

Зв'язок ендотеліну-1 з розвитком рецидивів при хірургічному лікуванні діабетичної макулопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу



С. Ю. Могілевський¹, Ю. О. Панченко², С. В. Зябліцев³

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ

² Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока»

^{1,2} Медичний центр «ЛАЗЕР Плюс», Львів

³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, Київ

ВСТУП

Основними ускладненнями при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу є розвиток діабетичної ретинопатії (ДР) та діабетичної макулопатії (ДМП) [1, 2]. Через 10—15 років у хворих на ЦД з'являються ознаки ДР, а понад 30 років — 90 % діабетиків мають цю патологію зору [2]. На сьогодні існує чітке уявлення про роль судинного ендотелію як динамічної регуляторної системи, що відіграє ключову роль при різних метаболічних та судинних захворюваннях, у тому числі ЦД 2 типу [3, 4]. За умов ЦД 2 типу в ендотелії розгортається каскад патологічних реакцій внаслідок глюкозотоксичності, інтенсифікації окисного стресу, надмірної дії стимулюючих гіпертензивних та запальних факторів, активаторів тромбоутворення [5, 6]. У свою чергу, ендотеліальна дисфункція (ЕДФ), що виникає за умов ЦД 2 типу, включається в його патогенез та викликає розвиток подальших порушень [3]. Основним маркером ЕДФ є гормон ендотелію — ендотелін-1 (ЕТ-1) [5, 7].

У сучасній офтальмології для лікування ДМП застосовують хірургічні методи, насамперед закрити субтотальну вітректомію (ЗСВ), яку за показаннями комбінують з панретинальною лазерною коагуляцією сітківки (ПРЛК) і пілінгом внутрішньої пограничної мембрани (ВПМ) сітківки [1, 2]. Вітректомія pars plana в поєднанні з операцією з видалення катаракти у хворих на ЦД 2 типу має хороші резуль-

тати без істотно підвищеного ризику зниження гостроти зору або інших ускладнень, що вказує на високу ефективність комбінованого хірургічного втручання [8].

За деякими даними [9] вміст ЕТ-1 у зразках скловидного тіла і сироватці крові хворих на проліферативну ДР (ПДР) суттєво перевищував такий у контрольній групі. Причому співвідношення внутрішньоочного та сироваткового рівнів ЕТ-1 у хворих на ЦД та у групі контролю не відрізнялися та добре корелювали один з одним, що свідчило про активацію локального синтезу ЕТ-1. Метааналіз виявив 11 біомаркерів, які можуть розглядатися як потенційні терапевтичні цілі при ПДР. З них особливо значущими виявились ЕТ-1 та його рецептори (EDNRA і EDNRB) [10].

Мета роботи — з'ясувати зв'язок ендотеліну-1 з розвитком рецидивів при хірургічному лікуванні діабетичної макулопатії із використанням різних варіантів вітреоретинальних втручань у хворих на цукровий діабет 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебували 313 хворих на ЦД 2 типу (313 очей) з ДМП та початковою (1-ша група; n = 40), помірною або тяжкою непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР; 2-га група; n = 92) та проліферативною діабетичною ре-

тинопатією (ПДР; 3-тя група; n = 181). Усі етапи дослідження виконували у відповідності з етичними стандартами Гельсінської декларації (1964 р., з поправками) та з дозволу Комітету з біоетики НМАПО імені П. Л. Шупика. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. У контрольну групу залучено 95 осіб відповідної статі та віку, які не мали патології зору.

Усім хворим проведено загальноприйняті 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. Усім хворим виконували спектрально-доміну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (протокол Retina3D, RetinaRaster) і ОКТ у режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, wide 6 x 6 mm). А також проводили дослідження очного дна на фундус-камері з його фотографуванням у 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак AirlieHouse. Флуоресцентну ангиографію виконували на апараті TOPCON TRS-NW7SF за показаннями (у разі підозри на початкову ретиновітреальну проліферацію чи неоваскуляризацію, яку не було ідентифіковано офтальмоскопічно і на фотографіях очного дна, а також у разі невідповідності зорових функцій офтальмоскопічним змінам у макулярній області або даним ОКТ).

Ступінь тяжкості ДР і ДМП встановлювали відповідно до Міжнародної клінічної шкали тяжкості діабетичної ретинопатії та діабетичної макулопатії Американської академії офтальмології (ААО, 2002) [14].

Показаннями для проведення хірургічного втручання були прогресуюче зниження гостроти зору, зміни поля зору в центральних і парацентральных відділах, зміни якості зору на тлі НПДР з рефрактерним макулярним набряком або макулярним набряком з наявністю тангенціальних тракцій, які з'явилися внаслідок неповного відшарування задньої гіалоїдної мембрани скловидного тіла, а також ПДР з рефрактерним макулярним набряком, наявністю епіретинальних мембран та тангенціальних та осевих тракцій сітківки та загрозою тракційного відшарування сітківки, а також з наявністю гемофтальма, преретинальних та субгілоїдальних крововиливів.

У нашому дослідженні пацієнти отримували 4 види хірургічного лікування. 78 хворим (78 очей) виконували трипортову закриту субтотальну вітректомію

(ЗСВ) 25+ на апараті Constellation Vision System («Alcon», США). Ендолазерним зондом 25 Га виконували ендолазеркоагуляцію виключно у місцях, де були видалені вітреоретинальні тракції з подальшою заміною рідини на стерильне повітря. У вітреальну порожнину вводили газо-повітряну суміш 18 % СЗФ8. Видаляли троакари та герметизували порти.

85 хворим (85 очей) під час виконання трипортової ЗСВ 25+ було додатково проведено пілінг внутрішньої пограничної мембрани (ВПМ) сітківки у макулярній ділянці діаметром 2,5—3,5 мм з попереднім введенням у вітреальну порожнину барвника MembranBlue для чіткої візуалізації мембрани.

81 хворому (81 око) під час виконання трипортової ЗСВ 25+ з пілінгом ВПМ сітківки була проведена панретинальна лазеркоагуляція (ПРЛК) за допомогою ендолазера PurePoint («Alcon», США), ендолазерним зондом 25 Га; параметри лазерної плями були обрані відповідно до пігментації тканини сітківки до формування опіку середньої інтенсивності (2—3 ступеня), які коливались у межах: потужність випромінювання 100—200 мВт, тривалість імпульсу 100–200 мсек, інтервал 100—150 мсек.

69 хворим (69 очей) під час виконання трипортової ЗСВ 25+ з пілінгом ВПМ сітківки та етапом ПРЛК була проведена факоемульсифікація катаракти (ФЕК) за стандартною методикою на апараті Constellation Vision System («Alcon», США) за допомогою комплекту 25+ TOTALPLUS Combined Procedure Pak («Alcon», США) через розрізи 2,65 та 2,20 мм. Імпантували інтраокулярну лінзу «Alcon» моделі SA60AT, враховуючи її гідрофобні властивості.

Усіх хворих обстежували через 1, 3, 6 і 12 міс після операції. Визначали частоту рецидивів хірургічного лікування за наявністю макулярного набряку та інших проявів ДМП (мікрогеморагії, твердих ексудатів тощо). Частота рецидивів загалом становила 39,7 %, по групам: у 1-й — 27,5 %, у 2-й — 22,8 % і у 3-й — 33,7 %.

У всіх пацієнтів до виконання хірургічного втручання було визначено рівень ET-1 у крові методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів Biomedica Immunoassays (Австрія).

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Після проведення тестів Колмогорова—Смирнова і χ -квадрат встановлений відмінний від нормального характер розподілу варіаційних рядів ($p < 0,05$). У зв'язку з цим для описової статистики кількісних даних використовували медіану (Me) та

Вміст ET-1 у групі контролю та у хворих на ЦД 2 типу, Me (Q1; Q3)

Показник	Контроль	1-ша група	2-га група	3-тя група
ET-1, фмоль/мл	0,578 (0,396; 0,754)	1,685 (1,454; 1,960)	2,114 (1,845; 2,369)	2,663 (2,321; 3,026)
H, p	H = 302,63; p < 0,001			

Примітка. H — міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal—Wallis (множинні порівняння); p — вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь (приймається, якщо $p < 0,05$)

1-й і 3-й квартилі (Q1; Q3) варіаційних рядів. Для порівняння категоріальних змінних використовували таблиці сполучення і непараметричний критерій χ^2 Пірсона. У всіх випадках статистичного оцінювання значення $p < 0,05$ вважали вірогідними.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Варіаційний математичний аналіз показав, що значення вмісту ET-1 у крові хворих на ДМП до лікування відрізнялися від нормальних (тест Колмогорова—Смирнова, $p = 0,015$; тест χ^2 , $p < 0,001$). Отже, подальший аналіз було проведено з використанням методів непараметричної статистики (для множинних порівнянь використовували критерій Kruskal-Wallis, для парних — критерій Mann—Whitney). Загальною закономірністю було чітке багаторазове підвищення вмісту ET-1 у крові у групах хворих відповідно до ступеня тяжкості ДР (табл. 1).

У 1-й групі вміст ET-1 перевищував показник у контрольній у 2,9 разу, у 2-й — у 3,7 разу та у 3-й — у 4,6 разу ($p < 0,001$). Максимальний рівень ET-1 відзна-

чено у хворих 3-ї групи, які мали ПДР, мінімальний — у хворих 1-ї групи з початковою НПДР (рисунок).

Збільшення вмісту ET-1 у крові та у зразках скловидного тіла хворих з ДР показано у багатьох дослідженнях [4, 5, 9, 10—14]. Причому високий вміст ET-1 пов'язують, у першу чергу, з проліферативним ефектом. Так, формування епіретинальних мембран при ПДР пов'язане з більш високими тканинними рівнями ET-1 і більшою активністю фібробластів, що свідчить про тісну ендотеліально-мезенхімальну взаємодію при ПДР [11]. За даними одного з досліджень, вміст ET-1 в зразках склоподібного тіла був значно вищим у пацієнтів із ПДР порівняно з контролем [12]. Причому рівень ET-1 корелював із вмістом васкуло-ендотеліального фактору росту (VEGF) та фактору некрозу пухлин (TNF α) не тільки у зразках склоподібного тіла, а й у крові.

Отже, багаторазове збільшення вмісту ET-1 у крові можна вважати патогенетичним чинником розвитку ДМП, що підтверджує ключове значення ЕДФ для формування судинних порушень при ЦД 2 типу [3]. Основними ефектами ET-1 є: вазоактивний, натрій-уретичний, проліферативний та гемостатичний [5, 7]. Фізіологічні концентрації ET-1 активують рецепторитипу B (EDNRB) та мають гіпотензивний ефект, тоді як високі, навпаки — гіпертензивний через активацію рецепторів типу A (EDNRA). Результати дослідження W. Li та співавт. (2018) [13] переконливо показали, що ЕДФ та система ET-1 і його рецепторів бере активну участь у розвитку судинних ускладнень при ЦД 2 типу. Більше того, доведено зв'язок поліморфізмів гена EDNRB із розвитком ДР [14].

Таким чином, отримані нами дані відповідають наявним у літературі та доводять, що ET-1 та ЕДФ залучені в основні патогенетичні механізми ДР та пов'язані з її тяжкістю. У зв'язку з цим наступним завданням дослідження було з'ясування зв'язку ET-1 з розвитком рецидивів при хірургічному лікуванні ДМП.

У першу чергу, був з'ясований зв'язок вмісту ET-1 у групах хворих залежно від застосованого методу хірургічного лікування (табл. 2).

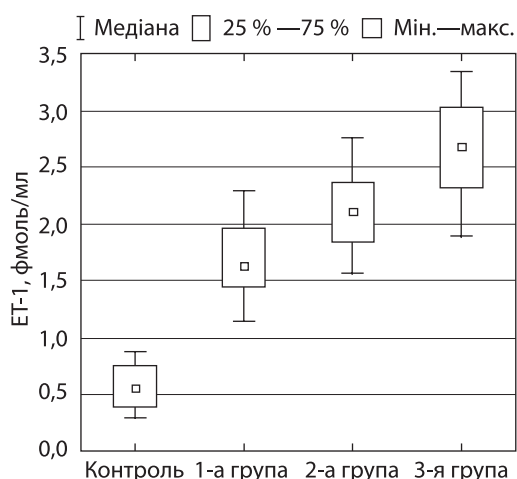


Рисунок. Вміст ET-1 у групі контролю та хворих на ЦД 2 типу.

Представлені як, Me та Q1 (25%) і Q3 (75%); мінімальні (мін.) та максимальні (макс.) значення; при парних порівняннях за критерієм Mann—Whitney (U) різниця між групами вірогідна при $p < 0,001$.

Таблиця 2

Вміст ET-1 (фмоль/мл) залежно від методу лікування; Me (Q1; Q3)

Метод	1-ша група	2-га група	3-тя група	H; p
ЗСВ	1,772 (1,517; 2,074) (n = 10)	2,002 (1,739; 2,215) (n = 23)	2,755 (2,521; 3,125) (n = 45)	H = 44,34; p < 0,001
ЗСВ + пілінг ВПМ сітківки	1,565 (1,265; 1,871) (n = 11) 1,973 (1,763; 2,132) (n = 24) 2,617 (2,254; 3,002) (n = 50) H = 44,00; p < 0,001			
ЗСВ + пілінг ВПМ сітківки + ПРЛК	1,765 (1,528; 2,667) (n = 11)	2,105 (1,845; 2,345) (n = 23)	2,618 (2,279; 3,010) (n = 47)	H = 34,21; p < 0,001
ЗСВ + пілінг ВПМ сітківки + ПРЛК + ФЕК	1,633 (1,325; 1,912) (n = 8)	2,396 (2,362; 2,472) (n = 22)	2,671 (2,363; 3,056) (n = 39)	H = 24,55; p < 0,001
H; p	H = 2,75; p = 0,432	H = 27,55; p < 0,001***	H = 3,08; p = 0,379	

Примітка. H — відмінності за критерієм Kruskal—Wallis (множинні порівняння); p — вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь (приймається, якщо p < 0,05).

Таблиця 3

Вміст ET-1 (фмоль/мл) залежно від рецидиву ДМП; Me (Q1; Q3)

Наявність рецидиву	1-ша група	2-га група	3-тя група	H; p
Є	2,067 (1,871; 2,209) (n = 11)	2,138 (1,982; 2,345) (n = 21)	2,544 (2,273; 3,060) (n = 61)	H = 31,15; p < 0,001
Немає	1,528 (1,370; 1,655) (n = 29)	2,085 (1,837; 2,393) (n = 71)	2,743 (2,375; 3,016) (n = 120)	H = 115,21; p < 0,001
U; p	U = 29,00; p < 0,001	U = 699,0; p = 0,669	U = 3242,0; p = 0,210	

Примітка. H — відмінності за критерієм Kruskal—Wallis (множинні порівняння); U — відмінності за критерієм Mann—Whitney (парні порівняння); p — вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь (приймається, якщо p < 0,05).

Результати дослідження показали відповідність отриманих даних загальній тенденції: рівень ET-1 поступово та статистично значуще збільшувався від 1-ї до 3-ї групи при всіх методах лікування (p < 0,001). Початковий вміст ET-1 не відрізнявся при різних методах хірургічного втручання, також не було статистично значущої різниці між вмістом ET-1 у кожній з груп при різних методах лікування (p > 0,5). Виняток становив лише вміст ET-1 у 2-й групі при застосуванні всіх методів лікування (ЗСВ, пілінг ВПМ сітківки, ПРЛК і ФЕК), який був вищим за показник цієї групи при використанні інших методів у 1,1—1,2 разу (p < 0,001).

Аналіз зв'язку вмісту ET-1 до хірургічного лікування з наявністю рецидивів хірургічного лікування ДМП подано у таблиці 3.

Вміст ET-1 був достовірно вищим тільки у хворих 1-ї групи з наявністю рецидивів— у 1,4 разу (p < 0,001), ніж у хворих тієї ж групи, які рецидивів не мали. У хворих решти груп такої різниці показників не було (p > 0,2). Отже, рівень ET-1 мав значення для формування рецидивів тільки для хворих з початковою НПДР. Вочевидь, при вираженій НПДР та ПДР щодо виникнення рецидивів на перший план виходили інші чинники розвитку ДМП, до яких можна віднести фактор некрозу пухлин (TNF α), інтерлейкін-6 (IL-6), фактор фон Віллебрандта (vWF) та sE-селектин [9]. За результатами метааналізу [10], до них також належить трофобластний фактор росту (PDGF-BB), трофобластний фактор росту (TGF β) та фактор, виділений з пігментного епітелію сітківки (PEDF), відомий як Serpin F1 (SERPINF1).

Таблиця 4

Вміст ET-1 (фмоль/мл) залежно від клінічних видів рецидивів ДМП; Ме (Q1; Q3)

Види рецидивів	1-ша група	2-га група	3-тя група	H; p
Ранні перехідні	2,155 (1,923; 2,220) (n = 4)	2,089 (1,739; 2,362) (n = 5)	2,489 (2,342; 2,910) (n = 4)	H = 5,36; p = 0,068
Ранні стійкі	2,003 (1,930; 2,074) (n = 6)	2,207 (2,062; 2,345) (n = 14)	2,671 (2,305; 3,109) (n = 44)	H = 21,85; p < 0,001
Пізні	1,871 (1,871; 1,871) (n = 1)	2,016 (1,940; 2,092) (n = 2)	2,224 (2,154; 2,544) (n = 13)	H = 5,19; p = 0,075
H; p	H = 1,20; p = 0,550	H = 1,50; p = 0,472	H = 4,28; p = 0,117	

Примітка. H — відмінності за критерієм Kruskal—Wallis (множинні порівняння); p — вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь (приймається, якщо $p < 0,05$).

Таблиця 5

Вміст ET-1 (фмоль/мл) при застосуванні різних методів лікування залежно від наявності рецидиву ДМП; Ме (Q1; Q3)

Наявність рецидиву	ЗСВ	ЗСВ+ВПМ	ЗСВ+ВПМ+ПРЛК	ЗСВ+ВПМ+ПРЛК+ФЕК	H; p
Є	2,466 (2,209; 2,910) (n=25)	2,290 (1,982; 2,712) (n=23)	2,215 (2,062; 2,496) (n=23)	2,408 (2,259; 2,723) (n=22)	H=2,80; p=0,423
Немає	2,234 (1,900; 2,867) (n=53)	2,159 (1,890; 2,699) (n=62)	2,337 (1,891; 2,725) (n=58)	2,483 (2,294; 2,887) (n=47)	H=5,88; p=0,117
U; p	U=538,0; p=0,184	U=571,0; p=0,161	U=617,0; p=0,614	U=457,0; p=0,444	

Примітка. H — відмінності за критерієм Kruskal—Wallis (множинні порівняння); U — відмінності за критерієм Mann—Whitney (парні порівняння); p — вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь (приймається, якщо $p < 0,05$).

Таблиця 6

Вміст ET-1 (фмоль/мл) за методами лікування залежно від клінічних видів рецидивів ДМП; Ме (Q1; Q3)

Види рецидивів	ЗСВ	ЗСВ+ВПМ	ЗСВ+ВПМ+ПРЛК	ЗСВ+ВПМ+ПРЛК+ФЕК	H; p
Ранні перехідні	2,231 (2,209; 2,321) (n = 5)	1,909 (1,717; 2,102) (n = 2)	2,089 (2,089; 2,089) (n = 1)	2,363 (2,362; 2,391) (n = 5)	H = 4,30; p = 0,231
Ранні стійкі	2,577 (2,177; 3,109) (n = 20)	2,487 (2,160; 2,780) (n = 14)	2,345 (1,965; 2,496) (n = 13)	2,447 (2,259; 2,723) (n = 17)	H = 2,88; p = 0,410
Пізні	— (n = 0)	2,209 (1,922; 2,263) (n = 7)	2,215 (2,142; 2,405) (n = 9)	— (n=0)	H = 1,00; p = 1,000
H; p	H = 1,66; p = 0,197	H = 3,63; p = 0,057	H = 0,01; p = 0,901	H = 0,19; p = 0,666	

Примітка. ВПМ — пілінг ВПМ сітківки; H — відмінності за критерієм Kruskal—Wallis (множинні порівняння); p — вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь (приймається, якщо $p < 0,05$).

У нашому дослідженні рецидиви хірургічного лікування ДМП були розподілені за часом їх появи на 3 види: ранні перехідні, що виникали на 1—3 місяці та у подальшому зникали, ранні стійкі, що виникали на 1—3 місяці та потім зберігалися протягом періоду від 6 місяців до 1 року та пізні, що виникали у період від 6 міс до 1 року. Показано, що при застосуванні ЗСВ, а також при комплексному застосуванні ЗСВ, пілінгу ВПМ сітківки, ПРЛК і ФЕК всі рецидиви були ранніми, з яких більшість (77,3 % і 80,0 % відповідно) мали стійкий характер. При застосуванні ЗСВ з пілінгом ВПМ сітківки, а також при комплексному застосуванні ЗСВ, пілінгу ВПМ сітківки і ПРЛК більшість рецидивів належали до ранніх стійких та пізніх (91,3 % та 95,7 %, відповідно). Дані порівняльного аналізу початкового вмісту ET-1 у групах хворих у цьому розрізі представлені у таблиці 4.

Вміст ET-1 у хворих з рецидивами в усіх групах мав тенденцію до збільшення, але статистичної значущості такі відмінності набували лише у хворих з ранніми стійкими рецидивами ($p < 0,001$). При ранніх перехідних і пізніх рецидивах така тенденція статистичної значущості не набувала ($p = 0,068$ і $p = 0,075$, відповідно).

Таким чином, можна стверджувати, що високий вміст ET-1 має значення для формування ранніх стійких рецидивів, особливо при помірній та тяжкій НПДР і ПДР.

Ретельний аналіз вмісту ET-1 за методами лікування залежно від наявності рецидивів (табл. 5) показав відсутність зв'язку ($p > 0,1$) для всіх порівнянь.

А також не було виявлено статистично значущих відмінностей вмісту ET-1 при застосуванні різних методів лікування за клінічними видами рецидивів (табл. 6).

ВИСНОВКИ

Таким чином, у нашому дослідженні показано, по-перше, багаторазове збільшення початкового вмісту ET-1 у крові хворих на ДМП, яке не залежало від застосованого методу хірургічного лікування; по-друге, встановлено зв'язок ранніх стійких рецидивів з початковим рівнем ET-1 у таких хворих.

Конфлікт інтересів. Автори не мали конфлікту інтересів при написанні статті.

Участь авторів: науковий керівник проекту, розробка наукової ідеї, дизайну дослідження — С. Ю. Могілевський; основний виконавець, пошук літератури, збір матеріалу, відбір хворих, статистична обробка даних, написання та редагування

статті — Ю. О. Панченко; аналіз та інтерпретація даних — С. В. Зябліцев.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pasechnikova NV. Diabetic maculopathy. Modern aspects of pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. Kyiv: LTD, 2010:154. Russian
2. Balashevich LI, Izmailov AS. Diabetic ophthalmopathy. SPb.: Man, 2012:396. Russian.
3. Pi X, Xie L, Patterson C. Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis. *Circ Res.* 2018; 123(4): 477-494. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313237.
4. Blum A, Socea D, Sirchan R. Vascular responsiveness in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *QJM.* 2016;109(12): 791-796. DOI: 10.1093/qjmed/hcw081.
5. Babik B, Peták F, Agócs S, Blaskovics I, Alács E, Bodó K, et al. Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis. *OrvHetil.* 2018;159(33):1335-1345. DOI: 10.1556/650.2018.31130.
6. Kaur R, Kaur M, Singhcorresponding J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:121. DOI: [10.1186/s12933-018-0763-3].
7. Polovina MM, Potpara TS. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad Med.* 2014; 126(2):38-53. DOI: 10.3810/pgm.2014.03.2739.
8. Xiao K, Dong YC, Xiao XG, Liang SZ, Wang J, Qian C, Wan GM. Effect of Pars Plana Vitrectomy With or Without Cataract Surgery in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2019 Jul; 25. doi: 10.1007/s13300-019-0672-9. [Epub ahead of print].
9. Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyńczak J, Misiuk-Hojło M. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: Analysis of vitreous samples. *Cytokine.* 2010 Mar;49(3):269-274. doi: 10.1016/j.cyto.2009.11.004.
10. McAuley AK, Sanfilippo PG, Hewitt AW, Liang H, Lamoureux E, Wang JJ, Connell PP. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2014 May-Jun; 28(3):419-425. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.09.010.
11. Chang W, Lajko M, Fawzi AA. Endothelin-1 is associated with fibrosis in proliferative diabetic retinopathy membranes. *PLoS One.* 2018 Jan 19;13(1):e0191285. doi: 10.1371/journal.pone.0191285.
12. Zhou J, Wang S, Xia X. Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2012 May;37(5):416-420. doi: 10.3109/02713683.2012.661114.

13. Li W, Abdul Y, Ward R, Ergul A. Endothelin and diabetic complications: a brain-centric view. *Physiol Res*. 2018 Jun 27;67:S83-S94.
14. Bregar D, Cilenšek I, Mankoč S, Reschner A, Petrovič D, Globočnik Petrovič M. The joint effect of the endothelin receptor B gene (EDNRB) polymorphism rs10507875 and nitric oxide synthase 3 gene (NOS3) polymorphism rs869109213 in Slovenian patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Bosn J Basic Med Sci*. 2018 Feb 20;18(1):80-86. doi: 10.17305/bjbm.2017.2244.

РЕЗЮМЕ

Зв'язок ендотеліну-1 з розвитком рецидивів при хірургічному лікуванні діабетичної макулопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу
С. Ю. Могілевський¹, Ю. О. Панченко², С. В. Зяблицев³

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ

² Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока»

^{1,2} Медичний центр «ЛАЗЕР Плюс», Львів

³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, Київ

Актуальність теми. При цукровому діабеті (ЦД) 2 типу в судинному ендотелії розгортається каскад патологічних реакцій, який, у свою чергу, включається в механізми патогенезу та спричиняє розвиток ускладнень. Основним маркером функції ендотелію є його гормон — ендотелін-1 (ЕТ-1).

Мета роботи — з'ясувати зв'язок ендотеліну-1 з розвитком рецидивів при хірургічному лікуванні діабетичної макулопатії із використанням різних варіантів вітреоретинальних втручань у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 313 хворих на ЦД 2 типу (313 очей) з діабетичною макулопатією (ДМП) та початковою (1-ша група; n = 40), помірною або тяжкою непроліферативною (НПДР; 2-га група; n = 92) та проліферативною діабетичною ретинопатією (ПДР; 3-тя група; n = 181). Ступінь тяжкості діабетичної ретинопатії та ДМП встановлювали відповідно до рекомендацій Американської академії офтальмології (ААО, 2002). У нашому дослідженні пацієнти отримували 4 види хірургічного лікування: 78 хворим (78 очей) провели трипортову закриту субтотальну вітректомію; 85 хворим (85 очей) — закриту субтотальну вітректомію з пілінгом внутрішньої пограничної мембрани (ВПМ) сітківки; 81 хворому (81 око) — закриту субтотальну вітректомію з пілінгом ВПМ сітківки у поєднан-

ні з панретинальною лазеркоагуляцією; 69 хворим (69 очей) — закриту субтотальну вітректомію з пілінгом ВПМ сітківки та панретинальною лазеркоагуляцією у поєднанні з факоемольсифікацією катаракти. У пацієнтів до виконання хірургічного втручання було визначено сироватковий рівень ЕТ-1 методом імуноферментного аналізу. У контрольну групу увійшли 95 осіб. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результати та обговорення. Вміст ЕТ-1 у крові хворих із ДМП багаторазово підвищувався: показник у 1-й групі перевищував такий у контрольній у 2,9 разу, у 2-й — у 3,7 разу та у 3-й — у 4,6 разу (p < 0,001). Початковий вміст ЕТ-1 не відрізнявся при різних методах хірургічного втручання, також не було статистичної різниці між вмістом ЕТ-1 у кожній з груп при застосуванні різних методів хірургічного лікування (p > 0,5). Вміст ЕТ-1 був достовірно вищим у хворих 1-ї групи з наявністю рецидивів, ніж у хворих тієї ж групи, що рецидивів не мали (у 1,4 разу; p < 0,001). У хворих решти груп такої різниці показників не було (p > 0,2). Отже, рівень ЕТ-1 має значення для формування рецидивів тільки для хворих з початковою НПДР. Також вміст ЕТ-1 був вищим у хворих із помірною і тяжкою НПДР та ПДР, які мали ранні стійкі рецидиви (p < 0,001).

Висновки. Отримані результати свідчать про наявність зв'язку сироваткового рівня ЕТ-1 із виникненням ранніх стійких рецидивів хірургічного лікування ДМП у хворих на ЦД 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, діабетична макулопатія, хірургічне лікування, рецидиви, ендотелін-1.

РЕЗЮМЕ

Связь эндотелина-1 с развитием рецидивов при хирургическом лечении диабетической макулопатии у больных сахарным диабетом 2 типа

С. Ю. Могілевський¹, Ю. О. Панченко², С. В. Зяблицев³

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев

² Киевская городская клиническая офтальмологическая больница «Центр микрохирургии глаза», Киев

^{1,2} Медицинский центр «ЛАЗЕР Плюс», Львов

³ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца МЗ Украины, Киев

Актуальность темы. При сахарном диабете (СД) 2 типа в сосудистом эндотелии разворачивается каскад патологических реакций, который, в свою очередь, включается в механизмы патогенеза и вы-

зывает развитие осложнений. Основным маркером функции эндотелия является его гормон — эндотелин-1 (ЭТ-1).

Цель работы — выяснить связь эндотелина-1 с развитием рецидивов при хирургическом лечении диабетической макулопатии с использованием различных вариантов витреоретинальных вмешательств у больных сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 313 больных СД 2 типа (313 глаз) с диабетической макулопатией (ДМП) и начальной (1-я группа; $n = 40$), умеренной или тяжелой непролиферативной (НПДР; 2-я группа; $n = 92$) и пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДД; 3-ья группа; $n = 181$). Степень тяжести ДР и ДМП устанавливали в соответствии с рекомендациями Американской академии офтальмологии (ААО, 2002).

В данном исследовании у пациентов применяли 4 вида хирургических вмешательств: 78 больным (78 глаз) выполнили трехпортовую закрытую субтотальную витрэктомия; 85 больным (85 глаз) — закрытую субтотальную витрэктомия с пилингом (ВПМ) сетчатки; 81 больному (81 глаз) — закрытую субтотальную витрэктомия в сочетании с панретинальной лазерной коагуляцией; 69 больному (69 глаз) — закрытую субтотальную витрэктомия с пилингом ВПМ сетчатки и панретинальной лазерной коагуляцией в сочетании с факоемульсификацией катаракты. У пациентов до хирургического вмешательства был определен сывороточный уровень ЭТ-1 методом иммуноферментного анализа. Контрольную группу составили 95 человек. Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результаты и обсуждение. Содержание ЭТ-1 в крови больных ДМП многократно повышалось: в 1-й группе этот показатель превышал таковой в контрольной в 2,9 раза, во 2-й — в 3,7 раза и в 3-й — в 4,6 раза ($p < 0,001$). Исходное содержание ЭТ-1 не отличалось при различных методах хирургического вмешательства, также не было статистически значимой разницы между содержанием ЭТ-1 в каждой из групп при использовании различных методов хирургического лечения ($p > 0,5$). Содержание ЭТ-1 было более высоким у больных 1-й группы с наличием рецидивов, по сравнению с больными той же группы, у которых рецидивов не было (в 1,4 раза; $p < 0,001$). У больных остальных групп такой разницы показателей не было ($p > 0,2$). Соответственно, уровень ЭТ-1 имеет значение для формирования реци-

дивов только для больных с начальной НПДР. Также содержание ЭТ-1 было более высоким у больных с умеренной и тяжелой НПДР и ПДД, имевших ранние стойкие рецидивы ($p < 0,001$).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о наличии связи сывороточного уровня ЭТ-1 с развитием ранних устойчивых рецидивов при хирургическом лечении ДМП у больных ЦД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая макулопатия, хирургическое лечение, рецидивы, эндотелин-1

SUMMARY

Correlation of serum endothelin-1 with relapses of surgical treatment of diabetic maculopathy in type 2 diabetes mellitus

S. Yu. Mogilevskyy¹, Yu. O. Panchenko², S. V. Ziablitssev³

¹ P. L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital «Center of Eye Microsurgery», Kyiv

^{1,2} Laser Plus medical center, Lviv

³ O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Introduction. In type 2 diabetes mellitus (T2DM), a cascade of pathological reactions unfolds in the vascular endothelium, which, in turn, is included in the pathogenesis mechanisms and causes the development of complications. The main marker of endothelial function is its hormone — endothelin-1 (ET1).

The aim of the study was to establish the relationship between serum ET1 and relapses in the surgical treatment of diabetic maculopathy (DMP) using various options for vitreoretinal interventions in patients with TD2M.

Material and methods. We observed 313 patients T2DM (313 eyes) with DMP and initial (group 1; $n = 40$), moderate or severe non-proliferative (NPDR; group 2; $n = 92$) and proliferative diabetic retinopathy (PDR; group 3; $n = 181$). The severity of retinopathy and DMP was determined in accordance with the recommendations of the American Academy of Ophthalmology (2002). In this study, patients underwent four types of surgical interventions: 78 patients (78 eyes) underwent a three-port closed subtotal vitrectomy; 85 patients (85 eyes) — closed subtotal vitrectomy with peeling of the retina inner border membrane; 81 patients (81 eyes) — closed subtotal vitrectomy with peeling of the retina inner border membrane in combination with panretinal laser coagulation; 69 patients (69 eyes) —

closed subtotal vitrectomy with peeling of the retina inner border membrane and panretinal laser coagulation in combination with cataract phacoemulsification. In patients before surgery, serum ET1 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The control group consisted of 95 people. For statistical processing of the obtained data, Statistica 10 software (StatSoft, Inc., USA) was used.

Results and discussion. In patients with DMP serum ET1 level was many times higher: in group 1 it exceeded the control by 2.9 times, in group 2 — by 3.7 times and in group 3 — by 4.6 times ($p < 0.001$). The initial ET1 level did not differ with different methods of surgical intervention; there was also no statistical difference between the serum ET1 in each group with different treatment methods ($p > 0.5$).

Serum ET1 level was higher in patients of group 1 with the presence of relapses, compared with patients of the same group who didn't have relapses (by 1.4 times; $p < 0.001$). In patients of the remaining groups, there was no such difference ($p > 0.2$), thus, the level of ET1 was important for the formation of relapses only for patients with initial NPDD. Serum ET1 level was also higher in patients who had early persistent relapses ($p < 0.001$), which related to moderate and severe NDPR and PDR.

Conclusion. The results showed a correlation between the serum level of ET1 and the occurrence of early sustained relapses in the surgical treatment of DMP in patients with T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic maculopathy, surgical treatment, relapse, endothelin-1.

Дата надходження до редакції 24.08.2019 р.