної інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії за весь 15-річний період спостереження становив 0,17 (0,16 – 0,19) на 10 тис. дорослого населення, коефіцієнт детермінації лінійного тренду $R^2=0,169$ ($p>0,05$), що може свідчити про збереження таких тенденцій і в майбутньому.

Слід відмітити відмінності в динаміці показників первинної інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії та інвалідності внаслідок цукрового діабету в цілому впродовж розглянутого періоду часу з 2004 до 2018 року.

При розгляді інтенсивного показнику первинної інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії в розрізі областей України у 2018 р. визначено наступне: показники вище середнього рівня зареєстровані у Волинській (0,92 на 10 тис. дорослого населення, вище на 384,2%), Закарпатській (0,9‰, на 373,7%), Житомирській (0,65‰, на 242,1%), Ровенській (0,34‰, на 78,9%) і Харківській (0,23‰, на 21,1%) областях; розповсюдженість нижче середнього рівня визначалася у Львівській (0,04 на 10 тис. дорослого населення, нижче на 78,9%), Херсонській та

Чернігівській (0,05‰, на 73,7%), Черкаській та Хмельницькій (0,07‰, на 63,2%), Дніпропетровській і Одеській (0,08‰, на 57,9%) областях, а також у м. Києві (0,06‰, на 68,4%). При оцінці динаміки показників первинної інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії з 2004 по 2018 рік визначаються різноспрямовані тенденції в різних географічних регіонах держави: зменшення інтенсивного показника в Дніпропетровській, Одеській, Львівській областях і м. Києві, збільшення у Волинській, Житомирській, Закарпатській і Харківській областях – в регіонах, різних по географічному і соціально-економічному положенню, рівню організації ендокринологічної та офтальмологічної допомоги, медико-соціальної експертизи.

Показник первинної інвалідності по зору в Україні у 2018 році становив 1,78 на 10 тис. дорослого населення, первинно було визнано особами з інвалідністю 5662 особи. З них інвалідність першої групи встановлена у 15% випадків, інвалідність другої групи – у 14%, а інвалідність третьої групи – у 71% випадків. Указані дані свідчать про те, що питома вага сліпих і слабозорих внаслідок діабетичної ретинопатії (осіб з інвалідністю першої і другої групи) вище, аніж у загальній сукупності осіб, яким інвалідність по зору встановлена вперше (43% проти 29%, $p < 0,001$), що свідчить про тяжкість досліджуваної патології. При аналізі інвалідності по зору в Україні в цілому можна відмітити, що її нозологічна структура відрізнялась від світової – перше місце у 2018 році утримувала глаукома (18,9%), друге місце посідала патологія очного дна (18,7%), третє – наслідки травм органу зору (16,1%). Слід відмітити, що пацієнти з діабетичною ретинопатією склали біля половини (51,8%) осіб з інвалідністю внаслідок патології очного дна, при чому кожний десятий пацієнт, якому була вперше визначена інвалідність по зору (10,7%) – втратив зір внаслідок цукрового діабету.

Відносно динаміки тяжкості інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії – звертає на себе увагу позитивна динаміка за періоди спостереження: зменшення питомої ваги осіб з інвалідністю першої групи з 48,58% у 2004 році до 23,54% у 2018 році, другої групи – з 33,2% до 19,53% відповідно, збільшення питомої ваги третьої групи з 18,22% у 2004 році до 56,93% у 2018 році ($p < 0,001$) (рис. 3.3).

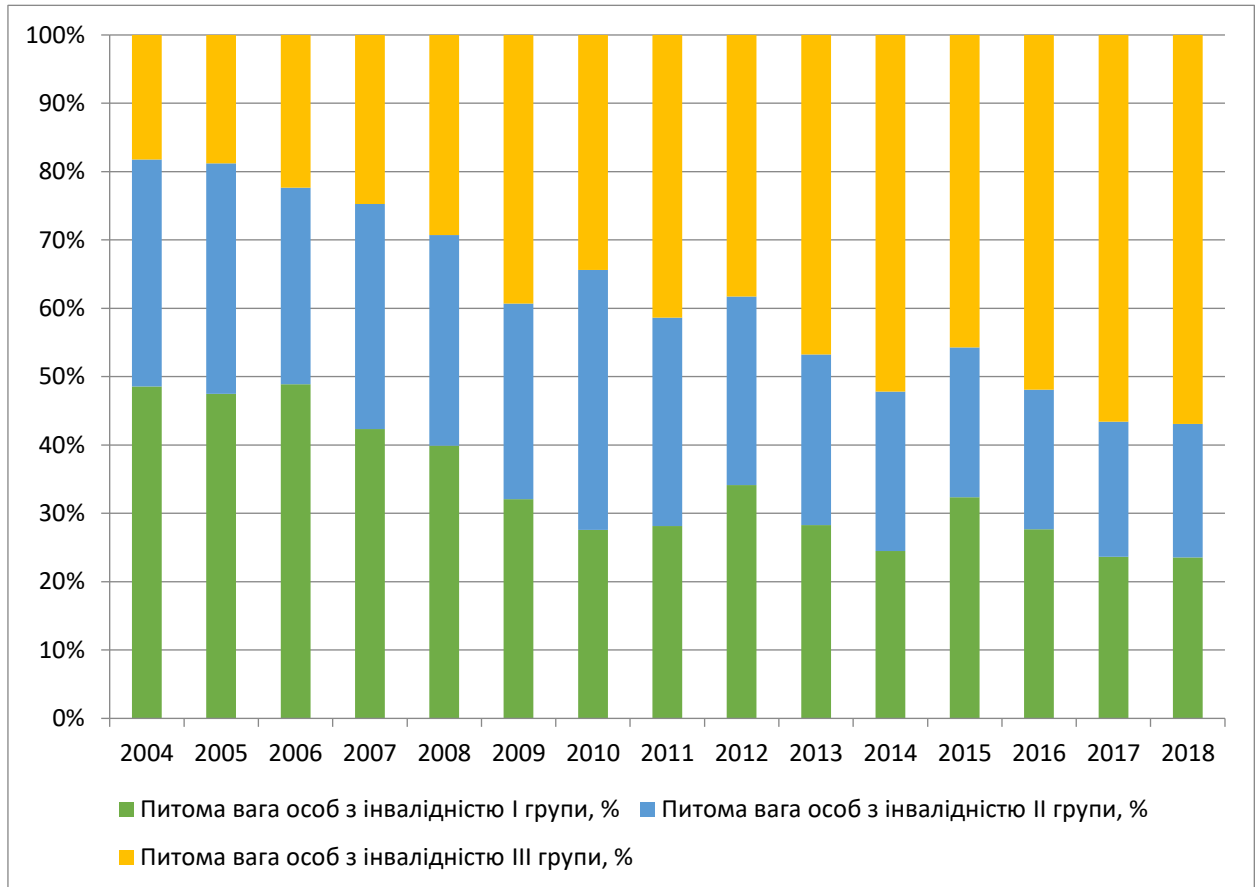


Рис. 3.3 Динаміка тяжкості первинної інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії в Україні у 2004-2018 рр.

Представляють інтерес показники по повторному освідченню осіб з інвалідністю внаслідок діабетичної ретинопатії: якщо у 2004 році їх кількість у 1,5 рази перевищувала показники первинного освідчення (747 і 494 особи відповідно), то у 2018 році цей коефіцієнт досяг 3,4 (1841 і 548 осіб), що свідчить про зростаючий рівень накопиченої інвалідності. Дана обставина викликає особливу тривогу, оскільки у 25-30% при повторному освідченні група інвалідності встановлюється безстроково, при цьому втрачається зв'язок із МСЕК, що негативно впливає на якість та ефективність медико-соціальної реабілітації осіб з інвалідністю внаслідок діабетичної ретинопатії.

Висновки за розділом

Впродовж 2004-2018 років в Україні відмічається збільшення захворюваності на цукровий діабет, що відповідає загальносвітовим тенденціям (2996 випадків на 100 тис. дорослого населення у 2017 році).

За період спостереження інтенсивний показник первинної інвалідності внаслідок цукрового діабету є відносно стабільним на рівні 1,5 (1,45-1,5) на 10 тис. дорослого населення.

Рівень первинної інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії у 2018 році становив 0,19 на 10 тис. дорослого населення. Впродовж 15 років спостереження відмічались коливання інтенсивного показника в діапазоні від 0,13 на 10 тис. у 2006 і 2008 році до 0,22 у 2010 і 0,20 у 2015 роках із загальною тенденцією до збереження показника на рівні 0,17 (0,16 – 0,19) на 10 тис. дорослого населення..

При оцінці динаміки розповсюдженості інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії з 2004 по 2018 роки відмічаються різноспрямовані тенденції в різних географічних регіонах держави, які відрізняються по соціально-економічному стану та рівням організації медичної допомоги, медико-соціальної експертизи.

Звертає увагу той факт, що питома вага сліпих та слабозорих внаслідок діабетичної ретинопатії (осіб з інвалідністю першої і другої групи) вище, ніж в загальній сукупності хворих, яким вперше була визначена інвалідність по зору, що свідчить про тяжкість досліджуваної патології.

Відмічається значне зростання рівня накопиченої інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії за 15 років спостереження, майже у 2,5 рази.

Розділ висвітлено в матеріалах публікацій дисертації:

1. Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине. Офтальмологический журнал. 2019. № 6. С.34-38 [165]

2. Алифанов И.С., Сакович В.Н., Алифанова Т.А. Проблемы слепоты и слабовидения вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине. Офтальмология Восточная Европа. 2020. Том 10, №4. С. 480-488 [166]

3. Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Медико-социальные аспекты слепоты вследствие диабетической ретинопатии в Украине. Зб. тез доп. наук.-практ. конф. «Актуальні питання офтальмології», 23-24 вересня 2020 р., Телеміст Одеса-Тернопіль. С.6-8 [167]

4. Алифанов И. С., Сакович В. М., Алифанова Т. А. Проблемы слепоты та слабозорості внаслідок діабетичної ретинопатії в Дніпропетровській області. Зб. тез доп. наук.-практ. конф. «Рефракційний пленер 2020», 15-17 жовтня 2020 р., Київ, С. 7-9 [168]

5. Алифанов И. С., Сакович В.М. Анализ диспансерного спостереження пацієнтів з діабетичною ретинопатією. Матеріали ІХ науково-практичної конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України із міжнародною участю «Своє дитинства треба бачити 2021», 10-12 червня 2021 р., м. Бугаз Одеської області. – С. 96-97 [169]

РОЗДІЛ 4

ВИЗНАЧЕННЯ СОМАТИЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

4.1 Особливості ураження органів-мішеней, тяжкість, тривалість цукрового діабету, необхідність в інсулінотерапії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією

На початку дослідження було проаналізовано віковий та статевий розподіл пацієнтів у групах (табл. 4.1). Для всіх показників було проведено множинне порівняння для трьох вибірок (груп).

Таблиця 4.1

Загальна характеристика пацієнтів досліджуваних груп за статтю та віком

Показник	Вся вибірка (n=270)	Клінічні групи			Відмінності між групами (p)
		1 - НПДР (n=160)	2 - ПДР (n=28)	3 - Порівняння, ДР0 (n=82)	
Вік, роки, M±SD	63,3±9,3	63,4±9,2	65,9±6,9	62,4±10,1	p _F =0,238; *p ₁₋₂ =0,580; *p ₁₋₃ =0,779; *p ₂₋₃ =0,347
Стать, абс./ %:					
- чоловіча	136 / 50,4	75 / 46,9	15 / 53,6	46 / 56,1	p _{χ²} =0,373; p ₁₋₂ =0,513; p ₁₋₃ =0,174; p ₂₋₃ =0,816
- жіноча	134 / 49,6	85 / 53,1	13 / 46,4	36 / 43,9	

Примітка. p_{χ²} (p_F) – рівень значимості відмінностей між групами у цілому за критерієм χ² (за ANOVA); p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – рівень значимості відмінностей показників між відповідними групами за критеріями χ² або HSD (*)

Середній вік хворих групи НПДР становив (M±SD) 63,4 ± 9,2 років, у групі ПДР – 65,9±6,9 років, у групі порівняння (без ознак діабетичної ретинопатії, ДР0) – відповідно 62,4 ± 10,1 років, та не мав значущих статистичних відмінностей між групами (p > 0,05). Розподіл пацієнтів за статтю у групах дослідження також не мав значущих відмінностей – 46,9 % чоловіків і 53,1% жінок в групі НПДР, 56,1 % 53,6

чоловіків і 46,4 % жінок в групі ПДР, 56,1% і 43,9% пацієнтів відповідної статі у групі порівняння. ($p > 0,05$). В загальній когорті обстежених хворих розподіл за статтю склав 50,4% чоловіків та 49,6% жінок. Таким чином, можна стверджувати про однорідність досліджуваних груп за статтю та віком.

Наступним кроком проаналізовано тяжкість, тривалість цукрового діабету, потреба в інсулінотерапії та показники вуглеводного обміну (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Характеристика пацієнтів досліджуваних груп за тяжкістю, тривалістю цукрового діабету та потребою в інсулінотерапії

Показник	Вся вибірка (n=270)	Клінічні групи			Відмінності між групами (p)
		1 - НПДР (n=160)	2 - ПДР (n=28)	3 - Порівняння, ДР0 (n=82)	
Тяжкість ЦД, абс./ %:					
- легка	3 / 1,1	0	0	3 / 3,7	$p_{\chi^2}=0,031$; $*p_{1-2}=1,0$; $*p_{1-3}=0,069$; $*p_{2-3}=0,723$
- середня	77 / 28,5	33 / 20,6	1 / 3,6	43 / 52,4	$p_{\chi^2} < 0,001$; $p_{1-2}=0,031$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
- тяжка	190 / 70,4	127 / 79,4	27 / 96,4	36 / 43,9	$p_{\chi^2} < 0,001$; $p_{1-2}=0,031$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Потреба в інсулінотерапії, абс./ %	196 / 72,6	133 / 83,1	25 / 89,3	38 / 46,3	$p_{\chi^2} < 0,001$; $p_{1-2}=0,412$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Тривалість ЦД, роки, Me (Q ₁ – Q ₃)	11,0 (7,0-17,0)	12,0 (9,0-18,0)	14,5 (10,0-21,0)	10,0 (5,0-14,0)	$p_n < 0,001$; $**p_{1-2}=0,611$; $**p_{1-3} < 0,001$; $**p_{2-3} < 0,001$

Примітка. p_{χ^2} (p_n) – рівень значимості відмінностей між групами у цілому за критерієм χ^2 (за критерієм Краскела-Уоліса); p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – рівень значимості відмінностей показників між відповідними групами за критеріями χ^2 , в тому числі з поправкою Йейтса (*), або Dunn (**)

У більшості обстежених хворих на ЦД 2-го типу (70,4%) діагностовано тяжку форму захворювання. Легка форма діабету виявлена лише у 1,1% обстежених хворих і виключно в контрольній групі пацієнтів без ознак ретинопатії. У пацієнтів групи НПДР у 20,6% визначено ЦД середньої тяжкості, у 79,4% – тяжку форму

захворювання. У пацієнтів з групи ПДР – 3,6% та 96,4% відповідно, тобто майже всі пацієнти групи ПДР мали тяжку форму діабету (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$ порівняно з групами НПДР і ДР0).

Слід відмітити, що частота розвитку діабетичної ретинопатії при тяжкій формі ЦД майже вдвічі перевищувала таку серед пацієнтів групи порівняння – 81,9 % (154/188) проти 43,9 % (36/ 82) при $p < 0,001$ порівняно з групами НПДР і ПДР).

Проведення інсулінотерапії потребували 83,1% пацієнтів групи НПДР, 89,3% пацієнтів групи ПДР і лише 46,3 % хворих на ЦД без проявів ретинопатії ($p < 0,001$).

Ранговий однофакторний аналіз Краскела-Уоліса, проведений по 3-х вибірках для показника тривалості діабету, виявив значущі відмінності ($p < 0,001$). Середня тривалість ЦД в групі НПДР складає (Me, Q1- Q3) 12 (9,0-18,0) років, в групі ПДР – 14,5 (10,0-21,0) років ($p > 0,05$), в контрольній групі ДР0 – 10,0 (5,0-14,0) років ($p < 0,001$), що свідчить про чітку залежність тривалості цукрового діабету та наявності діабетичної ретинопатії

При аналізі висновків суміжних спеціалістів (ендокринолог, кардіолог, нефролог, невропатолог, судинний хірург) визначено відмінності у частоті ураження різних органів-мішеней у хворих на ЦД 2-го типу з діабетичною ретинопатією та групи порівняння (табл. 4.3).

Серед уражень інших органів-мішеней у хворих на ЦД найчастіше діагностували діабетичну нефропатію – у 249 осіб, (92,2 %) усіх обстежених хворих. В групі без ознак ретинопатії дане ускладнення виявлено у 78,0% пацієнтів, в групах НПДР та ПДР – 98,1% ($p < 0,001$ порівняно з ДР0) та 100% ($p < 0,05$) відповідно, тобто у кожного хворого на діабетичну проліферативну ретинопатію діагностовано ураження нирок. Хронічну ниркову недостатність 1-3 ст. мали 89,3 % хворих із проліферативною формою ретинопатії, що в 1,6 рази перевищувало такий показник в групі непроліферативної ретинопатії (55,6 %, $p < 0,001$) і в 4,9 рази – показник в групі порівняння (18,3 %, $p < 0,001$).

Ангіопатія нижніх кінцівок діагностована у 254 пацієнтів (94,1% усіх хворих) – 82,9 % в групі без ретинопатії, у пацієнтів з ураженням органу зору частота ураження

нижніх кінцівок збільшувалась до 98,8 % в групі НПДР та до 100 % в групі ПДР ($p < 0,001$ і $p < 0,05$ порівняно з ДР0, відповідно).

Таблиця 4.3

Характеристика пацієнтів досліджуваних груп за наявністю ураження різних органів-мішеней цукрового діабету (абс./ %)

Показник	Вся вибірка (n=270)	Клінічні групи			Відмінності між групами (p)
		1 - НПДР (n=160)	2 - ПДР (n=28)	3 - Порівняння, ДР0 (n=82)	
Захворювання органів-мішеней, абс./ %:					
- діабетична нефропатія	249 / 92,2	157 / 98,1	28 / 100	64 / 78,0	$p_{\chi^2} < 0,001$; $*p_{1-2}=0,931$; $p_{1-3} < 0,001$; $*p_{2-3}=0,016$
- хронічна ниркова недостатність	129 / 47,8	89 / 55,6	25 / 89,3	15 / 18,3	$p_{\chi^2} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
- гіпертонічна хвороба	259 / 95,9	157 / 98,1	27 / 96,4	75 / 91,5	$p_{\chi^2} = 0,046$; $p_{1-2} = 0,566$; $p_{1-3} = 0,014$; $p_{2-3} = 0,382$
- ішемічна хвороба серця	230 / 85,2	140 / 87,5	27 / 96,4	63 / 76,8	$p_{\chi^2} = 0,018$; $p_{1-2} = 0,166$; $p_{1-3} = 0,033$; $p_{2-3} = 0,020$
- гострий інфаркт міокарда	17 / 6,3	12 / 7,5	1 / 3,6	4 / 4,9	$p_{\chi^2} = 0,599$; $p_{1-2} = 0,45$; $p_{1-3} = 0,437$; $p_{2-3} = 0,774$
- дисциркуляторна енцефалопатія	81 / 30,0	52 / 32,5	7 / 25,0	22 / 26,8	$p_{\chi^2} = 0,548$; $p_{1-2} = 0,43$; $p_{1-3} = 0,365$; $p_{2-3} = 0,85$
- гостре порушення мозкового кровообігу	17 / 6,3	9 / 5,6	2 / 7,1	6 / 7,3	$p_{\chi^2} = 0,86$; $p_{1-2} = 0,904$; $p_{1-3} = 0,605$; $p_{2-3} = 0,976$
- ангіопатія нижніх кінцівок	254 / 94,1	158 / 98,8	28 / 100	68 / 82,9	$p_{\chi^2} < 0,001$; $*p_{1-2} = 0,686$; $p_{1-3} < 0,001$; $*p_{2-3} = 0,044$
- ампутації	7 / 2,6	4 / 2,5	1 / 3,6	2 / 2,4	$p_{\chi^2} = 0,942$; $p_{1-2} = 0,745$; $p_{1-3} = 0,977$; $p_{2-3} = 0,751$

Примітка. p_{χ^2} – рівень значимості відмінностей між групами у цілому за критерієм χ^2 ; p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – рівень значимості відмінностей показників між відповідними групами за критерієм χ^2 , в тому числі з поправкою Йейтса (*)

Гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця також виявлені в більшості пацієнтів усіх трьох груп: гіпертонічна хвороба у 91,5% в групі без ретинопатії, 98,1% в групі НПДР і 96,4%: в групі ПДР, ішемічна хвороба серця відповідно у 76,8%, 87,5% та 96,4% (табл. 4.3).

Поєднання діабету з такими загрозливими коморбідними захворюваннями як гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, ампутації пальців

та / або нижніх кінцівок, а також із дисциркуляторною енцефалопатією було нечастим (від 6 до 30,0 %) без достовірних відмінностей між виділеними клінічними групами ($p > 0,05$).

Для визначення найбільш значимих лабораторних показників та стану вуглеводного обміну було проаналізовано результати загального та біохімічних аналізів крові: ліпідограми, коагулограми, ниркового комплексу, глікозильованого гемоглобіну, глюкози натщесерце (табл. 4.4).

Показник глюкози крові збільшується з найменшого $10,24 \pm 3,74$ ммоль/л в групі пацієнтів без ознак ретинопатії до $10,86 \pm 4,09$ ммоль/л в групі НПДР і до найбільшого $11,19 \pm 3,96$ ммоль/л в групі ПДР. Аналогічна тенденція спостерігається із глікозильованим гемоглобіном: 8,3% (7,2-10,0) в групі ДР0, 8,8% (7,5-9,8) в групі НПДР і найбільший показник 9,3% (7,9-11,2), що в цілому відповідає літературним даним, однак, різниця проміж трьома клінічними групами не була статистично згачущою ($p > 0,05$).

Концентрація загального білку крові була практично однаковою в усіх трьох групах дослідження: 71,6 г/л в групі ДР0 та 72,0 г/л в групах НПДР та ПДР ($p = 1,0$ при всіх порівняннях між групами).

Показники ниркового комплексу, а саме концентрації креатиніну та сечовини, мали статистично значущі відмінності з групою ПДР, що в цілому корелювало із наявністю у пацієнтів таких загальносоматичних ускладнень діабету, як діабетична нефропатія та ниркова недостатність. Концентрація креатиніну в групах без ознак ретинопатії та НПДР становила 82 (67,0-95,0) мкмоль/л та 77,0 (66,0-96,0) мкмоль/л і була статистично зіставною ($p = 1,0$), а найвищий показник визначено в групі ПДР – 91,0 (75,0-126,0) мкмоль/л ($p < 0,1$ і $p = 0,05$ порівняно з ДР0 і НПДР). Аналогічна тенденція також відмічена щодо концентрації сечовини: 6,0 (4,7-7,1) ммоль/л в групі без ознак ретинопатії, 5,8 (4,7-7,4) ммоль/л – в групі НПДР ($p = 1,0$) і 8,0 (5,3-10,2) ммоль/л в групі ПДР ($p < 0,05$).

Показники холестерину та тригліцеридів не мали статистично значущої різниці в групах дослідження ($p > 0,05$); концентрація холестерину коливалась в межах від 5,01 (4,4-6,0) ммоль/л в групі пацієнтів без ознак ретинопатії до 5,56 (4,63-6,33) ммоль

л в групі ПДР; концентрація тригліцеридів – від 1,8 (1,22-2,31) ммоль/л до 2,06 (1,28-3,06) ммоль/л відповідно.

Таблиця 4.4

Середні показники сироватки крові у пацієнтів досліджуваних груп (Me (Q₁ – Q₃) або M±SD)

Показник	Клінічні групи			Відмінності між групами (p)
	1 - НПДР (n=160)	2 - ПДР (n=28)	3 - Порівняння, ДРО (n=82)	
Глюкоза крові, ммоль/л	10,86±4,09	11,19±3,96	10,24±3,74	p _F =0,410; p ₁₋₂ =0,949; p ₁₋₃ =0,576; p ₂₋₃ =0,644
Глікозильований гемоглобін, %	8,8 (7,5-9,8)	9,3 (7,9-11,2)	8,3 (7,2-10,0)	p _H =0,249; *p ₁₋₂ =0,647; *p ₁₋₃ =1,0; *p ₂₋₃ =0,289
Білок загальний, г/л	72,0 (69,0-75,1)	72,0 (67,0-76,0)	71,6 (69,9-75,5)	p _H =0,896; *p ₁₋₂ =1,0; *p ₁₋₃ =1,0; *p ₂₋₃ =1,0
Креатинін крові, мкмоль/л	77,0 (66,0-96,0)	91,0 (75,0-126,0)	82,0 (67,0-95,0)	p_H = 0,05 ; *p ₁₋₂ =0,05; *p ₁₋₃ =1,0; *p ₂₋₃ =0,072
Сечовина, ммоль/л	5,8 (4,7-7,4)	8,0 (5,3-10,2)	6,0 (4,7-7,1)	p_H = 0,014 ; *p ₁₋₂ =0,012; *p ₁₋₃ =1,0; *p ₂₋₃ =0,029
Холестерин, ммоль/л	5,51 (4,37-6,42)	5,56 (4,63-6,33)	5,01 (4,4-6,0)	p _H =0,131; *p ₁₋₂ =1,0; *p ₁₋₃ =0,210; *p ₂₋₃ =0,355
Тригліцериди, ммоль/л	2,03 (1,24-2,77)	2,06 (1,28-3,06)	1,80 (1,22-2,31)	p _H =0,341; *p ₁₋₂ =1,0; *p ₁₋₃ =0,614; *p ₂₋₃ =0,733
Протромбіновий індекс	101,6±11,3	104,1±6,7	103,9±9,3	p _F =0,367; p ₁₋₂ =0,822; p ₁₋₃ =0,453; p ₂₋₃ =0,99
МНСпів	0,97 (0,9-1,02)	0,90 (0,90-0,96)	0,94 (0,89-1,04)	p _H =0,726; *p ₁₋₂ =1,0; *p ₁₋₃ =1,0; *p ₂₋₃ =1,0
Еритроцити, x10 ¹² /л	4,83 (4,44-5,27)	4,76 (3,96-4,96)	4,97 (4,65-5,38)	p_H = 0,011 ; *p ₁₋₂ =0,101; *p ₁₋₃ =0,321; *p ₂₋₃ =0,008
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	7,44±2,33	7,69±2,47	6,97±2,07	p _F =0,222; p ₁₋₂ =0,912; p ₁₋₃ =0,398; p ₂₋₃ =0,467
Гемоглобін, г/л	139±14,2	133,3±17,2	141±17,3	p _F =0,053; p ₁₋₂ =0,269; p ₁₋₃ =0,728; p ₂₋₃ =0,079
Тромбоцити, x10 ⁹ /л	321,5 (265,0-334,0)	320,0 (219,0-331,0)	319,0 (235,5-332,0)	p _H =0,503; *p ₁₋₂ =1,0; *p ₁₋₃ =1,0; *p ₂₋₃ =1,0
ШЗЕ, мм/год	12,0 (6,0-19,0)	14,0 (6,0-24,0)	8,0 (5,0-18,0)	p _H =0,058; *p ₁₋₂ =1,0; *p ₁₋₃ =0,104; *p ₂₋₃ =0,125

Примітка. p_F (p_H) – рівень значимості відмінностей між групами у цілому за дисперсійним аналізом ANOVA (за критерієм Краскела-Уоліса); p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – рівень значимості відмінностей показників між відповідними групами за критеріями HSD або Dunn (*)

Протромбіновий індекс в групі ДРО становив 103,9±9,3, в групі НПДР – 101,6±11,3, в групі ПДР – 104,1±6,7. МНСпів в групі пацієнтів без ретинопатії

становило 0,94 (0,89-1,04), в групі НПДР – 0,97 (0,9-1,02), в групі ПДР – 0,90 (0,90-0,96). Обидва показники не мали статистично значущих відмінностей при порівнянні трьох клінічних груп між собою ($p > 0,05$).

При оцінці показників загального аналізу крові звертає на себе увага достовірна значуща тенденція до зменшення концентрації еритроцитів з $4,97 (4,65-5,38) \times 10^{12}/л$ в групі пацієнтів без ретинопатії до $4,83 (4,44-5,27)$ в групі НПДР ($p > 0,05$) та $4,76 (3,96-4,96)$ в групі ПДР ($p < 0,01$ і $p > 0,05$ порівняно з з ДР0 і НПДР); збільшення кількості лейкоцитів від $6,97 \pm 2,07 \times 10^9/л$ в групі ДР0 до $7,44 \pm 2,33 \times 10^9/л$ в групі НПДР та $7,69 \pm 2,47$ Г/л в групі ПДР, без достовірної різниці між групами ($p > 0,05$). Також відмічається тенденція до зменшення концентрації гемоглобіну від $141 \pm 17,3$ г/л в групі ДР0 до $139 \pm 14,2$ г/л в групі НПДР ($p > 0,05$) та $133,3 \pm 17,2$ в групі ПДР ($p < 0,1$ і $p > 0,05$ відповідно). Кількість тромбоцитів була стабільною в усіх трьох групах дослідження – від $319,0 (235,5-332,0) \times 10^9/л$ в групі ДР0 до $321,5 (265,0-334,0) \times 10^9/л$ в групі НПДР ($p = 1,0$ між групами). Швидкість зсідання еритроцитів мала тенденцію до збільшення від $8,0 (5,0-18,0)$ мм/год в групі пацієнтів без ретинопатії до $12,0 (6,0-19,0)$ мм/год в групі НПДР та до $14,0 (6,0-24,0)$ мм/год в групі ПДР, але за рахунок великої дисперсії показників у групах (коефіцієнти варіації ШЗЕ становили 109,4 % в групі ДР0, 73,8 % в групі НПДР і 75,1 % в групі ПДР) різниця проміж ними не мала статистичної достовірності ($p > 0,05$).

4.2 Визначення соматичних факторів ризику розвитку діабетичної ретинопатії

Визначені шляхом порівняльного і кореляційного аналізу відмінностей у частоті ураження різних органів-мішеней у хворих на цукровий діабет 2-го типу з діабетичною ретинопатією (НПДР та ПДР разом) та групи порівняння (без ознак діабетичної ретинопатії) (табл. 4.5, рис. 4.1) стали підставою для виділення клінічно значущих показників та визначення їх прогностичного потенціалу для оцінки ризику розвитку діабетичної ретинопатії.

Таблиця 4.5

**Порівняльний аналіз статистично значущих показників
ризиків розвитку діабетичної ретинопатії (абс./ % або Me (Q₁ – Q₃))**

Показник	Клінічні групи		Відмінності між групами (p)
	Діабетична ретинопатія (НПДР + ПДР) (n=188)	Порівняння, ДР0 (n=82)	
Тяжкість ЦД:			
- легка, середня	34 / 18,1	46 / 56,1	< 0,001
- тяжка форма	154 / 81,9	36 / 43,9	< 0,001
Потреба в інсулінотерапії	158 / 84,0	38 / 46,3	< 0,001
Тривалість цукрового діабету, роки	12,0 (9,0 – 18,0)	10,0 (5,0 - 14,0)	** < 0,001
Діабетична нефропатія:	185 / 98,4	64 / 78,0	< 0,001
- 1 - 2 ст.	6 / 3,2	5 / 6,1	0,267
- 3 ст.	151 / 80,3	51 / 62,2	0,002
- 4 - 5 ст.	28 / 14,9	8 / 9,7	0,253
Хронічна ниркова недостатність:	114 / 60,6	15 / 18,3	< 0,001
- 1 ст.	95 / 50,5	11 / 13,4	< 0,001
- 2 – 3 ст.	19 / 10,1	4 / 4,9	0,157
Гіпертонічна хвороба	184 / 97,9	75 / 91,5	0,014
- 1 ст.	6 / 3,2	3 / 3,7	0,844
- 2 – 3 ст.	178 / 94,7	72 / 87,8	0,047
Ішемічна хвороба серця	167 / 88,8	63 / 76,8	0,011
Ангіопатія нижніх кінцівок:	186 / 98,9	68 / 82,9	< 0,001
- 1 ст.	18 / 9,6	21 / 25,6	< 0,001
- 2 – 3 ст.	168 / 89,3	47 / 57,3	< 0,001
Макулярний набряк сітківки	34/ 18,1	0/ 0	* < 0,001
Холестерин, ммоль/л	5,51 (4,46 - 6,42)	5,01 (4,40 - 6,0)	** 0,049
Еритроцити, x10 ¹² /л	4,80 (4,36 - 5,20)	4,97 (4,65 - 5,38)	** 0,032
ШЗЕ, мм/год	12,0 (6,0 - 20,0)	8,0 (5,0 - 18,0)	** 0,022

Примітка. p – рівень значимості відмінностей між групами за критерієм χ^2 , в тому числі з поправкою Йейтса (*) або за U-критерієм Манна-Уїтні (**)

За результатами кореляційного аналізу підтверджено, що найбільш характерними для цього очного ускладнення є наявність тяжкої форми ЦД ($r = 0,383$, $p < 0,001$), потреба в інсулінотерапії ($r = 0,389$, $p < 0,001$), розвиток діабетичної нефропатії ($r = 0,350$, $p < 0,001$), хронічної ниркової недостатності ($r = 0,390$, $p < 0,001$), ангіопатії нижніх кінцівок ($r = 0,312$, $p < 0,001$), значна тривалість цукрового діабету ($r = 0,264$, $p < 0,001$). Слабкий позитивний кореляційний зв'язок виявлено між розвитком діабетичної ретинопатії та ішемічною хворобою серця ($r = 0,155$, $p = 0,011$) та гіпертонічною хворобою ($r = 0,149$, $p = 0,014$) (рис. 4.1).

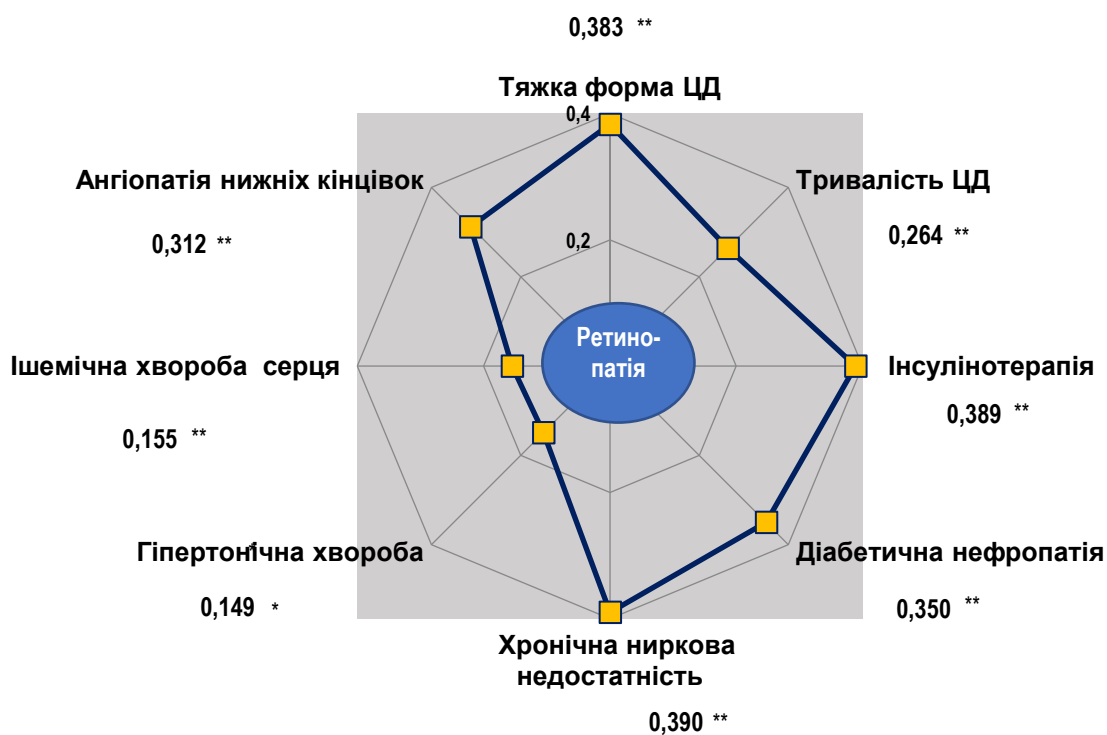


Рис. 4.1 Кореляційні взаємозв'язки між наявністю діабетичної ретинопатії та іншими факторами: вказано коефіцієнти кореляції Спірмена (r) та їх вірогідність: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Серед відібраних показників сироватки крові статистично значущі, але слабкі зв'язки з наявністю діабетичної ретинопатії виявлено лише для рівнів еритроцитів (r

= -0,131, $p = 0,032$), холестерину ($r = 0,123$, $p = 0,049$) і ШЗЕ ($r = 0,154$, $p = 0,022$). Однак, враховуючи невелику різницю середніх значень концентрації еритроцитів проміж групами вважаємо клінічну значущість цього показника сумнівною.

Розрахунок показників відношення шансів показав, що ризик розвитку діабетичної ретинопатії у хворих з тяжкою формою ЦД підвищується у 5,79 разів (95 % CI 3,26-10,26) порівняно з хворими на ЦД легкого або середнього ступеня тяжкості (рис. 4.2).

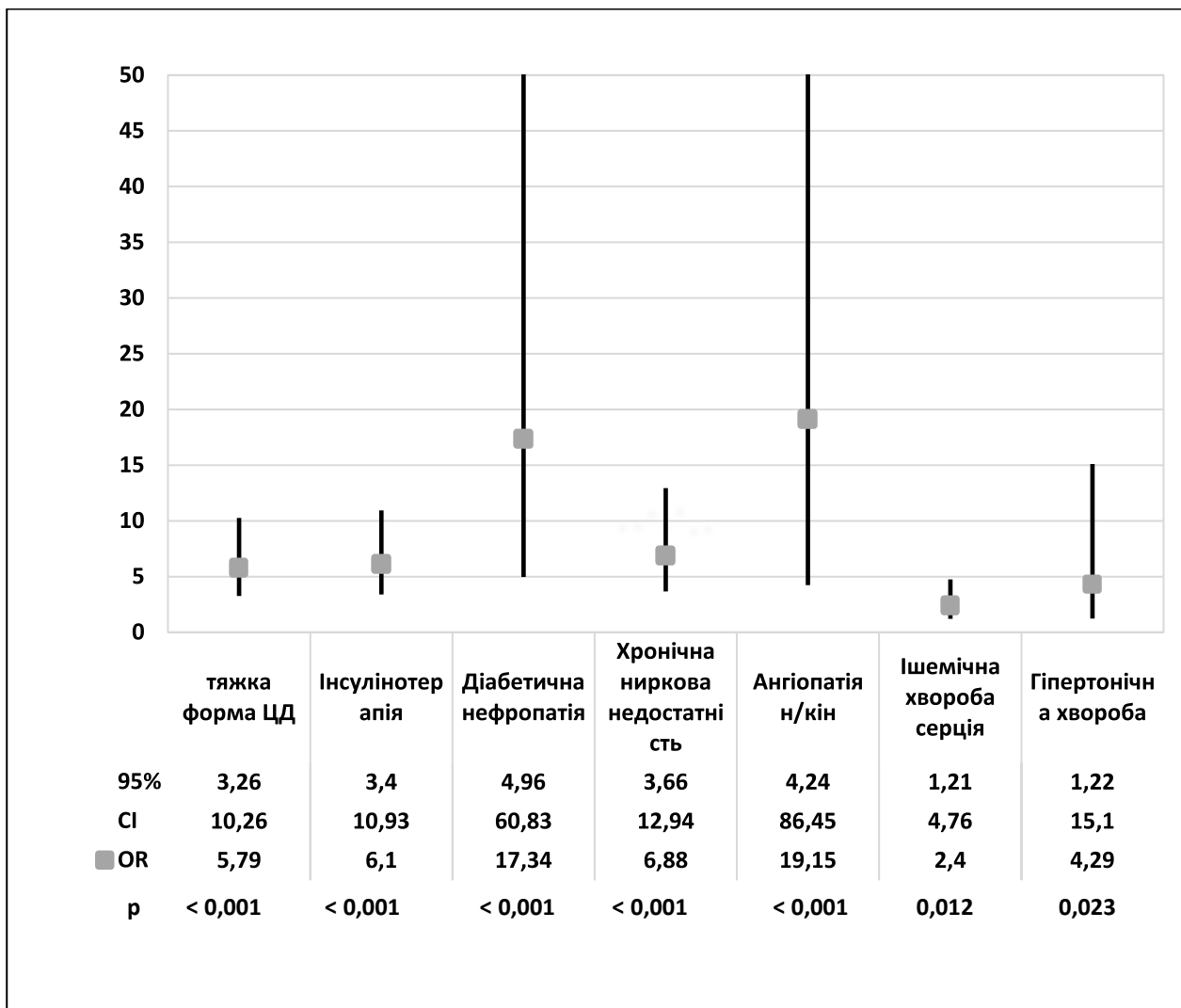


Рис. 4.2 Показники відношення шансів розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу залежно від різних факторів: вказано показники відношення шансів (OR) з 95 % довірчим інтервалом (95 % CI); p – рівень статистичної значущості OR за критерієм Вальда.

Відмічено збільшення шансів розвитку ретинопатії у хворих на інсулінотерапії (OR 6,1; 95 % CI 3,40-10,93), у пацієнтів з діабетичною нефропатією (OR 17,34; 95 % CI 4,94-60,83), хронічною нирковою недостатністю (OR 6,88; 95 % CI 3,66-12,94), ангіопатією нижніх кінцівок (OR 19,15; 95 % CI 4,24-86,45), ішемічною хворобою серця (OR 2,4; 95 % CI 1,21-4,76) та гіпертонічною хворобою (OR 4,29; 95 % CI 1,22-15,10).

Для оцінки прогностичної здатності показників та їх оптимальних точок відсікання (optimal cut-off value) проводився ROC-аналіз (ROC – Receiver Operating Characteristic curve analysis), що включав побудову та аналіз кривих операційних характеристик, визначення площі під ROC-кривою (AUC – Area under the curve) із 95 % довірчим інтервалом (95 % ДІ); показників чутливості (Se) та специфічності (Sp) (табл. 4.6, рис. 4.3-4.12). Значення площі під ROC кривою (тобто прогностичну (діагностичну) цінність тесту) інтерпретували у показниках діагностичної точності (Šimundić A-M., 2009): 0,9-1,0 – відмінна, 0,8-0,9 – дуже добра, 0,7-0,8 – добра, 0,6-0,7 – середня, 0,5-0,6 – низька.

Площі під ROC-кривою усіх досліджених факторів були більшими за 0,5, а отже показники можуть бути предикторами розвитку діабетичної ретинопатії у вивченій групі хворих. Встановлено, що найбільш значущими факторами є хронічна ниркова недостатність будь-якої стадії (AUC = 0,705, 95 % CI 0,647-0,759), наявність тяжкої форми цукрового діабету (AUC = 0,693, 95 % CI 0,635-0,748), інсулінотерапія (AUC = 0,689, 95 % CI 0,630-0,743), ангіопатія нижніх кінцівок 2-3 стадії (AUC = 0,676, 95 % CI 0,617-0,732), тривалість цукрового діабету більше 7 років (AUC = 0,666, 95 % CI 0,606-0,722) та наявність діабетичної нефропатії 3-5 стадії (AUC = 0,626, 95 % CI 0,565 - 0,683). Нижчу прогностичну значимість із AUC в межах 0,6-0,5 мали гіпертонічна хвороба незалежно від стадії та ішемічна хвороба серця – ці фактори мали високу чутливість і низьку специфічність.

Оцінка діагностичних можливостей визначених соматичних факторів щодо прогнозування розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу (операційні характеристики за даними ROC аналізу)

Показник	AUC (95 % CI)	Рівень статистичної значущості AUC (p)	Optimal cut-off point	Se, %	Sp, %
Ангіопатія нижніх кінцівок	0,676 (0,617-0,732)	< 0,001	2-3 ст.	89,4	42,7
Інсулінотерапія	0,689 (0,630-0,743)	< 0,001	так	84,0	53,7
Ішемічна хвороба серця	0,560 (0,499-0,620)	0,022	так	88,8	23,2
Нефропатія	0,626 (0,65-0,683)	< 0,001	3-5 ст.	95,2	28,0
Тривалість цукрового діабету	0,666 (0,606-0,722)	< 0,001	> 7 років	81,9	42,7
Тяжкість ЦД	0,693 (0,635-0,748)	< 0,001	тяжка	81,9	56,1
Хронічна ниркова недостатність	0,705 (0,647-0,759)	< 0,001	так	60,6	81,7
Гіпертонічна хвороба	0,532 (0,471-0,593)	0,05	так	97,9	8,5

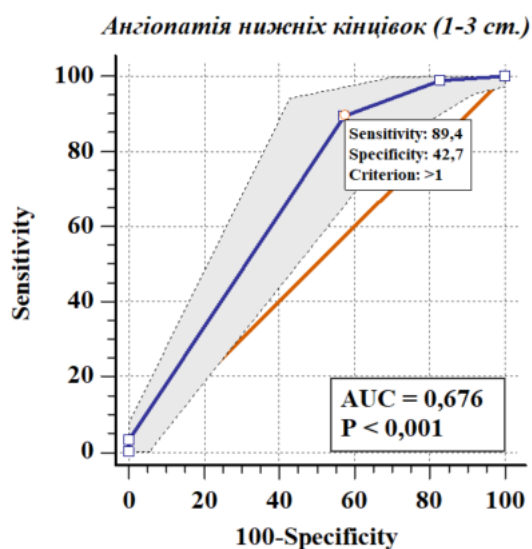


Рис. 4.3 ROC крива оцінки діагностичних можливостей ангіопатії н/кінцівок

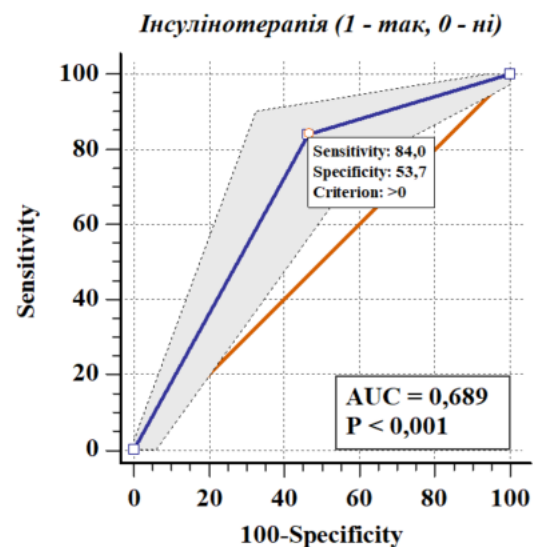


Рис. 4.4 ROC крива оцінки діагностичних можливостей інсулінотерапії

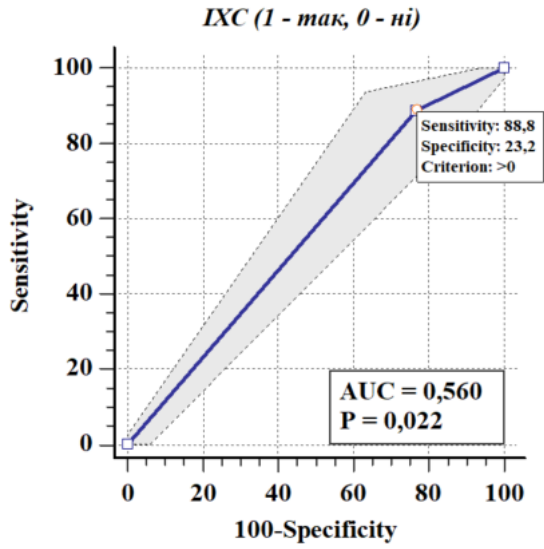


Рис. 4.5 ROC крива оцінки діагностичних можливостей ішемічної хвороби серця

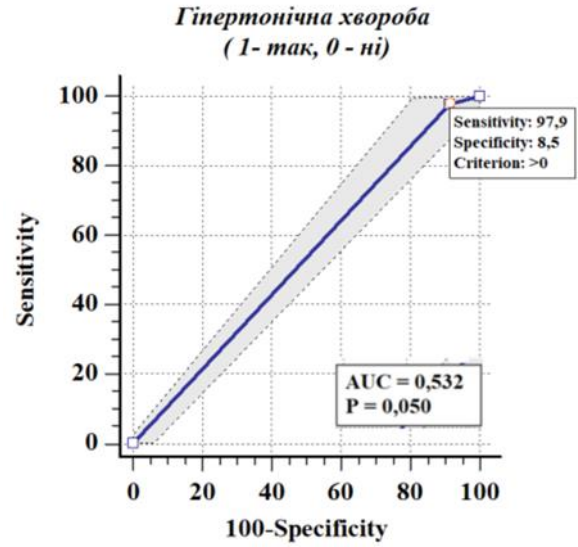


Рис. 4.6 ROC крива оцінки діагностичних можливостей наявності гіпертонічної хвороби

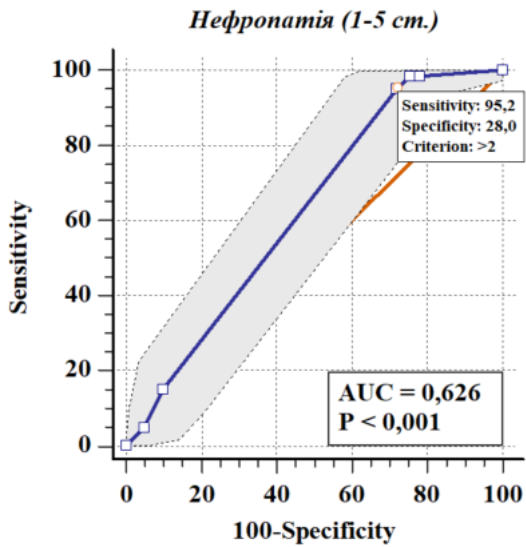


Рис. 4.7 ROC крива оцінки діагностичних можливостей наявності діабетичної нефропатії

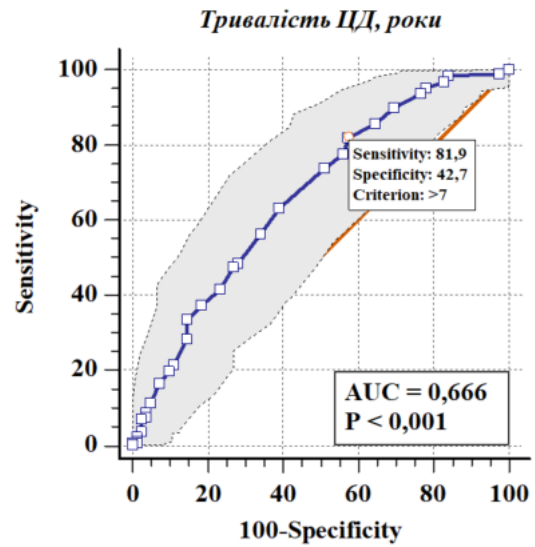


Рис. 4.8 ROC крива оцінки діагностичних можливостей тривалості ЦД

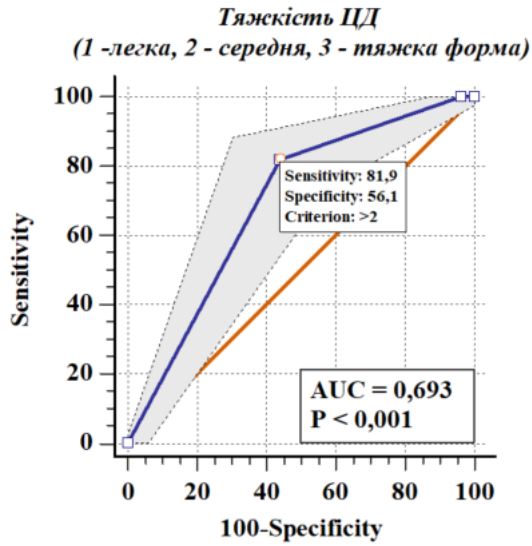


Рис. 4.9 ROC крива оцінки діагностичних можливостей ступеня тяжкості ЦД

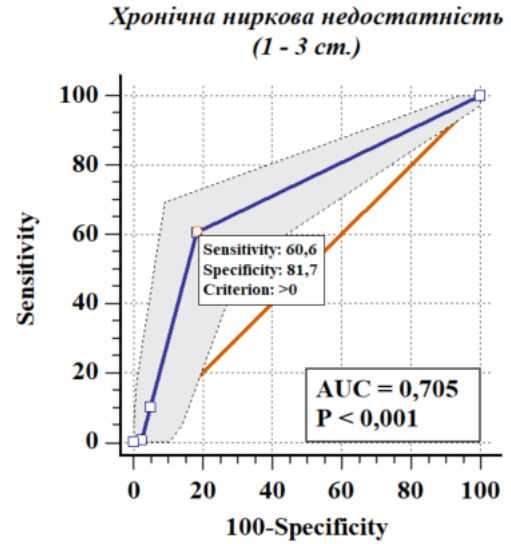


Рис. 4.10 ROC крива оцінки діагностичних можливостей наявності ниркової недостатності

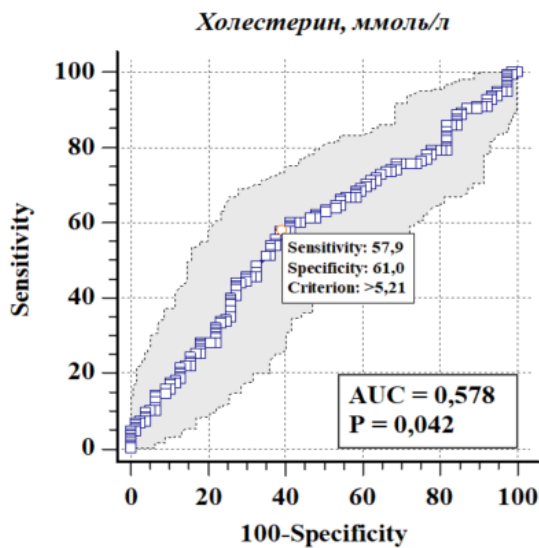


Рис. 4.11 ROC крива оцінки діагностичних можливостей рівня холестерину

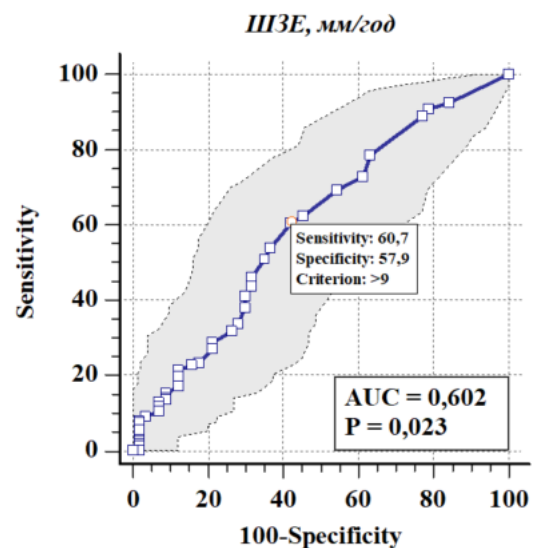


Рис. 4.12 ROC крива оцінки діагностичних можливостей показника швидкості зсідання еритроцитів

4.3 Визначення соматичних факторів ризику прогресування діабетичної ретинопатії.

Наступним етапом стало вивчення впливу попередньо визначених соматичних факторів ризику на вірогідність прогресування непроліферативної форми діабетичної ретинопатії до проліферативної шляхом проведення кореляційного аналізу і визначення показнику відношення шансів (OR) із вказанням 95 % довірчого інтервалу (CI) за однофакторною логістичною регресією.

За результатами кореляційного аналізу підтверджено, що найбільш характерними для проліферативної форми діабетичної ретинопатії є наявність тяжкої форми ЦД ($r = 0,158$, $p = 0,031$), хронічної ниркової недостатності ($r = 0,282$, $p < 0,001$), діабетичної нефропатії ($r = 0,215$, $p = 0,003$)

Наявність тяжкої форми цукрового діабету збільшувало вірогідність ризику проліферативної форми ретинопатії у 7,02 рази (95 % CI 1,01-53,55) при $p = 0,03$, хронічної ниркової недостатності у 6,55 рази (95 % CI 1,93-22,92), $p = 0,002$, діабетичної нефропатії 4-5 ст. у 3,52 рази (95 % CI 1,39-8,88), $p = 0,008$, (рис. 4.13).

Щодо наявності таких ускладнень, як ангіопатія нижніх кінцівок, енцефалопатії, ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби – результат не мав статистичної достовірності ($p > 0,05$).

Серед лабораторних показників сироватки крові статистично значущі, але слабкі зв'язки з прогресуванням діабетичної ретинопатії, виявлено для рівнів креатиніну ($r = 0,174$, $p = 0,018$) і сечовини ($r = 0,212$, $p = 0,005$).

За результатами ROC-аналізу підтверджено прогностичну цінність відібраних показників для передбачення прогресування непроліферативної форми діабетичної ретинопатії до проліферативної (рис. 4.14-4.16). Встановлено, що найбільшу площу під ROC-кривою мав такий показник, як хронічна ниркова недостатність будь-якої стадії (AUC = 0,706, 95 % CI 0,635-0,770; Se = 89,3 %, Sp = 44,4 %, $p < 0,001$). Прогностична цінність діабетичної нефропатії 4-5 стадії відповідає критеріям задовільної оцінки (AUC = 0,621, 95 % CI 0,547-0,690; Se = 32,1 %, Sp = 88,1 %, $p = 0,007$), а наявність тяжкої форми цукрового діабету – низької (AUC = 0,585, 95 % CI 0,511-0,657; Se = 96,4 %, Sp = 20,6 %, $p < 0,001$).

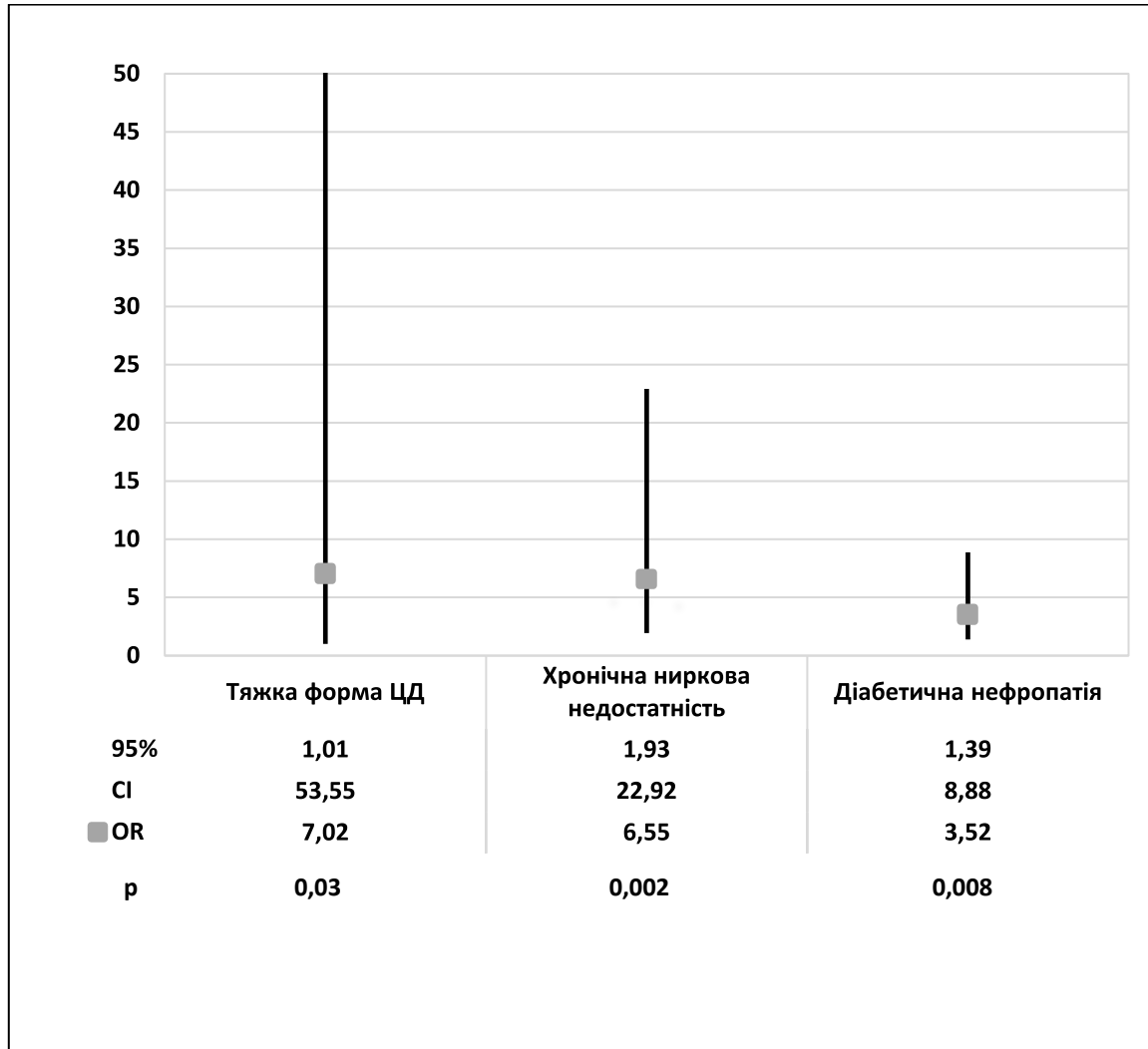


Рис. 4.13 Показники відношення шансів розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу залежно від різних факторів: вказано показники відношення шансів (OR) з 95 % довірчим інтервалом (95 % CI); p – рівень статистичної значущості OR за критерієм Вальда.

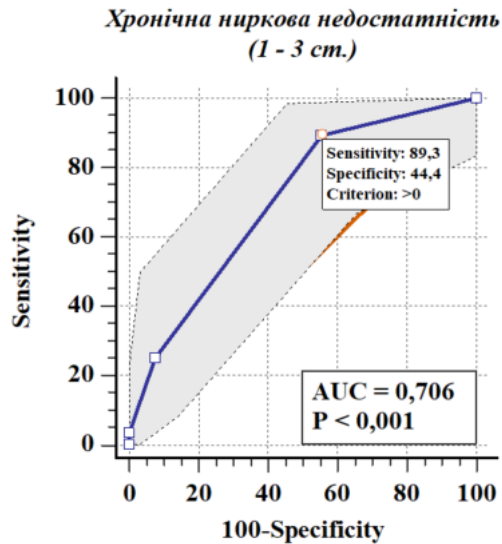


Рис. 4.14 ROC крива оцінки прогностичних можливостей наявності хронічної ниркової недостатності

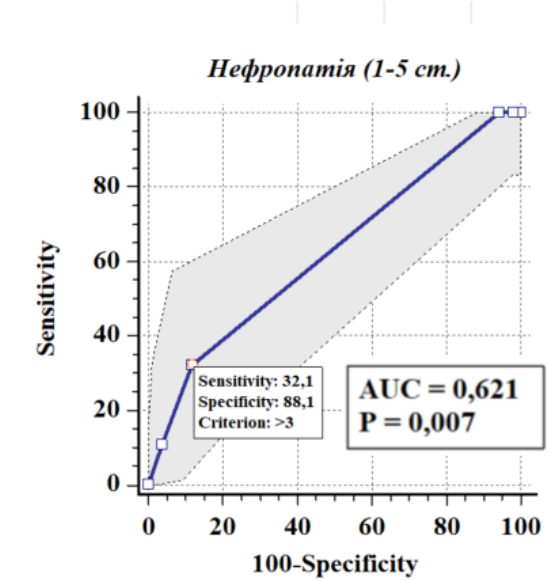


Рис. 4.15 ROC крива оцінки діагностичних можливостей наявності наявності діабетичної нефропатії 1-5 ст

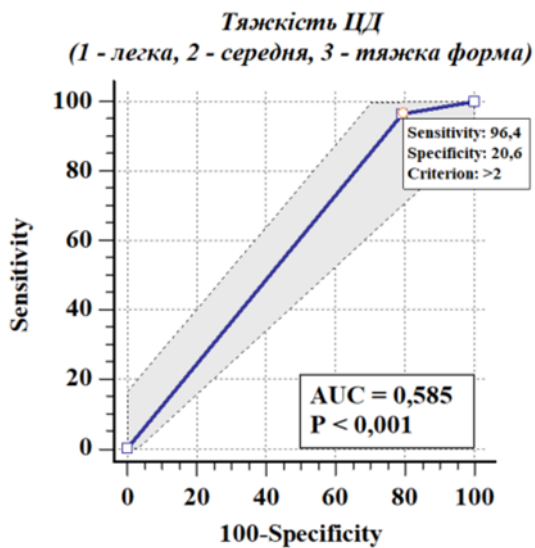


Рис. 4.16 ROC крива оцінки прогностичних можливостей ступеня тяжкості ЦД

Ймовірність прогресування діабетичної ретинопатії можна передбачати за лабораторними показниками сироватки крові: за рівнем креатиніну понад 84 мкмоль/л (AUC = 0,643, 95 % CI 0,569 - 0,711; Se = 63,0 %, Sp = 60,8 %, p = 0,016) і рівнем сечовини понад 7,7 ммоль/л (AUC = 0,672, 95 % CI 0,597-0,741; Se = 53,9 %, Sp = 79,2 %, p = 0,006) (рис. 4.17-4.18).

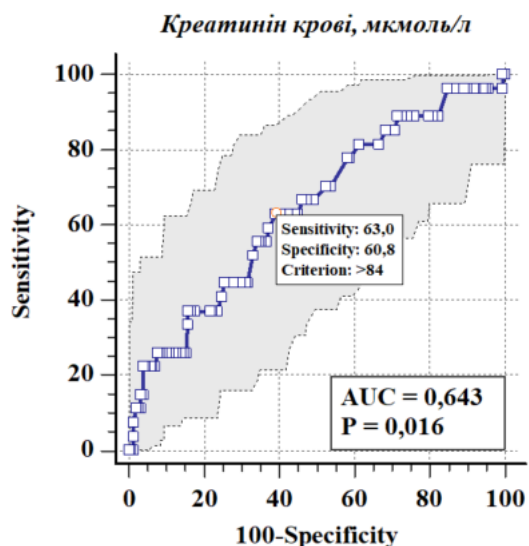


Рис. 4.17 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника креатиніну крові

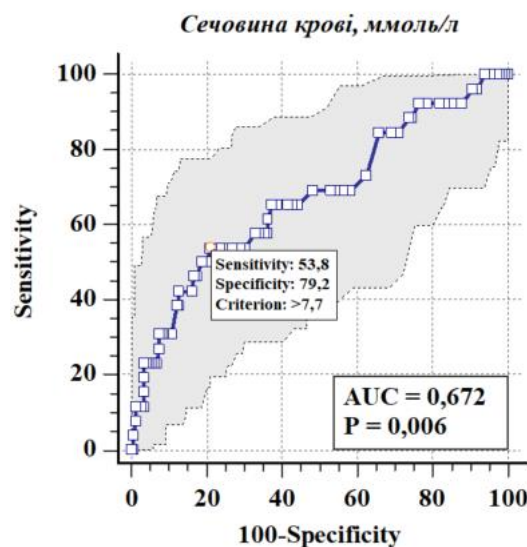


Рис. 4.18 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника сечовини крові

Висновки за розділом

Середній вік хворих групи НПДР становив ($M \pm SD$) $63,4 \pm 9,2$ років, у групі ПДР – $65,9 \pm 6,9$ років, у групі порівняння (без ознак діабетичної ретинопатії, ДР0) – відповідно $62,4 \pm 10,1$ років ($p > 0,05$) та не мав значущих статистичних відмінностей. Розподіл пацієнтів за статтю у групах дослідження також не мав значущих відмінностей.

Серед уражень інших органів-мішеней у хворих на ЦД найчастіше діагностували діабетичну нефропатію – 249 (92,2 %) хворих, ангіопатію нижніх кінцівок – 254 (94,1 %), гіпертонічну хворобу – 259 (95,9 %) та ішемічну хворобу серця – 230 (85,2 %). При цьому, як видно з даних табл. 4.3, вказані захворювання достовірно частіше відзначались у пацієнтів за наявності ретинопатії ($p < 0,05$ до $p < 0,001$). Хронічна ниркова недостатність мала місце у $\frac{2}{3}$ хворих на ЦД з проявами діабетичної ретинопатії (60,6 %) і лише у 18,3 % пацієнтів без неї ($p < 0,001$).

Поєднання діабету з такими загрозливими коморбідними захворюваннями як гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, ампутації пальців

та / або нижніх кінцівок а також дисциркуляторною енцефалопатією було нечастим (від 6 до 30,0 %) без достовірних відмінностей між виділеними клінічними групами ($p > 0,05$).

При аналізі біохімічних аналізів визначено, що переважна більшість показників не мала статистично значущої відмінності проміж групами обстежених хворих, що можна пояснити особливостями дизайну дослідження – обстежені пацієнти знаходились на лікуванні в ендокринологічному стаціонарі та отримували усі необхідні засоби цукрознижуючої терапії, препарати для контролю артеріального тиску, показників ліпідного профілю та коагулограми.

При визначенні соматичних факторів ризику розвитку діабетичної ретинопатії за результатами кореляційного аналізу та показників відношення шансів встановлено, що найбільш характерними для цього очного ускладнення є наявність тяжкої форми ЦД, потреба в інсулінотерапії, наявність діабетичної нефропатії 3-5 ст., хронічної ниркової недостатності будь-якої стадії, ангіопатії нижніх кінцівок 2-3 ст., та тривалість цукрового діабету понад 7 років. Слабкий позитивний кореляційний зв'язок виявлено між розвитком діабетичної ретинопатії та ішемічною хворобою серця і гіпертонічною хворобою. Щодо вірогідності прогресування непроліферативної форми діабетичної ретинопатії у проліферативну форму статистично достовірну загрозу становили наявність у пацієнта тяжкої форми цукрового діабету, та тяжкого ураження нирок у вигляді діабетичної нефропатії 3-5 ст і хронічної ниркової недостатності.

Розділ висвітлено в матеріалах публікацій дисертації:

1. Аліфанов І. С., Сакович В. М. Прогностичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022, № 6. С. 19-23 [170]

2. Аліфанов І. С., Сакович В. М., Маляр К. Ю. Соматичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Рефракційний пленер 2022 р.: матеріали наук.-практ. конфер. з міжн. участю, 20 - 21 жовтня 2022 р., м. Київ, - 2022. – С. 10-12 [171]

3. Аліфанов І. С., Сакович В. М. Клінічні особливості ураження органу зору та інших органів-мішеней у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Рефракційний пленер 2021 р.: матеріали наук.-практ. конфер. з міжн. участю, 28 - 30 жовтня 2021 р., м. Київ, - 2021. – С. 10-12 [172]

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ЛОКАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ОРБИТИ ТА ОЧНОГО ЯБЛУКА У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЄЮ

В даному розділі визначені параметри очної гемодинаміки за допомогою ультразвукового доплерівського сканування у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в залежності від стадії діабетичної ретинопатії. З метою проведення дослідження з основної групи було відібрано 45 пацієнтів (90 очей, 23 чоловіки та 22 жінки). До дослідження включалися пацієнти із однаковою клінічною стадією діабетичної ретинопатії на обох очах. Були виключені пацієнти із гострими порушеннями кровообігу в судинах сітківки в анамнезі (оклюзії центральної артерії та тромбози центральної вени сітківки або їх гілок), пацієнти із глаукомою, гемофтальмами, непрозорістю оптичних середовищ ока, пацієнти після панретинальної лазерної коагуляції сітківки та вітреоретинальної хірургії.

На початку дослідження було проаналізовано віковий та статевий розподіл пацієнтів у групах (табл. 5.1). Для всіх показників було проведено множинне порівняння для трьох вибірок (груп).

Таблиця 5.1

**Загальна характеристика пацієнтів досліджуваних груп
за статтю та віком**

Показник	Вся вибірка (n=45)	Клінічні групи			Відмінності між групами (p)
		1 - горівняння ДР0 (n=15)	2 - НПДР (n=15)	3 - ПДР (n=15)	
Вік, роки, M±SD	63,3±9,3	62,1±6,5	60,3±7,3	63,9±7,2	$p_F=0,381$; $*p_{1-2}=0,763$; $*p_{1-3}=0,763$; $*p_{2-3}=0,347$
Стать, абс./ %:					
- чоловіча	23 / 51,1	8 / 53,3	6 / 40,0	9 / 60,0	$p_{\chi^2}=0,537$; $p_{1-2}=0,464$; $p_{1-3}=0,713$; $p_{2-3}=0,273$
- жіноча	22 / 48,9	7 / 46,7	9 / 60,0	6 / 40,0	

Примітка. p_{χ^2} (p_F) – рівень значимості відмінностей між групами у цілому за критерієм χ^2 (за ANOVA); p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – рівень значимості відмінностей показників між відповідними групами за критеріями χ^2 або HSD (*)

Середній вік пацієнтів групи ДР0 становив ($M \pm SD$) $62,1 \pm 6,5$ років, у групі НПДР – $60,3 \pm 7,3$ років, у групі ПДР – $63,9 \pm 7,2$ років ($p > 0,05$). Розподіл пацієнтів за статтю у групах дослідження також не мав значущих відмінностей – в групі ДР0 53,3% чоловіків і 46,7% жінок, в групі НПДР 40,0% чоловіків та 60,0% жінок, в групі ПДР 60% чоловіків та 40% жінок ($p > 0,05$)

Результати ультразвукового доплерівського сканування у всіх 3-х групах пацієнтів наведені у таблиці 5.2. В цілому визначаються тенденції до зниження пікової швидкості систолічного і діастолічного кровотоку, середньої швидкості кровотоку у всіх групах досліджуваних судин при наявності у пацієнтів діабетичної ретинопатії із максимальними змінами у проліферативній стадії. Також відмічається відповідне збільшення пульсового індексу і індексу резистивності судин у пацієнтів із НПДР та ПДР (рис. 5.1-5.6).

В басейні очної артерії визначене достовірне ($p < 0,05$) зниження V_s з $71,1 \pm 20,6$ см/с в групі ДР0 до $59,9 \pm 16,7$ при НПДР та $47,4 \pm 16,4$ в групі ПДР, V_d з $22,1 \pm 6,9$ см/с до $17,0 \pm 6,6$ і $12,3 \pm 5,9$ та ТАМХ з $37,2 \pm 11,3$ см/с до $31,9 \pm 9,1$ і $25,3 \pm 9,7$ відповідно, також підвищення RI з $0,69 \pm 0,06$ при ДР0 до $0,71 \pm 0,09$ при НПДР та $0,75 \pm 0,08$ при ПДР. В центральній артерії сітківки достовірне зниження V_d з $9,9 \pm 5,4$ см/с в групі ДР0 до $8,1 \pm 3,8$ в групі НПДР та $5,5 \pm 3,1$ в групі ПДР, підвищення RI з $1,34 \pm 0,16$ до $1,46 \pm 0,28$ і $1,54 \pm 0,24$, також RI з $0,71 \pm 0,06$ до $0,75 \pm 0,07$ і $0,80 \pm 0,05$ відповідно. В басейні задніх цилиарних артерій визначене достовірне зменшення V_d з $4,3 \pm 1,6$ см/с при ДР0 до $3,2 \pm 2,0$ при НПДР та $3,1 \pm 2,2$ в групі ПДР та збільшення RI з $1,32 \pm 0,21$ до $1,37 \pm 0,24$ і $1,54 \pm 0,26$ відповідно. RI зростає з $0,76 \pm 0,04$ в групі ДР0 до $0,82 \pm 0,06$ при НПДР та ПДР.

Слід відзначити, що зміни в деяких параметрах, а саме RI очної артерії, V_s та ТАМХ центральної артерії сітківки і в задніх коротких цилиарних артеріях не були статистично достовірними ($p > 0,05$).

Таблиця 5.2

Результати ультразвукового доплерівського сканування судин ока, (M±SD)

Показник	Клінічні групи			Статистична значущість різниці між групами (p)*
	1 - ДРО	2 - НПДР	3 - ПДР	
Очна артерія				
Vs (cm/s)	71,1±20,6	59,9±16,7	47,4±16,4	p _F <0,001; p ₁₋₂ =0,045; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,024
Vd (cm/s)	22,1±6,9	17,0±6,6	12,3±5,9	p _F <0,001; p ₁₋₂ =0,008; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,016
TAMX (cm/s)	37,2±11,3	31,9±9,1	25,3±9,7	p _F <0,001; p ₁₋₂ =0,109; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,036
PI	1,33±0,19	1,39±0,41	1,42±0,22	p _F =0,531; p ₁₋₂ =0,732; p ₁₋₃ =0,514; p ₂₋₃ =0,935
RI	0,69±0,06	0,71±0,09	0,75±0,08	p _F =0,008; p ₁₋₂ =0,307; p ₁₋₃ =0,006; p ₂₋₃ =0,206
Центральна артерія сітківки				
Vs (cm/s)	33,0±13,0	34,5±18,0	27,3±13,9	p _F =0,155; p ₁₋₂ =0,922; p ₁₋₃ =0,312; p ₂₋₃ =0,160
Vd (cm/s)	9,9±5,4	8,1±3,8	5,5±3,1	p _F =0,001; p ₁₋₂ =0,258; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,047
TAMX (cm/s)	17,7±8,2	17,5±8,2	14,3±7,6	p _F =0,186; p ₁₋₂ =0,991; p ₁₋₃ =0,225; p ₂₋₃ =0,280
PI	1,34±0,16	1,46±0,28	1,54±0,24	p _F =0,006; p ₁₋₂ =0,120; p ₁₋₃ =0,004; p ₂₋₃ =0,406
RI	0,71±0,06	0,75±0,07	0,80±0,05	p _F <0,001; p ₁₋₂ =0,013; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,005
Задні короткі циліарні артерії				
Vs (cm/s)	18,1±6,3	17,2±7,6	15,6±7,1	p _F =0,393; p ₁₋₂ =0,874; p ₁₋₃ =0,368; p ₂₋₃ =0,666
Vd (cm/s)	4,3±1,6	3,2±2,0	3,1±2,2	p _F =0,026; p ₁₋₂ =0,048; p ₁₋₃ =0,042; p ₂₋₃ =0,990
TAMX (cm/s)	10,4±3,1	10,3±4,2	8,5±3,9	p _F =0,095; p ₁₋₂ =0,994; p ₁₋₃ =0,130; p ₂₋₃ =0,159
PI	1,32±0,21	1,37±0,24	1,54±0,26	p _F =0,002; p ₁₋₂ =0,686; p ₁₋₃ =0,002; p ₂₋₃ =0,022
RI	0,76±0,04	0,82±0,07	0,82±0,06	p _F <0,001; p ₁₋₂ =0,001; p ₁₋₃ =0,001; p ₂₋₃ =0,999

Примітка. * p_F – за параметричним дисперсійним аналізом ANOVA в цілому;

p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – між відповідними групами 1, 2, 3 за критерієм Тьюкі

При попарному порівнянні результатів ультразвукового сканування проміж окремими групами пацієнтів в більшості показників відмінності середніх значень проміж групами НПДР та ПДР, є більшими, ніж між групами ДРО та НПДР.

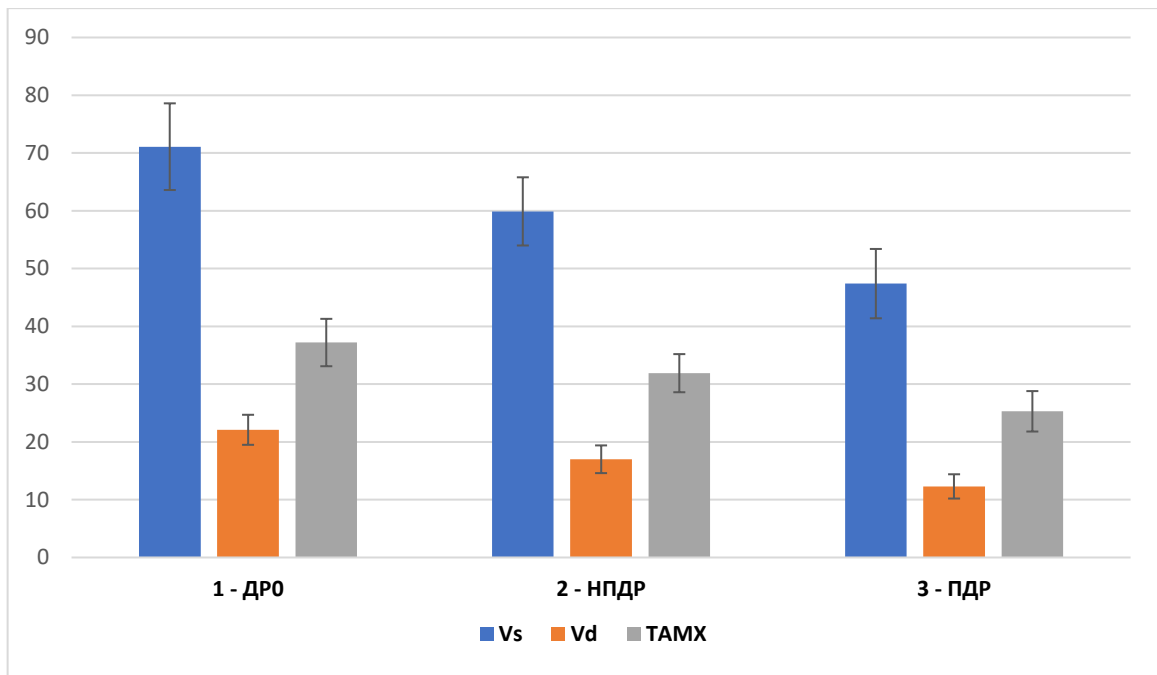


Рис. 5.1 Швидкість кровотоку в очній артерії (М, 95% ДІ) у хворих на ЦД 2 типу відповідно стадіям діабетичної ретинопатії

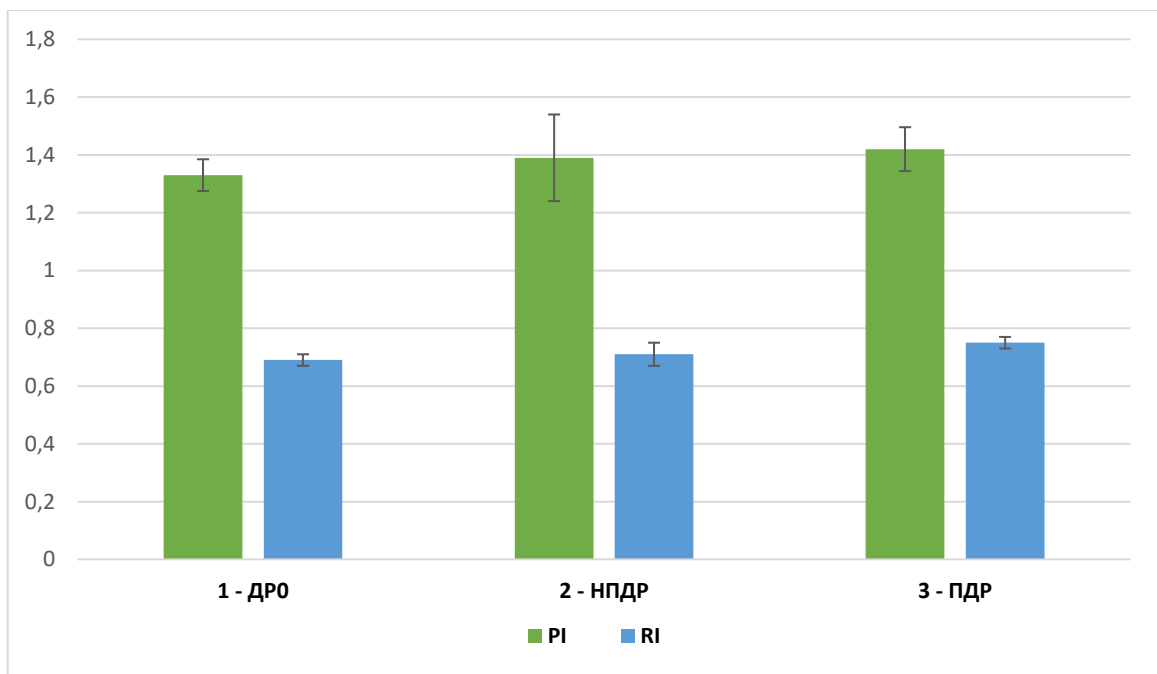


Рис. 5.2 Пульсовий індекс та індекс резистивності в очній артерії (М, 95% ДІ) у хворих на ЦД 2 типу відповідно стадіям діабетичної ретинопатії

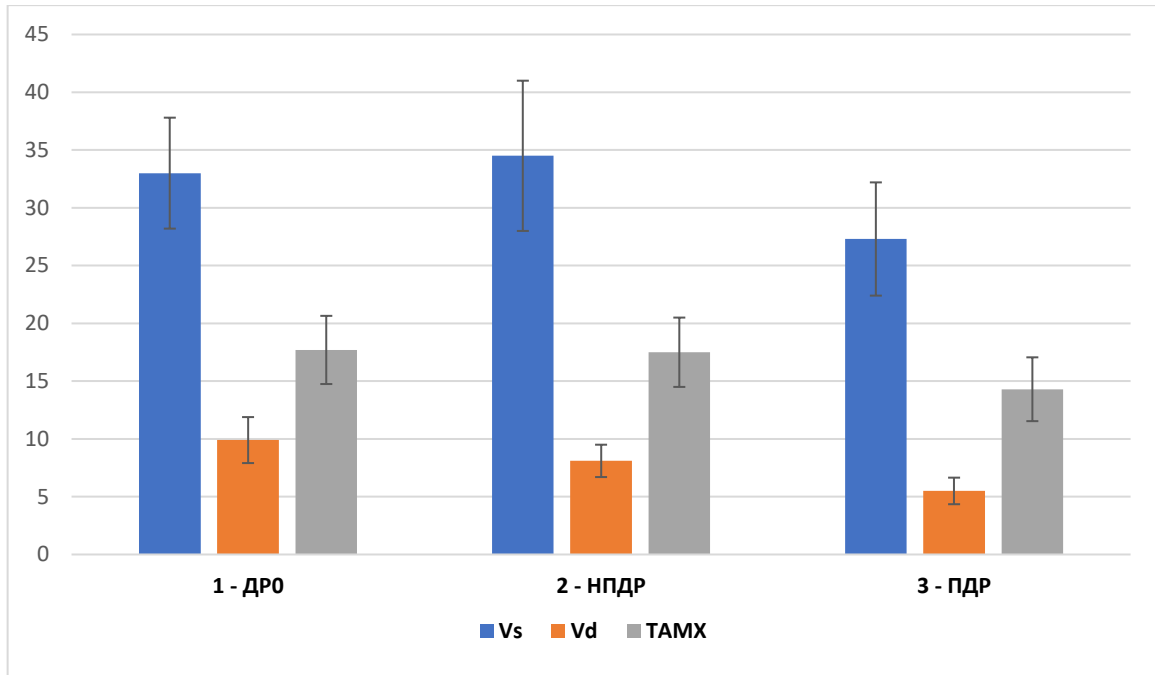


Рис. 5.3 Швидкість кровотоку в центральній артерії сітківки (М, 95% ДІ) у хворих на ЦД 2 типу відповідно стадіям діабетичної ретинопатії

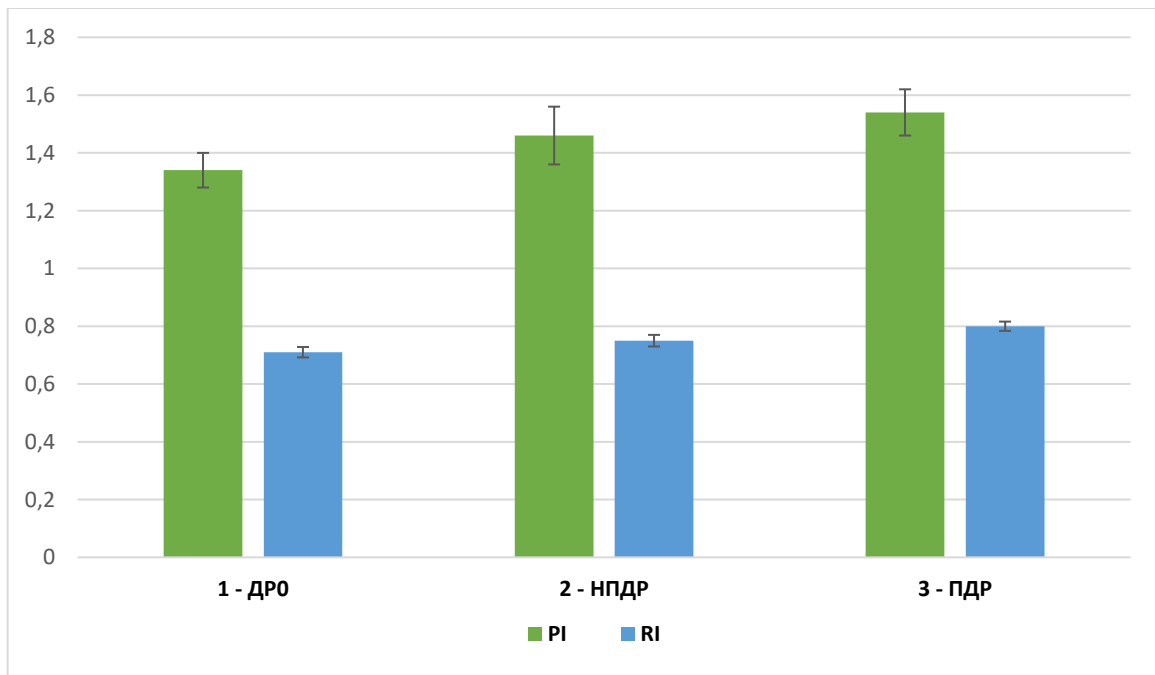


Рис. 5.4 Пульсовий індекс та індекс резистивності в центральній артерії сітківки (М, 95% ДІ) у хворих на ЦД 2 типу відповідно стадіям діабетичної ретинопатії

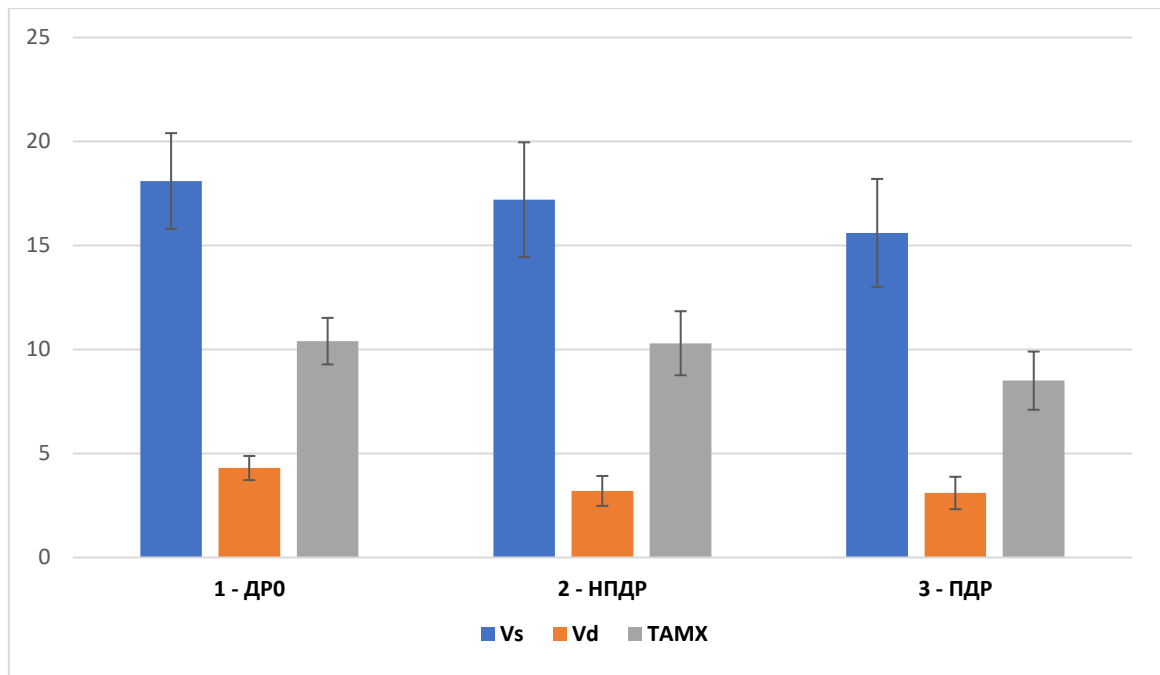


Рис. 5.5 Швидкість кровотоку в задніх коротких цилиарних артеріях (М, 95% ДІ) у хворих на ЦД 2 типу відповідно стадіям діабетичної ретинопатії

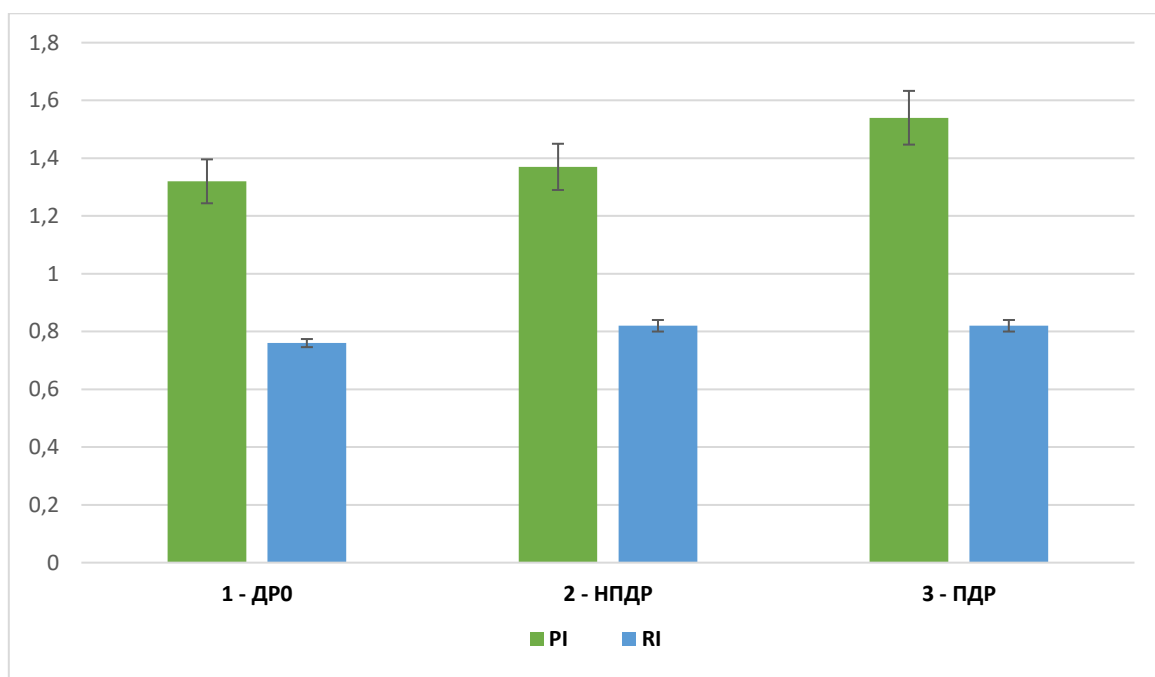


Рис. 5.6 Пульсовий індекс та індекс резистивності в задніх коротких цилиарних артеріях (М, 95% ДІ) у хворих на ЦД 2 типу відповідно стадіям діабетичної ретинопатії

Для оцінки прогностичної здатності показників ультразвукового доплерівського сканування судин ока щодо прогнозування розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу та їх оптимальних точок відсікання (optimal cut-off value) проводився ROC-аналіз, що включав побудову та аналіз кривих операційних характеристик, визначення площі під ROC-кривою (AUC - Area under the curve) із 95 % довірчим інтервалом (95 % ДІ); показників чутливості (Se) та специфічності (Sp) ($p < 0,05$) (табл. 5.3, рис. 5.7 - 5.24).

Таблиця 5.3

Оцінка діагностичних можливостей показників ультразвукового доплерівського сканування судин ока щодо прогнозування розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу (ROC аналіз)

Показник	AUC (95 % CI)	Рівень статистичної значущості AUC (p)	Optimal cut-off point	Se, %	Sp, %
Очна артерія					
Vs (cm/s)	0,746 (0,643-0,832)	< 0,001	≤ 67	83,3	56,7
Vd (cm/s)	0,792 (0,694-0,870)	< 0,001	≤ 13	50,0	96,7
TAMX (cm/s)	0,726 (0,622-0,815)	< 0,001	≤ 31	70,0	70,0
RI	0,679 (0,572-0,773)	0,002	> 0,72	51,7	83,3
Центральна артерія сітківки					
Vd (cm/s)	0,691 (0,585-0,784)	< 0,001	≤ 6	55,0	83,3
PI	0,738 (0,634-0,825)	< 0,001	> 1,42	60,0	76,7
RI	0,787 (0,688-0,866)	< 0,001	> 0,77	48,3	96,7
Задні короткі циліарні артерії					
Vd (cm/s)	0,707 (0,602-0,798)	< 0,001	≤ 3	68,3	70,0
TAMX (cm/s)	0,610 (0,501-0,711)	0,060	≤ 7	46,7	80,0
PI	0,638 (0,530-0,737)	0,021	> 1,33	66,7	56,7
RI	0,751 (0,649-0,836)	< 0,001	> 0,76	78,3	63,3

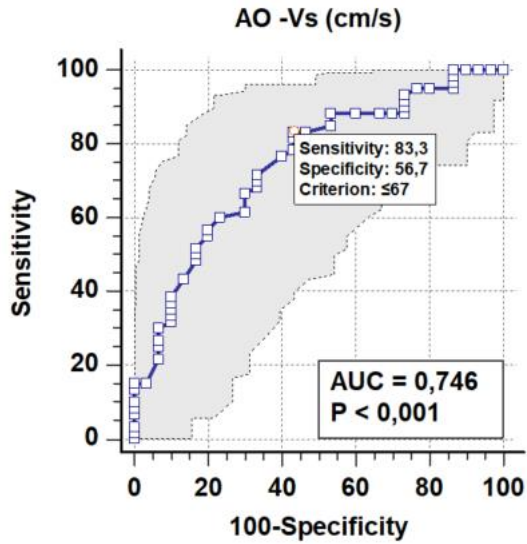


Рис. 5.7 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника Vs в очній артерії

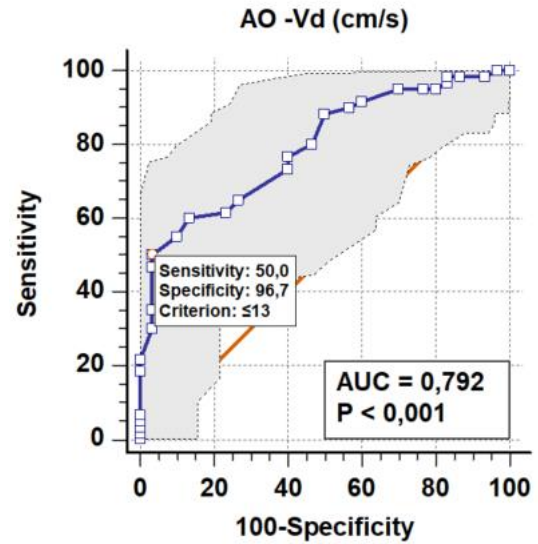


Рис. 5.8 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника Vd в очній артерії

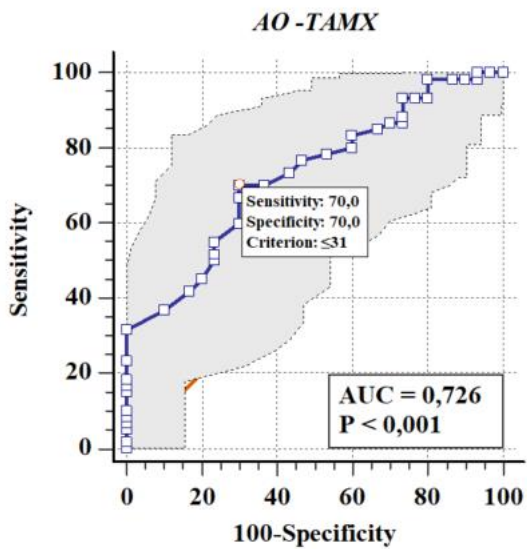


Рис. 5.9 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника TAMX в очній артерії

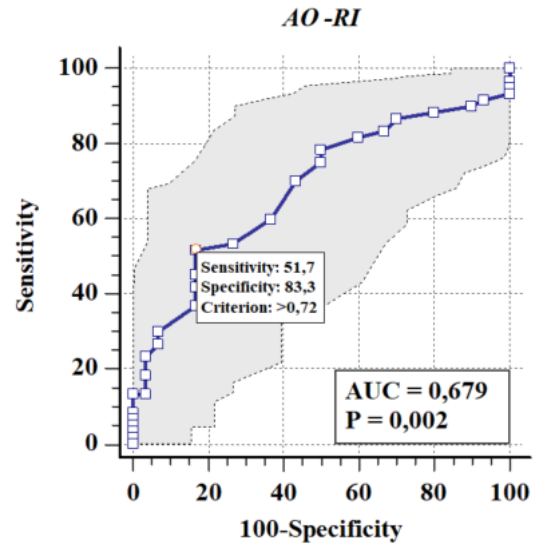


Рис. 5.10 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника RI в очній артерії

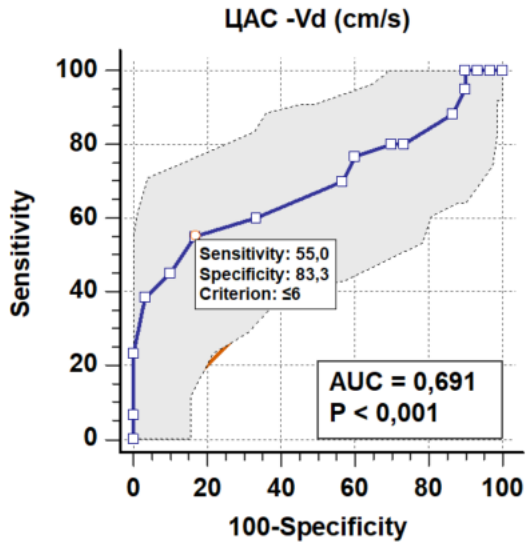


Рис. 5.11 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника Vd в центральній артерії сітківки

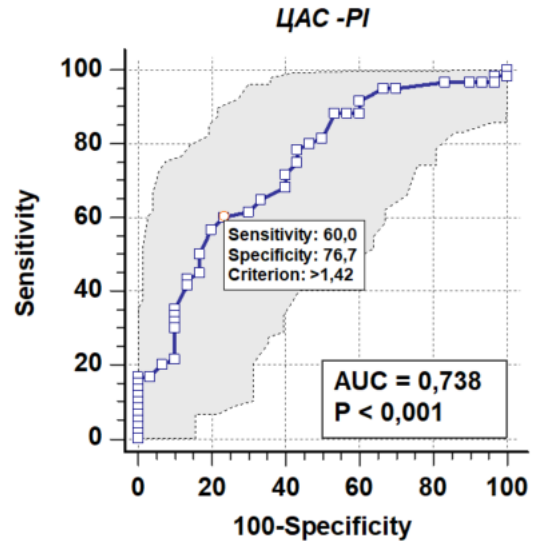


Рис. 5.12 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника PI в центральній артерії сітківки

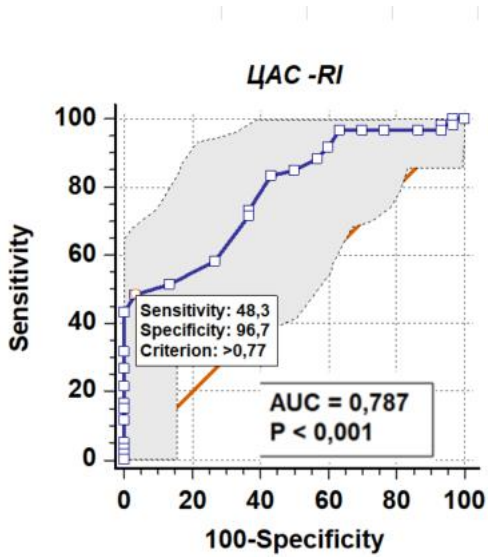


Рис. 5.13 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника RI в центральній артерії сітківки

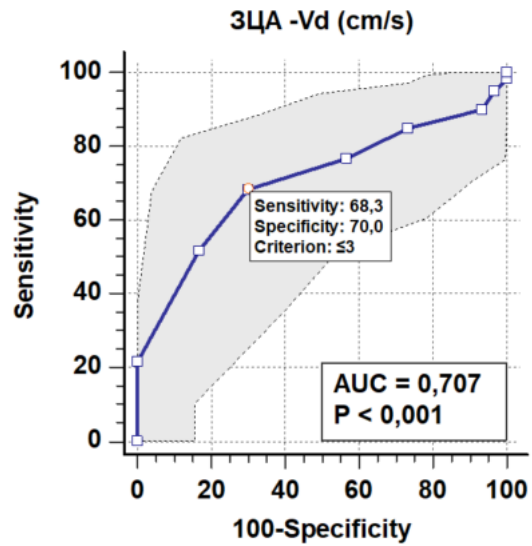


Рис. 5.14 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника Vd в задніх циліарних артеріях

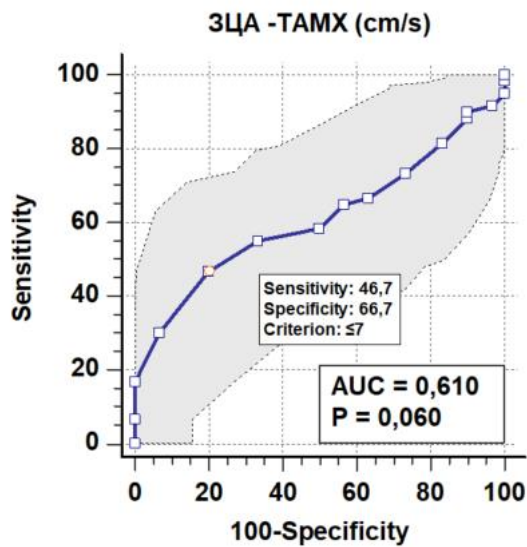


Рис. 5.15 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника TAMX в задніх цилярних артеріях

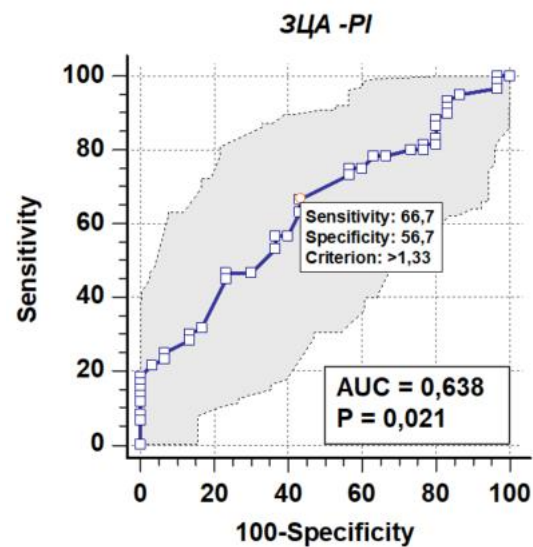


Рис. 5.16 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника PI в задніх цилярних артеріях

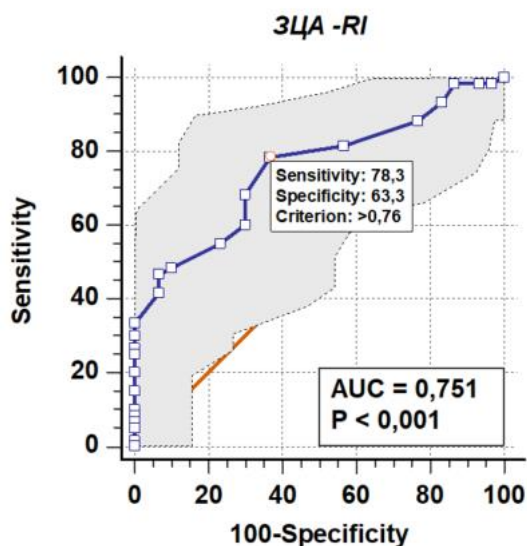


Рис. 5.17 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника RI в задніх цилярних артеріях

Встановлено, що найбільш значущими показниками щодо діагностики розвитку діабетичної ретинопатії є зменшення Vd в очній артерії нижче 13 см/с (AUC = 0,792, 95 % CI 0,694 - 0,870, Se = 50,0%, Sp = 96,1%, $p < 0,001$), збільшення RI в центральній артерії сітківки ніж 0,77 (AUC = 0,787, 95 % CI 0,688-0,866, Se = 48,3%, Sp = 96,7%, $p < 0,001$), збільшення RI в задніх коротких цилярних артеріях ніж 0,76 (AUC = 0,751, 95 % CI 0,649-0,836 Se = 78,3%, Sp = 63,3%, $p < 0,001$), зменшення Vs

в очній артерії нижче 67 см/с (AUC = 0,746, 95 % CI 0,643-0,832 Se = 83,3%, Sp = 56,7%, $p < 0,001$), збільшення PI в центральній артерії сітківки біль ніж 1,42 (AUC = 0,738, 95 % CI 0,634 - 0,825, Se = 60,0%, Sp = 76,7%, $p < 0,001$), зменшення TAMX в очній артерії нижче 31 см/с (AUC = 0,726, 95 % CI 0,622-0,815 Se = 70,0%, Sp = 70,0%, $p < 0,001$) та Vd в задніх коротких цилиарних артеріях нижче 3 см/с (AUC = 0,707, 95 % CI 0,602-0,798, Se = 68,3%, Sp = 70,0%, $p < 0,001$).

Посередню діагностичну значущість показали зменшення Vd в центральній артерії сітківки нижче 6 см/с (AUC = 0,691, 95 % CI 0,585-0,784 Se = 55,0%, Sp = 83,3%, $p < 0,001$), збільшення RI в очній артерії сітківки більш ніж 0,72 (AUC = 0,679, 95 % CI 0,572-0,773, Se = 51,7%, Sp = 83,3%, $p = 0,02$), PI в задніх коротких цилиарних артеріях більш ніж 1,33 (AUC = 0,638, 95 % CI 0,530-0,737, Se = 66,7%, Sp = 56,7%, $p = 0,021$) і зменшення TAMX в задніх коротких цилиарних артеріях нижче 7 см/с (AUC = 0,610, 95 % CI 0,501-0,711, Se = 46,7%, Sp = 80,0%, $p = 0,06$).

Таблиця 5.4

Оцінка прогностичних можливостей показників ультразвукового доплерівського сканування судин ока щодо прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу (ROC аналіз)

Показник	AUC (95 % CI)	Рівень статистичної значущості AUC (p)	Optimal cut-off point	Se, %	Sp, %
Очна артерія					
Vs (cm/s)	0,706 (0,574-0,817)	0,002	≤ 48	60,0	73,3
Vd (cm/s)	0,704 (0,573-0,815)	0,003	≤ 16	83,3	60,0
TAMX (cm/s)	0,716 (0,584-0,825)	0,002	≤ 27	73,3	70,0
Центральна артерія сітківки					
Vd (cm/s)	0,701 (0,569-0,812)	0,003	≤ 7	76,7	56,7
RI	0,746 (0,617-0,849)	< 0,001	> 0,75	83,3	66,7
Задні короткі цилиарні артерії					
TAMX (cm/s)	0,631 (0,497-0,752)	0,070	≤ 12	86,7	40,0
PI	0,689 (0,557-0,803)	0,006	> 1,5	46,7	83,3

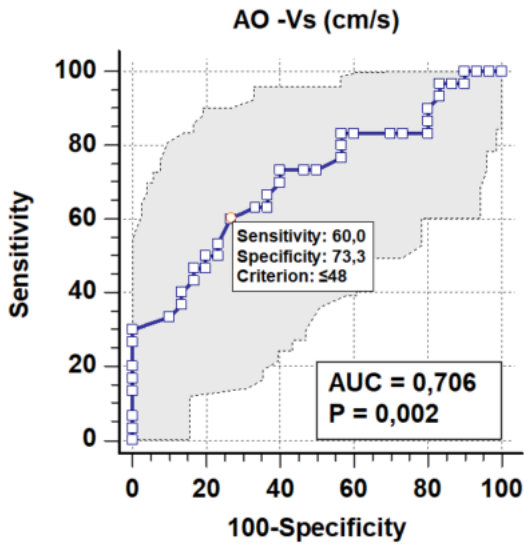


Рис. 5.18 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника Vs в очній артерії

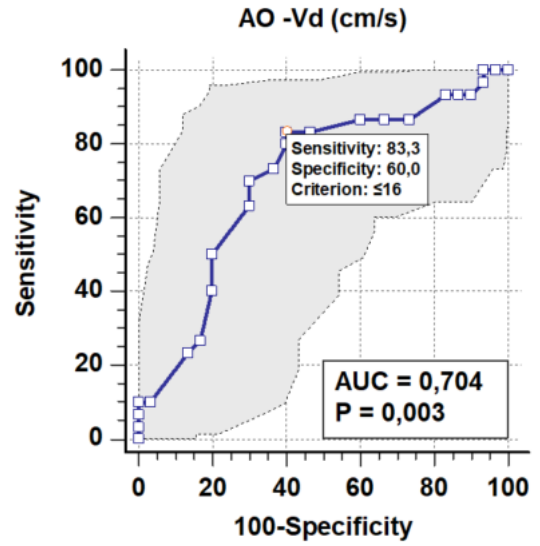


Рис. 5.19 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника Vd в очній артерії

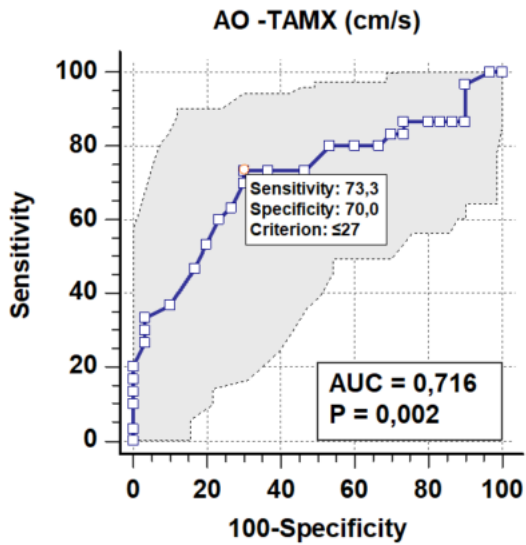


Рис. 5.20 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника TAMX в очній артерії

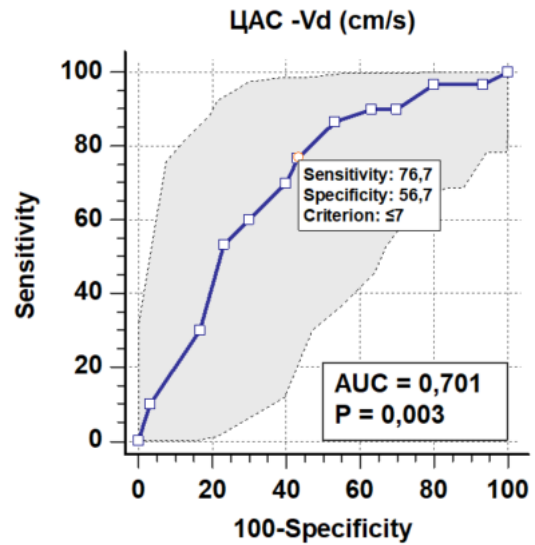


Рис. 5.21 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника Vd в центральній артерії сітківки

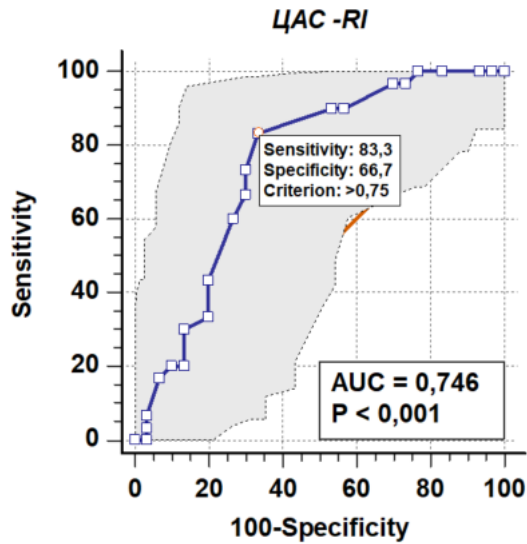


Рис. 5.22 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника RI в центральній артерії сітківки

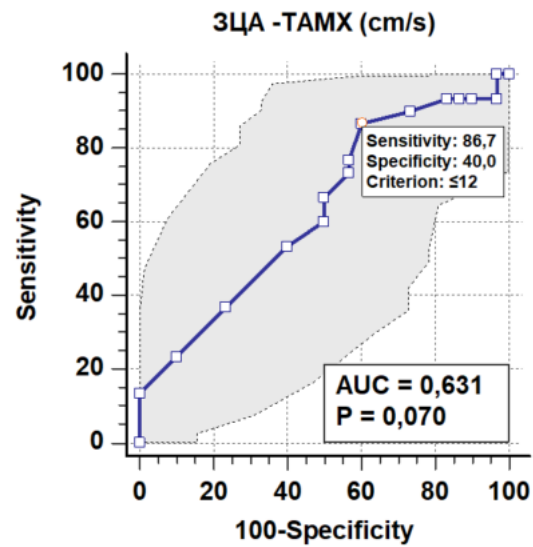


Рис. 5.23 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника TAMX в задніх цилиарних артеріях

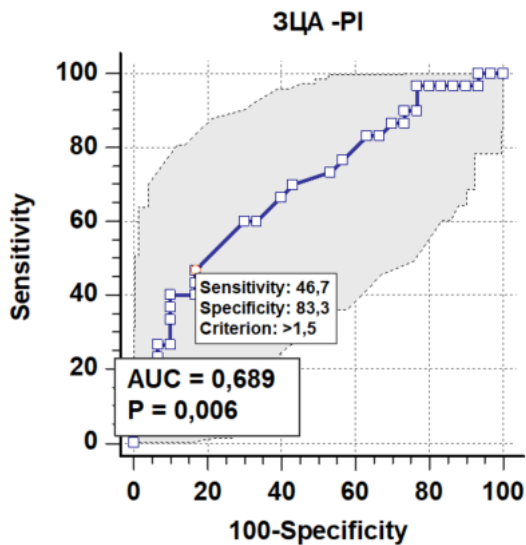


Рис. 5.24 ROC крива оцінки прогностичних можливостей показника PI в задніх цилиарних артеріях

Встановлено, що найбільш значущими показниками щодо прогресування діабетичної ретинопатії із непроліферативної форми у проліферативну є збільшення RI в центральній артерії сітківки більш ніж 0,75 (AUC = 0,746, 95 % CI 0,617-0,849, Se = 83,3%, Sp = 66,7%, $p < 0,001$), зменшення TAMX в очній артерії нижче 27 см/с

(AUC = 0,716, 95 % CI 0,584-0,825, Se = 73,3%, Sp = 70,0%, p = 0,002), зменшення Vs в очній артерії нижче 48 см/с (AUC = 0,706, 95 % CI 0,574-0,817, Se = 60,0%, Sp = 73,3%, p = 0,002), зменшення Vd в очній артерії нижче 16 см/с (AUC = 0,704, 95 % CI 0,573-0,815, Se = 83,3%, Sp = 60,0%, p = 0,003).

Посередню діагностичну значущість показали збільшення RI в задніх коротких цилиарних артеріях більш ніж 1,5 (AUC = 0,689, 95 % CI 0,557-0,803, Se = 46,7%, Sp = 83,3%, p = 0,006) і зменшення TAMX в задніх коротких цилиарних артеріях нижче 12 см/с (AUC = 0,631, 95 % CI 0,557-0,803, Se = 86,7%, Sp = 40,0%, p < 0,001).

Висновки за розділом

Ультразвукова доплерографія дає можливість дослідити кровообіг в судинах ока та орбіти у найбільш фізіологічних умовах і, на відміну від флюоресцентної ангіографії, є неінвазивним методом та не потребує прозорості оптичних середовищ ока. Однак, застосування УЗДГ має певні обмеження через можливий вплив на результати іншої супутньої патології патології ока (глаукома, увеїти, тромбози / оклюзії, наслідки деяких хірургічних втручань, стан після лазерної коагуляції сітківки).

В результатах проведеної роботи в цілому визначається уповільнення лінійної швидкості кровотоку в очній артерії, центральній артерії сітківки та задніх коротких цилиарних артеріях та збільшення пульсового індексу та індексу резистивності судин у пацієнтів з діабетичною ретинопатією із максимальними змінами у проліферативній стадії, причому, в більшості показників, різниця середніх значень проміж групами ПДР та НПДР є більшою, ніж проміж групами НПДР та пацієнтів без ознак ретинопатії.

Встановлено, що найбільш значущими показниками щодо діагностики розвитку діабетичної ретинопатії є зменшення Vd в очній артерії нижче 13 см/с, збільшення RI в центральній артерії сітківки ніж 0,77, збільшення RI в задніх коротких цилиарних артеріях ніж 0,76, зменшення Vs в очній артерії нижче 67 см/с, збільшення RI в центральній артерії сітківки біль ніж 1,42, зменшення TAMX в очній артерії нижче 31 см/с та Vd в задніх коротких цилиарних артеріях нижче 3 см/с.

Встановлено, що найбільш значущими показниками щодо прогресування діабетичної ретинопатії із непроліферативної форми у проліферативну є збільшення RI в центральній артерії сітківки більш ніж 0,75, зменшення TAMX в очній артерії нижче 27 см/с, зменшення Vs в очній артерії нижче 48 см/с, зменшення Vd в очній артерії нижче 16 см/с.

Розділ висвітлено в матеріалах публікацій дисертації:

4. Аліфанов, І. Ультразвукова доплерографія судин ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал, 2023 (3), С. 27–33 [173]

5. Аліфанов І. С., Сакович В. М., Маляр К. Ю. Ультразвукова доплерографія судин ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2023», м. Одеса, 2023. С. 82-84 [174]

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Цукровий діабет є епідемією світового масштабу із значною захворюваністю та смертністю. За даними ВООЗ, хвороба збільшує смертність у 2-3 рази, вагомо скорочує тривалість життя та входить до трійки патологій із найбільшим ризиком інвалідизації та смертності. У 2000 році у світі нараховувалося біля 151 мільйонів осіб, хворих на цукровий діабет, у 2010 році – 285, у 2021 році – 537 дорослих осіб, тобто кількість пацієнтів кожні 12-15 років подвоюється. До 2040 року прогнозується зріст захворюваності діабетом до 642 мільйонів осіб. В теперішній час хворі на цукровий діабет складають приблизно 10% усієї популяції людей. Матеріальні затрати на боротьбу із захворюванням у 2021 р склали 966 мільярдів доларів США, що складає 11,5% загального світового бюджету охорони здоров'я. За даними Міністерства Охорони Здоров'я України, в теперішній час в державі нараховується біля 1 мільйона 300 тисяч пацієнтів із цукровим діабетом, за матеріалами International Diabetes Federation Atlas (10th edition) розрахункова кількість пацієнтів в Україні із урахуванням не діагностованих випадків перевищує 2,35 мільйона осіб, 58 тисяч смертей викликано цукровим діабетом, а на фінансове забезпечення боротьби із хворобою витрачено 1,45 млн доларів США [1, 2, 3].

Діабетична ретинопатія – характерне мікросудинне ускладнення цукрового діабету. Розповсюдженість діабетичної ретинопатії серед хворих на цукровий діабет складає 35,4%, а її проліферативна стадія має місце у 7,5% пацієнтів. Слід відмітити, що вона є самою частою причиною сліпоти у дорослих у віці 20-74 років у розвинутих країнах. Щорічно в світі втрачають зір 700 тисяч хворих на цукровий діабет. За даними експертів, 2,6% випадків глобальної сліпоти обумовлені цукровим діабетом [10]. Ризик розвитку сліпоти у хворих на цукровий діабет у 25 разів вище у порівнянні із здоровими особами. Інвалідність по зору відмічається більш ніж у 10% хворих на цукровий діабет. Найбільш тяжкою формою ураження є проліферативна діабетична ретинопатія, яка приводить до інвалідизації. Частота розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії складає при тривалості цукрового діабету до 10 років – 3,5%, 10-15 років – 20-30%, 20-30 років – 60% [101]. Відомо, що пацієнти з вираженими

стадіями діабетичної ретинопатії мають більш низьку якість життя та знижений рівень фізичного, емоційного та соціального добробуту. За даними The Diabetic Retinopathy Barometer Report 79% опитаних пацієнтів відмічали, що зниження зору внаслідок діабетичної ретинопатії або діабетичного макулярного набряку сітківки мало значний негативний вплив на повсякденну активність, таку, як керування автомобілем, професійну діяльність, приготування їжі, побутові справи по дому; у 20% респондентів низька гострота зору затрудняла виконання маніпуляцій для лікування основного захворювання – цукрового діабету [12].

Враховуючи світові тенденції росту захворюваності цукровим діабетом, його інвалідизуючих ускладнень, які в тому числі приводять до сліпоти та слабозорості [1, 12], для України актуальним є сучасний аналіз епідеміологічної ситуації інвалідності по зору, обумовленої цукровим діабетом. В розділі 3 вивчені показники та динаміка інвалідності внаслідок офтальмологічних ускладнень в Україні, проаналізовані дані щодо розповсюженості, тяжкості, питомої ваги, динаміки інвалідності внаслідок діабетичної в загальній структурі інвалідності внаслідок патології органу зору. Нами вибраний 15-річний період часу, що пройшов після аналогічного дослідження [142].

Рівень загальної інвалідності по зору в Україні у 2018 році становив 1,78 на 10 тис. дорослого населення, первинно було визнано особами з інвалідністю 5662 особи. З них інвалідність першої групи встановлена у 15% випадків, інвалідність другої групи – у 14%, а інвалідність третьої групи – у 71% випадків.

Рівень первинної інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії в Україні у 2018 році становив 0,19 на 10 тис. дорослого населення що складало 12% від загальної кількості осіб з інвалідністю по цукровому діабету. Серед них особи з інвалідністю першої групи складала 23,54%, другої групи – 19,52%, третьої групи – 56,93%. Указані дані свідчать про те, що питома вага сліпих і слабозорих внаслідок діабетичної ретинопатії (осіб з інвалідністю першої і другої групи) вище, ніж у загальній сукупності осіб, яким інвалідність по зору встановлена вперше, що свідчить про тяжкість досліджуваної патології.

Впродовж 15 років спостереження відмічались коливання інтенсивного показника в діапазоні від 0,13 на 10 тис. у 2006 і 2008 році до 0,22 у 2010 і 0,20 у 2015

роках із загальною тенденцією до збереження показника на рівні 0,17 (0,16 – 0,19) на 10 тис. дорослого населення.

При оцінці динаміки розповсюдженості інвалідності внаслідок діабетичної ретинопатії з відмічаються різноспрямовані тенденції в різних географічних регіонах держави.

Представляють інтерес показники по повторному освідченню осіб з інвалідністю внаслідок діабетичної ретинопатії: якщо у 2004 році їх кількість у 1,5 рази перевищувала показники первинного освідчення, то у 2018 році цей коефіцієнт досяг 3,4, що свідчить про зростаючий рівень накопиченої інвалідності. Дана обставина викликає особливу тривогу, так як у 25-30% при повторному освідченні група інвалідності встановлюється безстроково, при цьому втрачається зв'язок із МСЕК, що негативно впливає на якість та ефективність медико-соціальної реабілітації осіб з інвалідністю внаслідок діабетичної ретинопатії.

Розуміння діабетичної ретинопатії як прояву системного захворювання сприяє пошуку клінічних та діагностичних маркерів, прогнозуванню розвитку тяжких очних ускладнень та визначенню оптимальної тактики лікування хворих на цукровий діабет. Згідно з результатами сучасних світових досліджень, головними доказаними факторами ризику розвитку діабетичної ретинопатії взагалі та діабетичної ретинопатії, яка безпосередньо загрожує втраті зору, є тривалість захворювання на цукровий діабет, недостатній контроль рівня глюкози у крові та артеріального тиску [143, 144].

Враховуючи той факт, що цукровий діабет призводить до генералізованих загальносоматичних мікро- та макросудинних ускладнень та можливість за допомогою офтальмоскопії очного дна *in vivo* оцінити стан мікроциркуляторного русла сітківки, багатьма вченими діабетична ретинопатія розглядається як предиктор та фактор ризику ураження інших органів мішеней цукрового діабету, а саме: серцево-судинної системи, у т.ч. коронарного синдрому [145, 146], розвитку судинних неврологічних ускладнень та когнітивних порушень у пацієнтів із цукровим діабетом [147, 148, 149] та уражень судин нижніх кінцівок та необхідності ампутацій [150, 151].

Вважається, що оцінка мікросудинних захворювань має бути частиною рутинної клінічної практики серед хворих на цукровий діабет, отримані дані пропонують простий, зручний і дешевий метод для покращення прогнозування ризику порівняно з більш дорогими біомаркерами на основі аналізів крові або неінвазивними методами візуалізації для кращого вибору тактики профілактичних заходів та плану лікування. Наявність значних мікросудинних уражень можна використовувати як критерій для доповнення даних майбутніх клінічних досліджень, ідентифікуючи когорту пацієнтів з дуже високим ризиком, які можуть отримати користь від більш інтенсивного контролю факторів ризику за допомогою традиційних або нових методів лікування [145].

При проведенні аналізу результатів обстеження 270 хворих на цукровий діабет 2 типу, розподілених на три групи (без ознак діабетичної ретинопатії, з наявністю непроліферативної ретинопатії та з наявністю проліферативної ретинопатії) встановлено, що розподіл пацієнтів не мав статистично значущих відмінностей за віком та статтю пацієнтів, таким чином можна стверджувати про однорідність досліджуваних груп.

У більшості обстежених хворих на ЦД 2-го типу (70,4%) діагностовано тяжку форму захворювання. Легка форма діабету виявлена лише у 3,7% обстежених хворих і виключно в контрольній групі пацієнтів без ознак ретинопатії. У пацієнтів групи НПДР у 20,6% визначено ЦД середньої тяжкості, у 79,4% - тяжку форму захворювання. У пацієнтів з групи ПДР – 3,6% та 96,4% відповідно, тобто майже всі пацієнти групи ПДР мали тяжку форму діабету.

Ранговий однофакторний аналіз Краскела-Уоліса, проведений по 3 вибіркам для показника тривалості діабету, виявив значущі відмінності ($p < 0,001$). Середня тривалість ЦД в групі НПДР складає (M_e , Q_I - Q_{III}) 12 (9,0-18,0) років, в групі ПДР – 14,5 (10,0-21,0) років, в контрольній групі ДР0 – 10,0 (5,0-14,0) років, що свідчить про чітку залежність тривалості цукрового діабету та наявності діабетичної ретинопатії відповідної стадії та в цілому відповідає літературним даним [30, 31, 32, 33, 34, 35].

При аналізі висновків суміжних спеціалістів (ендокринолог, кардіолог, нефролог, невропатолог, судинний хірург) визначено відмінності у частоті ураження

різних органів-мішеней у хворих на ЦД 2-го типу з діабетичною ретинопатією та групи порівняння. Також, враховуючи можливість розвитку діабетичного макулярного набряку сітківки у пацієнтів із діабетичною ретинопатією будь-якої стадії, ми включили цей показник у загальну таблицю порівняння.

Серед уражень інших органів-мішеней у хворих на ЦД найчастіше діагностували діабетичну нефропатію – у 249 осіб, 92,2 % усіх обстежених хворих. В групі без ознак ретинопатії дане ускладнення виявлено у 78% пацієнтів, в групах НПДР та ПДР – 98,1% та 100% відповідно, тобто у кожного хворого на проліферативну діабетичну ретинопатію діагностовано ураження нирок. Питома вага пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю мала аналогічну тенденцію – 18,3% в групі без ураження органу зору, кожний другий пацієнт в групі непроліферативної ретинопатії та 89,3% хворих із проліферативною формою ретинопатії.

Ангіопатія нижніх кінцівок діагностована у 254 пацієнтів (94,1% усіх хворих) – 82,9 в групі без ретинопатії, у пацієнтів з ураженням органу зору питома вага ураження нижніх кінцівок збільшувалась до 98,8% в групі НПДР та 100% в групі ПДР.

Гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця також виявлені в більшості пацієнтів усіх трьох груп: гіпертонічна хвороба у 91,5% в групі без ретинопатії, 98,1% в групі НПДР і 96,4%: в групі ПДР, ішемічна хвороба серця відповідно у 76,8%, 87,5% та 96,4%.

Поєднання діабету з такими загрозливими коморбідними захворюваннями як гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, ампутації пальців та / або нижніх кінцівок а також дисциркуляторною енцефалопатією було нечастим (від 6 до 30,0 %) без достовірних відмінностей між виділеними клінічними групами ($p > 0,05$).

Наявність у більшості дослідних пацієнтів вищевказаних ускладнень, а саме діабетичної нефропатії, ангіопатії нижніх кінцівок, гіпертонічної хвороби корелювало із даними світових багатоцентрових досліджень, як WESDR, UKPDS та ін. [13, 33, 34, 41, 42, 43, 44, 49].

Для визначення найбільш значимих лабораторних показників та стану вуглеводного обміну ми проаналізували результати загального та біохімічних

аналізів крові: ліпидограми, коагулограми, ниркового комплексу, глікозильованого гемоглобіну, глюкози натщесерце.

Епідеміологічні дослідження вказують на ключову роль оптимальної компенсації цукрового діабету. По даним більшості публікацій нормоглікемія суттєво впливає на стабілізацію патологічних змін при офтальмодіабеті [36, 37]. У дослідженні Diabetic Control and Complication Trial (DCCT) [38] встановлено, що при підвищенні HbA1c на кожен 1% ризик прогресування ретинопатії зростає на 50%, і навпаки, при зниженні на кожен 1% ризик прогресування ретинопатії знижується на 43-45%. Однак, деякі автори стверджують, що контроль за рівнем глюкози має значення тільки в період початкових змін на очному дні, при наявності проліферації він не впливає на подальше прогресування захворювання [34].

В результатах нашого дослідження показник глюкози крові збільшується з найменшого $10,24 \pm 3,74$ ммоль/л в групі пацієнтів без ознак ретинопатії до $11,19 \pm 3,96$ ммоль/л в групі НПДР і найбільшого $11,19 \pm 3,96$ ммоль/л в групі ПДР. Аналогічна тенденція спостерігається із глікозильованим гемоглобіном: 8,3% (7,2-10,0) в групі ДР0, 8,8% (7,5-9,8) в групі НПДР і найбільший показник 9,3% (7,9-11,2), що в цілому відповідає літературним даним, однак, різниця проміж трьома дослідними групами не мала статистичної достовірної різниці ($p > 0,05$).

Концентрація загального білку крові буда практично однаковою в усіх трьох групах дослідження: 71,6 (69,9-75,5) г/л в групі ДР0 та 72 г/л в групах НПДР та ПДР.

Показники ниркового комплексу, а саме концентрації креатиніну та сечовини статистично достовірно відрізнялись в усіх групах, що в цілому корелювало із наявністю у пацієнтів таких загальносоматичних ускладнень діабету, як діабетична нефропатія та ниркова недостатність.

Концентрація креатиніну в групі без ознак ретинопатії становила 82 (67,0-95,0) мкмоль/л, деяке зниження відмічалось в групі НПДР – 77,0 (66,0-96,0) мкмоль/л, найвищий показник визначено в групі ПДР – 91,0 (75,0-126,0) мкмоль/л. Аналогічна тенденція також відмічена щодо концентрації сечовини: 6,0 (4,7-7,1) ммоль/л в групі без ознак ретинопатії, 5,8 (4,7-7,4) ммоль/л в групі НПДР і 8,0 (5,3-10,2) ммоль/л в групі ПДР.

Показники холестерину та тригліцеридів не мали статистично значущої різниці в групах дослідження ($p > 0,05$); концентрація холестерину коливалась в межах від 5,01 (4,4-6,0) ммоль/л в групі пацієнтів без ознак ретинопатії до 5,56 (4,63-6,33) ммоль/л в групі ПДР; концентрація тригліцеридів від 1,8 (1,22-2,31) ммоль/л до 2,06 (1,28-3,06) ммоль/л відповідно.

Протромбіновий індекс в групі ДР0 становив $103,9 \pm 9,3$, в групі НПДР – $101,6 \pm 11,3$, в групі ПДР – $104,1 \pm 6,7$. МНСпів в групі пацієнтів без ретинопатії становило 0,94 (0,89-1,04), в групі НПДР – 0,97 (0,9-1,02), в групі ПДР – 0,90 (0,90-0,96). Обидва показника не мали статистично достовірної різниці при порівнянні по трьом групам дослідження ($p > 0,05$), що частково не відповідає із літературними даними. Так, 10-річне дослідження Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (PEDC) при першому типі цукрового діабету продемонструвало, що факторами ризику прогресування діабетичної ретинопатії є високі рівні глікозильованого гемоглобіну, діастолічного артеріального тиску, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності і фібриногену [50]. Дослідження WESDR показало, що при діабеті 1 типу підвищення тяжкості патологічних змін з боку сітківки супроводжується збільшенням рівня загального холестерину; у літніх пацієнтів із діабетом 2 типу такого зв'язку не відміченою Рівні ліпопротеїдів низької щільності також не впливали на тяжкість діабетичної ретинопатії [51]. У дослідженні DCCT (субдослідження DCCT – EDIC, 988 пацієнтів із ЦД 1 типу) виявило позитивну кореляцію тяжкості діабетичної ретинопатії із рівнем тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та відсутність зв'язку із ліпопротеїдами високої щільності [52]. Однак, ряд досліджень підтверджує вплив ліпопротеїдів на ризик виникнення і прогресування непроліферативної і проліферативної ретинопатії при цукровому діабеті обох типів [53, 54, 55].

При аналізі біохімічних аналізів визначено, що переважна більшість показників не мала статистично значущої відмінності проміж групами обстежених хворих, що можна пояснити особливостями дизайну дослідження – обстежені пацієнти знаходились на лікуванні в ендокринологічному стаціонарі та отримували усі необхідні засоби цукрознижуючої терапії, препарати для контролю артеріального

тиску, показників ліпідного профілю та коагулограми згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» і Наказу МЗ України №1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу». Вид антидіабетичної терапії включав призначення дієти, бігуанідів (метформіна), пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) або інсулінотерапії (у поєднанні з дієтою і прийомом метформіна).

Визначені шляхом порівняльного аналізу відмінності у частоті ураження різних органів-мішеней у хворих на цукровий діабет 2-го типу пацієнтів з діабетичною ретинопатією (НПДР та ПДР разом) та групи порівняння (без ознак діабетичної ретинопатії) стали підставою для виділення клінічно значущих показників та визначення їх прогностичного потенціалу для оцінки ризику розвитку діабетичної ретинопатії.

За результатами кореляційного аналізу підтверджено, що найбільш характерними для цього очного ускладнення є наявність тяжкої форми ЦД ($r = 0,383$, $p < 0,001$), потреба в інсулінотерапії ($r = 0,389$, $p < 0,001$), розвиток діабетичної нефропатії ($r = 0,350$, $p < 0,001$), хронічної ниркової недостатності ($r = 0,390$, $p < 0,001$), ангіопатії нижніх кінцівок ($r = 0,312$, $p < 0,001$), тривалість цукрового діабету ($r = 0,264$, $p < 0,001$). Слабкий позитивний кореляційний зв'язок виявлено між розвитком діабетичної ретинопатії та ішемічною хворобою серця ($r = 0,155$, $p = 0,011$) та гіпертонічною хворобою ($r = 0,149$, $p = 0,014$).

За результатами кореляційного аналізу підтверджено, що найбільш характерними для проліферативної форми діабетичної ретинопатії є наявність тяжкої форми ЦД ($r = 0,158$, $p = 0,031$), хронічної ниркової недостатності ($r = 0,282$, $p < 0,001$), діабетичної нефропатії ($r = 0,215$, $p = 0,003$).

Згідно літературним даним, в роботі Barlovic із співавторами (2018) наявність тяжкої діабетичної ретинопатії збільшує ризик виникнення кардіоваскулярний подій в 1,46 рази (відношення шансів), ураження периферичних артерій у 1,9 рази та ураження коронарних артерій у 2,85 рази [146].

За Hughes із співавторами (2016) діабетичне ураження судин сітківки незалежно від інших факторів збільшує ризик виникнення судинних церебральних порушень в 1,4-1,2 рази (в залежності від тяжкості змін на очному дні), у тому числі гострих порушень мозкового кровообігу [147].

Hanff із співавторами (2014) аналізують ризик розвитку енцефалопатії в залежності від тяжкості діабетичного ураження сітківки: так, вірогідність розвитку лейкоенцефалопатії та лакунарних інфарктів головного мозку збільшується у 3,18 рази у осіб з будь-якою стадією діабетичної ретинопатії, з наявністю тільки мікроаневризм – у 3,06 рази, ретинальних геморагій – у 3,02 рази, витончених артерій і вен – у 1,91 рази. Отримані дані лягли в основу розробки шкали ризику у прогнозуванні життєве небезпечних порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет [148].

В статті Crosby-Nwaobi із співавторами (2013) стверджується, що діабетична ретинопатія збільшує ризик розвитку когнітивних порушень та деменції у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу, при чому пацієнти із легкою діабетичною ретинопатією демонструються більш виражені когнітивні порушення, ніж пацієнти із розвиненою ретинопатією [149].

Foussard із співавторами (2020) вважає діабетичну ретинопатію самостійним та кількісно-залежним фактором, який збільшує ризик виникнення захворювань судин нижніх кінцівок у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: так, у пацієнтів із ЦД, але без ознак ретинопатії ризик розвитку ангіопатій нижніх кінцівок у 5,5 разів вищий, ніж у загальній популяції, у пацієнтів з непроліферативною ретинопатією – вищий у 14,6 рази, та у 20,1 рази вищий у хворих із проліферативною ретинопатією [150].

В роботі Mohammedi із співавторами (2020) визначається, що наявність в анамнезі лазерної коагуляції сітківки з приводу діабетичної ретинопатії у 1,6 рази підвищує ризик розвитку макроангіопатій – захворювань периферичних артерій (атеросклеротичні ураження, виразки, ампутації, необхідність ангіопластики) [151].

Діабетична ретинопатія, особливо проліферативна форма, згідно публікаціям El-Asrar (2001) та Kotlarsky (2015) із співавторами вважається незалежним предиктором розвитку нефропатії: у пацієнтів з інсуліннезалежним діабетом згідно

регресійному аналізу ризик розвитку нефропатії вище у 2,48 рази за наявності ретинопатії, у пацієнтів з інсулінзалежним діабетом – у 8,02 рази [175, 176].

В результатах нашого дослідження розрахунок показників відношення шансів показав, що ризик розвитку діабетичної ретинопатії у хворих з тяжкою формою ЦД підвищується у 5,79 разів (95 % CI 3,26-10,26) порівняно з хворими на ЦД легкого або середнього ступеня тяжкості. Відмічено збільшення шансів розвитку ретинопатії у хворих на інсулінотерапії (OR 6,1; 95 % CI 3,40-10,93), у пацієнтів з діабетичною нефропатією (OR 17,34; 95 % CI 4,94-60,83), хронічною нирковою недостатністю (OR 6,88; 95 % CI 3,66-12,94), ангіопатією нижніх кінцівок (OR 19,15; 95 % CI 4,24-86,45), ішемічною хворобою серця (OR 2,4; 95 % CI 1,21-4,76) та гіпертонічною хворобою (OR 4,29; 95 % CI 1,22-15,10).

Для оцінки прогностичної здатності показників та їх оптимальних точок відсікання (optimal cut-off value) проводився ROC-аналіз (ROC – Receiver Operating Characteristic curve analysis).

Площі під ROC-кривою усіх досліджених факторів більші за 0,5, отже мають прогностичну цінність щодо прогнозування розвитку діабетичної ретинопатії у вивченій групі хворих. Чим вище AUC, тим більшу прогностичну (діагностичну) цінність має тест. Отже, найбільш значущими факторами є хронічна ниркова недостатність будь-якої стадії (AUC = 0,795, 95 % CI 0,647-0,759), наявність тяжкої форми цукрового діабету (AUC = 0,693, 95 % CI 0,635-0,748), інсулінотерапія (AUC = 0,689, 95 % CI 0,630-0,743), ангіопатія нижніх кінцівок 2-3 стадії (AUC = 0,676, 95 % CI 0,617-0,732), тривалість цукрового діабету більше 7 років (AUC = 0,666, 95 % CI 0,606-0,722) та наявність діабетичної нефропатії 3-5 стадії (AUC = 0,626, 95 % CI 0,565-0,683). Нижчу прогностичну значимість із AUC в межах 0,6-0,5 мали гіпертонічна хвороба незалежно від стадії і ішемічна хвороба серця – ці фактори мали високу чутливість і низьку специфічність; та макулярний набряк сітківки – низька чутливість але фактично 100% специфічність.

Наступним етапом стало вивчення впливу попередньо визначених соматичних факторів ризику на вірогідність прогресування непроліферативної форми діабетичної ретинопатії до проліферативної шляхом визначення показнику відношення шансів

щодо наявності проліферативної ретинопатії у групі з іншим соматичним ускладненням діабету до непроліферативної форми. Наявність тяжкої форми цукрового діабету збільшувало вірогідність ризику виникнення проліферативної форми ретинопатії у 7,02 рази (95 % СІ 1,01-53,55), хронічної ниркової недостатності у 6,55 рази (95 % СІ 1,93-22,92), діабетичної нефропатії 4-5 ст. у 3,52 рази (95 % СІ 1,39 – 8,88).

Щодо наявності таких ускладнень, як ангіопатія нижніх кінцівок, енцефалопатії, ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби – результат не мав статистичної достовірності ($p > 0,05$).

Введення в практику ультразвукового кольорового доплерівського зображення судин орбіти Erickson із співавторами у 1989 р [153] представило можливість дослідження параметрів кровотоку означених структур. Кольорове доплерівське зображення є неінвазійним ультразвуковим методом кількісної та якісної оцінки параметрів кровотоку із високою повторюваністю результатів дослідження в басейні очної артерії та центральної артерії сітківки [154, 155, 156].

З ціллю дослідження особливостей локальної гемодинаміки ока та орбіти у хворих на цукровий діабет 2 типу нами було відібрано 45 пацієнтів (90 очей), які були розподілені на три групи: без ознак діабетичної ретинопатії, з наявністю непроліферативної ретинопатії та з наявністю проліферативної ретинопатії. Розподіл пацієнтів за віком та статтю не мав статистично значущих відмінностей.

В басейні очної артерії визначене достовірне ($p < 0,05$) зниження V_s з $71,1 \pm 20,6$ см/с в групі ДР0 до $59,9 \pm 16,7$ при НПДР та $47,4 \pm 16,4$ в групі ПДР, V_d з $22,1 \pm 6,9$ см/с до $17,0 \pm 6,6$ і $12,3 \pm 5,9$ та ТАМХ з $37,2 \pm 11,3$ см/с до $31,9 \pm 9,1$ і $25,3 \pm 9,7$ відповідно, також підвищення RI з $0,69 \pm 0,06$ при ДР0 до $0,71 \pm 0,09$ при НПДР та $0,75 \pm 0,08$ при ПДР. В центральній артерії сітківки достовірне зниження V_d з $9,9 \pm 5,4$ см/с в групі ДР0 до $8,1 \pm 3,8$ в групі НПДР та $5,5 \pm 3,1$ в групі ПДР, підвищення RI з $1,34 \pm 0,16$ до $1,46 \pm 0,28$ і $1,54 \pm 0,24$, також RI з $0,71 \pm 0,06$ до $0,75 \pm 0,07$ і $0,80 \pm 0,05$ відповідно. В басейні задніх циліарних артерій визначене достовірне зменшення V_d з $4,3 \pm 1,6$ см/с при ДР0 до $3,2 \pm 2,0$ при НПДР та $3,1 \pm 2,2$ в групі ПДР та збільшення RI з $1,32 \pm 0,21$ до $1,37 \pm 0,24$ і $1,54 \pm 0,26$ відповідно. RI зростає з $0,76 \pm 0,04$ в групі ДР0 до $0,82 \pm 0,06$ при

НПДР та ПДР. В цілому визначаються тенденції до зниження пікової швидкості систолічного і діастолічного кровотоку, середньої швидкості кровотоку у всіх групах досліджуваних судин при наявності у пацієнтів діабетичної ретинопатії із максимальними змінами у проліферативній стадії. Також відмічається відповідне збільшення пульсового індексу і індексу резистивності судин у пацієнтів із НПДР та ПДР. Слід відзначити, що зміни в деяких параметрах, а саме PI очної артерії, V_s та $TAMX$ центральної артерії сітківки і в задніх коротких цилиарних артеріях не були статистично достовірними ($p > 0,05$).

При попарному порівнянні результатів ультразвукового сканування проміж окремими групами пацієнтів, в більшості показників відмінності середніх значень проміж групами НПДР та ПДР, є більшими, ніж між групами ДР0 та НПДР.

Встановлено, що найбільш значущими показниками щодо діагностики розвитку діабетичної ретинопатії є зменшення V_d в очній артерії нижче 13 см/с, збільшення RI в центральній артерії сітківки ніж 0,77, збільшення RI в задніх коротких цилиарних артеріях ніж 0,76, зменшення V_s в очній артерії нижче 67 см/с, збільшення PI в центральній артерії сітківки біль ніж 1,42, зменшення $TAMX$ в очній артерії нижче 31 см/с та V_d в задніх коротких цилиарних артеріях нижче 3 см/с.

Встановлено, що найбільш значущими показниками щодо прогресування діабетичної ретинопатії із непроліферативної форми у проліферативну є збільшення RI в центральній артерії сітківки більш ніж 0,75, зменшення $TAMX$ в очній артерії нижче 27 см/с, зменшення V_s в очній артерії нижче 48 см/с, зменшення V_d в очній артерії нижче 16 см/с.

При аналізі результатів світової літератури щодо попередніх досліджень очного кровообігу у пацієнтів із цукровим діабетом, в більшості випадків спостерігаються тенденції, аналогічні отриманим нами результатам. Так, Goebel W із співавторами (1995) відмічають зниження швидкості систолічного кровотоку у пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією у порівнянні з пацієнтами з непроліферативною формою та контрольною групою здорових осіб; також вони вказують на варіабельність результатів у хворих з препроліферативною ретинопатією

та відсутність статистично достовірної відмінності показників цієї групи та пацієнтів із проліферативною та непроліферативною формами [160].

Kawagishi T. із співавторами (1995) публікують результати роботи щодо зниження швидкості систолічного та діастолічного кровотоку в центральній артерії сітківки та підвищення індексу резистивності судин у хворих на інсулін-залежний діабет в японській популяції. Також вони відмічають значну залежність індексу резистивності від рівня глюкози плазми крові [161].

Mendivil A. (1995, 1997) підтверджує достовірне зниження швидкості кровотоку в центральній артерії сітківки та очній артерії у пацієнтів з цукровим діабетом 1 і 2 типів з проліферативною діабетичною ретинопатією у порівнянні із здоровими особами та не визначає достовірних порушень у циліарних артеріях. Також автор визначає значущий вплив лазерної коагуляції сітківки на зниження кровотоку в очній артерії, центральній артерії сітківки та циліарних артеріях [159, 162].

MacKinnon J. R. із співавторами (2000) також досліджують та відмічають зниження швидкості кровотоку в очній артерії та у центральній артерії сітківки у пацієнтів із цукровим діабетом 1 і 2 типів з препроліферативною та проліферативною діабетичною ретинопатією та пацієнтів із непроліферативною ретинопатією та відсутністю ретинопатії. Автори наголошують на значному підвищенні індексу резистивності судин, особливо в очній артерії. Однак, проміж показниками пацієнтів із препроліферативною та проліферативною формами ретинопатії не визначено статистично достовірних відмінностей [157].

Dimitrova G. із співавторами (2003) аналізують залежність проміж прогресією діабетичної ретинопатії та параметрами гемодинаміки очного яблука. У 18 пацієнтів з прогресуючою ретинопатією впродовж 21 місяця спостереження автори відмічають підвищення швидкості кровотоку та індексу резистивності судин в центральній вені сітківки. Автори зазначають, що параметри мікроциркуляції в центральній артерії сітківки та задніх циліарних артеріях в динаміці достовірно не змінювались відносно початку дослідження [163].

Ремр В. із співавторами (2013) вивчали особливості кровотоку в центральній артерії сітківки у 16 пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, відсутністю або наявністю непроліферативної діабетичної ретинопатії у порівнянні із 16 здоровими особами за допомогою ультразвукового доплерівського сканування та лазерної доплерівської велосіметрії в залежності від діаметру досліджуваних судин. У пацієнтів із діабетом визначено збільшення калібру центральної артерії сітківки. Автори наголошують, що, не дивлячись на зміни пікової швидкості, об'ємний кровоток у пацієнтів з діабетом не має значущих відмінностей внаслідок збільшення калібру досліджуваних судин [164].

Слід відмітити, що у ряді вищевказаних досліджень автори включали хворих як на перший, так і на другий тип діабету, в деяких роботах не відмічається стан артеріального тиску та наявність гіпотензивної терапії, немає інформації щодо попередніх офтальмологічних хірургічних втручань та стану внутрішньоочного тиску. Автори визначають значущу залежність результатів від стадії діабетичної ретинопатії, але також є дані щодо відсутності статистичних відмінностей проміж результатами ультразвукового доплерівського сканування у пацієнтів із проліферативною та непроліферативною формами діабетичної ретинопатії в басейнах окремих груп судин [160, 161, 159, 162, 157, 164].

Враховуючи вищевказані аспекти, вважаємо за необхідне з обережністю відноситись до оцінки результатів ультразвукового доплерівського сканування очної гемодинаміки та враховувати індивідуальні клінічні особливості кожного пацієнта.

ВИСНОВКИ

Цукровий діабет є епідемією світового масштабу із значною захворюваністю та смертністю. За даними ВООЗ, хвороба збільшує смертність у 2-3 рази, вагомо скорочує тривалість життя та входить до трійки патологій із найбільшим ризиком інвалідизації та смертності. У 2021 р на цукровий діабет хворіє 537 млн дорослих осіб, до 2040 року прогнозується зріст захворюваності діабетом до 642 млн. осіб. За матеріалами International Diabetes Federation Atlas (10th edition) розрахункова кількість пацієнтів в Україні із урахуванням не діагностованих випадків перевищує 2,35 мільйона осіб, 58 тисяч смертей викликано цукровим діабетом, а на фінансове забезпечення боротьби із хворобою витрачено 1,45 млн доларів США. Діабетична ретинопатія – характерне мікросудинне ускладнення цукрового діабету. Розповсюдженість діабетичної ретинопатії серед хворих на цукровий діабет складає 35,4%, а її проліферативна стадія має місце у 7,5% пацієнтів. Слід відмітити, що вона є самою частою причиною сліпоти у дорослих у віці 20-74 років у розвинутих країнах.

1. Рівень первинної інвалідності по зору внаслідок діабетичної ретинопатії в Україні у 2018 році становив 0,19 на 10 тис. дорослого населення. Впродовж 15 років спостереження відмічались коливання інтенсивного показника в діапазоні від 0,13 на 10 тис. у 2006 і 2008 році до 0,22 у 2010 і 0,20 у 2015 роках із загальною тенденцією до збереження показника на рівні 0,17 (0,16 – 0,19) на 10 тис. дорослого населення. Визначено, що питома вага сліпих та слабозорих внаслідок діабетичної ретинопатії (осіб з інвалідністю першої і другої групи) вище, ніж в загальній сукупності хворих, яким вперше була визначена інвалідність по зору, що свідчить про тяжкість досліджуваної патології. Виявлено збільшення кількості повторно оглянутих у МСЕК осіб з інвалідністю внаслідок діабетичної ретинопатії: якщо у 2004 році їх кількість у 1,5 рази перевищувала показники первинного освідчення, то у 2018 році цей коефіцієнт досяг 3,4, що свідчить про зростаючий рівень накопиченої інвалідності.

2. Серед уражень органів-мішеней у хворих на ЦД найчастіше діагностували діабетичну нефропатію – 249 пацієнтів (78% в групі ДР0, 97,1% в групі

НПДР та 100% в групі ПДР), ангіопатію нижніх кінцівок – 254 хворих (82,9% в групі ДР0, 98,8% в групі НПДР та 100% в групі ПДР), гіпертонічну хворобу – 259 хворих (91,5% в групі ДР0, 98,1% в групі НПДР і 96,4% в групі ПДР) та ішемічну хворобу серця – 230 пацієнтів (76,8% в групі ДР0, 87,5% в групі НПДР і 96,4% в групі ПДР). При цьому, вказані захворювання достовірно частіше відзначались у пацієнтів за наявністю ретинопатії ($p < 0,05$ до $p < 0,001$). Хронічна ниркова недостатність мала місце у $\frac{2}{3}$ хворих на ЦД з проявами діабетичної ретинопатії (55,6% в групі НПДР і 89,3% за наявністю ПДР) і лише у 18,3 % пацієнтів без неї ($p < 0,001$). Поєднання діабету з такими загрозливими коморбідними захворюваннями як гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, ампутації пальців та / або нижніх кінцівок а також дисциркуляторною енцефалопатією було нечастим (від 6 до 30,0 %) без достовірних відмінностей між виділеними клінічними групами ($p > 0,05$). У більшості обстежених хворих на ЦД 2-го типу (70,4%) діагностовано тяжку форму захворювання. Легка форма діабету виявлена лише у 3,7% обстежених хворих і виключно в контрольній групі пацієнтів без ознак ретинопатії. У пацієнтів групи НПДР у 20,6% визначено ЦД середньої тяжкості, у 79,4% - тяжку форму захворювання. У пацієнтів з групи ПДР – 3,6% та 96,4% відповідно, тобто майже всі пацієнти групи ПДР мали тяжку форму діабету. Проведення інсулінотерапії потребували 83, % пацієнтів групи НПДР, 89,3% пацієнтів групи ПДР і лише 46,3 % хворих на ЦД без проявів ретинопатії ($p < 0,001$).

3. При визначенні кореляційних зв'язків проміж наявністю діабетичної ретинопатії та ураженням інших органів-мішеней визначено, що найбільш характерними для цього очного ускладнення є наявність тяжкої форми ЦД ($r = 0,383$, $p < 0,001$), потреба в інсулінотерапії ($r = 0,389$, $p < 0,001$), наявність діабетичної нефропатії 3-5 ст ($r = 0,350$, $p < 0,001$), хронічної ниркової недостатності будь-якої стадії ($r = 0,312$, $p < 0,001$), ангіопатії нижніх кінцівок 2-3 ст ($r = 0,312$, $p < 0,001$), та тривалість цукрового діабету понад 7 років ($r = 0,264$, $p < 0,001$). Слабкий позитивний кореляційний зв'язок виявлено між розвитком діабетичної ретинопатії та ішемічною хворобою серця ($r = 0,155$, $p = 0,011$) і гіпертонічною хворобою ($r = 0,149$, $p = 0,014$). За результатами кореляційного аналізу підтверджено, що найбільш характерними для

проліферативної форми діабетичної ретинопатії є наявність тяжкої форми ЦД ($r = 0,158$, $p = 0,031$), хронічної ниркової недостатності ($r = 0,282$, $p < 0,001$), діабетичної нефропатії ($r = 0,215$, $p = 0,003$)

4. При визначенні показників відношення шансів ризику розвитку діабетичної ретинопатії встановлено, що найбільш загрозливими факторами є ангіопатія нижніх кінцівок 2-3 ст (OR 19,15; 95 % CI 4,24-86,45, $p < 0,001$), діабетична нефропатії 3-5 ст (OR 17,34; 95 % CI 4,94-60,83, $p < 0,001$), хронічна ниркова недостатність будь-якої стадії (OR 6,88; 95 % CI 3,66-12,94, $p < 0,001$), потреба в інсулінотерапії (OR 6,1; 95 % CI 3,40-10,93, $p < 0,001$), наявність тяжкої форми ЦД (OR = 5.79, 95% CI 3.26-10.25, $p < 0,001$), гіпертонічна хвороба (OR 4,29; 95 % CI 1,22-15,10, $p = 0,023$), ішемічна хвороба серця (OR 2,4; 95 % CI 1,21-4,76, $p = 0,011$).

Площі під ROC-кривою усіх досліджених факторів більші за 0,5, отже мають прогностичну цінність щодо прогнозування розвитку діабетичної ретинопатії у вивченій групі хворих. Отже, найбільш значущими факторами є хронічна ниркова недостатність будь-якої стадії (AUC = 0,795, 95 % CI 0,647-0,759), наявність тяжкої форми цукрового діабету (AUC = 0,693, 95 % CI 0,635-0,748), інсулінотерапія (AUC = 0,689, 95 % CI 0,630-0,743), ангіопатія нижніх кінцівок 2-3 стадії (AUC = 0,676, 95 % CI 0,617-0,732), тривалість цукрового діабету більше 7 років (AUC = 0,666, 95 % CI 0,606-0,722) та наявність діабетичної нефропатії 3-5 стадії (AUC = 0,626, 95 % CI 0,565-0,683). Нижчу прогностичну значимість із AUC в межах 0,6-0,5 мали гіпертонічна хвороба незалежно від стадії і ішемічна хвороба серця – ці фактори мали високу чутливість і низьку специфічність.

При вивченні впливу попередньо визначених соматичних факторів ризику на прогресування непроліферативної форми діабетичної ретинопатії у проліферативну виявлено, що наявність тяжкої форми цукрового діабету збільшувало вірогідність ризику виникнення проліферативної форми ретинопатії у 7,02 рази (95 % CI 1,01-53,55), хронічної ниркової недостатності у 6,55 рази (95 % CI 1,93-22,92, діабетичної нефропатії 4-5 ст. у 3,52 рази (95 % CI 1,39-8,88). Щодо наявності таких ускладнень, як ангіопатія нижніх кінцівок, енцефалопатії, ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби – результат не мав статистичної достовірності ($p > 0,05$).

5. При дослідженні локальної гемодинаміки ока та орбіти в басейні очної артерії визначене достовірне ($p < 0,05$) зниження V_s з $71,1 \pm 20,6$ см/с в групі ДРО до $59,9 \pm 16,7$ при НПДР та $47,4 \pm 16,4$ в групі ПДР, V_d з $22,1 \pm 6,9$ см/с до $17,0 \pm 6,6$ і $12,3 \pm 5,9$ та ТАМХ з $37,2 \pm 11,3$ см/с до $31,9 \pm 9,1$ і $25,3 \pm 9,7$ відповідно, також підвищення RI з $0,69 \pm 0,06$ при ДРО до $0,71 \pm 0,09$ при НПДР та $0,75 \pm 0,08$ при ПДР. В центральній артерії сітківки достовірне зниження V_d з $9,9 \pm 5,4$ см/с в групі ДРО до $8,1 \pm 3,8$ в групі НПДР та $5,5 \pm 3,1$ в групі ПДР, підвищення RI з $1,34 \pm 0,16$ до $1,46 \pm 0,28$ і $1,54 \pm 0,24$, також RI з $0,71 \pm 0,06$ до $0,75 \pm 0,07$ і $0,80 \pm 0,05$ відповідно. В басейні задніх цилиарних артерій визначене достовірне зменшення V_d з $4,3 \pm 1,6$ см/с при ДРО до $3,2 \pm 2,0$ при НПДР та $3,1 \pm 2,2$ в групі ПДР та збільшення RI з $1,32 \pm 0,21$ до $1,37 \pm 0,24$ і $1,54 \pm 0,26$ відповідно. RI зростає з $0,76 \pm 0,04$ в групі ДРО до $0,82 \pm 0,06$ при НПДР та ПДР. В цілому у всіх групах судин визначається уповільнення лінійної швидкості кровотоку в очній артерії, центральній артерії сітківки та задніх коротких цилиарних артеріях та збільшення пульсового індексу та індексу резистивності судин у пацієнтів з діабетичною ретинопатією.

Встановлено, що найбільш значущими показниками щодо діагностики розвитку діабетичної ретинопатії є зменшення V_d в очній артерії нижче 13 см/с (AUC = 0,792, 95 % CI 0,694 - 0,870), збільшення RI в центральній артерії сітківки ніж 0,77 (AUC = 0,787, 95 % CI 0,688-0,866), збільшення RI в задніх коротких цилиарних артеріях ніж 0,76 (AUC = 0,751, 95 % CI 0,649-0,836), зменшення V_s в очній артерії нижче 67 см/с (AUC = 0,746, 95 % CI 0,643-0,832), збільшення RI в центральній артерії сітківки біль ніж 1,42 (AUC = 0,738, 95 % CI 0,634-0,825), зменшення ТАМХ в очній артерії нижче 31 см/с (AUC = 0,726, 95 % CI 0,622-0,815) та V_d в задніх коротких цилиарних артеріях нижче 3 см/с (AUC = 0,707, 95 % CI 0,602 - 0,798). Визначено, що найбільш значущими показниками щодо прогресування діабетичної ретинопатії із непроліферативної форми у проліферативну є збільшення RI в центральній артерії сітківки більш ніж 0,75 (AUC = 0,746, 95 % CI 0,617-0,849), зменшення ТАМХ в очній артерії нижче 27 см/с (AUC = 0,716, 95 % CI 0,584-0,825), зменшення V_s в очній артерії нижче 48 см/с (AUC = 0,706, 95 % CI 0,574-0,817), зменшення V_d в очній артерії нижче 16 см/с (AUC = 0,704, 95 % CI 0,573-0,815).

6. Наукові результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро), кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного університету охорони здоров'я України імені О.О. Богомольця (м. Київ). Впровадження в практичну діяльність здійснювалося в КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро), ТОВ «Офтальмологія Груп» (м. Дніпро), ТОВ Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК» (м. Київ).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В результаті проведеного дослідження визначені найбільш значущі загальносоматичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу:

- ангіопатії нижніх кінцівок 2-3 ст. (OR 19,15; 95 % CI 4,24-86,45)
- наявність діабетичної нефропатії 3-5 ст. (OR 17,34; 95 % CI 4,94-60,83)
- хронічна ниркова недостатності будь-якої стадії (OR 6,88; 95 % CI 3,66-12,94)
- потреба в інсулінотерапії (OR 6,1; 95 % CI 3,40-10,93)
- тяжка форми ЦД (OR = 5.79, 95% CI 3.26-10.25)

При оцінці ризику прогресування непроліферативної форми діабетичної ретинопатії у проліферативну найбільш значущими факторами визначені наступні:

- хронічна ниркової недостатність будь-якої стадії (OR 6.55; 95 % CI 1,93-22,92)
- діабетична нефропатія 4-5 ст. (OR 3.52; 95 % CI 1,39-8,88)
- тяжка форма цукрового діабету (OR 7.02; 95 % CI 1,01-53,55)

При розробці плану спостереження лікарями-ендокринологами та лікарями загальної практики вважаємо необхідним враховувати наявність вказаних уражень органів-мішеней цукрового діабету та пов'язаних з даним фактом ризиком розвитку або прогресування діабетичної ретинопатії, рекомендувати призначати консультацію лікаря офтальмолога навіть при відсутності скарг на зниження зору.

Ввести в практику офтальмологічного обстеження виконання оптичної когерентної томографії у випадку зниження гостроти зору пацієнтів на цукровий діабет, яке не пояснюється особливостями рефракції або помутнінням оптичних середовищ.

Рекомендуємо ввести в клінічну практику додаткових інструментальних обстежень ультразвукову доплерографію судин ока (при відсутності іншої судинної патології органу зору або попередніх хірургічних втручань).

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th Ed. (2021). Available at: <http://www.diabetesatlas.org>.
2. International Council Of Ophtalmology. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care (2017). Availble at: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>
3. Зборовська А.В., Пількевич Т.С., Курильцев Н.Б., Самолук Н.А. Диабетическая ретинопатия, пролиферативная стадия при невыявленной форме сахарного диабета (случаи из практики). Офтальмол. журн. 2019. № 2. С. 67-69. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh201926769>
4. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P, Sechasai S.R., Golin R., Kaptoge S. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010 Jun 26;375(9733):2215-2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
5. Пасечникова Н. В., Науменко В.А., Віт В.В., Іваницька Є.В., Пилькевич Т.С. Структурные изменения сетчатой оболочки, концентрации эритропоэтина в стекловидном теле и периферической крови экспериментальных животных со стрептозотоциновым диабетом (промежуточный результат: 1 месяц). Офтальмол. журн. 2014. № 3. С. 69-75. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh201436975>
6. Сакович В. Н. Ахмад Абед Аль Рахим Абдаллах Акрабави. Влияние никотинамида и препаратов его содержащих (катахром и цитофлавин) на уровень окисленных и восстановительных форм никотинамидных коферментов в сетчатке крыс со стрептозотоциновым диабетом. Офтальмол. журн. 2013. № 1. С. 57-61. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh201315761>
7. Єфімов А.С., Орленко В.Л., Соколова Л.К. Цукровий діабет та його ускладнення. Журнал практичного лікаря. 2003. №2. С. 34-40.
8. Viores SA, Youssri AI, Luna JD, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. Histol Histopathol. 1997;12(1):99-109.

9. WHO/IDF Europe. Diabetes Care and Research in Europe: St. Vincent Declaration. *Diabetic Medicine*. 1990. № 7. P. 360.
10. Bourne RR, Stevens GA, White RA, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013;1(6):e339-e349. doi:10.1016/S2214-109X(13)70113-X
11. Бездетко П.А., Горбачева Е.В. Эпидемиология и частота сахарного диабета и диабетической ретинопатии. *Международный эндокринологический журнал*. 2006. № 4(6). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2062>
12. Cavan D, Makaroff L, da Rocha Fernandes J, et al. The Diabetic Retinopathy Barometer Study: Global perspectives on access to and experiences of diabetic retinopathy screening and treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;129:16-24. doi:10.1016/j.diabres.2017.03.023.
13. Гогіна І.Ф., Андріюк Л.В., Огранович О.Є. Діабетичні ангіо-, ретино-, невропатії: патогенез, клініка, лікування. Львів: Ліга Прес, 2000. 168 с.
14. Жабосдов Г.Д., Скрипник Р.Л., Сидорова М.В. Діабетична оптична нейропатія: основні аспекти патогенезу, клінічний перебіг та нові методи лікування. *Офтальмол. журн*. 2001. № 1. С. 5-9.
15. Леус Н.Ф. Метаболические механизмы развития и перспективы медикаментозного лечения диабетической ретинопатии. *Офтальмол. журн*. 2003. № 5. С. 75-80.
16. Мальцев Э.В., Родин С.С., Черняева С.Н., Махмуд М.Р. Диабетическая ретинопатия: механизмы развития. *Офтальмол. журн*. 2003. №2. С. 82-88.
17. Nesterov A.P. Diabetic retinopathy. *RMJ*. 2000. Т.8. №1. P. 3-9.
18. Petrunya A.M. Immune and microcirculatory disorders in patients with diabetic retinopathy and their correction. *Vestnik Oftalmologii* . 1996. V. 1. P. 43-46.
19. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(9):1144-1155.

20. Kondratiev Y.Yu., Nosykov V.V., Dedov I.I. Polymorphic genetic markers and vascular complications of diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 1998; 44 (1). P. 43-51.
21. Verbovaya N.Y., Lebedeva E.A. The role of glycosylated metabolic products in the formation of vascular complications of diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 1997; 43 (1). P. 43-46.
22. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Sandvik L, Hanssen KF. Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy: the seven year results of the Oslo study. *BMJ*. 1992;304(6818):19-22. doi:10.1136/bmj.304.6818.19
23. Sydorova M. V., Skrypnyk R.L. Vascular endothelial growth factor levels in proliferative diabetic retinopathy and PVR. 3-rd European VitreoRetinal Society Meeting. Sopron, Hungary. 2003. P. 578.
24. Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. *AnnuRevMed*. 1975; 26: 521-536. doi:10.1146/annurev.me.26.020175.002513.
25. Kohner E. The effect of diabetic control on diabetic retinopathy. *Eye*. 1993. Vol. 7. 309-311. <https://doi.org/10.1038/eye.1993.66>
26. Ting, D. S. W., Cheung, G. C. M., and Wong, T. Y. (2016) Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 44: 260–277. doi: 10.1111/ceo.12696..
27. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. Киев: Здоров'я, 1998. 318 с.
28. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1995;18(3):361-376. doi:10.2337/diacare.18.3.361
29. Jousen AM, Kirchof B, Gottstein C. Molekulare Mechanismen der Vaskulogenese und Angiogenese. Möglichkeiten antiangiogener Therapie [Molecular mechanisms of vasculogenesis and angiogenesis. What regulates vascular growth?]. *Ophthalmologie*. 2003;100(4):284-291. doi:10.1007/s00347-003-0799-x.
30. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. San Francisco, CA: "American Academy of Ophthalmology", 2008

31. Cruickshanks KJ, Moss SE, Klein R, Klein BE. Physical activity and proliferative retinopathy in people diagnosed with diabetes before age 30 yr. *Diabetes Care*. 1992;15(10):1267-1272. doi:10.2337/diacare.15.10.1267.
32. Danis RP, Davis MD: Proliferative diabetic retinopathy. In: Duh EJ Ed. *Diabetic Retinopathy, Contemporary Diabetes*. Totowa: Humana Press, 2008, P. 29–65.
33. Klein R., ed. by E.J. Duh. *Diabetic Retinopathy. Part I. Clinical aspects of diabetic retinopathy. 3. The epidemiology of diabetic retinopathy*. Totowa: “Humana Press”. 2008. P. 67-108.
34. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-526. doi:10.1001/archopht.1984.01040030398010.
35. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):527-532. doi:10.1001/archopht.1984.01040030405011.
36. Knoerzer DB, Donovan MG, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ. Clinical and histological assessment of collagen-induced arthritis progression in the diabetes-resistant BB/Wor rat. *Toxicol Pathol*. 1997;25(1):13-19. doi:10.1177/019262339702500103.
37. Forrester JV, Shafiee A, Schröder S, Knott R, McIntosh L. The role of growth factors in proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 1993; 7 (Pt 2): 276-287. doi:10.1038/eye.1993.61.
38. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1990;13(4):427-433. doi:10.2337/diacare.13.4.427.
39. Henricsson M, Nilsson A, Janzon L, Groop L. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1997;14(2):123-131. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199702)14:2<123::AID-DIA306>3.0.CO;2-U.
40. Funatsu H, Yamashita H, Ohashi Y, Ishigaki T. Correlation between progression of diabetic retinopathy and blood glucose control. *Jpn J Ophthalmol*. 1991;35(3):306-316.

41. Mauer SM, Steffes MW, Brown DM. The kidney in diabetes. *Am J Med.* 1981;70(3):603-612. doi:10.1016/0002-9343(81)90582-9.
42. Klein R, Moss SE, Klein BE. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology.* 1993;100(8):1140-1146. doi:10.1016/s0161-6420(93)31514-9.
43. Torffvit O, Agardh E, Agardh CD. Albuminuria and associated medical risk factors: a cross-sectional study in 451 type II (noninsulin-dependent) diabetic patients. Part 2. *J Diabet Complications.* 1991;5(1):29-34. doi:10.1016/0891-6632(91)90007-c.
44. Gall MA, Rossing P, Skøtt P, et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1991;34(9):655-661. doi:10.1007/BF00400995.
45. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 1990;13(1):34-40. doi:10.2337/diacare.13.1.34.
46. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(4):1214-1218. doi:10.1016/s0002-9378(11)90608-5.
47. Hellstedt T, Kaaja R, Teramo K, Immonen I. The effect of pregnancy on mild diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235(7):437-441. doi:10.1007/BF00947063.
48. Hemachandra A, Ellis D, Lloyd CE, Orchard TJ. The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetes Care.* 1995;18(7):950-954. doi:10.2337/diacare.18.7.950.
49. Lee ET, Lee VS, Lu M, Russell D. Development of proliferative retinopathy in NIDDM. A follow-up study of American Indians in Oklahoma. *Diabetes.* 1992;41(3):359-367. doi:10.2337/diab.41.3.359.
50. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1053-1059. doi:10.2337/diacare.24.6.1053.

51. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. 1991;98(8):1261-1265. doi:10.1016/s0161-6420(91)32145-6.
52. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(3):910-918. doi:10.1167/iovs.02-0648.
53. Chopra R, Saramma JG, Mary J, Rebecca A. Lipoprotein(a) as a risk factor for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55(3):195-198. doi:10.4103/0301-4738.31939.
54. Funatsu H, Shimizu E, Noma H, Mimura T, Hori S. Association between serum lipoprotein (a) level and progression of non-proliferative diabetic retinopathy in Type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(5):501-505. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01298.x
55. Guerci B, Meyer L, Sommer S, et al. Severity of diabetic retinopathy is linked to lipoprotein (a) in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 1999;25(5):412-418.
56. Moss SE, Klein R, Klein BE. Alcohol consumption and the prevalence of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1992;99(6):926-932. doi:10.1016/s0161-6420(92)31872-x.
57. Ulbig MR, Hamilton AM. Factors influencing the natural history of diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 1993;7 (Pt 2):242-249. doi:10.1038/eye.1993.57.
58. Furman S. S. *Ocular problems in diabetes mellitus*. Boston: Blackwell Scientific. 1992. 287 p.
59. Ono R, Kakehashi A, Yamagami H, et al. Prospective assessment of proliferative diabetic retinopathy with observations of posterior vitreous detachment. *Int Ophthalmol*. 2005;26(1-2):15-19. doi:10.1007/s10792-005-5389-2.
60. Garner A. Histopathology of diabetic retinopathy in man. *Eye (Lond)*. 1993;7 (Pt 2):250-253. doi:10.1038/eye.1993.58.
61. Сергиенко Н.М., Косуба С.И. Осложнения у больных сахарным диабетом при использовании интраокулярной коррекции. Матеріали І міжнародної конференції

"Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органа зору". Київ, 2000. №3. С. 39-40.

62. Benson WE. Cataract surgery and diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol.* 1992;3(3):396-400. doi:10.1097/00055735-199206000-00015.
63. Могилевский С.Ю., Панченко Ю.А. Особенности диабетической макулопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Архів офтальмології України.* 2018. Т. 6. № 2 (11). С. 28-32.
64. Rudraraju M, Narayanan SP, Somanath PR. Regulation of blood-retinal barrier cell-junctions in diabetic retinopathy. *Pharmacol Res.* 2020;161:105115. doi:10.1016/j.phrs.2020.105115.
65. Murata T, Ishibashi T, Inomata H. Immunohistochemical detection of blood-retinal barrier breakdown in streptozotocin-diabetic rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1993;231(3):175-177. doi:10.1007/BF00920943.
66. Spencer W. H. *Ophthalmic pathology. Atlas and textbook: 3-Ed.* 1985. Vol. 2. 547 p.
67. Gessl A, Waldhäusl W. Increased CD69 and human leukocyte antigen-DR expression on T lymphocytes in insulin-dependent diabetes mellitus of long standing. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):2204-2209. doi:10.1210/jcem.83.6.4889.
68. Limb GA, Franks WA, Munasinghe KR, Chignell AH, Dumonde DC. Proliferative vitreoretinopathy: an examination of the involvement of lymphocytes, adhesion molecules and HLA-DR antigens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1993;231(6):331-336. doi:10.1007/BF00919029.
69. Жабоедов Г.Д., Лісяний Н.І., Скрипник Р.Л., Сидорова М.В. Особливості аутонейросенсибілізації при різних формах діабетичної ретинопатії. *Офтальмол. журн.* 2002. № 5. С. 32-35.
70. Michaelson I.C. The mode of development of the vascular system of the retina. With some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* 1948. N 68. P. 137–180.
71. *Ocular Angiogenesis: Diseases, Mechanisms, and Therapeutics.* Edited by Joyce Tombran-Tink, Colin J. Barnstable. Humana Press Inc., 2006. 427 p.

72. Forrester JV, Shafiee A, Schröder S, Knott R, McIntosh L. The role of growth factors in proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 1993;7 (Pt 2):276-287. doi:10.1038/eye.1993.61.
73. Greven CM, Hackel RE, Slusher MM. Capillary nonperfusion of the retina in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(9):1260-1261. doi:10.1001/archophth.116.9.1260.
74. Jousen AM, Kirchhof B, Gottstein C. Molekulare Mechanismen der Vaskulogenese und Angiogenese. Möglichkeiten antiangiogener Therapie [Molecular mechanisms of vasculogenesis and angiogenesis. What regulates vascular growth?]. *Ophthalmologe*. 2003;100(4):284-291. doi:10.1007/s00347-003-0799-x.
75. Жабоедов Г.Д., Скрипник Р.Л., Сидорова М.В., Лисняк М.И. Изучение уровня васкулотропина у больных с диабетической ретинопатией. Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2003. Випуск 6 (45). С. 205-210.
76. Sydorova M. V., Skrypnyk R.L. Vascular endothelial growth factor levels in proliferative diabetic retinopathy and PVR. 3-rd European VitreoRetinal Society Meeting. Sopron, Hungary. 2003. P. 578.
77. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(12):1538-1544. doi:10.1001/archophth.1995.01100120068012.
78. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-1487. doi:10.1056/NEJM199412013312203.
79. Agarwal D, Gelman R, Ponce C, Stevenson W, Christoforidis J. The Vitreomacular Interface in Diabetic Retinopathy. *Journal of Ophthalmology*. Vol. 2015, Article ID 392983, 10 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/392983>.
80. BenEzra D, Hemo I, Maftzir G. In vivo angiogenic activity of interleukins. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(4):573-576. doi:10.1001/archophth.1990.01070060121061.
81. Stewart MW, Browning DJ, Landers MB. Current management of diabetic tractional retinal detachments. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(12):1751-1762. doi:10.4103/ijo.IJO_1217_18.

82. Kohner E. M., Porta M. Screening for diabetic retinopathy in Europe: a field guide-book. World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen. 1992. P. 1-51.
83. Chen R, Liang A, Yao J, et al. Fluorescein Leakage and Optical Coherence Tomography Angiography Features of Microaneurysms in Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res.* 2022;2022:7723706. Published 2022 Jan 13. doi:10.1155/2022/7723706.
84. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation.* 1961;24:82-86. doi:10.1161/01.cir.24.1.82.
85. Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1970;69(3):403-414. doi:10.1016/0002-9394(70)92273-7.
86. Сидорова М.В. Рання діагностика набряку макули за допомогою оптичної когерентної томографії. Матеріали науково-практичної конференції "Нове в офтальмології". Одеса, 2005.
87. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113(3): 325-332. doi:10.1001/archophth.1995.01100030081025.
88. Schuman J.S. Puliafito C.A., Fujimoto J.G. Optical coherence tomography of ocular diseases. 4th ed., SLACK Inc., 2021. 592 p.
89. Mohamed IE, Mohamed MA, Yousef M, Mahmoud MZ, Alonazi B. Use of ophthalmic B-scan ultrasonography in determining the causes of low vision in patients with diabetic retinopathy. *Eur J Radiol Open.* 2018;5:79-86. Published 2018 May 11. doi:10.1016/j.ejro.2018.05.002.
90. Restori M. Ophthalmic ultrasound: a diagnostic atlas. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(8):936H. doi:10.1136/bjo.84.8.936h.
91. Веселовская З.Ф., Салюта М.Е. Современные аспекты офтальмоэндокринологии. Матеріали I міжнародної конференції «Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органа зору». Київ, 2000. С. 130-132.
92. American Academy of Ophthalmology Retina / Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2019. Available at: <https://www.aao.org/Assets/8cd3d9a3-ee7b-4203->

8659-68c611b00537/637064008803430000/diabetic-retinopathy-preferred-practice-pattern-2019-pdf

93. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes [published correction appears in *N Engl J Med*. 2011 Jan 13;364(2):190] [published correction appears in *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2458]. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233-244. doi:10.1056/NEJMoa1001288.
94. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687-1697. doi:10.1016/S0140-6736(07)61607-9.
95. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2006 Oct 21;368(9545):1420] [published correction appears in *Lancet*. 2006 Oct 21;368(9545):1415]. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-1861. doi:10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
96. Neubauer AS, Ulbig MW. Laser treatment in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 2007;221(2):95-102. doi:10.1159/000098254.
97. Павлюченко К.П., Могилевский С.Ю., Олейник Т.В., Патрича В.Г. Наш опыт применения лазеркоагуляции в лечении диабетической ретинопатии. *Офтальмологический журнал*. 2004. № 1. С. 72–74.
98. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):766-785..
99. Пасечникова Н.В., Науменко В.А. Лазеркоагуляция в лечении диабетических макулопатийю. *Офтальмол. журн*. 2003. № 1. С.61-64.
100. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-1806..

101. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1987;94(7):761-774. doi:10.1016/s0161-6420(87)33527-4.
102. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(9):1144-1155.
103. Гацу М.В., Байбородов В. Стероидная терапия диффузного диабетического макулярного отекаю II Міжнародна науково-практична конференція офтальмологів та ендокринологів «Актуальні проблеми діагностики та лікування судинно-ендокринних захворювань органа зору». Київ, 2005. С. 15-16.
104. Бездетко П.А., Власко Е.В., Щадних М.А., Жилина И.Д. Сравнительное применение триамцинолона и дипроспана при интравитреальном введении в лечении пролиферативной диабетической ретинопатии. II Міжнародна науково-практична конференція офтальмологів та ендокринологів «Актуальні проблеми діагностики та лікування судинно-ендокринних захворювань органа зору». Київ, 2005. С. 19.
105. Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology*. 2004;111(2):218-225. doi:10.1016/j.ophtha.2003.05.037.
106. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1580-1587. doi:10.1016/j.ophtha.2011.02.048
107. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113(10):. doi:10.1016/j.ophtha.2006.05.064.
108. González VH, Giuliari GP, Banda RM, Guel DA. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(11):1474-1478. doi:10.1136/bjo.2008.155663.

109. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625. doi:10.1016/j.optha.2011.01.031.
110. Muether PS, Droege KM, Fauser S. Vascular endothelial growth factor suppression times in patients with diabetic macular oedema treated with ranibizumab. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):179-181. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303954.
111. Сергиенко А.Н., Рубан А.Н. Ранние результаты применения техники "иссечения блоком" в хирургическом лечении пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмологический журнал*. 1998. № 3. С. 184-188.
112. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5 [published correction appears in *Arch Ophthalmol* 1990 Oct;108(10):1452]. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(7):958-964. doi:10.1001/archopht.1990.01070090060040.
113. Flynn HW Jr, Chew EY, Simons BD, Barton FB, Remaley NA, Ferris FL 3rd. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1992;99(9):1351-1357. doi:10.1016/s0161-6420(92)31779-8.
114. Skorobagatova E.S. Visual disability due to diabetes mellitus. *Medicine*, 2003. 208 p.
115. Semenov A.D., Malov V.M., Branchevskyi S.L. Blindness in patients with diabetes: medical and social aspects of the problem. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 1998. V. 4. P. 33-37.
116. Алифанова Т.А., Ферфильфайн И.Л. О врачебной тактике в лечении диабетической ретинопатии. Тези II українсько-польської конф. з офтальмології. К. 1999. С. 199-200.
117. Ботабекова Т.К., Краморенко Ю.С., Степанова И.С. Инвалидность вследствие диабетической ретинопатии. Point of view. *East-West*. 2015;1. Available at: <https://eyepress.ru/article/invalidnost-vsledstvie-diabeticheskoy-retinopatii>
118. 114. Skorobagatova E.S. Visual disability due to diabetes mellitus. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2002;4: 20-22.

119. Kerimov K.T., Gadzhieva A.N., Gadzhieva M.N., Samedova D.Kh. Medico-social characteristics of disability due to pathology of the organ of vision in diabetes mellitus. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 1998;1: 37-38.
120. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report 2020: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Accessed 4 August 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>.
121. WHO (2019). *World report on vision*. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/world-report-on-vision> (accessed 30 June 2020)
122. International Agency for Prevention of Blindness (2020). IAPB Vision Atlas. Available at: <http://atlas.iapb.org/global-burden-vision-impairment/gbvi-global-cause-estimates/> (accessed 30 June 2020)
123. Flaxman R. S., Bourne R. R., Resnikoff S, Ackland P. et al. (2017). Global causes of blindness and distance vision impairment, 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, vol. 5 (Issue 12), e1221-1234. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)
124. Маруніч В.В., Іпатов А.В., Сергієні О.В. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2004 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Маруніча В.В. Дніпропетровськ: Пороги; 2005. 97 с.
125. Маруніч В.В., Іпатов А.В., Сергієні О.В. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2005 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Поляченко Ю.В. Дніпропетровськ: Пороги; 2006. 102 с.
126. Маруніч В.В., Іпатов А.В., Сергієні О.В. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2006 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Поляченко Ю.В. Дніпропетровськ: Пороги; 2007. 98 с.

127. Маруніч В.В., Іпатов А.В., Коробкін Ю.І. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2007 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Князевича В.М. Дніпропетровськ: Пороги; 2008. 102 с.
128. Маруніч В.В., Іпатов А.В., Коробкін Ю.І. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2008 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Князевича В.М. Дніпропетровськ: Пороги; 2009. 116 с.
129. Маруніч В.В., Іпатов А.В., Коробкін Ю.І. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2009 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Князевича В.М. Дніпропетровськ: Пороги; 2010. 128 с.
130. Маруніч В.В., Іпатов А.В., Коробкін Ю.І. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2010 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Ємця І.М. Дніпропетровськ: Пороги; 2011. 135 с.
131. Маруніч В.В., Іпатов А.В., Коробкін Ю.І. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2011 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Богатирьової Р.В. Дніпропетровськ: Пороги; 2012. 150 с.
132. Черняк С.І., Іпатов А.В., Мороз О.М. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2012 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Хобзея М.К. Дніпропетровськ: Пороги; 2013. 149 с.
133. Черняк С.І., Іпатов А.В., Мороз О.М. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2013 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Хобзея М.К. Дніпропетровськ: Роял Принт; 2014. 176 с.
134. Іпатов А.В., Мороз О.М., Голик В.А. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2014 рік (аналітико-

- інформаційний довідник). Під ред. Черняка С.І. Дніпропетровськ: Акцент ПП; 2015. 167 с.
135. Іпатов А.В., Мороз О.М., Голик В.А. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2015 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Черняка С.І. Дніпропетровськ: Акцент ПП; 2016. 175 с.
136. Іпатов А.В., Мороз О.М., Гондуленко Н.О. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2016 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Черняка С.І. Дніпро: Акцент ПП; 2017. 168 с.
137. Іпатов А.В., Мороз О.М., Гондуленко Н.О. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2017 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Черняка С.І. Дніпро: Акцент ПП; 2018. 178 с.
138. Іпатов А.В., Мороз О.М., Гондуленко Н.О. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2018 рік (аналітико-інформаційний довідник). Під ред. Перепеличної Р.Я. Дніпро: Акцент ПП; 2019. 180 с.
139. Центр медичної статистики МОЗ України (Online). Available at: <http://medstat.gov.ua>
140. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. К.: Малий друк. 2006. 558 с.
141. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, Цехмістер ЯВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics). Київ: Вістка. 2018. 208 с.
142. Rykov S.O., Alifanova T.O., Alifanov I.S. Disability due to ocular complications of diabetes mellitus in Ukraine. *J.ophthalmol. (Ukraine)*.2006;3:126-128. In Ukrainian.
143. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564. doi:10.2337/dc11-1909

144. Harris Nwanyanwu K, Talwar N, Gardner TW, Wrobel JS, Herman WH, Stein JD. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1562-1568. doi:10.2337/dc12-0790
145. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):588-597. doi:10.1016/S2213-8587(16)30057-2
146. Drazenka Pongrac Barlovic, Valma Harjutsalo, Daniel Gordin, Milla Kallio, Carol Forsblom, George King, Per-Henrik Groop; on behalf of the Finn Diane Study Group, The Association of Severe Diabetic Retinopathy With Cardiovascular Outcomes in Long-standing Type 1 Diabetes: A Longitudinal Follow-up. *Diabetes Care* 1 December 2018; 41 (12): 2487–2494. doi:10.2337/dc18-0476
147. Hughes AD, Falaschetti E, Witt N, et al. Association of Retinopathy and Retinal Microvascular Abnormalities With Stroke and Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2016;47(11):2862-2864. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014998
148. Hanff TC, Sharrett AR, Mosley TH, et al. Retinal microvascular abnormalities predict progression of brain microvascular disease: an atherosclerosis risk in communities magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2014;45(4):1012-1017. doi:10.1161/STROKEAHA.113.004166
149. Crosby-Nwaobi RR, Sivaprasad S, Amiel S, Forbes A. The relationship between diabetic retinopathy and cognitive impairment. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3177-3186. doi:10.2337/dc12-2141
150. Foussard N, Saulnier P-J, Potier L, Ragot S, Schneider F, Gand E, et al.; on behalf of the SURDIAGENE Study Group, Relationship Between Diabetic Retinopathy Stages and Risk of Major Lower-Extremity Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 November 2020; 43 (11): 2751–2759. doi:10.2337/dc20-1085
151. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, et al. Microvascular and Macrovascular Disease and Risk for Major Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1796-1803. doi:10.2337/dc16-0588

152. Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, Wong DT, Evans M. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:467–478. doi:10.1111/dom.13550
153. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley WD & Lawson TL: Colour Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology.* 1989. 173: 511–516. doi:10.1148/radiology.173.2.2678264
154. Aburn NS & Sergott RC. Orbital colour Doppler imaging. *Eye.*, 1993. 7: 639–647.
155. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG & Goldberg BB: Colour Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch. Ophthalmol.*, 1991. 109: 527–532. doi:10.1001/archophth.1991.01080040095036
156. Baxter GM & Williamson TH: Colour Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility and observer variation. *J Ultrasound Med.* 1995. 14: 91–96. doi:10.7863/jum.1995.14.2.91
157. MacKinnon J.R., McKillop G., O'Brien C., Swa K. Colour Doppler imaging of the ocular circulation in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2000: 78: 386–389. doi:10.1034/j.1600-0420.2000.078004386.x
158. Stalmans I, Vandewalle E, Anderson DR, Costa VP et. al. (2011) Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 89:e609–e630. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02178.x>
159. Mendivil A., Cuartero V., Mendivil M.P. Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy and healthy volunteers: a prospective study. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79: 413-416. doi:10.1136/bjo.79.5.413
160. Goebel W, Lieb WE, Ho A, Sergott RC, Farhoumand R, Grehn F. Color Doppler Imaging: a new technique to assess orbital blood flow in patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:864–870
161. Kawagishi T., Nishizawa Y., Emoto M., Konishi T. et al. Impaired Retinal Artery Blood Flow in IDDM Patients Before Clinical Manifestations of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 1995. V.18, N. 12., P. 1544-1549 doi:10.2337/diacare.18.12.1544

162. Mendivil A. Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Surv Ophthalmol.* 1997;42(Suppl 1): 89–95. doi:10.1016/s0039-6257(97)80031-8
163. Dimitrova G, Kato S, Yamashita H, Tamaki Y, Nagahara M, Fukushima H, et al. Relation between retrobulbar circulation and progression of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87: 622–625. doi:10.1136/bjo.87.5.622
164. Pemp B, Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmetterer L. Calculation of central retinal artery diameters from non-invasive ocular haemodynamic measurements in type 1 diabetes patients. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91: e348–e352. doi:10.1111/aos.12069
165. Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине. *Офтальмологический журнал.* 2019. № 6. С.34-38. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh201963438>
166. Алифанов И.С., Сакович В.Н., Алифанова Т.А. Проблемы слепоты и слабовидения вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине. *Офтальмология Восточная Европа.* 2020. Том 10, №4. С. 480-488. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.4.020>
167. Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Медико-социальные аспекты слепоты вследствие диабетической ретинопатии в Украине. *Зб. тез доп. наук.-практ. конф. «Актуальні питання офтальмології», 23-24 вересня 2020 р., Телеміст Одеса-Тернопіль.* С.6-8.
168. Аліфанов І. С., Сакович В. М., Аліфанова Т. А. Проблеми сліпоти та слабозорості внаслідок діабетичної ретинопатії в Дніпропетровській області. *Зб. тез доп. наук.-практ. конф. «Рефракційний пленер 2020», 15-17 жовтня 2020 р., Київ,* С. 7-9
169. Аліфанов І. С., Сакович В.М. Аналіз диспансерного спостереження пацієнтів з діабетичною ретинопатією. *Матеріали ІХ науково-практичної конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України із міжнародною участю «Своє дитинства треба бачити 2021», 10-12 червня 2021 р., м. Бугаз Одеської області.* – С. 96-97.

170. Аліфанов І. С., Сакович В. М. Прогностичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Офтальмологічний журнал*. 2022, № 6. С. 19-23. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202261923>
171. Аліфанов І. С., Сакович В. М., Маляр К. Ю. Соматичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Рефракційний пленер 2022 р.: матеріали наук.-практ. конфер. з міжн. участю, 20 - 21 жовтня 2022 р., м. Київ, - 2022. – С. 10-12.*
172. Аліфанов І. С., Сакович В. М. Клінічні особливості ураження органу зору та інших органів-мішеней у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. *Рефракційний пленер 2021 р.: матеріали наук.-практ. конфер. з міжн. участю, 28 - 30 жовтня 2021 р., м. Київ, - 2021. – С. 10-12.*
173. Аліфанов, І. Ультразвукова доплерографія судин ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. *Офтальмологічний журнал*, 2023 (3), С. 27–33. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202331723>
174. Аліфанов І. С., Сакович В. М., Маляр К. Ю. Ультразвукова доплерографія судин ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2023», м. Одеса, 2023. С. 82-84*
175. Kotlarsky P, Bolotin A, Dorfman K, Knyazer B, Lifshitz T, Levy J. Link between retinopathy and nephropathy caused by complications of diabetes mellitus type 2. *Int Ophthalmol*. 2015;35(1):59-66. doi:10.1007/s10792-014-0018-6
176. El-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amro SA, Moharram OA, Kangave D. Retinopathy as a predictor of other diabetic complications. *Int Ophthalmol*. 2001;24(1):1-11. doi:10.1023/a:1014409829614

ДОДАТКИ

Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи в науковий обіг та практичну діяльність

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи та інновацій
 Національного медичного університету
 імені О.О. Богомольця
 д. мед. н. професор Сергій ЗЕМСКОВ

« _____ » 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження. Прогнозування розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії на основі аналізу зв'язку ураження органу зору з ураженням інших органів-мішеней у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Установа-розробник, автор. Дніпровський державний медичний університет МОЗ України (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044), кафедра офтальмології, Аліфанов Ігор Сергійович.

Джерело інформації.

Аліфанов І. С., Сакович В. М. Прогностичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022, № 6. С. 19-23.

Аліфанов, І. Ультразвукова доплерографія судин ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал, 2023 (3), С. 27–33.

Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине. Офтальмологический журнал. 2019. № 6. С. 34-38

Базова установа, яка проводить впровадження. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Форми впровадження. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі

Термін впровадження. З 01.05.2023 по 31.12.2023 навч. року. Протокол №9 від 27.11.2023

Зауваження та пропозиції. Зауважень немає. Рекомендовано до включення в програму лекцій на практичних заняття лікарів-інтернів та клінічних ординаторів, лекцій підвищення кваліфікації лікарів.

Завідувач кафедри офтальмології та оптометрії
 післядипломної освіти ІПО
 Національного медичного університету
 імені О.О. Богомольця,
 чл.-кор. НАМН України,
 д. мед. н. професор

Сергій РИКОВ

«Затверджую»

Ректор Дніпровського державного
медичного університету МОЗ України
академік НАМН України
д.мед.н., професор Тетяна ПЕРЦЕВА



» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження. Прогнозування розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії на основі аналізу зв'язку ураження органу зору з ураженням інших органів-мішеней у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Установа-розробник, автор. Дніпровський державний медичний університет МОЗ України (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044), кафедра офтальмології, Аліфанов Ігор Сергійович.

Джерело інформації.

Аліфанов І. С., Сакович В. М. Прогностичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022, № 6. С. 19-23.

Аліфанов, І. Ультразвукова доплерографія судин ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал, 2023 (3), С. 27–33.

Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине. Офтальмологический журнал. 2019. № 6. С. 34-38

Базова установа, яка проводить впровадження. Дніпровський державний медичний університет МОЗ України

Форми впровадження. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри офтальмології – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі

Термін впровадження. З 2023 навчального року.

Зауваження та пропозиції. Зауважень немає. Рекомендовано до включення в програму лекцій на практичних заняття лікарів-інтернів та клінічних ординаторів.

Завідувач кафедри офтальмології
д.мед.н., професор

Валерій СЕРДЮК

«Затверджую»
В.о. генерального директора
КП «Дніпропетровська обласна
клінічна офтальмологічна лікарня»
Світлана Устименко



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження. Прогнозування розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії на основі аналізу зв'язку ураження органу зору з ураженням інших органів-мішеней у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Установа-розробник, автор. Дніпровський державний медичний університет МОЗ України (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044), кафедра офтальмології, Аліфанов Ігор Сергійович.

Джерело інформації.

Аліфанов І. С., Сакович В. М. Прогностичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022, № 6. С. 19-23.

Аліфанов, І. Ультразвукова доплерографія судин ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал, 2023 (3), С. 27–33.

Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине. Офтальмологический журнал. 2019. № 6. С. 34-38


Базова установа, яка проводить впровадження. КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня»

Форми впровадження. Матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі

Термін впровадження. З 2022-2023 роки.

Зауваження та пропозиції. Зауважень немає. Рекомендовано до включення в лікувально-діагностичний процес закладів охорони здоров'я.

Завідувач поліклінічним відділенням
 КП «ДОКОЛ»

 Борис Щербаков

«Затверджую»

Директор ТОВ «Медичний центр

ОЧІ КЛІНІК»

Тетяна ЖМУРИК



_____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження. Прогнозування розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії на основі аналізу зв'язку ураження органу зору з ураженням інших органів-мішеней у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Установа-розробник, автор. Дніпровський державний медичний університет МОЗ України (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044), кафедра офтальмології, Аліфанов Ігор Сергійович.

Джерело інформації.

Аліфанов І. С., Сакович В. М. Прогностичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022, № 6. С. 19-23.

Аліфанов, І. Ультразвукова доплерографія судин ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал, 2023 (3), С. 27–33.

Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине. Офтальмологический журнал. 2019. № 6. С. 34-38

Базова установа, яка проводить впровадження. ТОВ «Медичний центр ОЧІ КЛІНІК»

Форми впровадження. Матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі

Термін впровадження. 2022-2023 рр.

Зауваження та пропозиції. Рекомендовано для застосування в лікувально-діагностичній роботі

Головний лікар
ТОВ «Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК»
д.мед.н.



Дмитро ЖМУРИК

«Затверджую»
 Директор ТОВ «Офтальмолоджи Груп»
 Люсіне МАЗУР

« _____ » 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження. Прогнозування розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії на основі аналізу зв'язку ураження органу зору з ураженням інших органів-мішеней у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Установа-розробник, автор. Дніпровський державний медичний університет МОЗ України (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044), кафедра офтальмології, Аліфанов Ігор Сергійович.

Джерело інформації.

Аліфанов І. С., Сакович В. М. Прогностичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022, № 6. С. 19-23.

Аліфанов, І. Ультразвукова доплерографія судин ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал, 2023 (3), С. 27–33.

Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине. Офтальмологический журнал. 2019. № 6. С. 34-38

Базова установа, яка проводить впровадження. ТОВ «Офтальмолоджи Груп»

Форми впровадження. Матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі

Термін впровадження. 2022-2023 рр.

Зауваження та пропозиції. Рекомендовано для застосування в лікувально-діагностичній роботі

Медичний директор
 ТОВ «Офтальмолоджи Груп»



Люсіне МАЗУР

Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине. Офтальмологический журнал. 2019. № 6. С. 34-38

2. Алифанов И.С., Сакович В.Н., Алифанова Т.А. Проблемы слепоты и слабовидения вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине. Офтальмология Восточная Европа. 2020. Том 10, №4. С. 480-488

3. Аліфанов І. С., Сакович В. М. Прогностичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2022, № 6. С. 19-23

4. Аліфанов, І. Ультразвукова доплерографія судин ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Офтальмологічний журнал, 2023 (3), С. 27–33

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Медико-социальные аспекты слепоты вследствие диабетической ретинопатии в Украине. Зб. тез доп. наук.-практ. конф. «Актуальні питання офтальмології», 23-24 вересня 2020 р., Телеміст Одеса-Тернопіль. С.6-8

6. Аліфанов І. С., Сакович В. М., Аліфанова Т. А. Проблеми сліпоти та слабозорості внаслідок діабетичної ретинопатії в Дніпропетровській області. Зб. тез доп. наук.-практ. конф. «Рефракційний пленер 2020», 15-17 жовтня 2020 р., Київ, С. 7-9

7. Аліфанов І. С., Сакович В.М. Аналіз диспансерного спостереження пацієнтів з діабетичною ретинопатією. Матеріали ІХ науково-практичної конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України із міжнародною участю «Своє дитинства треба бачити 2021», 10-12 червня 2021 р., м. Бугаз Одеської області. – С. 96-97

8. Аліфанов І. С., Сакович В. М. Клінічні особливості ураження органу зору та інших органів-мішеней у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Рефракційний

пленер 2021 р.: матеріали наук.-практ. конфер. з міжн. участю, 28-30 жовтня 2021 р., м. Київ, - 2021. – С. 10-12

9. Аліфанов І. С., Сакович В. М., Маляр К. Ю. Соматичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Рефракційний пленер 2022 р.: матеріали наук.-практ. конфер. з міжн. участю, 20-21 жовтня 2022 р., м. Київ, - 2022. – С. 10-12

10. Аліфанов І. С., Сакович В. М., Маляр К. Ю. Ультразвукова доплерографія судин ока у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Матеріали наук.-практ. конфер. з міжн. участю «Філатовські читання – 2023», м. Одеса, 2023. С. 82-84.