

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 циліарних 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 циліарних 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.*

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 to 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*