

## Питання клінічної офтальмології

УДК 617.747-089.87-06:617.735]-085.225-036

### Ангіопетини та прогнозування гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу

С. О. Риков <sup>1</sup>, чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор,  
С. Ю. Могілевський <sup>1</sup>, д-р мед. наук, професор, С. С. Литвиненко <sup>1</sup>, заочний аспірант,  
С. В. Зяблицев <sup>2</sup>, д-р мед. наук, професор

<sup>1</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика  
Київ (Україна)

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

E-mail: sergey.mogilevsky@gmail.com

**Вступ.** Для лікування важких форм діабетичної ретинопатії (ДР) використовуються різні види вітреоретинальних втручань. Одним з частих післяопераційних ускладнень є гемофтальм. Порушення функціонування системи ангіопетинів при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу (ЦД2) має значення для пошкодження судин сітківки та може визначати формування гемофтальму, у тому числі, після вітректомії.

**Мета.** Встановити вплив ангіопетинів та їх прогностичну значимість на розвиток гемофтальму після сучасних вітреоретинальних втручань у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу.

**Матеріал і методи.** У дослідженні взяли участь 118 пацієнтів (118 очей) з ДР та ЦД2, які були розподілені на три групи: I – з початковою непроліферативною ДР (НПДР; 28 очей), II – з помірною або тяжкою НПДР (49 очей) та III – з проліферативною ДР (ПДР; 41 око). Всім пацієнтам була виконана закрита субтотальна вітректомія 25G з етапом панретинальної лазерної коагуляції (ПРЛК) та тампонадою газо-повітряною сумішшю 18% C3F8 або залишали у вітреальної порожнині розчин BSS plus. В скловидному тілі (СТ), яке було отримано під час операції, методом імуноферментного аналізу визначали вміст ангіопетинів (Ang-1 та Ang-2) та їх співвідношення. Для побудови математичних моделей використано пакет EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

**Результати.** Протягом трьох місяців після вітректомії у пацієнтів з ДР та ЦД2 післяопераційний гемофтальм розвивався у 33,1% та мав пряму асоціацію з вмістом в СТ Ang-1 та Ang-2 ( $p < 0,005$ ). При стратифікації за стадіями було встановлено, що ризик гемофтальму при початковій НПДР асоційований із зростанням вмісту у СТ Ang-2 (ВШ 1,95; 95% ВІ 1,06-3,59 на кожні 100 пг/мл) з межовим рівнем 1246 пг/мл ( $p = 0,003$ ). При помірній або тяжкій НПДР та при ПДР ризик гемофтальму був асоційований із вмістом у СТ Ang-2 та відношенням Ang-2/Ang-1. Межові рівні Ang-2 у СТ становили 2806 пг/мл для помірної або тяжкої НПДР ( $AUC = 0,84$ ; 95% ВІ 0,71-0,93;  $p < 0,001$ ) та 4610 пг/мл для ПДР ( $AUC = 0,71$ ; 95% ВІ 0,55-0,84;  $p = 0,013$ ).

**Висновки.** Отримані результати встановили негативний вплив накопичення в СТ Ang-2, що збільшило ризик післяопераційного гемофтальму та мало високу прогностичну значущість.

#### Ключові слова:

закрита субтотальна вітректомія, післяопераційний гемофтальм, ангіопетини, діабетична ретинопатія, цукровий діабет 2 типу

**Актуальність.** Захворюваність на цукровий діабет (ЦД) в світі постійно зростає та за даними Глобальної доповіді по діабету ВООЗ збільшилася зі 108 млн. осіб у 1980 році до 422 млн. у 2014 році [1]. ЦД є найрозповсюдженішим із захворювань ендокринної системи і за смертністю займає четверте місце в світі після серцево-судинних, онкологічних і хронічних респіраторних захворювань [2]. Світова поширеність захворювання серед осіб у віці від 20 до 79 років у 2021 році оціню-

валась у 10,5% (536,6 мільйонів осіб) з прогнозованим зростанням до 12,2% (783,2 мільйона) у 2045 році [3]. До 90% хворих на ЦД мають ЦД 2-го типу (ЦД2), поширеність якого прогресує особливо швидко [1].

Пошкодження ока при ЦД2 є найбільш частою причиною слабкозорості та сліпоти, а одним з найчастіших ускладнень є діабетична ретинопатія (ДР) та

макулярний набряк, поширеність яких досягає 27% [4]. Пошкодження та оклюзія судин сітківки призводить до розвитку набряку, що посилює гіпоксію та викликає пошкодження нейросенсорних клітин, сприяє розвитку крововиливів у сітківку та тканини ока [5]. За даними літератури, частота вітреального гемофтальму значно зростала у осіб віком від 40 до 59 років, при цьому у 43,3% таких осіб його ймовірною причиною була проліферативна ДР [6]. Крововиливи у вітреальну порожнину значно ускладнюють стан ока в післяопераційному періоді після виконання сучасних вітреоретинальних втручань та гальмують репаративні процеси [7, 8]. Частота раних геморагічних ускладнень після безшовної вітректомії у пацієнтів з ДР складає 21,6-25,7% [9].

Ангіопоетини (Ang) представляють собою сімейство факторів росту, які активують тирозин-протеїн кіназний рецептор-2 (TIE-2), роль якого полягає у регуляції функції ендотелію, проникності мікросудин, ремоделювання судинної стінки та процесів ангіогенезу [10].

Ang-1 є білком довжиною 498 амінокислотних залишків, який на 60% ідентичний своєму гомологу Ang-2. Ang-1 регулює процеси дозрівання новоутворених судин, знижує їх проникність та інгібує фіброз [11]. Натомість, дія Ang-2 має негативний вплив, що залежить від експресії васкулоендотеліального фактора росту (VEGF); Ang-2 порушує зв'язок між ендотеліальними клітинами, що підвищує проникність судин з виходом плазми і білків крові в позасудинний простір [12]. Ang-2 вважається негативним регулятором активності TIE-2 – за умов гіпоксії та ішемії Ang-2 призводить до інактивації TIE-2, що дестабілізує судинну мережу ока та підвищує чутливість до VEGF і інших запальних цитокінів [13].

Отже порушення функціонування системи ангіопоетинів при ДР та ЦД2 має значення для пошкодження судин сітківці та може визначати розвиток геморагічних ускладнень, у тому числі гемофтальму після вітректомії.

**Мета.** Встановити вплив ангіопоетинів та їх прогностичну значимість на розвиток гемофтальму після сучасних вітреоретинальних втручань у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу.

#### Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням було 118 пацієнтів (118 очей) з ДР та ЦД2, яких згідно до стадії ДР ми розподілили на групи: I – з початковою непроліферативною ДР (НПДР; 28 очей), II – з помірною або тяжкою НПДР (49 очей) та III – з проліферативною ДР (ПДР; 41 око). Чоловіків було 52 (44,1%), жінок – 66 (55,9%). Вік пацієнтів склав від 44 до 84 років, в середньому  $63,8 \pm 8,9$  років.

Тривалість ЦД2 у пацієнтів склала від 4 до 45 років, по групах: в I групі – від 4 до 21 року (Me 10; QI-QIII 5,5-14,5); в II – від 4 до 45 років, (Me 15; QI-QIII 10-20); у III – від 10 до 35 років (Me 20; QI-QIII 15-20,25).

Всі дослідження проведено з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000р.). Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Закрыту субтотальну вітректомію (ЗСВ) виконували пацієнтам I та II груп спостереження з прогресуючим зниженням центрального та периферичного зору, змінами поля зору в центральних і парацентральных відділах, змінами якості зору на фоні НПДР з рефрактерним макулярним набряком або вітреомакулярним синдромом з тангенціальними тракціями, що з'явилися після неповного відшарування задньої гіалоїдної мембрани, наявністю діабетичної макулопатії (ДМП) з формуванням епімакулярної мембрани. Показами для ЗСВ у пацієнтів 3-ї групи спостереження були: прогресуюча ПДР з рефрактерним макулярним набряком, фіброваскулярними мембранами, тангенціальними та осьовими тракціями сітківки з загрозою її тракційного відшарування, а також наявність гемофтальму, преретинальних та субгілоїдальних крововиливів.

Критеріями виключення із дослідження були пацієнти з важкою ПДР та наявністю тракційного відшарування сітківки або масивної кровотечі в ході ЗСВ при видаленні фіброваскулярної тканини, хірургічне лікування якої потребувало тампонади вітреальної порожнини силіконовою олією.

Пацієнтам виконували загальноприйнятні офтальмологічні дослідження, що включали візіометрію, тонометрію, периметрію, кератометрію, рефрактометрію, біомікроскопію, гоніоскопію. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk Super /Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана. Спектрально-доменну оптичну когерентну томографію (ОКТ) проводили на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (протокол Retina3D, RetinaRaster); також використовували ОКТ в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm). Дослідження очного дна проводили на фундус-камері з фотографуванням у семи стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак AirleHouse [14].

Внутрішньоочний тиск знаходився у межах норми та становив від 16 до 25 мм рт. ст. (в середньому  $-19,5 \pm 1,25$  мм рт. ст.).

Пацієнтам одна бригада хірургів виконувала закрыту субтотальну вітректомію 25G та етап лазерного лікування – панретинальну лазерну коагуляцію (ПРЛК). Тампонаду вітреальної порожнини виконували газоповітряною сумішшю 18% C3F8 або залишали у ній розчин BSS plus.

У склоподібному тілі (СТ), яке було отримано під час операції, проводили визначення вмісту ангіопоетинів (Ang-1 та Ang-2) методом імуноферментного аналізу з використанням наборів реактивів «RnD Systems»

(Міннеаполіс, Міннесота, США). Розраховували співвідношення вмісту ангіопоетинів (Ang-2/Ang-1).

Статистичний аналіз отриманих результатів виконували за допомогою пакету EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [15]. При аналізі кількісних ознак проводили перевірку розподілу показників на нормальність за критерієм Шапіро-Уїлка. Для представлення кількісних показників вмісту ангіопоетинів, враховуючи відмінний від нормального закон розподілу даних, розраховували медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q1-Q3). При проведенні порівняння у двох групах використано критерій Манна-Уїтні, при проведенні порівняння кількісних ознак в більше ніж двох групах використано критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводили за критерієм Данна.

Для виявлення мінімального набору факторних ознак, що пов'язані з ризиком післяопераційного гемофтальму було використано метод покрокового відкидання/додавання ознак (Stepwise, із порогом відкидання  $p > 0,2$  та порогом додавання  $p < 0,1$ ) в багатофакторній моделі регресії з урахуванням показників Ang-1, Ang-2, Ang-2/Ang-1. Адекватність логістичних моделей оцінювали за площею під ROC-кривою моделі (AUC – Area under the ROC curve), розраховували 95% вірогідний інтервал показника (95% BI). Модель вважали адекватною при статистично значимій відмінності величини AUC від 0,5. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% BI. При проведенні статистичного аналізу використані критерії з двосторонньою критичною областю, критичний рівень значимості прийнятий рівним 0,05.

## Результати

В результаті проведеного клінічного спостереження було встановлено, що протягом трьох місяців після операції гемофтальм розвинувся у 33,1% пацієнтів, у тому числі у 1-й групі – у 28,6%, у 2-й – у 30,6% і у 3-й групі – у 39,0%. Вміст в СТ ангіопоетинів у пацієнтів всіх груп був суттєво більшим ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з контролем, що представлено на рис. 1.

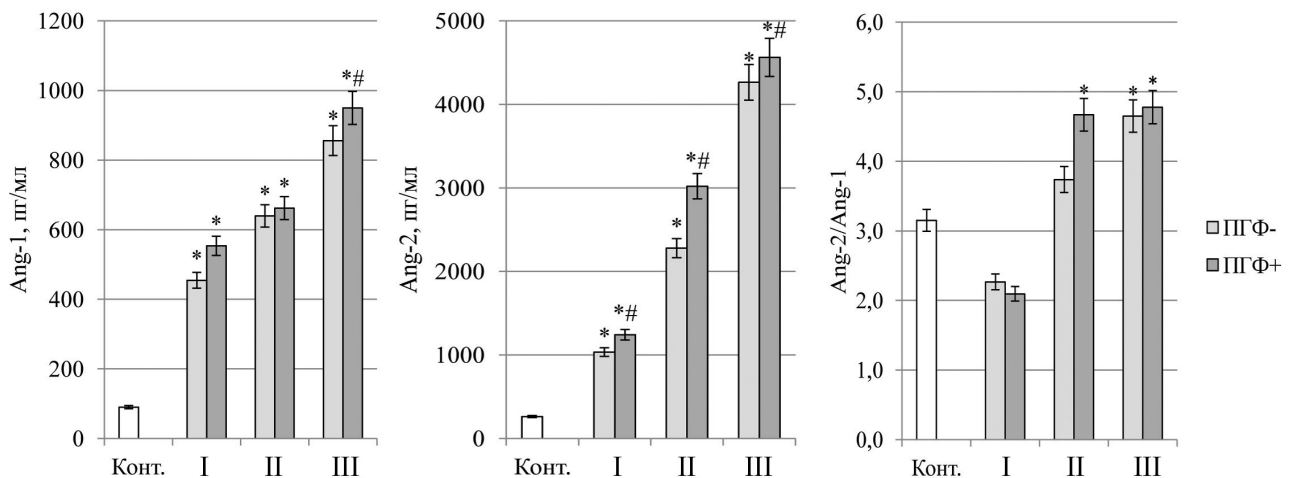
Загальною і статистично значущою тенденцією ( $p < 0,005$ ) було збільшення вмісту обох ангіопоетинів по групам, тобто у залежності від стадії ДР. Відносно більшого приросту в 2-й та 3-й групах сягав вміст Ang-2, ніж Ang-1, що відобразалося у зростанні відношення Ang-2/Ang-1 у пацієнтів цих груп. Крім того, вміст ангіопоетинів виявився більшим у пацієнтів, які мали післяопераційний гемофтальм, що було статистично значущим за вмістом Ang-1 для 3-ї групи, а за вмістом Ang-2 – для всіх груп спостереження (рис. 1).

Результати аналізу зв'язку ризику післяопераційного гемофтальму з вмістом в СТ ангіопоетинів представлені у табл. 1.

Виявлено збільшення ( $p = 0,005$ ) ризику виникнення післяопераційного гемофтальму із зростанням вмісту у СТ Ang-1 (ВШ 1,26; 95% BI 1,07-1,49 на кожні 100 пг/мл). Також було встановлено збільшення ( $p = 0,003$ ) ризику виникнення гемофтальму із зростанням вмісту у СТ Ang-2 (ВШ 1,04; 95% BI 1,01-1,07 на кожні 100 пг/мл).

На другому етапі проведеного нами аналізу був встановлений зв'язок ризику виникнення післяопераційного гемофтальму після ЗСВ з вмістом ангіопоетинів по кожній стадії ДР окремо.

Для пацієнтів з початковою НПДР в результаті відбору факторних ознак, що значуще пов'язані із ризиком розвитку післяопераційного гемофтальму, ви-



**Рис. 1.** Вміст у скловидному тілі ангіопоетинів (Ang-1 і Ang-2) та відношення Ang2/Ang-1 у контролі (Конт.) та групах пацієнтів (I, II, III); ПГФ-, ПГФ+ – відсутність або наявність післяопераційного гемофтальму; \* – при порівнянні з контролем  $p < 0,05$ ; # – при порівнянні пацієнтів з гемофтальмом від таких без гемофтальму у групі  $p < 0,05$ .

**Таблиця 1.** Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозу післяопераційного гемофтальму

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості $p$ відмінності коефіцієнту моделі від 0	Відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Ang-1	0,24 $\pm$ 0,08	0,005	1,26 (1,07-1,49)
Ang-2	0,039 $\pm$ 0,013	0,003	1,04 (1,01-1,07)
Ang-2/Ang-1	0,066 $\pm$ 0,072	0,362	–

ділена одна факторна ознака – вміст в СТ Ang-2, що відображає табл. 2.

Логістична модель регресії, яку ми побудували на виділеній ознаці, адекватна ( $\chi^2$ -квадрат=8,7;  $p=0,003$ ). Площа під кривою операційних характеристик AUC дорівнювала 0,77 (95% ВІ 0,58-0,91), що було свідченням середнього ступеню узгодженості зв'язку Ang-2 з ризиком виникнення післяопераційного гемофтальму при початковій НПДР. ROC-крива моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму при початковій НПДР представлена на рис. 2.

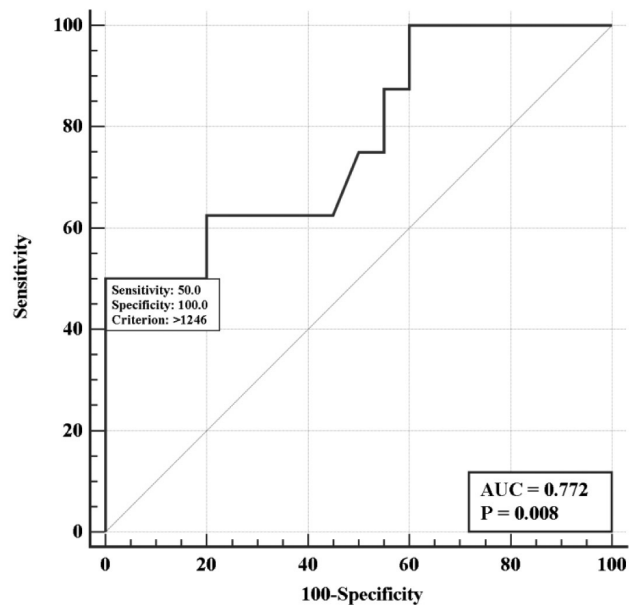
Для пацієнтів з початковою НПДР виявлено зростання ( $p=0,031$ ) ризику післяопераційного гемофтальму із зростанням вмісту у СТ Ang-2 (ВШ 1,95; 95% ВІ 1,06-3,59 на кожні 100 пг/мл).

При виборі оптимального (за Youden Index) порогу прийняття рішення моделі, вміст Ang-2 склав 1246 пг/мл. При цьому чутливість моделі склала 50% (95% ВІ 15,7%-84,3%), специфічність – 100% (95% ВІ 83,2%-100%).

При помірній або тяжкій НПДР в результаті відбору значущих факторних ознак ми виділили три показника – вміст Ang-1 і Ang-2 та відношення Ang-2/Ang-1, що наведено в табл. 3.

Логістична модель регресії, яку ми побудували на виділеному наборі ознак, адекватна ( $\chi^2$ -квадрат=17;  $p=0,001$ ). На рис. 3 наведено криву операційних характеристик побудованої моделі.

Площа під кривою операційних характеристик AUC дорівнювала 0,83 (95% ВІ 0,70-0,92), що було свідченням високого ступеню узгодження зв'язку

**Рис. 2.** ROC-крива моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму при початковій НПДР.

факторних ознак з ризиком виникнення гемофтальму після виконання ЗСВ. Для пацієнтів з помірною або тяжкою НПДР виявлено зростання ( $p=0,007$ ) ризику післяопераційного гемофтальму із зростанням рівня Ang-2 (ВШ 1,69; 95% ВІ 1,16-2,47 на кожні 100 пг/мл, при стандартизації за іншими факторами ризику). Також нами була виявлена залежність ( $p=0,011$ ) ризику розвитку гемофтальму від співвідношення Ang-2/Ang-

**Таблиця 2.** Коефіцієнти моделі логістичної регресії прогнозу післяопераційного гемофтальму при початковій НПДР

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості $p$ відмінності коефіцієнту моделі від 0	Відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Ang-2	0,67 $\pm$ 0,31	0,031	1,95 (1,06-3,59)

**Таблиця 3.** Коефіцієнти моделі логістичної регресії прогнозу післяопераційного гемофтальму при помірній або тяжкій НПДР

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості $p$ відмінності коефіцієнту моделі від 0	Відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Ang-1	-1,34 $\pm$	0,051	0,26 (0,69-1,01)
Ang-2	0,52 $\pm$ 0,19	0,007	1,69 (1,16-2,47)
Ang-2/Ang-1	-2,19 $\pm$ 0,86	0,011	0,11 (0,02-0,61)



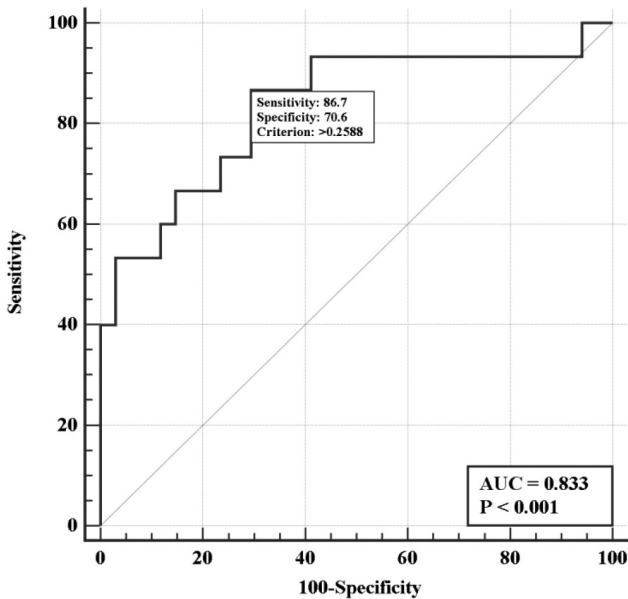


Рис. 3. ROC-крива моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму при помірній або тяжкій НПДР.

1 (ВШ 0,11; 95% ВІ 0,02-0,61 на кожну одиницю, при стандартизації за іншими факторами ризику). При виборі оптимального (за Youden Index) порогу прийняття рішення моделі  $Y_{crit}=0,259$  її чутливість складала 86,7% (97% ВІ 59,5%-98,3%), специфічність – 70,6% (97% ВІ 52,5%-84,9%).

Аналіз ризику післяопераційного гемофтальму, проведений за допомогою ROC-аналізу, дозволив виявити межове значення вмісту Ang-2 в СТ для пацієнтів з помірною або тяжкою НПДР. При вмісті Ang-2 вище за 2806 пг/мл розвиток післяопераційного гемофтальму був ймовірним із чутливістю 60,0% та специфічністю 82,4% (AUC=0,84; 95% ВІ 0,71-0,93;  $p<0,001$ ).

Для ПДР в результаті відбору ми виділили дві значущі факторні ознаки – вміст в СТ Ang-2 та відношення Ang-2/Ang-1. Коефіцієнти моделі логістичної регресії прогнозу післяопераційного гемофтальму при ПДР наведені в табл. 4.

Логістична модель регресії, що побудована на виділеному наборі ознак, адекватна ( $\chi^2$ -квадрат=13;  $p=0,002$ ). На рис. 4 наведено криву операційних характеристик побудованої моделі.

Площа під кривою операційних характеристик AUC дорівнювала 0,80 (95% ВІ 0,64-0,91), що було свідченням середнього ступеню узгодженості зв'язку факторних ознак з ризиком виникнення гемофтальму. Для пацієнтів з ПДР ми виявили зростання ( $p=0,009$ )

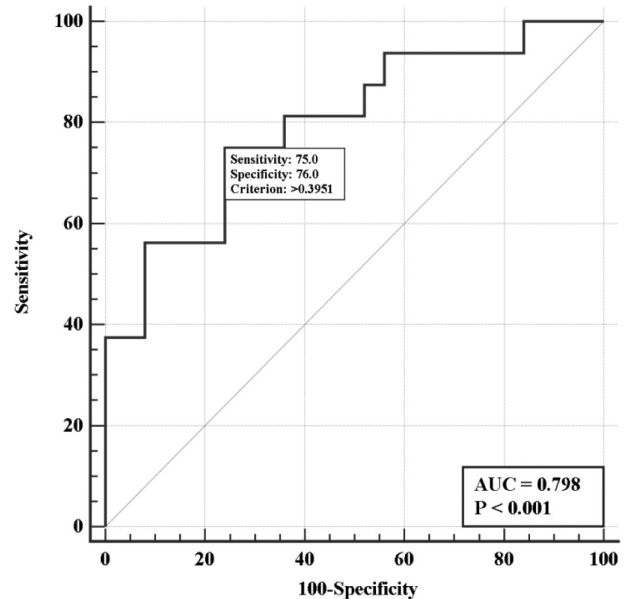


Рис. 4. ROC-крива моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму при ПДР.

ризиком виникнення післяопераційного гемофтальму із зростанням вмісту у СТ Ang-2 (ВШ 1,23; 95% ВІ 1,05-1,44 на кожні 100 пг/мл, при стандартизації за співвідношенням Ang-2/Ang-1). При виборі оптимального (за Youden Index) порогу прийняття рішення моделі  $Y_{crit}$  дорівнювала 0,395, чутливість моделі складала 75% (97% ВІ 47,6%-92,7%), специфічність – 76% (97% ВІ 54,9%-90,6%).

Аналіз ризику післяопераційного гемофтальму, проведений за допомогою ROC-аналізу, дозволив виявити межове значення вмісту Ang-2 в СТ для пацієнтів з ПДР. При вмісті Ang-2 вище за 4610 пг/мл розвиток гемофтальму був ймовірним із чутливістю 55,0% та специфічністю 76,0% (AUC=0,71; 95% ВІ 0,55-0,84;  $p=0,013$ ).

#### Обговорення

Таким чином, проведені дослідження показали збільшення вмісту в СТ ангіопетинів при ДР та ЦД2, що залежало від стадії ДР та більшою мірою стосувалося Ang-2. Отримані нами результати узгоджувалися з наявними у літературі [11, 13, 16, 17]. Так, встановлено значно вищий вміст Ang-2 за наявності ДР у хворих на ЦД2 [16, 17].

При гіперглікемії та гіпоксії підвищений рівень Ang-2 дестабілізує TIE-2, що має патогенетичне значення для розвитку мікроангіопатії, оскільки викликає

Таблиця 4. Коефіцієнти моделі логістичної регресії прогнозу післяопераційного гемофтальму при ПДР

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості $p$ відмінності коефіцієнту моделі від 0	Відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Ang-2	0,21 $\pm$ 0,08	0,009	1,23 (1,05-1,44)
Ang-2/Ang-1	-0,75 $\pm$ 0,44	0,089	–

пошкодження перицитів, їх відрив від базальної мембрани та міграцію [18]. Є дані, що підвищений вміст Ang-2 сприяє патологічному зростанню проникності гематоретинального бар'єру, що індуковано збільшенням VEGF у пацієнтів з макулярним набряком при НПДР та ЦД2 [19].

Зв'язок підвищення вмісту в СТ VEGF і Ang-2 було відмічено у пацієнтів з ПДР: вміст обох речовин був значно збільшеним, та між ними існував достеменний кореляційний зв'язок ( $r=0,497$ ;  $p=0,001$ ) [20]. Більш того, одночасне накопичення VEGF та Ang-2 у СТ при ПДР мало зв'язок з наявністю вітреальних крововиливів [21]. Також є дані щодо збільшення вмісту Ang-2 в СТ яке супроводжується і його накопиченням у крові [19]. Так, при ДР та ЦД2 вміст Ang-2 в сироватці крові був значно підвищеним у порівнянні з пацієнтами, які мали ЦД2 але не мали ДР [19]. Суттєве збільшення вмісту Ang-1 і Ang-2 у вітреальних пробах було встановлено у пацієнтів з ПДР та ЦД2 [22].

Встановлення межових рівнів ангіопоединів, при яких був можливий розвиток ускладнень ДР, було здійснено у роботі Patel J.I. зі співавт. (2005). Так, при НПДР з клінічно значущим діабетичним макулярним набряком вміст у СТ Ang-1 складав 2002 пг/мл (QI-QIII 289-5820 пг/мл), тоді як вміст Ang-2 становив 4000 пг/мл (QI-QIII 1341-14329 пг/мл) [23]. Ці результати кількісно збігалися з нашими даними, що показано на рис. 1.

Патофізіологічним процесом, який запускає утворення у сітківці ангіопоединів при хронічній гіперглікемії є гіпоксія, яка приводить до втрати перицитів, деструкції ендотеліальних клітин, атрофії та спадання капілярів [24]. В цьому плані необхідно розділити значення збільшення вмісту Ang-1 і Ang-2, які є конкурентними антагоністами за рецептор TIE-2 [25]. Активация останнього через Ang-1 підтримує стабільність судин, обмежує ексудацію і неоваскуляризацію. Натомість, утворення Ang-2, яке підвищується за умов гіпоксії, порушує функціонування осі Ang1/TIE-2 та негативно впливає на стан судин.

Такі дані знаходять підтвердження і в експериментальних дослідженнях. Так, показано, що збільшення вмісту Ang-2 при моделюванні стрептозотоцинового діабету супроводжувалося пошкодженням астроцитів сітківки і збільшенням проникності судин сітківки [26]. Ці прояви блокувалися інтравітреальним введенням Ang-2-нейтралізуючого антитіла. Також було встановлено, що додатково до дестабілізації вісі Ang-1/TIE-2, Ang-2 здатний активувати шлях  $\alpha\beta 5$ -інтегрин/GSK-3 $\beta$ /катенин, що посилює проникність судин сітківки та пошкоджує астроцити при ДР. Крім того, Ang-2 може активувати  $\beta 1$ -інтегрин, що додатково дестабілізує ендотелій TIE-2-незалежним чином [27]. Також було встановлено, що до активації  $\beta 1$ -інтегрину здатний тільки Ang-2, але не Ang-1. При цьому зв'язування Ang-2 з  $\beta 1$ -інтегрином блокує експресію зв'язаного з мембраною TIE-2. У мишей з гене-

тичним дефіцитом Ang-2 за умов експериментальної гіперглікемії апоптоз і міграція перицитів сітківки були знижені [28, 29].

Позитивна роль Ang-1 показана в експерименті у щурів з діабетом, його введення в СТ нормалізувало вміст VEGF і білка молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) та знижувало адгезію лейкоцитів, пошкодження ендотелію і гематоретинального бар'єру [30].

В цьому плані патогенетично обґрунтованим є підхід до інгібування Ang-2 або його рецепторів при ЦД2. Показано, що використання моноклональних антитіл до VEGF-A та Ang-2 знижувало пошкодження судин, їх проникність, набряк сітківки і втрату нейронів в експериментальній моделі спонтанної хоріоїдальної неоваскуляризації [31]. Більш того, показана висока ефективність нового препарату, який містить антитіла до VEGF і Ang2 (фаріцімаб), в клінічних випробуваннях у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком та віковою макулярною дегенерацією [32].

Отже, крім негативного впливу на Ang-1/TIE-2, Ang-2 має ще низку молекулярних ефектів, які, в цілому, дестабілізують ендотелій, збільшують пошкодження морфо-функціональних елементів сітківки та сприяють прогресії ДР при ЦД2. Оскільки їх ефект переважно реалізується через пошкодження судин, то стає зрозумілим отриманий нами результат по зв'язку накопичення Ang-2 у СТ з розвитком післяопераційного гемофтальму після ЗСВ у пацієнтів з ДР та ЦД2.

## Висновки

1. В результаті проведеного нами дослідження встановлено, що протягом трьох місяців після виконання закритої субтотальної вітректомії у пацієнтів з ДР та ЦД2 післяопераційний гемофтальм розвивався у 33,1% та мав пряму асоціацію з вмістом в СТ Ang-1 та Ang-2.

2. При стратифікації за стадіями ДР було встановлено, що ризик розвитку післяопераційного гемофтальму при початковій НПДР був асоційований із зростанням вмісту у СТ Ang-2 (ВШ 1,95; 95% ВІ 1,06-3,59 на кожні 100 пг/мл) з межовим рівнем 1246 пг/мл.

3. При помірній або тяжкій НПДР та при ПДР ризик післяопераційного гемофтальму був асоційований із вмістом у СТ Ang-2 та відношенням Ang-2/Ang-1. Межові рівні Ang-2 у СТ становили 2806 пг/мл для помірної або тяжкої НПДР (AUC=0,84; 95% ВІ 0,71-0,93;  $p<0,001$ ) та 4610 пг/мл для ПДР (AUC=0,71; 95% ВІ 0,55-0,84;  $p=0,013$ ).

## Література

1. Global report on diabetes. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2016. Available on the WHO website <http://www.who.int>
2. World Health Organization. Noncommunicable diseases. Published on 13 April 2021. Available on <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
3. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, re-

- gional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2021;109119.
4. **Thomas R.L., Halim S., Gurudas S., Sivaprasad S., Owens D.R.** IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018 // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2019. – Vol.157. – 107840.
  5. **Nentwich M.M., Ulbig M.W.** Diabetic retinopathy – ocular complications of diabetes mellitus // *World J Diabetes.* – 2015. – Vol. 156(3). – P.489-99.
  6. **Wang C.Y., Cheang W.M., Hwang D.K., Lin C.H.** Vitreous haemorrhage: a population-based study of the incidence and risk factors in Taiwan // *Int J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 18; 10(3). – P.461-466.
  7. **Marques R.E., Sousa D.C., Leal I., Faria M.Y., Marques-Neves C.** Complete ILM peeling versus inverted flap technique for macular hole surgery: a meta-analysis // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* – 2020. – Vol. 51(3). – P.187-A2.
  8. **Taskintuna I., Elsayed M.E., Taskintuna K., Ahmad K. et al.** Comparison of outcomes of four different treatment modalities for diabetic vitreous haemorrhage // *Sci Rep [Internet].* – 2020. Vol. 10(3674).
  9. **Ding Y., Yao B., Hang H., Ye Hui.** Multiple factors in the prediction of risk of recurrent vitreous haemorrhage after sutureless vitrectomy for non-clearing vitreous haemorrhage in patients with diabetic retinopathy [Internet]. – *BMC Ophthalmol.* – 2020.
  10. **Hayashi S.I., Rakugi H., Morishita R.** Insight into the role of angiopoietins in ageing-associated diseases // *Cells.* – 2020. – Vol. 9(12). – P.2636.
  11. **Khan M., Aziz A.A., Shafi N.A., Abbas T., Khanani A.M.** Targeting angiopoietin in retinal vascular diseases: a literature review and summary of clinical trials involving faricimab // *Cells.* – 2020. – Vol. 9(8). – P.1869.
  12. **Souma T., Thomson B.R., Heinen S., Carota I.A., Yamaguchi S., Onay T. et al.** VEPTP determines ANGPT2 activity on TIE2 receptor // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2018. – Vol. 115(6). – P. 1298-303.
  13. **Saharinen P., Eklund L., Alitalo K.** Therapeutic targeting of the angiopoietin–TIE pathway // *Nat Rev Drug Discov.* – 2017. – Vol.16. – P.635-61.
  14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs – An Extension of the Modified Airlie House Classification: ETDRS Report Number 10 // *Ophthalmology.* – 2020. – Vol. 127(4S). – S99-S119.
  15. **Kanda Y.** Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics // *Bone Marrow Transplant.* – 2013. – Vol.48. – P.452-8.
  16. **Skowerski T., Nabrdalik K., Kwiendacz H., Gumprecht J.** Angiopoietin-2 and vascular complications of type 2 diabetes // *Clinical diabetology.* – 2020. – Vol. 9(3). – P.201-204.
  17. **Raj K.K.** Angiopoietin 2 in type 2 diabetes mellitus patients and those with complications: an observational comparative study // *Int J Adv Med.* – 2020. – Vol. 7(5). – P.733-6.
  18. **Geranmayeh M.H., Rahbarghazi R., Farhodi M.** Targeting pericytes for neurovascular regeneration // *Cell Commun Signal.* – 2019. – Vol. 17(1). – P.26.
  19. **Khalaf N., Helmy H., Labib H., Fahmy I. et al.** Role of Angiopoietins and Tie-2 in Diabetic Retinopathy // *Electron Physician.* – 2017. – Vol. 9(8). – P.5031-5.
  20. **Watanabe D., Suzuma K., Suzuma I., Ohashi H. et al.** Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy // *Am J Ophthalmol.* – 2005. – Vol.139(3). – P.476-81.
  21. **Keles A., Sonmez K., Erol Y.O., Ayyıldız S.N., Oğus E.** Vitreous levels of vascular endothelial growth factor, stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ , and angiopoietin-like protein 2 in patients with active proliferative diabetic retinopathy // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 259(1). – P.53-60.
  22. **Yu Y., Zhang J., Zhu R., Zhao R., Chen J. et al.** The Profile of Angiogenic Factors in Vitreous Humor of the Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy // *Curr Mol Med.* – 2017. – Vol. 17(4). – P.280-6.
  23. **Patel J.I., Hykin P.G., Gregor Z.J., Boulton M., Cree I.A.** Angiopoietin concentrations in diabetic retinopathy // *Br J Ophthalmol.* – 2005. – Vol.89(4). – P.480-3.
  24. **Gupta A., Bhatnagar S.** Vasoregression: a shared vascular pathology underlying macrovascular and microvascular pathologies? // *OMICS.* – 2015. – Vol.19(12). – P.733-53.
  25. **Akwii R.G., Sajib M.S., Zahra F.T., Mikelis C.M.** Role of angiopoietin-2 in vascular physiology and pathophysiology // *Cells.* – 2019. – Vol.8(5). – P.471.
  26. **Yun J.H., Park S.W., Kim J.H., Park Y.J. et al.** Angiopoietin 2 induces astrocyte apoptosis via  $\alpha v \beta 5$ -integrin signaling in diabetic retinopathy // *Cell Death Dis.* – 2016. – Vol.7(2). – e2101.
  27. **Hakanpaa L., Sipila T., Leppanen V.M., Gautam P. et al.** Endothelial destabilization by angiopoietin-2 via integrin  $\beta 1$  activation // *Nat Commun.* – 2015. – Vol. 30 (6). – P.5962.
  28. **Cai J., Kehoe O., Smith G.M., Hykin P., Boulton M.E.** The angiopoietin/Tie-2 system regulates pericyte survival and recruitment in diabetic retinopathy // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2008. – Vol. 49(5). – P. 2163-71.
  29. **Pfister F., Feng Y., vom Hagen F., Hoffmann S. et al.** Pericyte migration: a novel mechanism of pericyte loss in experimental diabetic retinopathy // *Diabetes.* – 2008. – Vol.57(9). – P.2495-502.
  30. **Cabral T., Mello L.G., Lima L.H., Polido J., Regatieri C.V., Belfort R. Jr. et al.** Retinal and choroidal angiogenesis: a review of new targets // *Int J Retina Vitreous.* – 2017. – Vol.3. – P.31.
  31. **Regula J.T., Lundh von Leithner P., Foxton R., Barathi V.A., Cheung C.M. et al.** Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases // *EMBO Mol Med.* – 2016. – Vol. 8(11). – P.1265-88.
  32. **Khanani A.M., Russell M.W., Aziz A.A., Danzig C.J. et al.** Angiopoietins as Potential Targets in Management of Retinal Disease // *Clin Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 4(15). – P.3747-55.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Зовнішні джерела фінансування відсутні.*

*Поступила 12.11.2021*

## Ангиопоэтины и прогнозирование гемофтальма после витрэктомии у пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2 типа

Рыков С. А., Могилевский С. Ю., Литвиненко С. С., Зяблицев С. В.

Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика; Киев (Украина)

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца; Киев (Украина)

**Актуальность.** Для лечения тяжелых форм диабетической ретинопатии (ДР) используются различные виды витреоретинальных вмешательств. Одним из частых послеоперационных осложнений является гемофтальм. Нарушение функционирования системы ангиопоэтинов при ДР и сахарном диабете 2 типа (СД2) имеет значение для повреждения сосудов сетчатки и может определять формирование гемофтальма, в том числе, после витрэктомии.

**Цель.** Установить влияние ангиопоэтинов и их прогностическую значимость на развитие гемофтальма после современных витреоретинальных вмешательств у пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2 типа.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 118 пациентов (118 глаз) с ДР и СД2, которые были распределены на три группы: I – с начальной не-пролиферативной ДР (НПДР, 28 глаз), II – с умеренной или тяжелой НПДР (49 глаз) и III – с пролиферативной ДР (ПДР; 41 глаз). Всем пациентам была выполнена закрытая субтотальная витрэктомия 25+ с тампонадой газо-воздушной смесью, пилингом внутренней пограничной мембраны и панретинальной лазерной коагуляцией. В жидкости стекловидного тела (СТ), которая была получена во время операции, методом

иммуноферментного анализа определяли содержание ангиопоэтинов (Ang-1 и Ang-2), рассчитывали соотношение их содержания. Для построения математических моделей использован пакет EZR v.1.54 (графический интерфейс к R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

**Результаты.** В течение трех месяцев после витрэктомии у пациентов с ДР и СД2 послеоперационный гемофтальм развивался в 33,1% и имел прямую ассоциацию с содержанием в СТ Ang-1 и Ang-2 ( $p < 0,005$ ). При стратификации по стадиям было установлено, что риск гемофтальма при начальной НПДР ассоциирован с ростом содержания в СТ Ang-2 (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,06-3,59 на каждые 100 пг/мл) с предельным уровнем 1246 пг/мл ( $p = 0,003$ ). При умеренной или тяжелой НПДР и при ПДР риск гемофтальма был ассоциирован с содержанием в СТ Ang-2 и отношением Ang-2/Ang-1. Граничные уровни Ang-2 в СТ составляли 2806 пг/мл для умеренной или тяжелой НПДР ( $AUC = 0,84$ ; 95% ДИ 0,71-0,93;  $p < 0,001$ ) и 4610 пг/мл для ПДР ( $AUC = 0,71$ ; 95% ДИ 0,55-0,84;  $p = 0,013$ ).

**Вывод.** Полученные результаты определяют негативное влияние накопления в СТ Ang-2, что увеличивает риск послеоперационного гемофтальма и имеет высокую прогностическую значимость.

**Ключевые слова:** закрытая субтотальная витрэктомия, послеоперационный гемофтальм, ангиопоэтины, диабетическая ретинопатия, сахарный диабет 2 типа