

## Вопросы клинической офтальмологии

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

### Прогнозування ризику діабетичного макулярного набряку при діабетичній ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу

С. Ю. Могілевський<sup>1</sup>, д-р мед. наук, проф.; Ю. О. Панченко<sup>3</sup>, канд. мед. наук;С. В. Зябліцев<sup>2</sup>, д-р мед. наук, проф.

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика;  
Київ (Україна)

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця;  
Київ (Україна)

<sup>3</sup> Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока»;  
Київ (Україна)

E-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com

#### Ключові слова:

діабетичний макулярний набряк, цукровий діабет 2 типу, дисфункція тромбоцитів, математичні моделі прогнозування

**Вступ.** Раніше нами було встановлено значення протромбогенного фенотипу тромбоцитів (Тц) як чинника розвитку діабетичної макулопатії (ДМП) та діабетичного макулярного набряку (ДМН) у хворих на діабетичну ретинопатію (ДР) при цукровому діабеті 2 типу (ЦД2).

**Мета** – прогнозування ризику ДМН при ДР у хворих на ЦД2 на основі аналізу дисфункції Тц.

**Матеріал та методи.** Дослідження включало 90 пацієнтів (92 ока) із ЦД2 з початковою (n=18), помірною та важкою непроліферативною (n=43) та проліферативною ДР (n=31). Застосовували агоністи агрегації Тц: аденозиндифосфат (АДФ), ангіотензин 2 (Анг-2); фактор активації Тц (ФАТ) і колаген (Sigma, США). Оцінку агрегації Тц проводили турбидиметричним методом на аналізаторі ChronoLog (США). Для виявлення сукупності факторних ознак ризику ДМН використовували методи побудови логістичних моделей регресії та нейронних мереж.

**Результати.** Встановлено, що ризик ДМН зростає при підвищенні рівня агрегації Тц, індукованої адреналіном (p=0,03), ФАТ (p=0,02) та знижується при підвищенні агрегації Тц, індукованої колагеном (p=0,046). Виявлено тенденцію до зростання ризику ДМН при збільшенні рівня агрегації Тц, індукованої ангіотензином-2. Нейромережевий аналіз виявив нелінійний зв'язок ризику ДМН з трьома факторними ознаками: рівнями агрегації Тц, індукованої ангіотензином-2, ФАТ та колагеном. На цьому наборі ознак побудовано нейромережеву модель прогнозування ДМН з чутливістю 77,1% і специфічністю 78,1%.

**Вступ.** Основною причиною інвалідизації внаслідок уражень зору при цукровому діабеті 2 типу (ЦД2) є розвиток діабетичної ретинопатії (ДР) з можливим розвитком діабетичної макулопатії (ДМП). Зниження зорових функцій нерідко відбувається внаслідок розвитку діабетичного макулярного набряку (ДМН) [1-5].

Епідеміологія ДМН за даними Dabir S.S. зі співав. (2014) складає 2,3 випадків на 100 хворих з діабетом й збільшується до 4,5 у пацієнтів з інсулінотерапією [5]. Частота розвитку ДМН має прямий кореляційний зв'язок із ступенем важкості діабету, але при ЦД2Т розвивається частіше [1, 5]. Частота розвитку ДМН при ЦД2 зростає до 28 %, якщо патологія спостерігається понад 20 років [5]. За даними різних авторів при непроліферативній ДР (НПДР) розвиток ДМН відмічається у 3-38 % пацієнтів, при препроліферативній – у 20-63 %, а при проліферативній ДР (ПДР) – кількість збільшується понад 70 % [4].

Незважаючи на чисельність досліджень, присвячених діабетичним ураженням сітківки, визначенню факторів ризику розвитку ДР та ДМП, пошуку най-

більш ефективних медикаментозних засобів, вітреоретинальній хірургії та лазерному лікуванню, кількість випадків втрати зору внаслідок ЦД2 неухильно зростає [6, 7].

Раніше нами були опубліковані дані про порушення агрегації тромбоцитів (Тц), як чинника розвитку ДМП та ДМН у хворих на ДР та ЦД2: при ДР було виявлено протромбогенний фенотип Тц [8, 9]. На наш погляд, найбільш перспективним є правильна діагностика та прогнозування за допомогою побудови математичних моделей розвитку захворювань та їх ускладнень. Так нами раніше було показано високу прогностичну цінність моделей з визначенням поліморфізмів генів глутатіон-S-трансферази та білку P53 для прогнозування первинної відкритокутової глаукоми [10, 11].

**Мета дослідження** – прогнозування ДМН при ДР у хворих на ЦД2 на основі аналізу дисфункції Тц.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження включало 90 пацієнтів (92 ока) із ЦД2, у яких за результатами офтальмологічного обстеження виявлено початкову НПДР (n=18), помірну або важку НПДР (n=43) та ПДР (n=31). ДМП встановлювали при наявності специфічних діабетичних змін сітківки в макулярній області: мікроаневризми, геморагії, інтратретинальних мікросудинних аномалій, твердих ексудатів, ішемії, відшарування задньої гіалоїдної мембрани, а також ДМН [1]. Рівень тяжкості ДР і ДМП встановлювали відповідно до Міжнародної клінічної шкали тяжкості ДР і ДМП Американської академії офтальмології (2002 р.).

Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь в дослідженні. Дизайн та план дослідження були розглянуті та затверджені комісією з біоетики.

Усім хворим проведено офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, статичну периметрію Humphrey, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою асферичної лінзи Volk Super / Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана (Volk USA). Хворим виконували спектральнодомову оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (Optopol Technology Sp, zo.o, Zawiercie, Poland (протокол Retina3D, RetinaRaster)) і ОСТ в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio). Також визначали наявність істинного (судинного) декореляційного сигналу у преретинальних відділах скловидного тіла для ідентифікації початкових процесів ретиновітреальної неоваскуляризації, а також зон капілярної оклюзії (ішемії) поверхневого та глибокого судинного сплетіння сітківки. Також виконували дослідження очного дна на фундус-камері з його фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак AirlieHouse. Флуоресцентну ангиографію (ФАГ) виконували за показами на приладі TOPCON TRS-NW7SF (у разі підозри на початкову ретиновітреальну неоваскуляризацію або проліферацію, яку не було ідентифіковано офтальмоскопічно і на фотографіях очного дна, а також у разі невідповідності зорових функцій офтальмоскопічним змінам в макулярній області або даним ОКТ).

Тц виділяли шляхом центрифугування із цитратної периферичної крові пацієнтів і використовували для оцінки функціональної активності рецепторів. У дослідженні застосовували агоністи, що залучені у патогенез ЦД2, зокрема: аденозиндіфосфат (АДФ), який відображає рівень активації пуринових P2Y1- і P2Y12-рецепторів; адреналін – гуморальний фактор, рівень якого зростає за умов стрес-реакції; ангіотензин 2 (Анг-2) – гуморальний фактор, рівень якого зростає внаслідок активації ренин-ангіотензинової системи; фактор активації Тц (ФАТ) – паракринний медіатор, що забезпечує стимуляцію Тц, а також взаємодію лейкоцитів і Тц у реалізації запалення; колаген, який

відбиває результат ремодельовання міжклітинного матриксу. Агоністи (Sigma, США) використовували в ефективній концентрації (EC50), яка викликала агрегацію тромбоцитів (АТц) на рівні 50±5%. Для адреналіну така становила – 2,5±0,1 мкМ, колагену – 1,0±0,03 мг/мл, Анг-2 – 1,0±0,06 мкМ, ФАТ – 75,0±2,6 мкМ і АДФ – 2,5±0,05 мкМ. Оцінку АТц проводили турбидиметричним методом на аналізаторі ChronoLog (США).

Для визначення провідних детермінант ризику ДМН було проведено статистичний аналіз з використанням методів побудови одно- та багатофакторних логістичних регресійних і нейромережкових моделей [12]. При проведенні аналізу було поставлено два завдання: 1) виявлення найбільш значимих факторних ознак, що впливають на ризик ДМН при ДР; 2) побудова моделі прогнозування ризику ДМН у хворих із ДР.

### Результати та їх обговорення

Для виявлення факторних ознак, пов'язаних із ризиком виникнення ДМН, і оцінки сили їх зв'язку з цим ризиком використано метод побудови та аналізу логістичних моделей регресії. На першому етапі було побудовано однофакторні моделі прогнозування ДМН за значенням кожного з агоністів агрегації Тц, що представлено у табл. 1.

Проведений аналіз свідчив про наявність (p<0,05) слабого зв'язку ризику ДМН з рівнем АТц, індукованої Анг-2, колагеном і ФАТ.

Зв'язок ризику ДМН з впливом ще двох агоністів – адреналіну і АДФ, на Тц в рамках однофакторних моделей не виявлений (p>0,05). При цьому було встановлено, що ризик ДМН підвищувався із зростанням рівня АТц, індукованої Анг-2 (ВШ=1,05; 95% ВІ 1,00-1,09) на кожен відсоток агрегації (p=0,04); АТц, індукованої ФАТ (ВШ=1,07; 95% ВІ 1,00-1,14) на кожен відсоток агрегації (p=0,048) та знижувався при підвищенні АТц, індукованої колагеном (ВШ=0,96; 95% ВІ 0,93-0,99) на кожен відсоток агрегації (p=0,007). Отже, можна констатувати обмежені можливості однофакторної логістичної моделі регресії для прогнозування ДМН за рівнем індукованої АТц.

Для виявлення сукупності факторних ознак, що пов'язані з ризиком ДМН, ми використали метод побудови багатофакторних логістичних моделей регресії. Проаналізовано такі фактори ризику як вік, стать, групи (стадії ДР), тривалість діабету, рівень глюкози крові, а також АТц, що індукована Анг-2, АДФ, адреналіном, ФАТ і колагеном. Методом покрокового включення/виключення змінних (Stepwise, поріг включення <0,1, поріг виключення >0,3) було вибрано набір із п'яти значущих факторів ризику: група (стадія ДР), АТц, що індукована Анг-2, адреналіном, ФАТ і колагеном. На вибраному наборі ознак було побудовано багатофакторну логістичну модель регресії прогнозування ризику ДМН (табл. 2).

Проведений аналіз свідчив про наявність зв'язку середнього ступеня вираженості між ризиком ДМН та вибраними факторами: група (стадія ДР), адреналін,

**Таблиця 1.** Аналіз зв'язку ризику ДМН з рівнем індукованої АТц (однофакторні логістичні моделі регресії)

Факторна ознака	$b \pm m$	p	ВШ (95% ВІ)	$R^2_{\text{Nagelkerke}}$
Адреналін	-0,018±0,021	0,38	–	–
АДФ	0,030±0,026	0,24	–	–
Анг-2	0,045±0,022	0,04	1,05 (1,00–1,09)	0,06
Колаген	-0,043±0,016	0,007	0,96 (0,93–0,99)	0,10
ФАТ	0,065±0,033	0,048	1,07 (1,00–1,14)	0,06

Примітка:  $b \pm m$  – значення бета-коефіцієнту регресії та його стандартна похибка; p – рівень значущості відмінності показника від 0; ВШ – показник відношення шансів; ВІ – вірогідний інтервал ВШ;  $R^2_{\text{Nagelkerke}}$  – коефіцієнт детермінації моделі регресії

**Таблиця 2.** Аналіз зв'язку ризику ДМН із факторами ризику (п'ятифакторна логістична модель регресії)

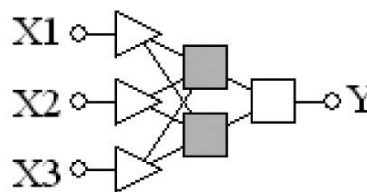
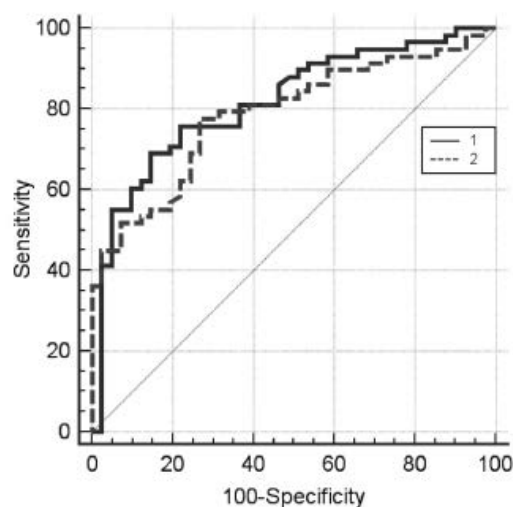
Факторна ознака	$b \pm m$	p	ВШ (95% ВІ)	$R^2_{\text{Nagelkerke}}$
Адреналін	0,085±0,041	0,03	1,09 (1,01–1,18)	0,31
ФАТ	0,092±0,040	0,02	1,10 (1,01–1,18)	
Колаген	-0,053±0,026	0,046	0,95 (0,90–1,00)	
Анг-2	0,048±0,031	0,12	–	
Група V2 vs V1	0,33±0,78	0,68	–	
Група V3 vs V1	1,77±0,91	0,05	5,8 (1,0–34,8)	

Примітки: V1 – початкова НПДР; V2 – помірна та важка НПДР і V3 – ПДР;  $b \pm m$  – значення бета-коефіцієнту регресії та його стандартна похибка; p – рівень значущості відмінності показника від 0; ВШ – показник відношення шансів; ВІ – вірогідний інтервал ВШ;  $R^2_{\text{Nagelkerke}}$  – коефіцієнт детермінації моделі регресії

ФАТ, колаген, Анг-2. При цьому встановлено, що ризик ДМН зростає при підвищенні рівня: АТц, індукованої адреналіном (ВШ=1,09; 95% ВІ 1,01-1,18) на кожен відсоток агрегації (при стандартизації за іншими факторами ризику); АТц, індукованої ФАТ, (ВШ=1,10; 95% ВІ 1,01-1,18) на кожен відсоток (при стандартизації за іншими факторами ризику), та знижувався при підвищенні АТц, індукованої колагеном, (ВШ=0,95; 95% ВІ 0,90-1,00) на кожен відсоток (при стандартизації за іншими факторами ризику). Також було виявлено тенденцію до зростання ризику ДМН при збільшенні рівня АТц, індукованої Анг-2. Ризик ДМН для хворих із ПДР був вище, ніж для хворих із НПДР (ВШ=5,8; 95% ВІ 1,0-34,8) при стандартизації за іншими факторами ризику.

Вище було доведено можливість прогнозування стадії ДР на основі двох факторних ознак – АТц, індукованої колагеном і АДФ; оскільки такий зв'язок виявився суттєво нелінійним, то логічно було спробувати побудувати нелінійну нейромережеву модель (MLP-модель) прогнозування ризику ДМН на попередньо виділених п'яти ознаках. Проведений нейромережевий аналіз виявив нелінійний зв'язок ризику цього ускладнення ДР лише з трьома факторними ознаками: рівнями АТц, індукованої Анг-2, ФАТ та колагеном. На виділеному наборі ознак було побудовано нейромережеву модель прогнозування, архітектура якої мала такий вигляд (рис. 1).

Для співставлення адекватності моделей прогнозування ризику ДМН на наборі трьох зі п'яти значущих ознак був використаний метод аналізу ROC-кривих (рис. 2).

**Рис. 1.** Архітектура трьохфакторної нейромережевої моделі прогнозування ризику ДМН. X1, X2, X3 – рівні АТц, індукованої, відповідно, Анг-2, ФАТ і колагеном (нейрони вхідного шару); Y – ймовірність ризику ДМН (нейрон вихідного шару); сірими квадратами позначені нейрони прихованого шару MLP моделі**Рис. 2.** Порівняння кривих операційних характеристик моделей прогнозування ДМН: 1 – нейромережева трьохфакторна модель, 2 – логістична п'ятифакторна модель

Площа під ROC-кривою для нейромережевої моделі склала  $AUC_{MLP}=0,82$  (95% ВІ 0,73-0,89), для логістичної моделі регресії -  $AUC_{log}=0,79$  (95% ВІ 0,69-0,86). В обох моделях отримані значення площі під ROC-кривою статистично значущо відрізнялися від 0,5 на рівні значущості,  $p<0,0001$ , що свідчило про адекватність побудованих моделей. У той самий час, зменшення кількості факторних ознак для MLP моделі (від 5 до 3) не супроводжувалося зниженням прогностичних характеристик моделі і свідчило, що:

а) ризик ДМН був пов'язаний із рівнями АТц, що була індукована Анг-2, ФАТ та колагеном;

б) виявлений зв'язок був суттєво нелінійним і не міг бути повністю представлений в рамках логістичної (мультиплікативної моделі).

Для вибору оптимального порогу прийняття рішення для MLP-моделі було використано метод мінімізації середньої похибки хибно негативного (FN) та хибно позитивного (FP) прогнозів (Zweig & Campbell, 1993). Ціна похибки була встановлена  $FP=FN=1$ . При виборі оптимального порогу були отримані такі прогностичні характеристики MLP-моделі: (а) чутливість моделі склала 77,1% (95% ВІ 64,5%-86,8%); (б) специфічність – 78,1% (95% ДІ 62,4%-89,4%); (в) прогностичність позитивного результату тесту (дійсно є набряк, якщо модель це прогнозує) 83,9% (95% ДІ 74,3%-90,4%); (г) прогностичність негативного результату тесту (дійсно немає набряку, якщо модель прогнозує низький ризик) 69,6% (95% ДІ 58,4%-78,8%).

Модель не тільки підтвердила літературні дані стосовно можливих причин розвитку ДМН (хронічного запалення, асоційованого з ним фіброзування внутрішніх оболонок ока і активації ренін-ангіотензинової системи [1]), але й довела взаємодію цих факторів патогенезу ДР у розвитку ДМН.

Отже, дослідження *in vitro* можливості взаємодії ФАТ, колагену і Анг-2 при активації Тц дозволило не тільки розширити уявлення стосовно механізмів тромбогенезу при ДР і ЦД2, але й оцінити можливі ризики розвитку ДМН, пов'язаного з проявами активації ренін-ангіотензинової системи та хронічного запалення і фіброзування сітківки ока.

Для практичного застосування модель була реалізована в середовищі табличного процесора Excel («ME\_Prognose.xls»). Інтерфейс системи прогнозування мав вигляд відображений на рис. 3.

Для проведення розрахунків у відповідні віконця вводяться значення рівня показників агоніст-індукованої АТц пацієнта; значення вихідної ознаки –  $Y$  можуть бути інтерпретовані як ймовірність ризику ДМН. Критичне значення прийняття рішення –  $Y_{crit}=0,502$ , дозволяє оцінювати ймовірність ускладнення ДР: при  $Y>Y_{crit}$  система прогнозує «Високий ризик макулярного набряку», в протилежному випадку прогноз буде негативним.

Аналіз функціональної активності Тц при ДР дозволив сформулювати уявлення стосовно чинників, які можуть провокувати проагрегантний статус Тц та викликати порушення мікроциркуляції в оболонках ока і розвиток ДМН. З встановлених факторів ризику ДМН (активація симпато-адреналової, ренін-ангіотензинової систем і запалення) саме гіперреактивність Тц до Анг-2 могла бути причиною розвитку ДМН. Механізми цього ефекту можуть бути різними. Підвищення рівня Анг-2 через стимуляцію АТ1-рецепторів призводить до зростання експресії VEGF, який пошкоджує гемато-ретинальний бар'єр, та до накопичення міжклітинного матриксу, що призводить до розвитку фіброзу [13, 14]. При цьому гіперглікемія стимулює експресію гена ангіотензиногену через шлях обміну гексозамінів і, таким чином, збільшує синтез Анг-2 [15]. Блокада АТ1-рецепторів на ендотеліальних клітинах і періцитах судин забезпечує цитопротекторні ефекти. Експериментальне дослідження показало, що інгібування ренін-ангіотензинової системи послаблювало підвищену судинну проникність сітківки при ЦД2, що супроводжувалося відновленням тісних зв'язків міжклітинних білків в стінці судин [16]. Результати останніх клінічних випробувань свідчать про роль блокаторів ренін-ангіотензинової системи (інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту – АПФ і блокаторів рецепторів Анг-2) в зниженні прогресії та/або індукції регресії ДР та ДМН [17].

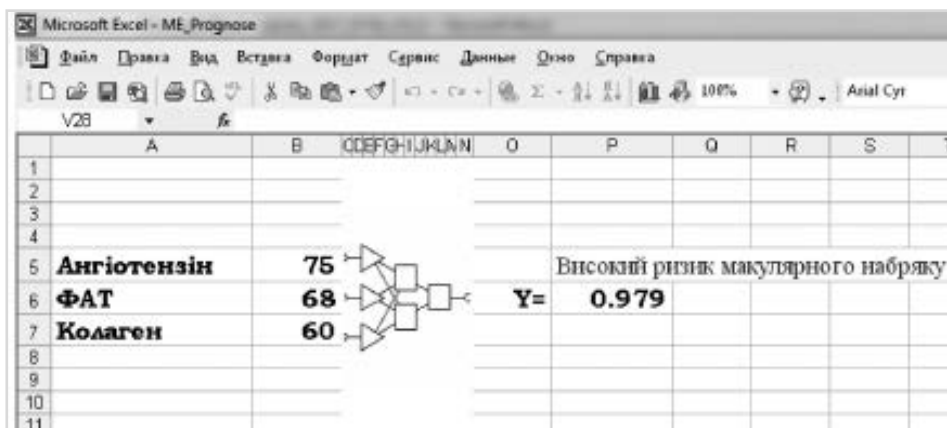


Рис. 3. Інтерфейс системи прогнозування ризику ДМН в трифакторній нейромережевої MLP моделі

**Висновки**

1. Встановлені предиктори ризику ДМН у хворих на ДР та ЦД 2, якими, за даними математичного моделювання, були зростання відповідей Тц на Анг-2, ФАТ та колаген.

2. Розроблена нелінійна нейромережова модель прогнозування ризику ДМН базувалася на аналізі агрегації, індукованої Анг-2, ФАТ та колагеном. Чутливість моделі склала 77,1% (95% ДІ 64,5%-86,8%), специфічність – 78,1% (95% ДІ 62,4%-89,4%); прогностичність позитивного результату тесту – 83,9% (95% ДІ 74,3%-90,4%), прогностичність негативного результату – 69,6% (95% ДІ 58,4%-78,8%).

**Література**

1. **Пасечникова Н.В.** Диабетическая макулопатия. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения. Киев: изд-во ООО «Карбон ЛТД». 2010. 154 с.
2. **Grassi M.A.** Replication analysis for severe diabetic retinopathy / M.A.Grassi, A.Tikhomirov, S.Ramalingam, K.E Lee, S.M.Hosseini, B.E.Klein, R. Klein, Y.Lussier, N.J. Cox, D.L. Nicolae // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Apr 30;53(4):2377-81.
3. **Фабрикантов О.В.** Диабетическая макулопатия. Эпидемиология, патогенез, современные подходы к лечению (обзор литературы) / О.В. Фабрикантов, Т.С Гурко // Вестн. ТГУ. 2014;19(2):744-7.
4. **Амиров А.Н.** Диабетический макулярный отёк: эпидемиология, патогенез, диагностика, клиническая картина, лечение / А.Н. Амиров, Э.А. Абдулаева, Э.Л. Минхузина // Казанский мед ж. 2015;96(1):70-6.
5. **Dabir S.S.** Differential systemic gene expression profile in patients with diabetic macular edema: Responders versus nonresponders to standard treatment. / S.S. Dabir, D Das., J. Nallathambi, S. Mangalesh, N.K. Yadav, J.S. Schouten, J. Indian // Ophthalmol. 2014 Jan; 62(1):66-73.
6. **Chen E.I.** Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. / E.I.Chen, M.Looman, M.Laouri, M.Gallagher, K.Van Nuys, D. Lakdawalla, J.Fortuny // Curr. Med. Res. Opin. 2010;26(7):1587-97.
7. **Stefanini F.R.** Anti-VEGF for the management of diabetic macular edema. / F.R. Stefanini, E. Badaró, P. Falabella, M. Koss, M.E. Farah., M. Maia // J. Immunol Res. 2014;2014:632307.
8. **Могілевський С.Ю.** Порушення агрегації тромбоцитів як фактор розвитку діабетичної макулопатії та діабетичного макулярного набряку у хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію при цукровому діабеті 2 типу / С.Ю.Могілевський, Ю.О.Панченко, С.В.Зяблицев, Л.В.Нагрус // Архів офтальмології України – 2018. – Т.6, №3. – С.26-31
9. **Hudz A.S.** Functional status of platelets in type 2 diabetes patients showing no diabetic fundus changes. / A.S. Hudz, S. Mogilevskyy, M.L. Maksymtsiv // J. ophthalmol (Ukraine). 2017;1:20-4.
10. **Rykov S.O.** Predicting the development and progression of primary open-angle glaucoma based on the determination of GST gene polymorphisms. / S.O. Rykov, A.V.Burdei, S.V.Ziablitsev, S.Mogilevskyy // J. ophthalmol (Ukraine). 2018;4(483):11-6.
11. **Mogilevskyy S.** Mathematical analysis of the effect of Pro-72Arg polymorphism in the TP53 gene on the emergence and progression of POAG. / S. Mogilevskyy, S.V. Ziablitsev, L.I. Denisiuk, V.G. Gur'ianov // J. ophthalmol (Ukraine). 2016;6:32-7.
12. **Мун С.А.** Регрессионный анализ в медико-биологических исследованиях / С.А. Мун, А.Н. Глушков, Т.А. Штерник // Кемерово: КеМГМА, 2012. 119 с.
13. **Lally D.R.** Vascular endothelial growth factor and diabetic macular edema. / D.R. Lally, C.P. Shah, J.S. Heier // Surv. Ophthalmol. 2016;61(6):759-68.
14. **Li J.K.** Changes in vitreous VEGF, bFGF and fibrosis in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab. / J.K. Li, F.Weil, X.H. Jin, Y.M Dai, H.S Cui, Y.M. Li // J. Ophthalmol. 2015;8(6):1202-6.
15. **Favre G.A.** Constitutive activation of the renin-angiotensin system reduces visceral fat and improves glucose tolerance in mice. / G.A. Favre, P. Lebrun, P. Lopez, C. Butori, P. Hoffman, V.L. Esnault., E. Van Obberghen // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2014;15(4): 396-409.
16. **Kim J.H.** Blockade of angiotensin II attenuates VEGF-mediated blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. / J.H. Kim, Y.S Yu, C.S Cho, K.W. Kim // J. Cereb Blood Flow Metab. 2009;29(3):621-8.
17. **Porta M.** The changing role of the endocrinologist in the care of patients with diabetic retinopathy. / M. Porta, A.V. Taulaigo // Endocrine. 2014;46(2):199-208.

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

*Поступила 18.03.2019*

## Прогнозирование риска диабетического макулярного отека при диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа

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

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика; г. Киев (Украина)

Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца; г. Киев (Украина)

Киевская городская клиническая офтальмологическая больница «Центр микрохирургии глаза»; г. Киев (Украина)

**Введение.** Ранее нами было установлено значение протромбогенного фенотипа тромбоцитов (Тц) как фактора развития диабетической макулопатии (ДМН) и диабетического макулярного отека (ДМО) у больных диабетической ретинопатией (ДР) при сахарном диабете 2 типа (СД2).

**Цель** – прогнозирование риска ДМО при ДР у больных СД2 на основе анализа дисфункции Тц.

**Материал и методы.** Исследование включало 90 пациентов (92 глаза) с СД2 и начальной ( $n=18$ ), умеренной и тяжелой непролиферативной ( $n=43$ ) и пролиферативной ДР ( $n=31$ ). Применяли агонисты агрегации Тц: аденозиндифосфат (АДФ), ангиотензин-2, фактор активации Тц (ФАТ) и коллаген (Sigma, США). Оценку агрегации Тц проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Для вы-

явления совокупности факторных признаков риска ДМО использовали методы построения логистических моделей регрессии и нейронных сетей.

**Результаты.** Установлено, что риск ДМО рос при повышении уровня агрегации Тц, индуцированной адреналином ( $p=0,03$ ), ФАТ ( $p=0,02$ ) и снижался при повышении агрегации Тц, индуцированной коллагеном ( $p=0,046$ ). Выявлена тенденция к росту риска ДМО при увеличении уровня агрегации Тц, индуцированной ангиотензином-2. Нейросетевой анализ выявил нелинейную связь риска ДМО с тремя факторными признаками: уровнями агрегации Тц, индуцированной ангиотензином-2, ФАТ и коллагеном. На этом наборе признаков построена нейросетевая модель прогнозирования ДМО с чувствительностью 77,1% и специфичностью 78,1%.

**Ключевые слова:** диабетический макулярный отек, сахарный диабет 2 типа, дисфункция тромбоцитов, математические модели прогнозирования