

## АНОТАЦІЯ

*Дроздов В.О.* Оптимізація діагностики та лікування діабетичного макулярного набряку за непроліферативної діабетичної ретинопатії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2022 р.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі офтальмології Дніпровського державного медичного університету.

У дисертаційній роботі виконане важливе завдання офтальмології – розроблена лікувально-діагностична тактика ведення хворих з діабетичним макулярним набряком при непроліферативній діабетичній ретинопатії на тлі цукрового діабету 2-го типу завдяки комбінації інтравітреального введення афліберсепту з гіпербаричною оксигенацією.

У клінічному дослідженні брав участь 91 пацієнт (91 око) з діабетичним макулярним набряком (ДМН) при непроліферативній діабетичній ретинопатії (НПДР) легкого і середнього ступеня за цукрового діабету (ЦД) 2-го типу у віці від 45 до 60 років, з них 56 чоловіків і 52 жінки. Методом рандомізації всіх хворих з ДМН розподілили на дві групи. До контрольної групи увійшло 45, а до основної – 46 осіб. Середній вік хворих контрольної та основної груп становив  $65,16 \pm 1,32$  і  $62,37 \pm 1,03$  років. Серед обстежених контрольної та основної групи чоловіків було 46,7 і 32,6%, жінок – 53,3 і 67,4%. Для визначення чинників, що впливають на клінічний перебіг ДМН хворих з ЦД 2-го типу, ми комплексно оцінили особливості зору в цих пацієнтів із використанням клінічних офтальмологічних і психологічних, біохімічних, статистичних методів досліджень, а також оцінили їхній вплив на якість життя хворих.

В обстежених нами хворих з ДМН та ЦД 2-го типу максимальна коригована гострота зору була  $0,19 \pm 0,001$ ; гострота зору  $0,1-0,2$  спостерігалась у  $52,7\%$ , вище  $0,2$  до  $0,3$  – у  $47,2\%$  пацієнтів. У всіх пацієнтів спостерігалися діабетична макулопатія у  $100,0\%$ , мікроаневризми (у  $29,7\%$  осіб –  $1-2$  в полях зору і в  $70,3\%$  –  $3-5$  у полях зору), мікрогеморагії (у  $29,7\%$  хворих –  $1-2$  в полях зору і в  $70,3\%$  –  $3-5$  у полях зору), тверді чи м'які ексудати (у  $24,2\%$  обстежених –  $1$  у полі зору, у  $70,3\%$  –  $2-7$  у полі зору). У пацієнтів макулярний набряк характеризувався дифузним потовщенням сітківки в макулярній ділянці.

На клінічні особливості хворих з ДМН впливала низка чинників: ризику, клінічного перебігу, товщини й об'єму сітківки, ангиогенезу. Вірогідно поліпшували гостроту зору цих осіб збільшення світлочутливості сітківки, VEGF, PLGF; тоді як усі інші чинники приводять до її зменшення: товщина центральної зони сітківки, об'єми макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$ ,  $d = 3 \text{ мм}^3$ ,  $d = 6 \text{ мм}^3$ , тривалість ЦД 2-го типу, товщини та об'єми парафовеальних і перифовеальних зон сітківки, нижньої гемісфери.

Гіпоксія сітківки, пов'язана з ЦД, приводить до збільшення експресії VEGF, що сприяє виникненню та прогресуванню ДМН. Збільшення VEGF статистично значуще поєднане з PLGF, гостротою зору, ХС, КА, тоді як зменшення – з віком, тривалістю ЦД, товщинами й об'ємами центральної зони сітківки, парафовеальних зон сітківки, перифовеальних зон верхньої частини, об'ємами макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$ ,  $d = 3 \text{ мм}^3$ ,  $d = 6 \text{ мм}^3$ , Ig A, ЦК, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ.

Обстежені нами хворі з ДМН досить високо оцінювали власне фізичне функціонування ( $63,49 \pm 2,06$  бала), біль ( $57,74 \pm 2,54$  бала) та життєздатність ( $56,48 \pm 2,70$  бала), дещо нижчі оцінки простежувалися за рольовим фізичним ( $35,59 \pm 3,76$  бала) і соціальним функціонуванням ( $46,03 \pm 4,37$  бала), психічним здоров'ям ( $48,10 \pm 1,75$  бала). Низькі рівні фізичного функціонування були у  $21,05\%$ , рольового фізичного функціонування – у  $56,58\%$ , життєздатності – у  $42,11\%$ , соціальної активності – у  $26,32\%$ ,

рольового емоційного функціонування – у 56,57% хворих з ДМН. 31,51% обстежених вказували на значні обмеження фізичної активності через біль, 34,21% осіб вважали власне здоров'я поганим і не бачили перспектив його поліпшення, 47,37% пацієнтів мали певні психологічні проблеми, відмічали наявність підвищеної тривожності або депресії.

Завдяки методу факторного аналізу ми встановили, що на клінічний перебіг ДМН при НПДР на тлі ЦД 2-го типу в пацієнтів впливали такі чинники: 1) клінічні особливості (25,2%): тривалість ЦД ( $r = 0,799$ ), світлочутливість сітківки ( $r = -0,773$ ), товщина центральної зони сітківки ( $r = 0,862$ ), товщини та об'єми парафовеальних зон сітківки ( $r = 0,981$ ) і ( $r = 0,861$ ), верхньої гемісфери ( $r = 0,769$ ) і ( $r = 0,773$ ), нижньої гемісфери ( $r = 0,858$ ) і ( $r = 0,665$ ), височної ( $r = 0,652$ ) і ( $r = 0,725$ ), верхньої ( $r = 0,712$ ) і ( $r = 0,763$ ), носової ( $r = 0,804$ ) і ( $r = 0,825$ ), нижньої ( $r = 0,833$ ) і ( $r = 0,967$ ) частин, перифовеальних зон сітківки ( $r = 0,967$ ) і ( $r = 0,897$ ), верхньої ( $r = 0,897$ ) і ( $r = 0,938$ ) та нижньої ( $r = 0,936$ ) і ( $r = 0,616$ ) гемісфер, височної ( $r = 0,617$ ) і ( $r = 0,859$ ), носової ( $r = 0,907$ ) і ( $r = 0,882$ ), верхньої ( $r = 0,856$ ) і ( $r = 0,906$ ) та нижньої ( $r = 0,883$ ) і ( $r = 0,861$ ) частин, об'єми центральної зони сітківки ( $r = 0,861$ ), макулярної частини  $d = 1 \text{ мм}^3$  ( $r = 0,982$ ),  $d = 3 \text{ мм}^3$  ( $r = 0,981$ ); 2) біоелектрична активність головного мозку (38,8%): амплітуди  $P_0-N_0$  ( $r = -0,966$ ),  $P_1-N_1$  ( $r = -0,964$ ),  $N_1-P_2$  ( $r = -0,923$ ),  $P_2-N_2$  ( $r = -0,983$ ),  $N_2-P_3$  ( $r = -0,958$ ),  $P_3-N_3$  ( $r = -0,973$ ),  $P_0-N_{02}$  ( $r = 0,980$ ) і латентності  $P_1$  ( $r = 0,827$ ),  $N_1$  ( $r = 0,925$ ),  $P_2$  ( $r = 0,980$ ),  $P_3$  ( $r = 0,949$ ),  $N_3$  ( $r = 0,950$ ); 3) якість життя (43,3%): біль ( $r = 0,412$ ), життєздатність ( $r = 0,758$ ), соціальне функціонування ( $r = 0,744$ ), психічне здоров'я ( $r = 0,834$ ), загальний стан здоров'я ( $r = 0,477$ ); 4) ризик (46,7%): САТ ( $r = 0,881$ ), ДАТ ( $r = 0,883$ ), ЧСС ( $r = 0,867$ ); 5) внутрішня картина хвороби (49,8%): тривожний ТСХ ( $r = 0,827$ ), неврастенічний ( $r = 0,818$ ), obsесивно-фобічний ( $r = 0,462$ ), егоцентричний ( $r = 0,705$ ), ейфоричний ( $r = -0,480$ ); 6) гіперглікемія та системне запалення (60,6%): загальний холестерин крові ( $r = -0,422$ ), КА ( $r = -0,444$ ), ХС ЛПВЩ ( $r = 0,862$ ), ХС ЛПНЩ ( $r = 0,868$ ), глюкоза крові ( $r = 0,887$ ), глікований гемоглобін ( $r = 0,859$ ), Ig A ( $r = 0,747$ ); 7) особливості особистості

(65,4%): С-емоційна стабільність ( $r = 0,447$ ), Е-незалежність-підлеглисть ( $r = 0,844$ ), І-податливість-жорсткість ( $r = 0,816$ ), N-гнучкість-прямолінійність ( $r = 0,844$ ), Q1-радикалізм-консерватизм ( $r = 0,665$ ), Q2-конформізм-нонконформізм ( $r = -0,539$ ), Q3-високий-низький самоконтроль ( $r = -0,430$ ), Q4-напруженість-релаксація ( $r = -0,437$ ).

На основі отриманих нами наукових даних запропоновано алгоритм діагностики ДМН за НПДР на тлі ЦД 2-го типу, який включає оцінку клінічних особливостей (крок 1) із урахуванням ризику: тривалості ЦД; клінічні обстеження: візіометрію (з визначенням гостроти зору та світочутливості сітківки), оптичну когерентну томографію (з оцінкою товщин та об'ємів центральної, парафовеолярної, перифовеолярної зон сітківки, об'ємів макулярної зони  $d = 1$  або  $3 \text{ мм}^3$ ). Нейро-офтальмологічна оцінка (крок 2) передбачає оцінювання зорових викликаних потенціалів, а саме амплітуд ( $P_0$ - $N_0$ ,  $P_1$ - $N_1$ ,  $N_1$ - $P_2$ ) і латентностей ( $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ). Оцінювання якості життя (ЯЖ) (крок 3) полягає у визначенні ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям: емоційного функціонування та його ролі, болю, життєздатності, психічного і загального стану здоров'я. Оцінювання психологічних особливостей (крок 4) передбачає визначення: Е-незалежність-підлеглисть, І-податливість-жорсткість, N-гнучкість-прямолінійність, М-практичність-багата уяву, Q1-радикалізм-консерватизм; тривожний, неврастенічний, егоцентричний типи ставлення до хвороби. Оцінювання біохімічних та імунологічних особливостей (крок 5) доцільно проводити з урахуванням глікемії: глюкоза крові, концентрація глікованого гемоглобіну; ліпідемії: загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької і високої щільності; перекисного окислення ліпідів: супероксиддисмутаза, глутатіонредуктаза, каталаза; імунограми: Ig A, IL 8, IL33; факторів ангіогенезу: VEGF, PLGF.

Ми отримали патент «Спосіб лікування діабетичного макулярного набряку», у якому технічний результат досягається тим, що при використанні поетапного інтравітреального введення афліберсепту як інгібітора фактора росту ендотелію судин, в дозі 2 мг (50 мкл) щораз, додатково проводять два

курси ГБО по десять сеансів, де останні сеанси кожного з курсів ГБО проводять за 2–4 години до початку інтравітреального введення афліберсепту.

Пацієнтів контрольної групи з ДМН лікували афліберсептом (Eylea фірми Bayer) один раз на місяць інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж п'яти місяців (5 ін'єкцій). Хворим основної групи з ДМН проводилося комбіноване лікування афліберсептом (Eylea фірми Bayer) один раз на місяць інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) впродовж 5 місяців (3 ін'єкції) з посиленням двома курсами по 10 сеансів гіпербаричної оксигенації перед першою та третьою ін'єкціями (експозиція 45 хв, атмосферний тиск 1,5 ата, газовою сумішшю з 95 % медичного кисню). Показано, що ефективність комбінованого лікування зіставна із застосуванням афліберсепту (Eylea фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж 5 місяців (5 ін'єкцій).

Прогноз перебігу ДМН у хворих на ЦД 2-го типу обумовлений об'ємом центральної зони сітківки (-0,632), тривалістю ЦД (-0,296), рівнем глюкози крові (0,161), М-практичністю-багатою уявою (-0,095), коефіцієнтом атерогенності (КА) (-0,091). Сприятиме покращенню гостроти зору в пацієнтів з ДМН зниження рівня глюкози крові, тоді як перешкоджатиме: збільшення об'єму центральної зони сітківки, тривалості перебігу ЦД, М-практичності-багатої уяви, коефіцієнта атерогенності.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

*Уперше:* розроблено новий спосіб лікування ДМН за НПДР, який полягає в поєднанні лікування афліберсептом (Eylea фірми Bayer) один раз на місяць інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж трьох місяців (3 ін'єкції) з посиленням двома курсами по 10 сеансів гіпербаричної оксигенації перед першою та третьою ін'єкціями.

*Доповнено:* наукові знання щодо впливу комбінованої терапії афліберсептом і гіпербаричною оксигенацією на клінічні та нейро-офтальмологічні показники (зорово викликані потенціали), біохімічні показники (чинники антиоксидантної системи, особливості системного

запалення, фактори ангиогенезу), соціальні особливості (якість життя) пацієнтів.

*Розширено:* знання щодо ролі і місця визначення зорово викликаних потенціалів у діагностиці нейро-офтальмологічних порушень при ДМН за НПДР; уявлення про роль глікемії, ліпідемії, антиоксидантних ферментів, Ig A, IL 8, IL33 та факторів ангиогенезу при ДМН за НПДР.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає в поліпшенні якості діагностики ДМН за НПДР завдяки впровадженню алгоритму діагностики діабетичного макулярного набряку, який додатково до чинних стандартів включає: необхідність визначення зорових викликаних потенціалів; імунограми, перекисного окислення ліпідів і факторів ангиогенезу; оцінювання якості життя, пов'язаної зі здоров'ям; визначення особливостей внутрішньої картини хвороби. Новий спосіб лікування хворих з ДМН за НПДР, який полягає у поєднанні лікування афліберсептом (Eylea фірми Bayer) один раз на місяць інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) упродовж трьох місяців (3 ін'єкції) з посиленням двома курсами по 10 сеансів гіпербаричної оксигенації перед першою та третьою ін'єкціями, що суттєво підвищує якість лікування та скорочує терміни лікування.

При прогнозуванні характеру перебігу ДМН за НПДР обов'язковим є оцінювання тривалості перебігу ЦД, рівня глюкози крові, об'єму центральної зони сітківки, М-практичності-багатої уяви, коефіцієнта атерогенності.

Основні наукові положення та практичні результати роботи впроваджені в науково-педагогічний процес кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, кафедри офтальмології Запорізького державного медичного університету, кафедри загальної медицини Навчально-наукового медичного інституту ПЗВО «Київський міжнародний університет».

Розроблена тактика лікування ДМН за НПДР при ЦД 2-го типу впроваджена в клінічну практику відділення офтальмології №2 КНП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» ДОР, ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних

проблем інвалідності» МОЗ України, КНП «Лікарня інтенсивного лікування» Боярської міської ради, КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака», Університетська клініка ПЗВО «Київський міжнародний університет», КНП «Міська лікарня № 3» Запорізької міської ради.

Основні результати дисертації викладені тринадцятьма наукових публікаціях, із них сім робіт – статті в журналах відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», серед них три роботи в журналах, що входять до наукометричної бази SCOPUS, чотири роботи – у міжнародних наукових періодичних виданнях в напрямку, з огляду на який підготовлено наукову роботу та один патент; п'ять робіт – тези в матеріалах науково-практичних конференцій, у тому числі з іноземною участю.

*Ключові слова: діабетичний макулярний набряк, непроліферативна діабетична ретинопатія, цукровий діабет, системне запалення, афліберсепт, гіпербарична оксигенація, якість життя, зорові викликані потенціали*

## **ABSTRACT**

*Drozdov V.O.* Optimization of diagnosis and treatment of patients with diabetic macular edema and nonproliferative diabetic retinopathy. – Qualifying study on manuscript rights.

Thesis for obtaining the Doctor of Philosophy scientific degree, the division of knowledge – 22 «Health care», specialty – 222 «Medicine». – Ministry of Health of Ukraine, Dnipro State Medical University, Dnipro, 2022.

The dissertation work was performed at the Ophthalmology Department of the Dnipro State Medical University.

In the thesis, an important problem of ophthalmology was solved – a therapeutic and diagnostic tactic was developed for the management of patients with diabetic macular edema and non-proliferative diabetic retinopathy against the background of type 2 diabetes mellitus using the combination of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) with intravitreal administration of aflibercept.

The clinical study involved 91 patients (91 eyes) with diabetic macular edema (DME) and mild to moderate non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) at type 2 diabetes mellitus (DM) background, ages range from 45 to 60 years old, 56 males and 52 females. Using randomization method, all patients with DME were divided into two groups. The control group included 45, and the main group - 46 patients. The average age of patients in the control and main groups was  $65,16 \pm 1,32$  and  $62,37 \pm 1,03$  years, respectively. There were 46,7% and 32,6% males and 53,3% and 67,4% females in the examined control and main groups, respectively. To determine the factors that affect on the clinical course of DME in patients with type 2 diabetes, we performed a comprehensive assessment the features of sight in these patients using clinical ophthalmological and psychological, biochemical, statistical research methods, and also explored their impact on the quality of life of patients.

In the patients with DME and type 2 diabetes examined by us, the maximal corrected visual acuity was  $0,19 \pm 0,001$ ; the visual acuity of 0,1–0,2 was observed in 52,7%, and the visual acuity more than 0,2–0,3 – in 47,2% of patients. All patients had diabetic maculopathy (100,0%), microaneurysms (in 29,7% of patients – 1–2 in the field of vision and in 70,3% – 3–5 in the field of vision), microhemorrhages (in 29,7% of patients – 1–2 in the field of vision and in 70,3% – 3–5 in the field of vision), hard or soft exudates (in 24,2% of the examined – 1 in the field of vision, and in 70,3% – 2–7 in the field of view). The macular edema in patients was characterized by diffuse thickening of the retina in the macular area.

The clinical features of patients with DME depended on a number of factors: risk, clinical course, thickness and volume of the retina, angiogenesis. The visual acuity of these people was probably improved with increases in the retinal photosensitivity, VEGF, PLGF; while all other factors led to its decrement: the thickness of the central region of the retina, the volumes of the macular part  $d = 1 \text{ mm}^3$ ,  $d = 3 \text{ mm}^3$ ,  $d = 6 \text{ mm}^3$ , the type 2 diabetes duration, the thicknesses and volumes of the parafoveal and perifoveal regions of the retina, of the lower hemisphere.



DM-associated retinal hypoxia leads to increased VEGF expression, which contributes to the development and progression of DME. An increase in VEGF statistically significantly associated with RLGF, visual acuity, cholesterol, AC, while a decrease – with age, DM duration, thicknesses and volumes of the central region of the retina, parafoveal regions of the retina, perifoveal regions of the upper part, volumes of the macular part  $d = 1 \text{ mm}^3$ ,  $d = 3 \text{ mm}^3$ ,  $d = 6 \text{ mm}^3$ , IgA, CIC (circulating immune complexes), HDL-C, LDL-C.

The examined patients with DME self-rated their physical functioning quite highly ( $63,49 \pm 2,06$  points), pain ( $57,74 \pm 2,54$  points) and vitality ( $56,48 \pm 2,70$  points), slightly lower ratings were observed in role-physical ( $35,59 \pm 3,76$  points) and social functioning ( $46,03 \pm 4,37$  points), mental health ( $48,10 \pm 1,75$  points). Low ratings of physical functioning were found in 21,05%, role-physical functioning – in 56,58%, vitality – in 42,11%, social activity – in 26,32%, role-emotional functioning – in 56,57% of DME patients. 31,51% of the examined patients reported significant limitations of their physical activity due to pain, 34,21% considered their health to be bad and don't see any prospects for improvements, 47,37% of patients had certain psychological problems, noted the increased anxiety or depression.

Using the method of factor analysis, we established that clinical course of DME in patients with NPDR on the type 2 DM background associated with the following factors: 1) clinical features (25,2%): duration of DM ( $r = 0,799$ ), retinal photosensitivity ( $r = -0,773$ ), the thickness of the central region of the retina ( $r = 0,862$ ), the thicknesses and volumes of the parafoveal regions of the retina ( $r = 0,981$ ) and ( $r = 0,861$ ), upper hemisphere ( $r = 0,769$ ) and ( $r = 0,773$ ), lower hemisphere ( $r = 0,858$ ) and ( $r = 0,665$ ), temporal ( $r = 0,652$ ) and ( $r = 0,725$ ), upper ( $r = 0,712$ ) and ( $r = 0,763$ ), nasal ( $r = 0,804$ ) and ( $r = 0,825$ ), lower ( $r = 0,833$ ) and ( $r = 0,967$ ) parts, perifoveal regions of the retina ( $r = 0,967$ ) and ( $r = 0,897$ ), upper ( $r = 0,897$ ) and ( $r = 0,938$ ) and lower ( $r = 0,936$ ) and ( $r = 0,616$ ) hemispheres, temporal ( $r = 0,617$ ) and ( $r = 0,859$ ), nasal ( $r = 0,907$ ) and ( $r = 0,882$ ), upper ( $r = 0,856$ ) and ( $r = 0,906$ ) and lower ( $r = 0,883$ ) and ( $r = 0,861$ ) parts, volumes of the

central region of the retina ( $r = 0,861$ ), macular part  $d = 1 \text{ mm}^3$  ( $r = 0,982$ ),  $d = 3 \text{ mm}^3$  ( $r = 0,981$ ); 2) bioelectrical activity of the brain (38,8%): amplitudes of  $P_0-N_0$  ( $r = -0,966$ ),  $P_1-N_1$  ( $r = -0,964$ ),  $N_1-P_2$  ( $r = -0,923$ ),  $P_2-N_2$  ( $r = -0,983$ ),  $N_2-P_3$  ( $r = -0,958$ ),  $P_3-N_3$  ( $r = -0,973$ ),  $P_0-N_{02}$  ( $r = 0,980$ ) and latencies of  $P_1$  ( $r = 0,827$ ),  $N_1$  ( $r = 0,925$ ),  $P_2$  ( $r = 0,980$ ),  $P_3$  ( $r = 0,949$ ),  $N_3$  ( $r = 0,950$ ); 3) quality of life (43,3%): pain ( $r = 0,412$ ), vitality ( $r = 0,758$ ), social functioning ( $r = 0,744$ ), mental health ( $r = 0,834$ ), general health ( $r = 0,477$ ); 4) risk (46,7%): SBP ( $r = 0,881$ ), DBP ( $r = 0,883$ ), heart rate ( $r = 0,867$ ); 5) internal pattern of the disease (49,8%): anxious type of attitude to the disease ( $r = 0,827$ ), neurasthenic ( $r = 0,818$ ), obsessive-phobic ( $r = 0,462$ ), egocentric ( $r = 0,705$ ), euphoric ( $r = -0,480$ ) type of attitude to the disease; 6) hyperglycemia and systemic inflammation (60,6%): total blood cholesterol ( $r = -0,422$ ), AC ( $r = -0,444$ ), HDL-C ( $r = 0,862$ ), LDL-C ( $r = 0,868$ ), blood glucose ( $r = 0,887$ ), glycated hemoglobin ( $r = 0,859$ ), Ig A ( $r = 0,747$ ); 7) personality traits (65,4%): C-emotional stability ( $r = 0,447$ ), E-independence-subordination ( $r = 0,844$ ), I-passivity-rigidity ( $r = 0,816$ ), N-flexibility-straightforwardness ( $r = 0,844$ ), Q1-radicalism-conservatism ( $r = 0,665$ ), Q2-conformism-nonconformism ( $r = -0,539$ ), Q3-high-low self-control ( $r = -0,430$ ), Q4-tension-relaxation ( $r = -0,437$ ).

On the obtained scientific data we proposed the algorithm for diagnosis of NPDR-associated DME against the background of type 2 DM, which includes an assessment of clinical features (step 1) with consideration for the risk: duration of DM; clinical examinations: visometry (with determination of visual acuity and photosensitivity of the retina), optical coherence tomography (with assessment of thicknesses and volumes of the central, parafoveal, perifoveolar regions of the retina, volumes of the macular part  $d = 1$  or  $3 \text{ mm}^3$ ). Neuro-ophthalmological assessment (step 2) involves the assessment of visual evoked potentials, namely amplitudes ( $P_0-N_0$ ,  $P_1-N_1$ ,  $N_1-P_2$ ) and latencies ( $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ). Quality of life (QoL) assessment (step 3) consists of health-related QoL determining: emotional functioning and its role, pain, vitality, mental and general health. Assessment of psychological features (step 4) involves the determination of: E-independence-subordination, I-passivity-rigidity, N-flexibility-straightforwardness, M-pragmatic-

luxuriance, Q1-radicalism-conservatism; anxious, neurasthenic, egocentric types of attitude to the disease. Assessment of biochemical and immunological features (step 5) should be carried out with the consideration of glycemia: blood sugar, concentration of glycosylated hemoglobin; lipidemia: total cholesterol, low- and high-density lipoprotein cholesterol; lipid peroxidation: superoxide dismutase, glutathione reductase, catalase; immunograms: Ig A, IL-8, IL-33; angiogenesis-related factors: VEGF, PLGF.

We obtained the patent «Therapy method for the diabetic macular edema», in which the technical result is achieved by using of stepwise intravitreal administration of aflibercept as an vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor, at a dose of 2 mg (50 µl) each time in combination with two courses of HBOT, ten sessions. The last sessions of each HBO courses are carried out 2–4 hours before the start of intravitreal administration of Aflibercept.

Patients in the control group with DME were treated with aflibercept (Eylea, Bayer) once a month intravitreally at a dose of 2 mg (50 µl) within five months (5 injections). Patients of the main group with DME were treated with aflibercept (Eylea, Bayer) once a month intravitreally at a dose of 2 mg (50 µl) within 5 months (3 injections) in combination with the two courses of 10 sessions of hyperbaric oxygen therapy before the first and third injection (45-minute exposure, atmospheric pressure 1.5 ATA, gas mixture with 95% medical oxygen). It has been shown that the effectiveness of combined treatment is comparable to the aflibercept (Eylea, Bayer) intravitreally at a dose of 2 mg (50 µl) within 5 months (5 injections).

The prognosis of the DME course in patients with type 2 diabetes is determined by the volume of the central region of the retina (-0.632), duration of diabetes (-0.296), blood glucose level (0.161), M-practicality-luxuriant imagination (-0.095), atherogenicity coefficient (AC) (-0.091). In DME patients the lowering of blood sugar level will contribute to the improvement of visual acuity, while the following will deteriorate: an increase in the volume of the central region of the retina, the duration of the DM, M-pragmatic-luxuriance imagination, and the atherogenicity coefficient.

### **Scientific novelty of the obtained results**

*For the first time:* a new therapy method for patients with DME and NPDR was developed, which consists in a combination of treatment with aflibercept (Eylea, Bayer) once a month, intravitreally, at a dose 2 mg (50  $\mu$ l) within three months (3 injections) with an additional two courses of 10 sessions hyperbaric oxygen therapy before the first and third injections.

*Added:* scientific knowledge regarding the effect of combined therapy with aflibercept and hyperbaric oxygen therapy on clinical and neuro-ophthalmological indicators (visually evoked potentials), biochemical indicators (factors of the antioxidant system, features of systemic inflammation, angiogenesis-related factors), social characteristics (quality of life) of patients.

*Expanded:* knowledge about the role and place of determination of visually evoked potentials in the diagnosis of neuro-ophthalmological disorders in patients with DME and NPDR; an idea of the role of glycemia, lipidemia, antioxidant enzymes, Ig A, IL-8, IL-33 and angiogenesis-related factors in patients with DME and NPDR.

**The practical importance of the obtained results** lies in the improvement of the diagnostic quality of NPDR-associated DME due to the implementation of the algorithm for the diagnosis of diabetic macular edema, which, in addition to the current standards, includes: determination of visual evoked potentials; immunograms, lipid peroxidation and angiogenesis factors; assessment of health-related quality of life; determination of the features of intrinsic pattern of the disease. A new therapy method for patients with DME in NPDR, which consists in a combination of treatment with aflibercept (Eylea, Bayer) once a month, intravitreally, at a dose 2 mg (50  $\mu$ l) within three months (3 injections) with an additional two courses of 10 sessions hyperbaric oxygen therapy before the first and third injections, significantly increases the quality of treatment and shortens the duration of the therapy.

When predicting the course of NPDR-associated DME, it is mandatory to assess the duration of the DM course, blood sugar level, volume of the central region

of the retina, M-pragmatic-luxuriance imagination, and the atherogenicity coefficient.

The principal scientific provisions and practical results of the thesis are implemented in the scientific and educational process of the Ophthalmology Department of the Dnipro State Medical University, the Ophthalmology Department of the Zaporizhia State Medical University, the Department of General Medicine of the Educational and Scientific Medical Institute of the private higher educational institution «Kyiv International University».

The developed therapeutic tactics for patients with NPDR-associated DME in type 2 diabetes mellitus has been implemented in the clinical practice of the Ophthalmology Department No 2 of the non-commercial public enterprise (NCPE) «Dnipropetrovsk Regional Clinical Ophthalmological Hospital» of the Dnipropetrovsk Regional Council, the state institution «Ukrainian State Scientific Research Institute of Medical and Social Problems of Disability» of the MOH of Ukraine, the NCPE «Hospital of Intensive Therapy» of the Boyar City Council, NCPE «Transcarpathian Regional Clinical Hospital of A. Novak», the University Clinic of the private higher educational institution «Kyiv International University», NCPE «City Hospital No 3» of the Zaporizhzhia City Council.

The main results of the thesis are presented in 13 scientific publications, of which seven works are articles in journals from the "List of scientific specialized publications of Ukraine", among them three works in journals SCOPUS scientometric database, four works – in international scientific periodicals in the area, with regard to which a scientific paper and one patent were prepared; five works – synopses in the materials of scientific and practical conferences, including with foreign participation.

*Key words: diabetic macular edema, nonproliferative diabetic retinopathy, diabetes mellitus, systemic inflammation, aflibercept, hyperbaric oxygen therapy, quality of life, visual evoked potentials.*