

УДК 616.379-008.64:616.153.454

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.1.2021.229520>

Риков С.О., Коробов К.В., Могілевський С.Ю.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика*, м. Київ, Україна

Ураження парних очей на початкових стадіях непроліферативної діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. *Актуальність.* Одним із раних мікросудинних ускладнень цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) є діабетична ретинопатія (ДР). Основна її причина — тривала гіперглікемія, яка запускає розвиток мікроангіопатії. У цьому плані не до кінця з'ясованим є питання щодо пошкодження парних очей і поширеність ДР на початкових стадіях. **Мета:** дослідити особливості ураження парних очей на початкових стадіях непроліферативної діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. **Матеріали та методи.** Був обстежений 91 пацієнт з ЦД2 (182 ока), у яких, за класифікацією Міжнародної клінічної шкали тяжкості ДР Американської академії офтальмології (2002), ретинопатії не було. Парні очі розподілили на три групи: у 1-шу групу включили 132 парних ока (66 пацієнтів) із рівнем балів за шкалою ETDRS 10; у 2-гу групу ввійшло 25 очей з рівнем балів за шкалою ETDRS 10, а у 3-тю — 25 парних до них очей зі змінами судин сітківки (рівні балів за шкалою ETDRS — 14, 15). Повторно пацієнтів обстежували через 1 рік. Відповідно до шкали балів ETDRS системи клінічних ознак Airlie House визначали мікроаневризми, мікрогеморагії, інтравитреальні зміни мікросудин, ретинальні венозні зміни та неперфузію сітківки. **Результати.** Більшість (58,3 %) парних очей без початкових змін (1-ша група) протягом 1 року не мали прогресії ДР, у 12,9 % була відмічена поява змін судин сітківки (рівень балів за шкалою ETDRS — 14, 15), у 13,6 % розвивалася початкова, а у 15,2 % — помірна непроліферативна ДР. Найбільший рівень прогресії ДР (88,0 % очей) був притаманний очам без діабетичних судинних змін, які були парними до очей з такими змінами (2-га група), що у 2,1 рази ($p < 0,001$) перевищувало показник парних очей без діабетичних змін (1-ша група; 41,7 %). Початкові судинні зміни в більшості очей (3-тя група), через 1 рік прогресували до помірної непроліферативної ДР, що було у 4 рази частіше, ніж в очей, які початкових змін не мали (60,0 проти 15,2 %; $p < 0,001$). ДР на очах 3-ї групи з прогресією мала рівень за EDTRS 43, 47; гострота зору цих очей як до, так і через 1 рік спостереження була суттєво нижчою, ніж у інших групах, а рівень у крові глікованого гемоглобіну у пацієнтів з такими очима був суттєво більшим. **Висновки.** Проведене дослідження встановило особливості прогресії раних стадій ДР у хворих з ЦД2 та значущість початкових змін судин сітківки, за наявності яких прогресія ДР відбувалася швидше.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) — група різних метаболічних захворювань, основним проявом яких є стійка гіперглікемія [1, 2]. Останнім часом ЦД набуває характеру пандемії — кількість хворих по всьому світу неухильно зростає: за останні 40 років вона збільшилася в 4 рази [3, 4]. У 2018 році 422 млн осіб мали такий діагноз [5]. Се-

ред проявів ЦД на одному з перших місць — порушення органу зору, що може призвести до слабкозорості та сліпоті, ризик розвитку яких у хворих в 2,4 рази перевищує такий у людей без діабету [6]. Загалом 94 млн осіб мають діабетичне ураження очей [7]. Найбільша кількість хворих, до 90 %, має ЦД 2-го типу (ЦД2), при якому порушення вуглеводного обміну обумовлені

* до 2021 р. — НМАПО імені П.Л. Шупика

інсулінорезистентністю з відносною інсуліновою недостатністю або порушенням секреції інсуліну [8, 9]. Відомо, що головним патогенетичним чинником ЦД2 є стійка гіперглікемія, яка запускає розвиток мікро- і макроангіопатій [10]. Поширеність мікросудинних ускладнень при ЦД2 сягає 67,2 %, а найбільш частим її проявом є діабетична ретинопатія (ДР) [6, 11–13].

У прогресії ДР значну роль відіграє тривалість періоду некомпенсованої гіперглікемії. Відомо, що у 15–30 % випадків ознаки ДР присутні вже на момент первинної діагностики ЦД2, а через 10 років ДР є у кожного другого хворого, через 30 років — у 9 із 10 [14]. Отже, незважаючи на велику чисельність досліджень, не до кінця з'ясованим є питання про пошкодження парних очей і поширеність ДР на початкових стадіях, які проявляються різноманітними змінами судин сітківки [12, 13]. Зміни біохімічних і фізіологічних процесів при хронічній гіперглікемії є причиною порушень клітинного метаболізму в сітківці ока та структурних змін в капілярах сітківки [15]. Це, в свою чергу, призводить до зниження ретинального кровообігу з формуванням універсальної діабетичної мікроангіопатії [16, 17].

Сітківка має найвищу швидкість утилізації кисню та глюкози на одиницю ваги, що пояснює високу активність гліколітичного та аеробного патологічного шляху метаболізму глюкози [18, 19]. У зв'язку з цим порушення зору, викликане ДР, є одним із ранніх мікросудинних ускладнень ЦД2, яке проявляється вже через 4–5 років після початку захворювання [19].

Мета дослідження — дослідити особливості ураження парних очей на початкових стадіях непроліферативної діабетичної ретинопатії (НПДР) у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали та методи

Був обстежений 91 пацієнт (182 ока) з ЦД2 віком від 42 до 80 років, в середньому $67,96 \pm 7,67$ року, які були направлені на первинний прийом до офтальмолога для діагностування очних ускладнень ДР. Серед обстежених були 28 чоловіків (30,8 %) і 63 жінки (69,2 %).

У всіх обстежених отримано інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні.

Усім пацієнтам на початку дослідження та через 1 рік були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження: візометрія, рефрактометрія, тонометрія, статична периметрія, гоніоскопія, біомікроскопія, офтальмоскопія. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk Super/Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана. Також виконували спектрально-доменну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі Optical Coherence Tomography 3D OCT-1000 (протокол Retina3D, Retina Raster); використовували ОКТ в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, wide 6×6 mm). За необхідності виконували дослідження очного дна на фундус-камері з фотографуванням у 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак Airlie

House [19]. Останні включали такі уніфіковані клінічні ознаки: мікроаневризми (МА) та мікрогеморагії (МГ), інтравитреальні мікросудинні зміни (ІРМА), ретинальні венозні зміни та неперфузію сітківки тощо.

У дослідженні застосували Міжнародну клінічну шкалу тяжкості діабетичної ретинопатії Американської академії офтальмології (2002). У всіх пацієнтів, включених до дослідження, на момент першого обстеження ДР виявлено не було (стадія no retinopathy) [20]. При цьому у більшості пацієнтів (66 осіб; 72,5 %) будь-яких змін судин на очному дні виявлено не було (рівень балів за шкалою ETDRS 10 на обох очах). У решти пацієнтів (25 осіб; 27,5 %) на одному оці змін не було, тоді як на іншому були відмічені одиничні зміни калібру судин, розширення та звивистість вен, ІРМА або поодинокі МГ. Це дало нам підставу розподілити очі на три групи. У 1-шу ввійшли парні очі без ознак ДР ($n = 132$), у 2-гу — очі без ДР ($n = 25$), парні до очей з наявністю змін судин сітківки. У 3-тю групу ввійшли парні очі з ознаками початкової ДР ($n = 25$). Відповідно, у 1-шу групу спостереження ввійшли 132 парних ока з рівнем балів за шкалою ETDRS 10; у 2-гу групу — 25 очей з рівнем балів за шкалою ETDRS 10 і у 3-тю — 25 парних до них очей з рівнями балів за шкалою ETDRS 14, 15.

Повторно пацієнтів обстежували через 1 рік. Під прогресією ДР ми розуміли зміну картини очного дна у бік погіршення з розвитком поодиноких змін судин сітківки (рівень балів за шкалою ETDRS — 14, 15) там, де їх не було, або розвиток початкової (рівень балів за шкалою ETDRS 20) чи помірної (рівень балів за шкалою ETDRS 35, 43, 47) непроліферативної діабетичної ретинопатії.

До контрольної групи було залучено 25 осіб віком від 45 до 79 років, в середньому $65,12 \pm 9,02$ року, серед яких було 10 чоловіків і 15 жінок. Пацієнти контрольної групи не мали ЦД та проходили планове офтальмологічне обстеження в медичному центрі.

Порушення вуглеводного обміну визначали за рівнем глікемії та вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) [9].

Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba).

Результати та обговорення

Через 1 рік спостереження у 2-й групі прогресія ДР була визначена на переважній більшості очей — 88,0 % (табл. 1). Їх кількість у 2,1 раза перевищувала таку у 1-й групі (88,0 та 41,7 % відповідно; $p < 0,001$). Отже, очі, що були парними до очей з початковими змінами судин сітківки, протягом 1 року спостереження мали найбільший рівень прогресії, нібито наздоганяючи око, що вже зазнало змін.

Групові порівняння за прогресією ДР наочно демонструє рис. 1. Прогресія у 2-й групі на очах, що не мали діабетичних змін, але були парними до очей з наявністю змін судин сітківки, перевищувала показники по інших групах.

Таблиця 1. Розподіл очей по групах за наявністю прогресії ДР через 1 рік

Прогресія ДР	Група			P _(ТМФ)
	1-ша	2-га	3-тя	
Є	41,7 ± 4,3 %	88,0 ± 6,5 %	60,0 ± 9,8 %	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ = 0,124 P ₂₋₃ = 0,051
Немає	58,3 ± 4,3 %	12,0 ± 6,5 %	40,0 ± 9,8 %	
$\chi^2 = 19,08; p < 0,001$				

Примітки: формат відображення даних — % ± SE; χ^2 — критерій Пірсона для порівняння частот розподілу даних; P_(ТМФ) — вірогідність відмінностей за двостороннім точним методом Фішера: P₁₋₂, P₁₋₃, P₂₋₃ — вірогідність відмінностей при парному порівнянні вибірок у відповідних групах; p — вірогідність відмінностей (приймається при p < 0,05).

Аналіз прогресії судинних змін за стадіями ДР по групах спостереження надано у табл. 2. У 1-й групі на початку дослідження на обох очах змін сітківки встановлено не було. Із 132 таких очей через 1 рік на 77 (58,3 %) ДР також не було виявлено; на 17 (12,9 %) були встановлені зміни судин сітківки (рівень балів за шкалою ETDRS — 14, 15); на 18 (13,6 %) — початкова НПДР (рівень балів за шкалою ETDRS — 20); у решти 20 очей (15,2 %) — помірна НПДР (рівні балів за шка-

люю ETDRS — 35, 43, 47). Більш тяжких стадій ДР протягом 1 року дослідження виявлено не було. Таким чином, у 58,3 % випадків стан ока був стабільним, тоді як у решти 41,7 % відбувалася прогресія, причому НПДР була визначена на 28,8 % очей.

Із 25 очей 2-ї групи без судинних змін лишилося 3 ока (12,0 %), на 5 очах (20,0 %) розвинулися зміни судин сітківки, на 17 (68,0 %) — НПДР, причому з їх числа на 5 (20,0 %) — початкова і на 12 (48,0 %) — помірна.

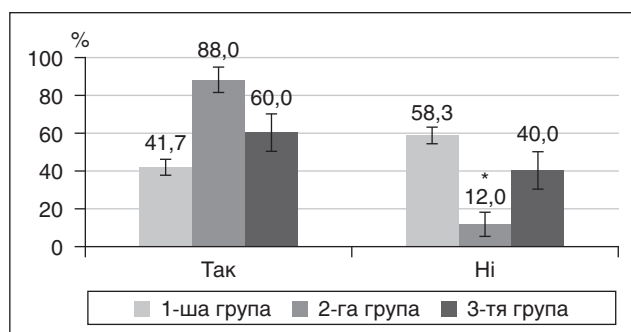


Рисунок 1. Розподіл очей за прогресією ДР протягом 1 року в групах (%). 1-ша, 2-га, 3-тя — групи дослідження. «Так» — відсоток очей з прогресією; «Ні» — відсоток очей без прогресії; * — вірогідні відмінності в розподілі очей за наявністю прогресії ДР (p < 0,001)

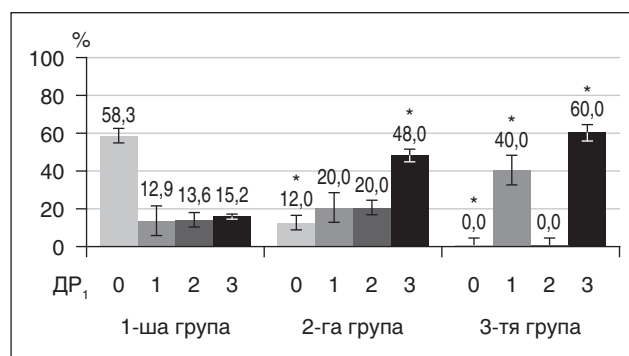


Рисунок 2. Розподіл очей за стадіями ДР через 1 рік (DR_i). Стадії ДР: 0 — ДР немає, 1 — зміни судин сітківки, 2 — початкова НПДР, 3 — помірна НПДР; * — вірогідні відмінності розподілу очей порівняно з відповідною стадією ДР_i 1-ї групи (p < 0,001)

Таблиця 2. Прогресія ДР через 1 рік по групах спостереження

Стадія ДР через 1 рік	Група			P _(ТМФ)
	1-ша	2-га	3-тя	
ДР немає (балів за шкалою ETDRS — 10)	58,3 ± 4,3 %	12,0 ± 6,5 %	—	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,125
Поодинокі зміни судин сітківки (балів за шкалою ETDRS — 14, 15)	12,9 ± 2,9 %	20,0 ± 8,0 %	40,0 ± 9,8 %	P ₁₋₂ = 0,332 P ₁₋₃ = 0,002 P ₂₋₃ = 0,216
Початкова НПДР (балів за шкалою ETDRS — 20)	13,6 ± 3,0 %	20,0 ± 8,0 %	—	P ₁₋₂ = 0,372 P ₁₋₃ = 0,793 P ₂₋₃ = 0,050
Помірна НПДР (балів за шкалою ETDRS — 35, 43, 47)	15,2 ± 3,1 %	48,0 ± 10,0 %	60,0 ± 9,8 %	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,571
$\chi^2 = 58,12; p < 0,001$				

Примітки: формат відображення даних — % ± SE; χ^2 — критерій Пірсона для порівняння частот розподілу даних; P_(ТМФ) — вірогідність відмінностей за двостороннім точним методом Фішера: P₁₋₂, P₁₋₃, P₂₋₃ — вірогідність відмінностей при парному порівнянні вибірок у відповідних групах; p — вірогідність відмінностей (приймається при p < 0,05).

Порівняння отриманих даних (рис. 2) показало, що серед очей без змін сітківки у стабільному стані у 2-й групі лишилося майже у 5 разів менше очей, ніж у 1-й групі (12,0 проти 58,3 % відповідно; $p < 0,001$).

Загалом прогресування діабетичних змін сітківки на очах, що на початку дослідження таких змін не мали, у 2-й групі було виражено більшою мірою, ніж у 1-й: НПДР розвивалася у 2,4 раза частіше (68,0 проти 28,8 % відповідно; $p < 0,001$).

На очах 3-ї групи у стабільному стані лишилося 40,0 %, тоді як решта очей через 1 рік мала помірну НПДР, що майже у 4 рази перевищувало показник 1-ї групи (60,0 проти 15,2 % відповідно; $p < 0,001$). Отже, прогресія ДР у 3-й групі була більш вираженою: усі випадки прогресії, міняючи початкову стадію НПДР, за 1 рік переходили у помірну НПДР.

Дослідження показників вуглеводного обміну (табл. 3) показало, що рівні як глюкози, так і HbA1c на початку дослідження були вищими за наявності прогресії ДР ($p < 0,001$).

За ступенем ДР через 1 рік показники вуглеводного обміну також мали тенденцію до збільшення, що мало

статистично значущий характер для вмісту у крові HbA1c ($p = 0,001$), що відображено в табл. 4.

За гостротою зору пацієнти виділених груп на початку спостереження дійсно не відрізнялися ($p = 0,744$) (табл. 5). Через 1 рік спостереження гострота зору дещо знизилася, але, враховуючи перекриття діапазонів даних, такі зсуви були статистично не значущими.

Аналіз початкової гостроти зору у групах за наявністю прогресії ДР виявив деякі групові відмінності (табл. 6). Вони стосувалися очей 3-ї групи, МГЗК у яких була нижче, ніж на очах 1-ї і 2-ї груп (0,4 проти 0,7; $p < 0,001$), та суттєво нижчою за наявності прогресії ДР, ніж без неї (0,4 проти 0,9; $p < 0,001$).

Порушення зорових функцій, викликані ДР, є одним із ранніх мікросудинних ускладнень ЦД2, яке проявляється вже через 4–5 років після початку захворювання [19, 21]. У зв'язку з цим у рамках нашого дослідження була проаналізована давність захворювання: у пацієнтів без ДР на обох очах тривалість ЦД2 становила $4,20 \pm 0,23$ року, а у пацієнтів з наявністю змін судин сітківки на початку дослідження — $7,16 \pm 1,11$

Таблиця 3. Стан вуглеводного обміну на початку дослідження за наявності прогресії ДР

Показник		Контроль	Прогресія ДР		Порівняння між групами
			Є	Немає	
Глюкоза, ммоль/л		$4,732 \pm 0,411$	$8,595 \pm 2,235$	$7,942 \pm 2,048$	$F = 69,99$; $p < 0,001$
Post-hoc	Контроль		$p < 0,001$	$p < 0,001$	
	Є			$p = 0,057$	
HbA1c, %		$5,128 \pm 0,605$	$8,997 \pm 1,964$	$7,328 \pm 1,272$	$F = 109,5$; $p < 0,001$
Post-hoc	Контроль		$p < 0,001$	$p < 0,001$	
	Є			$p < 0,001$	

Примітки: формат відображення даних — $M \pm SD$; F — критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); у рядках Post-hoc наведена вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами за тестом Тьюкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок; p — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 4. Стан вуглеводного обміну при різних стадіях ДР через 1 рік

Показник		Стадія ДР через 1 рік			Порівняння між групами
		Поодинокі зміни судин сітківки	Початкова НПДР	Помірна НПДР	
Глюкоза, ммоль/л		$8,572 \pm 2,534$	$7,826 \pm 1,620$	$8,983 \pm 2,291$	$F = 2,12$; $p = 0,125$
Post-hoc	1		$p = 0,504$	$p = 0,812$	
	2			$p = 0,057$	
HbA1c, %		$7,971 \pm 1,862$	$8,600 \pm 1,384$	$9,672 \pm 2,020$	$F = 7,08$; $p = 0,001$
Post-hoc	1		$p = 0,498$	$p = 0,008$	
	2			$p = 0,125$	

Примітки: формат відображення даних — $M \pm SD$; F — критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); у рядках Post-hoc наведено вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами за тестом Тьюкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок: 1 — поодинокі зміни судин сітківки; 2 — початкова НПДР; p — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

року, тобто на 3 роки більше ($p < 0,001$). Це дозволило встановити прямий зв'язок тривалості захворювання і розвитку судинних змін сітківки.

За даними літератури, у 15–30 % випадків ознаки ДР виявляють вже на момент первинного встановлення діагнозу ЦД2, через 10 років — у кожного другого пацієнта, а через 30 років — у 9 із 10 пацієнтів [9]. Нашими дослідженнями показано, що перші ознаки ДР з'являються спочатку на одному оці при тривалості захворювання $7,16 \pm 1,11$ року у 27,5 % пацієнтів. Протягом 1 року в парних очей без ДР прогресування відзначається у 41,7 % випадків, в очей з початковими змінами — у 88,0 %, а в парних до них очей — у 60,0 %.

Найбільш ранніми проявами ДР є МА — патологічне місцеве розширення просвіту судин, що при флуоресцентній ангіографії реєструється у вигляді яскравих ділянок [20]. Характер та швидкість цього процесу напряму залежать від інтенсивності окисного стресу та утворення досконалих кінцевих продуктів глікації (Advanced Glycated End Products — AGE) в організмі, наприклад глікованого гемоглобіну [22]. Як вже було відмічено, в наших дослідженнях показана позитивна залежність судинних порушень та їх прогресії від вмісту HbA1c. Поява МА за підсумковою шкалою тяжкості ДР оцінюється за шкалою ETDRS 20 балами, що відповідає початковій НПДР [20]. У наших дослідженнях 13,6 % парних очей без початкових судинних змін через 1 рік мали поодинокі МА, а ще 15,2 % — помірні МА поряд з іншими змінами судин сітківки (рівень балів за шкалою ETDRS — 35, 43, 47), що разом становило 28,8 % (помірна НПДР). Очі, які на початку дослідження ДР не мали, але були парними до очей з початковими змінами судин сітківки, мали НПДР у 68 %

випадків та гірший стан вуглеводного обміну. Отже, було показано, що за наявності початкових змін сітківки прогресія НПДР суттєво вище.

Результатом прогресивного стоншення судинної стінки є її розрив з утворенням МГ, які можуть бути різними за формою і розміром. На флуоресцентній ангіограмі вони візуалізуються як темні плями, оскільки блокують відображення світла від судинної оболонки [20]. Перебіг НПДР визначається як кількістю МА та МГ в 4–5 стандартних полях із 7 можливих при проведенні флуоресцентної ангіографії на фундус-камері, так і ступенем їх вираженості. Саме це співвідношення визначає тяжкість патологічного процесу [23]. Наростання кількості МА та МГ декомпенсує капілярну систему сітківки з формуванням зон ретиальної неперфузії та ішемії [24]. Ці інтраретинальні ділянки, що представлені звивистими, малодиференційованими дрібними повнокровними капілярами і венулами, об'єднують в одну клінічну ознаку — ІРМА [25]. Їх вираженість є одним із критеріїв при оцінці ступеня тяжкості ДР [26]. Такі ознаки у нашому дослідженні фіксувалися при помірній НПДР, частота якої через 1 рік була максимальною за умов наявності початкових змін судин сітківки: 60,0 проти 15,2 % на парних очах без початкових змін. Це вказувало на те, що не тільки прогресія у першому випадку була більшою, але й тяжкість судинних порушень досягала максимальної вираженості.

У нашому дослідженні показано, що порушення вуглеводного обміну на початку дослідження були більш вираженими за умов прогресії ДР, що стосувалося як рівня глікемії, так і HbA1c. Через 1 рік стадії ДР відповідало збільшення вмісту у крові HbA1c, який є показником неферментативного глікування білків за умов

Таблиця 5. Максимальна гострота зору до (МГЗК₀) і через 1 рік (МГЗК₁) по групах

Показник	Група			Порівняння між групами
	1-ша	2-га	3-тя	
МГЗК ₀	0,8 (0,6–0,9)	0,8 (0,6–0,9)	0,7 (0,5–0,9)	H = 0,59; p = 0,744
МГЗК ₁	0,7 (0,5–0,9)	0,7 (0,6–0,8)	0,6 (0,4–0,8)	H = 3,87; p = 0,144

Примітки: формат відображення даних — Me (Q₁–Q₃); H — критерій Крускала — Уолліса для множинного порівняння груп; p — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 6. МГЗК у групах на початку дослідження за наявності прогресії ДР

Прогресія ДР	Група			Порівняння між групами
	1-ша	2-га	3-тя	
Є	0,7 (0,5–0,8)	0,7 (0,6–0,8)	0,4 (0,3–0,6)	H = 14,75; p < 0,001
Немає	0,8 (0,6–0,9)	0,6 (0,5–1,0)	0,9 (0,8–1,0)	H = 2,25; p = 0,394
Порівняння за наявності прогресії	U = 1816; p = 0,165	U = 32; p = 0,966	U = 6; p < 0,001	

Примітки: формат відображення даних — Me (Q₁–Q₃); H — критерій Крускала — Уолліса для множинного порівняння груп; U — критерій Манна — Уїтні для парного порівняння груп; p — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

ЦД2 [9]. Відомо, що хронічна гіперглікемія активує оксидативний стрес [27]. Це призводить до окиснення регенераторних полімераз та пригнічення експресії основного гліколітичного ферменту — гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, що утруднює обмін проміжних метаболітів глюкози і запускає поліоловий та гексозаміновий патологічні механізми [28]. Крім того, оксидативний стрес провокує розвиток хронічного запалення [27], підвищує експресію гена ангіотензиногену, що поряд з активацією протеїнази С посилює ліпідну пероксидацію, утворення сорбітолу та проліферацію міоцитів судинної стінки [29, 30]. Отже, поява змін судин сітківки через декілька років захворювання пов'язана із складними патогенетичними механізмами, що запускаються хронічною гіперглікемією. Нами встановлено, що прогресія ДР суттєво збільшується за умов початкових змін судин сітківки: за їх наявності протягом 1 року у 60,0 % очей формується помірна НПДР.

Висновки

1. Встановлено, що серед парних очей без початкових судинних змін у 58,3 % випадків стан сітківки протягом 1 року лишився стабільним, тоді як у решти 41,7 % відбувалася прогресія очних змін, причому НПДР розвивалася на 28,8 % очей.

2. Найбільший рівень прогресії (88,0 %) був на очах без діабетичних змін, які були парними до очей з початковими змінами судин сітківки. Цей показник у 2,1 раза перевищував такий на парних очах без початкових діабетичних змін ($p < 0,001$).

3. Очі, які мали зміни судин сітківки (бали за шкалою EDTRS — 14, 15) на початку дослідження, протягом 1 року прогресували до НПДР у 4 рази частіше, ніж очі, які початкових змін не мали: 60,0 проти 15,2 % ($p < 0,001$). Такі очі мали суттєво нижчу гостроту зору як до, так і через 1 рік та гірший стан вуглеводного обміну за рівнем у крові HbA1c ($p < 0,001$).

4. Перші ознаки ДР у вигляді судинних змін сітківки з'являються спочатку на одному оці при тривалості захворювання $7,16 \pm 1,11$ року у 27,5 % пацієнтів. Протягом 1 року парні очі без ДР прогресують у 41,7 % випадків, очі з початковими змінами — у 88,0 %, а парні до них очі — у 60,0 %.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Ulyte A., Bähler C., Schwenkglens M., von Wyl V., Gruebner O., Wei W. et al. Measuring diabetes guideline adherence with claims data: systematic construction of indicators and related challenges. *BMJ Open*. 2019 Apr 24. 9(4). e027138. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027138.

2. Kowall B., Rathmann W., Stang A., Bongaerts B., Kuss O., Herder C. et al. Perceived risk of diabetes seriously underestimates actual diabetes risk: the KORA FF4 study. *PLoS One*. 2017 Jan 31. 12(1). e0171152. doi: 10.1371/journal.pone.0171152.

3. Lotfy M., Adeghate J., Kalasz H., Singh J., Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. *Curr. Diabetes Rev*. 2017. 13(1). 3-10. doi: 10.2174/1573399812666151016101622.

4. Khan R.M., Chua Z.J., Tan J.C., Yang Y., Liao Z., Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. *Medicina. Kaunas*. 2019 Aug 29. 55(9). 546. doi: 10.3390/medicina55090546.

5. WHO. Global Diabetes Report [Internet]. 2020 [cited 20.10.20]. Available on www.who.int/diabetes/ru/.

6. Nowak M.S., Grzybowski A. Review of the epidemiology of diabetic retinopathy. *Modern Retina. Ophthalmology Times* [Internet]. 2018 June 11 [cited 15.07.20]. Available from: <https://www.modern-retina.com/diabetic-retinopathy/review-epidemiology-diabetic-retinopathy>.

7. International Diabetes Federation and The Fred Hollows Foundation. Diabetes eye health: A guide for health care professionals. Brussel, Belgium: International Diabetic Federation [Internet]. 2015 [cited 20.10.20]. Available on: <https://idf.org/our-activities/care-prevention/eye-health/eye-health-guide.html#sub-content-tab-nav>.

8. Tronko M.D. Priority issues of diabetology in Ukraine at the present stage and ways to solve them. 2020 [Internet] [cited 20.10.2020]. Available on: http://iem.net.ua/endocrinology_task/ [in Ukrainian].

9. Pankiv V.I. Symposium № 156. Diabetes mellitus: definition, classification, epidemiology, risk factors. *Int. J. Endocrin*. 2013. 55(7). 95-104. Available on: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsukroviy-diabet-viznachennya-klasifikatsiya-epidemiologiya-faktori-riziku/viewer> [in Ukraine].

10. Kirsch S., Iroku-Malize T. Eye Conditions in Older Adults: Diabetic Retinopathy. *FP Essent*. 2016 Jun. 445. 29-37. Quiz 38-9.

11. Ghandour R., Nahed M., Rmeileh N.A., Lars J., Norberg M., Eriksson J.W., Husseini A. Complications of type 2 diabetes mellitus in ramallah and al-bireh: the palestinian diabetes complications and control study (PDCCS). *Prim. Care Diabetes Dec*. 2018. 12(6). 547-57. doi: 10.1016/j.pcd.2018.07.002.

12. Safi H., Safi S., Ali H.-M., Hamid A. Early detection of diabetic retinopathy. *Survey of Ophthalmology*. 2018 Apr. 63(5). 601-8. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.003.

13. Voigt M., Schmidt S., Lehmann T., Köhler B., Kloos C., Voigt U.A., Meller D. et al. Prevalence and progression rate of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients in correlation with the duration of diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2018 Sep. 126(9). 570-6. doi: 10.1055/s-0043-120570.

14. Pankiv V.I. Diabetic retinopathy: a new approach to drug treatment (literature review). *Int. J. Endocrin*. 2014. 59(3). 93-5. Available on: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38677> [in Ukrainian].

15. Lin Y., Jiang H., Liu Y., Gameiro G.R., Gregori G., Dong C., Rundek T. et al. Age-related alterations in retinal tissue perfusion and volumetric vessel density. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2019 Feb 1. 60(2). 685-93. doi: 10.1167/iov.18-25864.

16. Eleftheriou C.G., Ivanova E., Sagdullaev B.T. Of neurons and pericytes: The neuro-vascular approach to diabetic retinopathy. *Vis. Neurosci*. 2020 Aug. 37. 5. doi: 10.1017/S0952523820000048.

17. Dedov I.I., Smirnova O.M. Diabetic retinopathy: current problems (the view of a diabetologist). *Diabetes Ophthalmology*. 2008. 3. 4. Available on: <https://cyberleninka.ru/article/n/diabetiches>

kaya-retinopatiya-sovremennye-problemy-vzglyad-diabetologa/viewer [in Russian].

18. Fong D.S., Aiello L., Gardner T.W., King G.L., Blankenship G., Cavallerano J.D., Ferris 3rd F.L. et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan. 27(1). 84-7. doi: 10.2337/diacare.27.2007.s84.

19. Kashim R.M., Newton P., Ojo O. Diabetic retinopathy screening: a systematic review on patients' non-attendance. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018 Jan 19. 15(1). 157. doi: 10.3390/ijerph15010157.

20. Balashevich L.I., Izmailov A.S. Diabetic ophthalmopathy. SPb.: Man, 2012. 396 [in Russian].

21. Vujosevic S., Toma C., Villani E., Gatti V., Brambilla M., Muraca A., Ponziani M.C. et al. Early detection of microvascular changes in patients with diabetes mellitus without and with diabetic retinopathy: comparison between different swept-source OCT-A instruments. *J. Diabetes Res*. 2019 Jun 12. 254. 7216. doi: 10.1155/2019/2547216.

22. 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 № 10. *Ophthalmology*. 2020 Apr. 127(4S). 99-119. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.030.

23. Khatri M., Saxena S., Kumar M., Chhabra A.K., Bhasker S.K., Akduman E.I., Pham H. et al. Resistive index of central retinal artery is a bioimaging biomarker for severity of diabetic retinopathy. *Int. J. Retina Vitreous*. 2019 Nov 12. 5. 38. doi: 10.1186/s40942-019-0189-4.

24. Pappuru R.K., Ribeiro L., Lobo C., Alves D., Cunha-Vaz J. Microaneurysm turnover is a predictor of diabetic retinopathy progression. *Br. J. Ophthalmol*. 2019. 103(2). 222-26. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-311887.

25. Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Gerendas B.S., Midena E., Sivaprasad S., Tadayoni R., Wolf S. et al. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European society of retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019. 242(3). 123-62. doi: 10.1159/000502041.

26. Cui Y., Zhu Y., Wang J.C., Lu Y., Zeng R., Katz R., Vingopoulos F. et al. Comparison of widefield swept-source optical coherence tomography angiography with ultra-widefield color fundus photography and fluorescein angiography for detection of lesions in diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol*. 2020 Jun 26. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316245. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316245.

27. Luc K., Schramm-Luc A., Guzik T.J., Mikolajczyk T.P. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J. Physiol. Pharmacol*. 2019 Dec. 70(6). 111-13. doi: 10.26402/jpp.2019.6.01.

28. Giri B., Dey S., Das T., Sarkar M., Banerjee J., Dash S.K. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: an update on glucose toxicity. *Biomed. Pharmacother*. 2018 Nov. 107. 306-28. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.157.

29. Eshaq R.S., Aldalati A.M.Z., Alexander J.S., Harris N.R. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier. *Pathophysiology*. 2017 Dec. 24(4). 229-41. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.07.001.

30. Hussain M., Awan F.R. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. *Clin. Exp. Hypertens*. 2018. 40(4). 344-52. doi: 10.1080/10641963.2017.1377218.

Отримано/Received 20.01.2021

Рецензовано/Revised 10.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2021 ■

S.O. Rykov, K.V. Korobov, S.Yu. Mogilevskyy
Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Lesions of paired eyes at the initial stages of non-proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. One of the early microvascular complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is diabetic retinopathy (DR). Its main cause is prolonged hyperglycemia, which triggers the development of microangiopathy. In this regard, the issue of damage to paired eyes and the spread of DR in the initial stages has not been fully clarified. The purpose: to study the peculiarities of lesions of paired eyes at the initial stages of non-proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** We examined 91 patients with T2DM (182 eyes), who did not have retinopathy according to the International Diabetic Retinopathy Severity Scale of the American Academy of Ophthalmology (2002). Paired eyes were divided into three groups: group 1 included 132 paired eyes (66 patients) with 10 points according to the Early Treatment Diabetic Retinopathy Group Study (ETDRS); group 2 consisted of 25 eyes with 10 points on ETDRS, and group 3 — 25 paired eyes with retinal vascular anomalies (14–15 points on ETDRS). The patients were examined again after 1 year. According to the ETDRS, Airlie House classification, microaneurysms, microhemorrhages, intraretinal microvascular abnormalities, retinal vascular abnormalities, and retinal nonperfusion were detected.

Results. The majority (58.3 %) of paired eyes without initial changes (group 1) had no progression of DR within 1 year, 12.9 % had vascular anomalies (14–15 points on ETDRS), 13.6 % developed mild, and 15.2 % — moderate non-proliferative DR. The highest progression of DR (88.0 % of eyes) was observed in eyes without diabetic vascular changes, which were paired to eyes with such changes (group 2) that was 2.1 times ($p < 0.001$) higher than the indicator of paired eyes without diabetic changes (group 1; 41.7 %). Most eyes that had mild vascular changes (group 3) progressed to moderate non-proliferative DR after 1 year, which was four times more often than in eyes that had no initial changes (60.0 versus 15.2 %; $p < 0.001$). DR in the eyes of group 3 with progression accounted for 43–47 points on EDTRS; the visual acuity of these eyes, both before and after 1 year, was significantly lower than in other groups, and the level of glycated hemoglobin in the blood of patients with such eyes was significantly higher. **Conclusions.** This study established the features of the progression of early stages of DR in patients with T2DM, and the significance of primary retinal vascular anomalies in the presence of which the progression of DR was faster.

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes mellitus