

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

На правах рукопису

КУЗЬО ОЛЬГА ОЛЕГІВНА

УДК 617.735-018.74:616.379-008-64

**«ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ СУДИН У ХВОРИХ НА
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ, ОБТЯЖЕНИЙ ДІАБЕТИЧНОЮ
РЕТИНОПАТІЄЮ»**

Магістерська робота
на здобуття освітньо-кваліфікаційного рівня
«Магістр медицини»
зі спеціальності «Офтальмологія»

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Пенішкевич Ярослав Іванович

Чернівці – 2017

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 3 |
| ВСТУП | 5 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 10 |
| 1.1. Етіологічні фактори виникнення та прогресування діабетичної ретинопатії | 10 |
| 1.2. Патоморфологічні та біохімічні механізми розвитку діабетичної ретинопатії | 14 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 21 |
| 2.1. Загальна характеристика обстежених хворих | 21 |
| 2.2. Методи дослідження | 26 |
| 2.3. Критерії виключення з дослідження | 29 |
| 2.4. Методи статистичної обробки матеріалу | 29 |
| 2.5. Забезпечення вимог біоетики | 30 |
| РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ..... | 31 |
| 3.1. Загальноклінічні методи обстеження хворих | 31 |
| 3.2. Офтальмологічне обстеження хворих на ЦД 2-го типу, обтяжений діабетичною ретинопатією | 32 |
| 3.3. Оцінка функціонального стану ендотелію хворих на ЦД 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією | 36 |
| 3.4. Біохімічні показники хворих на ЦД 2-го типу, обтяжений діабетичною ретинопатією | 39 |
| РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ | 50 |
| ВИСНОВКИ..... | 65 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 67 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 68 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АТ – артеріальний тиск
АТ II – ангіотензин II
АТ III – антитромбін III
ВОТ – внутрішньоочний тиск
ГВ – глутатіон відновний
ГДЗ – гастродуоденальна зона
ГІ – гіперінсулінемія
ГКН – глюкоза крові натще
ГП – глутатіонпероксидаза
ГТ – глутатіон – S - трансфераза
ГТГ - гіпертригліцеридимія
ГРБ – гематоретинальний бар'єр
ДЕ – дисфункція ендотелію
ДР – діабетична ретинопатія
ЕЗВД – ендотелій залежна вазодилатація
ЗПСО – загальний периферичний судинний опір
ЗХС – загальний холестерин
ІМТ – індекс маси тіла
ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПЛ - ліпопротеїнліпаза
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності
МА ер. – малоновий альдегід в еритроцитах крові
МА пл. – малоновий альдегід в плазмі крові
МКГЗ – максимальна корегована гострота зору
МС – метаболічний синдром
НФА – неферментативна фібринолітична активність
НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія

NOS – NO - синтаза

КПГ – кінцеві продукти глікозилювання

ПА – протеолітична активність

ПОЛ – пероксидне окислення ліпідів

ППДР – препроліферативна діабетична ретинопатія

ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія

ССЗ – серцево-судинні захворювання

СФА – сумарна фібринолітична активність

ТГ – тригліцериди

ФА – фібринолітична активність

ФФА – ферментативна фібринолітична активність

ХС - холестерин

ЦД – цукровий діабет

ЦТС – центральна товщина сітківки

ШОЄ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. Цукровий діабет (ЦД) наразі визнано однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, що пов'язано із значним розповсюдженням у світовій популяції та швидким розвитком його ускладнень (Бездетко П. А., 2006; Abhary S., 2009). Асамблея Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) включила цукровий діабет (ЦД) у одне з чотирьох пріоритетних неінфекційних захворювань, наголошуючи на колосальному масштабі проблеми у всьому світі. За останніми даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF) кількість хворих на ЦД у 2015 р. становила 415 млн., а до 2040 року кількість хворих прогнозовано досягне 642 млн.

Таке високоспецифічне мікросудинне ураження сітківки, як діабетична ретинопатія (ДР) займає перше місце серед причин незворотної сліпоти населення працездатного, віком 20 - 75 років у розвинутих країнах світу. Ризик розвитку втрати зору зумовленої ДР у пацієнтів з ЦД в 20 разів перевищує цей показник в загальній популяції (Donnelly R., 2005; Астахов Ю.С. 2007). На момент першого встановлення ЦД 2-го типу, у кожного третього хворого діагностується ДР, при тривалості захворювання більше 10 років - у 74 % хворих (Мошетова Л. К., 2009; Щадричев Ф. Е., 2008).

В рамках виконання Указу Президента України МОЗ України створена Комплексна Національна програма „Цукровий діабет”, яка має за мету знизити відсоток виникнення ускладнень цукрового діабету 2-го типу, а також збільшення тривалості активного життя та зниження відсотка ранньої інвалідизації хворих на цукровий діабет 2-го типу. Тому вивчення діабетичної ретинопатії є актуальною медичною та соціальною проблемою.

Отже, профілактика ДР та її катастрофічних ускладнень є одним з основних шляхів у попередженні прогресування захворювання, покращення якості життя пацієнтів, зниження показників інвалідності за зором, що зумовлює необхідність подальшого вивчення .

Найважливішими патогенетичними механізмами розвитку ретинопатії є: зростання активності альдозоредуктази (із подальшою акумуляцією метаболічних продуктів поліолового шляху – фруктози та сорбітолу), інтенсифікація неферментативного глікозилювання, активація протеїнкінази С, оксидативно-нітрозативний стрес, які експериментально були виявлені та досліджені на ранніх і пізніх стадіях розвитку захворювання на різних діабетичних моделях (Гнатуш А. Р., Дрель В. Р., 2011 р.). Первинне ураження стінки капілярів, спочатку субклінічне, а потім видиме при біомікроскопії очного дна, і є тим процесом, який призводить до патології ока.

В останні роки більшу увагу прогресуванню ускладнень при ЦД надають дисфункції ендотеліальних клітин. Ключовим медіатором ендотеліальних клітин є оксид азоту, який контролює судинний тонус і впливає на гемостаз. Ендотеліальні клітини відіграють суттєву роль в балансі згортаючої та протизгортаючої систем. Одним з результатів активації коагуляційного каскада є формування активної форми тромбіна. Необхідно зазначити, що дисфункція ендотелію при ЦД відображає високий ризик розвитку мікро-і макросудинних ускладнень. (Ярек-Мартінова І. Р., Шестакова М.В., 2012 р.).

У результаті окисно-відновних реакцій в організмі постійно відбувається генерація активних форм кисню (АФК, OH^- , RO_2 , OH_2 , H_2O_2 та ін.), які відіграють важливу роль у багатьох фізіологічних і біохімічних процесах: регуляції тонусу судин, клітинній проліферації, синтезі простагландинів, передачі сигналів від міжклітинних сигнальних молекул на регуляторні системи, які контролюють експресію генів тощо.

Враховуючи вищезазначене, метою нашого дослідження стало вивчення особливостей перебігу діабетичної ретинопатії на тлі цукрового діабету 2-го типу, на підставі дослідження судинно-ендотеліальної дисфункції та змін системи гемостазу.

Мета дослідження: вивчити клініко-патогенетичні особливості перебігу діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу на підставі дослідження функціонального стану ендотелію та стану системи гемостазу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клінічні особливості перебігу діабетичної ретинопатії при різних стадіях у хворих на цукровий діабет 2-го типу.
2. Вивчити функціональний стан ендотелію у хворих на цукровий діабет 2-го типу, обтяжений діабетичною ретинопатією.
3. Дослідити стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та протеолітичну активність плазми крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу, обтяжений діабетичною ретинопатією.
4. Встановити особливості порушень стану системи гемостазу у хворих на цукровий діабет 2-го типу, обтяжений діабетичною ретинопатією.

Об'єкт дослідження: клініко-лабараторні особливості прогресування діабетичної ретинопатії на основі вивчення мікросудинних змін при діабетичній ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Предмет дослідження: особливості функціонального стану судинного-ендотелію, загальний коагуляційний потенціал крові та фібринолізу.

Методи дослідження: функціональні методи дослідження ока: візометрія, периметрія; біомікроскопія, офтальмоскопія, гоніоскопія, тонометрія, оптична когерентна томографія (ОСТ); біохімічні; кольорова доплерографія судин верхньої кінцівки (проба на реактивну гіперемію), статистичні (критерій Ст'юдента, критерій Манна-Уїтні, метод лінійної кореляції).

Наукова новизна дослідження. Проведені дослідження відрізняються від проведених раніше тим, що на підставі вивчення судинно-

ендотеліальної дисфункції та системи гемостазу доповнено патогенетичні особливості перебігу діабетичної ретинопатії на тлі ЦД 2-го типу, що допоможуть покращити діагностику та раннє виявлення ДР, запобігти її швидкому прогресуванню. Зокрема, у хворих на ЦД 2-го типу обтяжений ДР, збільшення вмісту альдегід- та кетондинітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру в крові є істотнішим, ніж у хворих на ЦД 2-го типу без ДР, проте компенсаторне підсилення процесів необмеженого протеолізу менш значне. Крім того, за наявності ДР підсилюється дисбаланс між процесами окиснювальної модифікації білків та необмеженого протеолізу в плазмі крові, що може призводити до істотнішого накопичення в крові оксидативно модифікованих білків, що є одним з ключових механізмів прогресування ДР.

Перебіг ЦД 2-го типу обтяженого ДР характеризується значною судинно-ендотеліальною дисфункцією, яка сприяє прогресуванню захворювання та поглибленню патологічних змін, а отже є важливою ланкою патогенезу та потребує адекватної корекції. У хворих на ЦД 2-го типу обтяжений ДР вкорочуються часові характеристики гемокоагуляції та збільшується концентрація фібриногену зі зниженням активності антитромбіну III істотніше, ніж при ЦД 2-го типу без супутньої патології, а також ці зміни супроводжуються зменшенням компенсаторних можливостей фібринолітичної системи крові, що проявляється пригніченням ферментативної ланки фібринолізу. У хворих на ЦД 2-го типу обтяжений ДР, спостерігається порушення балансу між згортаючою та протизгортаючою системами крові в бік гіперкоагуляції, що обумовлює необхідність корекції виявлених змін.

Практичне значення дослідження. Проведені дослідження дозволять поглибити уявлення про патогенетичні особливості рецидивування та прогресування ДР на тлі ЦД 2-го типу. Впровадження результатів роботи в практику дозволить зменшити швидкість темпів

розвитку ДР у хворих на ЦД2-го типу з метою вчасної корекції даних порушень.

Рекомендації щодо використання запропонованих методів дослідження з метою покращання ранньої діагностики заначеної поєднаної патології можуть бути впроваджені в роботу офтальмологічного відділення обласної клінічної лікарні м. Чернівці офтальмологічного кабінету обласної консультативної поліклініки.

Особистий внесок здобувача. Науково-кваліфікаційна робота була виконана під час навчання в магістратурі на кафедрі офтальмології ім. Б. Р. Радзіховського ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Сумісно з науковим керівником обрала тему роботи, здійснила інформаційно-патентне дослідження, проаналізувала актуальність роботи. Особисто виконала обстеження хворих та здійснила статистичну обробку одержаних результатів, написала усі розділи роботи, висновки та практичні рекомендації, висвітлила здобутки на наукових форумах та у періодичних виданнях.

Публікації. За матеріалами науково - кваліфікаційної роботи направлено до друку 11 наукові праці, з яких 3 статті у фаховому журналі, рекомендованих ВАК України для публікацій результатів наукових робіт, 8 тез доповідей.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Етіологічні фактори виникнення та прогресування діабетичної ретинопатії

Цукровий діабет (ЦД) глобальна проблем у сфері охорони здоров'я XXI століття. Асамблея Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) включила ЦД у одне з чотирьох пріоритетних неінфекційних захворювань, наголошуючи на колосальному масштабі проблеми у всьому світі [102]. Внаслідок стрімкого зростання захворюваності, інвалідизації та смертності, це соціально значуще захворювання, прийняло характер пандемії [45]. Епідеміологічні дослідження Міжнародної діабетичної федерації (IDF) показують, що кількість хворих на ЦД у світі у 2000 р. становила 171 млн осіб (2,8 %), у 2014 р. — 386 млн, у 2015 р. — 415 млн, а за умови збереження існуючої тенденції прогнозована поширеність ЦД сягне 642 млн людей до 2040 року [79]. Офіційні данні ВООЗ вказують, що серед населення України розповсюдженість ЦД та супутніх факторів ризику складає 9,1 %. За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України станом на 1 січня 2016 року зареєстровано 1 223 604 хворих на цукровий діабет (з них 200 тис. інсулінозалежні). Реальна кількість хворих майже втричі вища – 2,5 - 3 млн людей мають не діагностований ЦД [50, 102, 48].

Найбільш розповсюдженою формою захворювання є ЦД 2-го типу (85 - 90%), його називають «хворобою цивілізації», пов'язуючи з соціальними та культурними змінами у світі. ЦД 1-го типу менш поширений (15 - 10%), проте його щорічний приріст, особливо серед дітей, становить близько 3%. Загалом розповсюдженість ЦД зростає за рахунок демографічного старіння населення, економічного розвитку, зростаючої урбанізації, зміною харчових звичок та зниженням фізичної активності. Крім того, ще у 318 млн осіб (це один з 15 дорослих людей) відмічається порушення толерантності до

глюкози, що істотно підвищує ризик розвитку ЦД в майбутньому. За даними IDF, в 193 млн. випадків ЦД залишається недіагностованим, отже, прогнозується високий ризик розвитку ускладнень [35, 79].

Інвалідизацію хворих на ЦД спричинює розвиток таких ускладнень, як ретинопатія, нефропатія, синдром діабетичної стопи, ішемічна хвороба серця, полінейропатія [13, 17, 33, 46, 47].

На момент першого встановлення ЦД 2-го типу, у кожного третього хворого діагностується діабетична ретинопатія (ДР), при тривалості захворювання більше 10 років - у 74 % хворих. ДР займає перше місце серед причин незворотної сліпоти працездатного населення віком 20 - 75 років у розвинутих країнах світу. Ризик розвитку втрати зору зумовленої ДР у пацієнтів з ЦД в 20 разів перевищує цей показник в загальній популяції [39, 54, 65].

В Україні ДР виявляється 30-90% хворих на ЦД, маніфестуючи через 5-10 років від початку захворювання. Науменко В.А. встановив, що на момент звернення за офтальмологічною допомогою у 1,5% хворих на ЦД діагностується непроліферативна ДР (НПДР), в 13,1% - препроліферативна ДР (ППДР), а в 85,4% - проліферативна ДР (ПДР). Гострота зору у 43,4% хворих не перевищує 0,1, у 78% - 0,5, і тільки 6,7% мають зір 0,9 і вище [40, 52].

За даними Вісконсінського епідеміологічного дослідження ДР (WESDR), при тривалості ЦД1 більше 20 років частота розвитку ДР будь-якої стадії досягає майже 100%, в половині випадків у проліферативній стадії. У пацієнтів з дебютом захворювання в молодому віці сліпоту діагностовано у 3,6%, з них 86% внаслідок ДР. Приблизно у 60% хворих на ЦД2, з тривалістю захворювання понад 20 років, встановлено ДР різного ступеня прояву, у 1,6% пацієнтів, що мали захворювання очей, типові для даної вікової групи, діагностовано втрата зору, при цьому обумовлена ДР у третини [71, 82].

Основою сучасних класифікацій ДР являється Airlie House Classification. Найбільш повною є класифікація ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), в якій кожна ознака ДР аналізується у семи полях стереоскопічного зображення сітківки. Наразі загально визнаною вважається затверджена ВООЗ класифікація ДР Kohner E. і Porta M., в якій відображується послідовність структурних змін сітківки при ДР, від незначних початкових проявів, спричинених підвищеною проникністю мілких судин сітківки (непроліферативна стадія ДР), до змін пов'язаних з оклюзією судин (препроліферативна стадія ДР), а надалі до найважчого ураження з появою новоутворених судин та рубцевої тканини (проліферативна стадія ДР) [23, 26, 43, 81, 93].

При ДР виникають специфічні аномалії судин та тканини сітківки: зміна калібру та звивистість ретинальних судин, з'являються мікроаневризми, крововиливи, набряк, м'які та тверді ексудати, новоутворені судини. Морфологічні зміни при ДР включають потовщення базальної мембрани, втрату капілярних перицитів, що призводить до погіршення перфузії кисню крізь їх стінку та появи полів ішемії та гіпоксії сітківки, все це сприяє розвитку неоваскуляризації. Новоутворені судини функціонально неповноцінні та часто стають джерелом крововиливів [29, 66, 101].

Існують певні фактори ризику розвитку та прогресування ДР, до них належить: ступінь компенсації вуглеводного обміну, нефропатія, генетично обумовленість, артеріальна гіпертензія (АГ), порушення ліпідного обміну, куріння, тривалість ЦД. Численні клінічні та епідеміологічні дослідження підтверджують взаємозв'язок між певними метаболічними, гемодинамічними, біохімічними змінами, тривалістю ЦД 2 типу, важкістю перебігу і розвитком мікроангіопатій.

Гіперглікемія - пусковий момент в розвитку будь-якого судинного ускладнення ЦД, в тому числі ДР. Згідно з міжнародними стандартами, цільове значення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) для дорослих, що

страждають на ЦД 2 типу, становить 7%. При зниження HbA1c <6,5-7% ускладнення розвиваються на 35 - 70% рідше [3, 85]. Однак, в клінічній практиці досягти цільовий рівень глікемії в загальному контингенті хворих досить складно.

Ф.Е. Шадрічев у своїй роботі показав, що високий рівень HbA1c у хворих на ЦД 2-го типу є предиктором швидкого переходу ДР з препроліферативної стадії в проліферативну [54]. При тривалому незадовільному контролі ЦД 2 типу ДР у 21% хворих за 6 - 12 місяців розвивається найбільш важка проліферативна стадії [84].

Мультицентрове дослідження UKPDS, проведене хворим з вперше виявленим ЦД2, проілюструвало, що регулярне, інтенсивне лікування знижує частоту мікросудинних ускладнень на 25%. Між ризиком мікросудинних ускладнень та глікемією, існує чіткий взаємозв'язок, а зниження рівня HbA1c на кожен 1% (наприклад з 8% до 7%) знижувало ризик появи мікросудинних ускладнень на 35%. Досягнення та підтримка нормоглікемії попереджує у 12 % всі ускладнення ЦД, зменшує частоту інфаркту міокарда на 14%, розвиток мікросудинних ускладнень на 25% [96].

АГ також має суттєвий вплив на прогресування ДР. За результатами WESDR, підвищення діастолічного тиску на кожні 10 мм рт. ст. підвищує ризик прогресування проліферативної ДР на 50%. Системна гіпертензія пов'язана з частотою розвитку ексудатів, крововиливів та інших важких уражень сітківки. За даними UKPDS, контроль артеріального тиску знижує частоту всіх ускладнень ЦД на 24%, смертність - на 32%, інсульти - на 44%, серцеву недостатність- на 56%, мікросудинні ускладнення - на 37% [66, 93].

В дослідженнях WESDR, мікроальбумінурія розглядається в якості непрямого маркера ураження судин очного дна, що доводить взаємозв'язок мікросудинних уражень нирок та органу зору [66].

Наразі немає жодних сумнівів, щодо ролі генетичних факторів у розвитку ЦД 2 типу [10, 20]. Підтвердженням цього є високий рівень конкордантності ЦД 2 типу у монозиготних близнюків та сімейний

характер успадкування [58]. У деяких пацієнтів, які страждають на ЦД 2 типу, ДР не розвивається навіть при відсутності достатнього глікемічного контролю, що може вказувати на генетичну обумовленість розвитку даного ускладнення. У зв'язку з цим наразі розглядається можливий взаємозв'язок розвитку ДР та ряду генів (РАС, NO-синтетази, альдозоредуктази та ін.) [73].

1.2. Патоморфологічні та біохімічні механізми розвитку діабетичної ретинопатії

Вже на доклінічних стадіях ДР наявні функціональні порушення внутрішнього гемато-ретинального бар'єру (ГРБ), основним компонентом якого є вистилка судинного ендотелію. Його проникність підвищується з тяжкістю мікросудинних уражень. Тривала гіперглікемія спричинює порушення барорецепторної чутливості судин сітківки до артеріального тиску, призводячи до порушення гемодинаміки ока: посилення гіперперфузії та «тиску зсуву» пошкоджує судини очного дна, призводячи до дисфункції ендотелію (ДЕ) [91].

Згідно сучасних уявлень, ендотелій – це одношаровий пласт плоских клітин мезенхімального походження, є внутрішнім шаром судин, що виконує численні функції [6, 15]. Розташування клітин ендотелію робить їх первинною мішенню для будь-якої метаболічної агресії. Вивчення закономірностей розвитку та особливостей функціонування ендотелію судин в нормі та за умовах патології дозволило припустити його активну участь в підтримці судинного гомеостазу. Це гігантський паракринний орган, який постійно виробляє велику кількість біологічно активних речовин та виконує низку функцій:

1) регулює тонус судин: продукує вазодилататори (оксид азоту (NO), простагландин PGI₂, брадикінін, ендотелій продукований гіперполяризуєчий фактор (EDHF)) та вазоконстриктори (ендотелін-1, простагландин H₂, супероксид аніон, місцева продукція ангіотензину II, тромбоксан A₂);

- 2) бере участь у гомеостазі згортання крові;
- 3) регулює проникність судинної стінки (вільні радикали, протеїнкаіаза С);
- 4) за рахунок ростових факторів бере участь в ремоделюванні судин;
- 5) утворює молекули адгезії [2, 44, 61].

При дисфункції ендотелію, відбувається зниження всіх модулюючих, що має провідне значення в патогенезі макро- та мікросудинних ускладнень ЦД, проявляється порушенням ендотеліальної вазоконстрикції та підвищенням адгезивності внутрішньої судинної стінки [2].

Гіперглікемія вважається одним з найважливіших пускових механізмів формування ЕД, що запускає цілий каскад патологічних змін. У 2001 році американський діабетолог М. Brownlee у журналі Nature вперше опублікував теорію єдиного механізму розвитку судинних ускладнень ЦД, пов'язаного впливом гіперглікемії на органи та тканини, згідно якої викликає каскад біохімічних перетворень, що призводять до пошкодження судинної стінки: неферментне глікозилювання білків; активація поліолового шляху окислення глюкози; активація протеїнкаіази С [18].

Внаслідок складного багатоетапного ланцюгу метаболічних реакцій між глюкозою та лізиновими амінокислотними залишками білків (неферментне глікозилювання білків) утворюються кінцеві продукти глікозилювання (КПГ) [6, 7]. Спочатку утворюється лабільна, зворотна сполука Шифф-основа, потім речовина Амадори – малозворотна сполука, далі незворотні КПГ. Утворені внаслідок стійкої гіперглікемії КПГ не зникають, навіть за умови підтримки тривалої нормоглікемії. Внаслідок незворотного зв'язування КПГ з білками базальної мембрани відбувається її потовщення, звуження просвіту капілярів та порушення їх функції, що проявляється у зниженні адгезії ендотеліальних клітин, зниженні проліферації ретинальних періцитів, підвищенні проліферації ретинальних ендотеліальних клітин та ін., що призводить до зниження еластичності судинної стінки, патологічній відповідь на вазоконстрикторну дію NO та ін.

Накопичення в тканинах КППГ призводять до утворення вільних радикалів кисню та збільшення окислювального стресу, крім того КППГ впливають на специфічні рецептори ендотелію судин, підвищуючи синтез цитокінів, які в свою чергу запускають процеси проліферації клітин, активують агрегацію тромбоцитів та тромбоутворення [5, 6, 92].

Фермент альдозоредуктаза активує поліоловий шлях окислення глюкози, перетворюючи її в сорбітол, це веде до виснаження коензиму NADPH (нікотинамідаденіндинуклеотид фосфат), який бере участь в регенерації антиоксидантних молекул (глутатіон, аскорбат, токоферол) та є важливим компонентом NO-синтетази (NOS) [2, 9].

Сорбітол не дифундує через мембрану клітини, тому підвищується його внутрішньоклітинна концентрація, що веде до осмотичного стресу [5, 6]. Метаболізм глюкози по поліоловому шляху відбувається переважно в тих органах і тканинах, які не вимагають присутності інсуліну для проникнення глюкози в клітину. До таких тканин належать: нервові волокна, перицити судин сітківки, кришталик, ендотелій судин і клітини ниркового інтерстицію [18, 19].

Доведено пряму залежність між тяжкістю діабетичної ретинопатії і вмістом альдозоредуктази в сітківці. У сітківці здорових осіб альдозоредуктаза відсутня, у пацієнтів з непроліферативної ДР фермент був виявлений в 36% випадків, а при проліферативної формі - в 75%. Сорбітол метаболізується у фруктозу, це веде до підвищення синтезу діацилгліцерола (ДАГ) - важливого клітинного регулятора, що активує протеїн С (ПКС). ПКС має негативний вплив на функцію ендотелію, включаючи активацію ферментів, що утворюють супероксид (NADPH оксидаза), розщеплення eNOS (ендотеліальна NOS) і зменшення продукції NO в ендотелії, збільшення концентрації ендотеліну-1, інгібування фібринолізу і збільшення продукції факторів росту. У кількох дослідженнях було показано, що у людини і тварин з ЦД збільшується рівень ДАГ і підвищується активність ПКС в перицитах і ендотелії сітківки [55, 67].

Біохімічні фактори, які продукуються ендотелієм судин або циркулюють в крові здебільшого реалізують свою дію через NO [7,17, 37, 52]. NO - синтезується судинним ендотелієм з L-аргініну спонтанно, а також при стимулюванні ендотеліальних клітини пошкоджуючими факторами. NO утворюється завдяки активності NO-синтази (NOS), перебуваючи під постійним модулюючим впливом супероксиду та пероксиду водню, що протидіють ефекту NO [34, 70]. Сигнальна роль NO в клітинах значною мірою залежить від рівня супероксиду. При цьому здатність супероксиддисмутази (СОД) трансформувати супероксид в пероксид водню в 3 рази слабкіше, ніж швидкість взаємодії NO з супероксидом [70]. Пов'язані з гіперглікемією патологічні процеси призводять до розвитку окисного стресу та прогресуванню ЕД. Окислювальний стрес виникає за умов надлишкової продукція вільних радикалів внаслідок активації різних метаболічних шляхів [5, 16, 106]. Аутоокислення глюкози - здатність глюкози приєднувати атом кисню з утворенням реактивних сполук кисню: супероксид аніону, перекису водню та гідроксил-радикала, що призводить до порушення синтезу та активності NO. Супероксид аніон з'єднуючись з NO, утворює сильний оксидант - пероксинітрит (ONOO-), який здатний пошкоджувати клітини шляхом нітрування білків[18, 19].

Супероксидні радикали активують ПОЛ (Перекисне окислення ліпідів). Фосфоліпіди, які є основними сполуками клітинної мембрани, мають високу ненасиченість, тому легко піддаються шкідливій дія вільних радикалів: супероксидного, гідроксильного та гідропероксидного. При їх взаємодії з поліненасиченими жирними кислотами відбувається руйнування мембранних структур [5, 6]. Стійка гіперглікемія знижує активність факторів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази, каталази, глутатіон пероксидідази, NADPH, вітамінів С (аскорбінової кислоти) і Е (альфа-токоферолу) [18].

NO є універсальним біорегулятором, що бере участь в різноманітних процесах, зокрема, в регуляції запалення, судинного тонуусу, росту судин,

тому рівень його метаболітів (нітратів та нітритів) в СР і в тканинах ока змінюється при більшості патологій, в тому числі при ЦД 2 типу [7, 10, 26, 64, 70].

Діабетична ретинопатія (ДР) - мікроангіопатія з ураженням прекапілярних артеріол, капілярів і посткапілярних венул на тлі ЦД [81]. Найбільш ранні структурні зміни виникають в капілярах, розташованих у внутрішньому плексиформна шарі: відбувається втрата пристінкових перицитів, потовщення базальної мембрани, загибель ендотеліальних клітин [46]. У нормі більшість тканин нашого організму мають однаковий тип будови капілярів - ендотеліальні клітини і перицити, з переважанням кількості перших, лише в капілярах сітківки, за ствердженням Chou J., представлено їх рівне співвідношення [61]. Перицити підтримують капіляри та пригнічують проліферацію ендотеліальних клітин. Потовщення базальної мембрани розділяє перицити і ендотеліальні клітини. Відбувається втрата ендотелію капілярів, порушується їх перфузія та пошкоджується капілярне русло [46, 60].

В дослідженнях з порівнянням активності антиоксидантних ферментів визначили, що в сітківці ферментна активність набагато вища, ніж в ізольованій тканині судин [67], це має важливе значення для захисту нейронів сітківки та зовнішніх сегментів паличок від окисного стресу. Антиоксидантна система сітківки представлена кількома групами речовин, які захищають від окислювального стресу: неферментні системи (альфа-токоферол, глутатіон, вітаміни А, С, Е), ферментні системи (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза), інші антиоксиданти (альфа-ліпоєва кислота, змішані каротиноїди, коензим Q10, біофлавоноїди, антиоксидантні мікроелементи - мідь, цинк, марганець, селен), кофактор (фолієва кислота, вітаміни В1, В2, В6, В12). [22, 67, 85].

При ЦД 2 типу найбільш ранні структурні зміни виникають в капілярах сітківки, оточених численною популяцією перицитів. Ретинальні

капіляри поступово втрачають перицити. Відбувається потовщення базальної мембрани, що розділяє перицити та ендотеліальні клітини. Розвивається процес втрати ендотелію внаслідок загибелі ендотеліальних клітин. Виникає тромбоз пошкоджених капілярів сітківки та компенсаторне розширення сусідніх капілярів, що обумовлює продовження гіперперфузії мікроциркуляторного русла сітківки. При цьому розширення капілярів є не тільки істинним, анатомічним, але частково й функціональним - у відповідь на збільшення кровотоку [18, 71, 94].

На тлі гіперперфузії виникає «ослаблення» стінки капілярів, що супроводжується утворенням мікроаневризм, які утворюють артеріовенозні шунти, обмежуючи краї облітерації капілярної мережі. Появі неперфузованих зон сітківки сприяє оклюзія преретинальних артеріол. Поява поблизу них мікроаневризм свідчить про зникнення перицитів [26, 30, 32]. Порухення венозної циркуляції на ранніх стадіях захворювання проявляється мінімальним розширенням вен, дилатацією, дуплікацією та звивистістю центральної вени сітківки або її гілок (венозні чотки та петлі) [32, 81].

При НПДР початкові зміни більш значні в скроневих відділах сітківки, що пояснюється знаходженням в цій області межі зон кровопостачання сітківки. В області заднього полюса ока виникають мікроаневризми, крововиливи, тверді жовтого кольору екsudати (містять ліпіди) та поодинокі ватоподібні вогнища (локальні фокуси інфарктів в шарі нервових волокон) [69, 77]. При прогресуванні мікроциркуляторних порушень на тлі значної гіпоксії сітківки у хворих виявляються м'які та тверді екsudати, оклюзія капілярів, венозні чотки та петлі, інтратетинальні крововиливи (множинні) та інтратетинальні мікросудинні аномалії (ІРМА) [3, 68, 100].

ІРМА - артеріовенозні шунти, які при офтальмоскопії виявляються в межах або навколо неперфузованих зон сітківки, є свідченням прогресування ДР та відповідає процесу неоваскуляризації. Збільшення

кількості новоутворених судин відбувається в області ДЗН, райдужній оболонці, на межі перфузованої та неперфузованої зон сітківки при значному порушенні її перфузії. При мінімальній травматизації або тракції скловидного тіла можливий розрив крихких, неповноцінних новоутворених судин з розвитком крововиливу [81, 85, 99].

Фактори, що стимулюють та пригнічують процес неоваскуляризації, виділяються перицитами, ішемізованою сітківкою, ендотелієм судин та пігментних епітелієм сітківки [91]. Найбільш вивченими є VEGF (vascular endothelial growth factor) та інсуліноподібний фактор росту тип 1, які стимулюють розвиток новоутворених судин в сітківці та райдужній оболонці. Проліферація та розвиток внутрішньоочних крововиливів при ДР асоційований зі змінами в системі гемостазу у вигляді активації та функціоналій неповноцінності фібринолізу. Встановлено існування незалежної інтраокулярної РАС та продемонстровано, що Ангіотензин II (АТ II) локально продукується ендотелієм судин сітківки, бере участь в патогенезі ДР [19, 22, 78].

На будь-якій стадії розвитку патологічного процесу, внаслідок підвищеної проникності судин, можливе екстравазація з розвитком макулярного набряку (ексудативної макулопатії), який є причиною зниження зору та є причиною сліпоти [3, 4, 90].

Гіперглікемія порушує нормальний потік електронів по електронному транспортному ланцюгу мітохондрій, що призводить до витоку електронів та сприяє утворенню молекул супероксиду. Зниження факторів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатіонпероксидази) поряд з прямою токсичною дією гіперглікемії на ендотелій судин сітківки призводить до ендотеліальної дисфункції з наступним розвитком гіпоксії сітківки.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

Робота виконана на кафедрі офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» впродовж 2015 - 2017 рр.

Для реалізації поставленої мети та завдання було обстежено 55 хворих на ЦД 2-го типу, що знаходилися на лікуванні у очному відділенні ОКУ «Чернівецька ОКЛ» та Чернівецькому обласному ендокринологічному диспансері. Групу контролю склали 10 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку.

Ми вивчали анамнез та об'єктивний статус хворих, основне захворювання - ЦД 2-го типу, його тривалість, наявність супутньої патології, офтальмологічний статус, стадію ДР інші параметри (біохімічні маркери). Діагноз ЦД 2-го типу та ступінь тяжкості захворювання визначали за висновком ендокринолога. Наявність супутніх захворювань підтверджувалась заключенням відповідних спеціалістів.

Діагноз ДР хворим встановлювався згідно Наказу МОЗ України від 22.05.2009 р. № 356 (клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ДР) з урахуванням даних ретельно зібраного анамнезу, клінічного та інструментального обстеження. Оцінка діабетичних проявів на очному дні у хворих на ЦД 2-го типу здійснювалася відповідно до класифікації Kohner E. і Porta M, прийнятої ВООЗ в 1992 р.

Всього було проведено обстеження 65 осіб (130 очей), з яких чоловіків - 31 (44,28%) , жінок – 34 (55,72%). У 55 обстежених (n=55) на момент проведення дослідження було встановлено ЦД 2-го типу різного ступеню важкості, з яких у 45 (n=45) діагностовано ДР. Вік хворих у коливався від 40 до 81 років, в середньому $65,5 \pm 1,8$ роки.

Дослідну групу (група 3) склали 45 хворих на ЦД 2-го типу з ознаками ДР (n=45), з яких - 21 чоловіків (44,19%) та 24 жінок (55,81%), середній вік хворих даної групи склав $60,1 \pm 9,5$ роки. Для підвищення об'єктивності трактування клініко-морфологічних та біохімічних показників пацієнти даної групи були розділені на 3 підгруп на підставі тяжкості ДР за класифікацією Е. Kohner і М. Porta: *підгрупа 1* – 15 хворих на НПДР (n=15), з них чоловіків 8 чоловіків (53,33 %) та 7 жінок (46,66 %), середній вік $62,7 \pm 6,3$ роки; *підгрупа 2* – 17 хворих на ППДР (n=17), з них чоловіків 8 чоловіків (47,06 %) та 9 жінок (52,94 %), середній вік $63,1 \pm 4,5$ роки; *підгрупа 3* – 13 хворих на ПДР (n=13), з них чоловіків 5 чоловіків (38,46 %) та 8 жінок (61,54%), середній вік $60,7 \pm 4,6$ роки.

До групи співставлення (група 2) віднесено 10 (n=10) хворих на ЦД 2-го типу без ознак ДР, з них 5 чоловіків (50,0 %) та 5 жінок (50,0 %), середній вік $62,4 \pm 6,3$ роки.

Групу контролю склали 10 (n=10) практично здорових осіб, з них 4 чоловіків (40,0 %) та 6 жінок (60,0 %), які були обстежені для отримання середньо-фізіологічних значень досліджуваних показників, середній вік – $58,4 \pm 6,2$. Клінічні групи співставлялися за всіма основними показниками. Розподіл груп подано на рисунку 2.1.

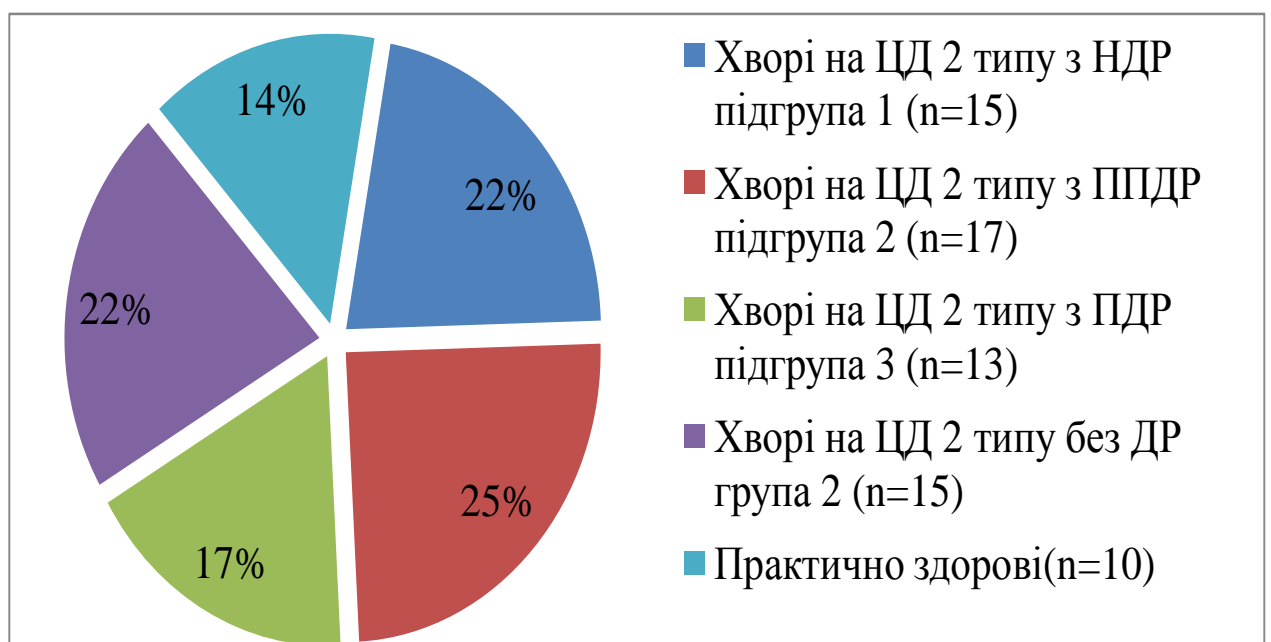


Рис. 2.1. Розподіл обстежуваних груп

Суттєвий вплив на перебіг ЦД і появу ознак ДР різного ступеня важкості здійснює вік, а швидше тривалість захворювання [29, 55, 66]. В наших дослідженнях був проведений розподіл хворих відповідно до віку, статі і тривалості захворювання, що наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих на ЦД 2-го типу за віком та статтю

| Показники | ПЗО (група I) n=10 | Хворі на ЦД 2-го типу без ДР (група II) n=10 | Хворі на ЦД 2 з ДР (група III) (n=45) | | |
|---------------------------------------|--------------------------|---|---|---------------------------------|--------------------------------|
| | | | НДР (підгруп а 1) n=15 | ППДР (підгрупа 2) n=17 | ПДР (підгрупа 3) n=13 |
| Середній вік, роки | 58,4±6,2 | 62,4±6,3 | 62,7±6,3 | 63,1±4,5 | 58,4±6,2 |
| Кількість чоловіків, N | 4 | 5 | 8 | 8 | 5 |
| Відносна кількість чоловіків, % | 40,0 | 50,0 | 53,33 | 47,06 | 38,46 |
| Кількість жінок, N | 6 | 5 | 7 | 9 | 8 |
| Відносна кількість жінок, % | 60,0 | 50,0 | 46,66 | 52,94 | 61,54 |

Тривалість захворювання ЦД 2-го типу з моменту виявлених перших ознак становила від 5 до 25 років. Більша частина обстежених була представлена пацієнтами з тривалістю захворювання від 5 до 15 років – 23 (41,82 %), дещо менша кількість обстежених мали невелику тривалість захворювання не більше 5 років - 11 (20,0 %), а тривалий час перебігу ЦД - понад 15 років - 21 (38,18 %). Середня тривалість захворювання $9,2 \pm 0,2$.

У дослідній групі тривалість захворювання ЦД 2-го типу в середньому становила $9,2 \pm 0,2$ роки. Встановлено у підгрупі 1: до 5 років -

у 1 (6,67%) хворих, 5-10 років - у 4 (26,67 %), 11-15 років - у 9 (66,67 %), більше 15 років – у 1 (6,67%); в середньому $9,2 \pm 0,2$; у підгрупі 2: від 11-15 років - у 6 (23,3 %), більше 15 лет – у 11 (20%), в середньому $9,2 \pm 0,2$; у підгрупі 3: від 11-15 років - у 2 (23,3 %), більше 15 лет – у 11 (20%); в середньому $9,2 \pm 0,2$.

В другій групі тривалість захворювання ЦД 2 типу: до 5 років - у 7 (70,0 %) хворих, 5 -10 років - у 2 (20,0 %), 11-15 років - у 1 (10,0 %), в середньому $9,2 \pm 0,2$ років.

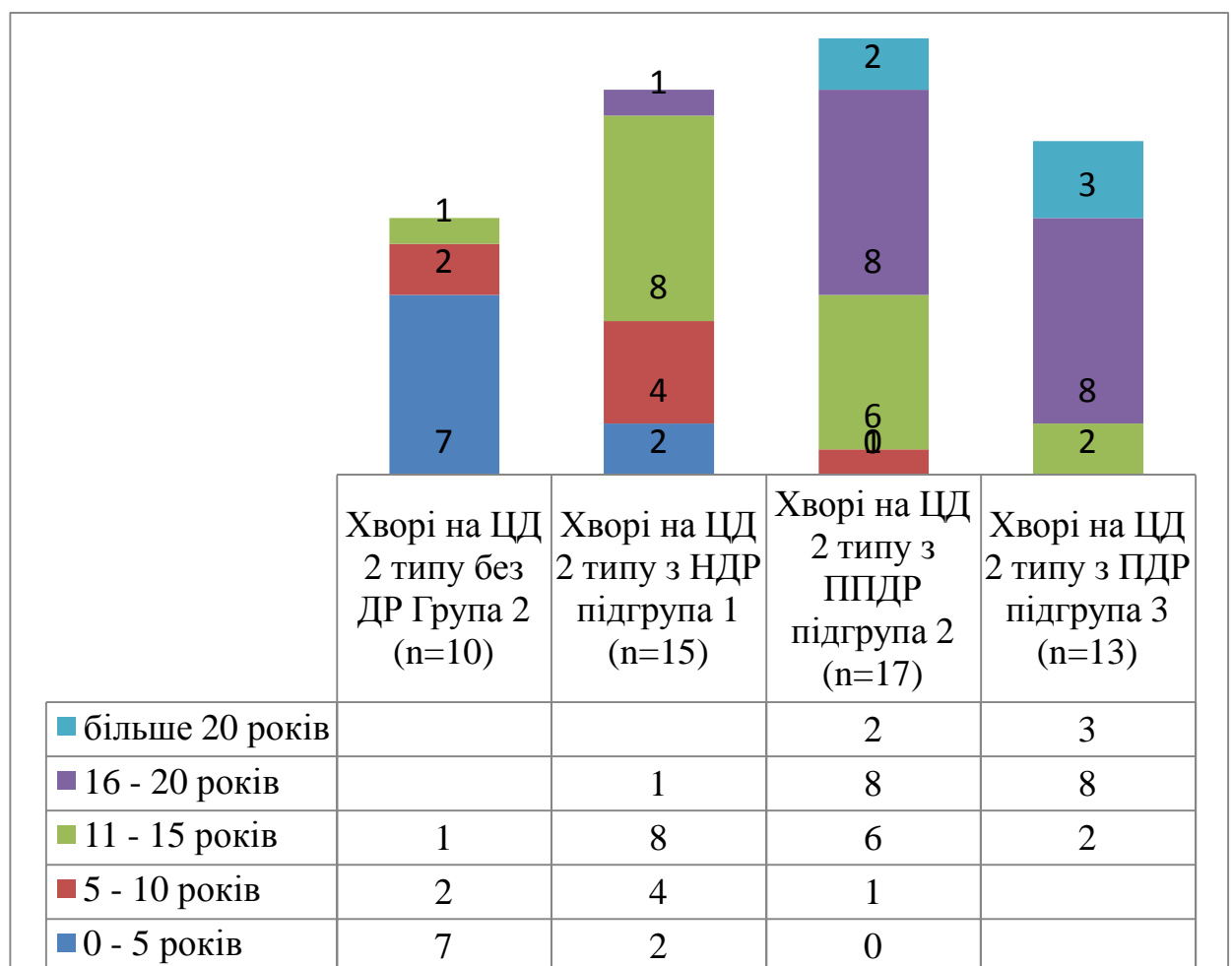


Рис. 2.2. Структура тривалості захворювання на ЦД 2-го типу серед обстежуваних груп

Враховуючи, що ЦД 2-го типу є аліментарним захворюванням, часто є наслідком метаболічних порушень і супроводжується збільшенням ваги тіла, ожирінням, ступінь зростання ваги тіла можна легко визначити за

допомогою ІМТ [57, 74]. Масу тіла вимірювали з використанням калібровані електронні ваги, зріст вимірювали за допомогою портативної шкали висоти. ІМТ був розрахований як відношення ваги (в кілограмах) до зросту (в метрах) в квадраті. Класифікації ВООЗ для ІМТ був використаний для оцінки ступеня ожиріння [29, 35]. Наші дослідження проведені серед пацієнтів хворих на ЦД 2-го типу встановили, що переважала кількість хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням різного ступеню - 53 обстежуваний (88,3 %), нормальну масу тіла мали лише 7 (11,7 %).

На основі детально зібраного анамнезу хворих, встановлено супутню соматичну патологію. У більшості пацієнтів з ЦД 2-го типу (92,5%) на момент включення в дослідження мали місце різні варіанти ураження судинного русла, лише невелика кількість осіб цієї групи (7,5%) не мали ознак ангіопатії за результатами обстеження. У переважній кількості (79,6%) хворих на ЦД 2-го типу виявлені різні клінічні варіанти макроангіопатії. У таблиці 2.2 представлена структура судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу. Значна частина пацієнтів мала поєднане ураження мікро- та макроциркуляторного русла, ізольовано макроангіопатії зустрічалися частіше, ніж мікроангіопатії.

Таблиця 2.2

Супутні захворювання у хворих на ЦД 2-го типу

| Супутні захворювання | Кількість хворих, N | Відносне число хворих, % |
|----------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Гіпертонічна хвороба | 31 | 53,3 |
| Ішемічна хвороба серця | 42 | 70 |
| Діабетична нефропатія | 35 | 60 |
| Цереброваскулярна хвороба | 10 | 18,3 |
| Ангіопатія судин нижніх кінцівок | 11 | 20 |
| Не виявлено ознак ангіопатії | 5 | 8,3 |
| Всього | 55 | 100 |

Таким чином, клінічна характеристика обстежених хворих свідчить про те, що групи порівнювані між собою відповідають цілям та завданням дослідження.

2.2. Методи дослідження

Всім пацієнтам проводилося стандартне загальноклінічне обстеження, що включало опитування, збір анамнезу, фізикальне обстеження антропометрію, інструментальне обстеження. Анамнестичні дані включали інформацію про тривалість захворювання, наявність або відсутність спадкової обтяженості, комплаєнтність та характер гіпоглікемічної терапії. Антропометричні дослідження проводилося для оцінки наявності та ступеню вагомості надлишку маси тіла.

Комплекс лабораторного обстеження включав загальний аналіз крові та сечі. Стандартне біохімічне дослідження включало визначення рівня білірубіну, трансаміназ (АЛТ, АСТ), сечовини, креатиніну, загального білка і білкових фракцій, електролітів крові, загального холестерину крові та ліпідних фракцій, показників коагулограми (ПТІ, МНО, АЧТЧ). Стан вуглеводного обміну оцінювалося за даними дослідження глюкози крові, величиною HbA1c.

Для всіх учасників дослідження обов'язковими були інструментальні дослідження: електрокардіографія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, рентгенографія або флюорографія органів грудної клітки. Здійснювався контроль АТ.

В ході дослідження пацієнтам проводився комплекс офтальмологічних методів діагностики, який включав: визначення гостроти зору (візометрія), оцінку периферичного поля зору (периметрія), вимірювання внутрішньоочного тиску (тонометрія), дослідження переднього відрізка ока (біомікроскопія), дослідження очного дна (пряма офтальмоскопія, біомікроофтальмоскопія), оптичну когерентну томографію сітківки (ОКТ).

Візометрію проводили за загальноприйнятою методикою з використанням таблиці для визначення гостроти зору Сівцева-Головіна. Діагностику периферичного зору виконували за допомогою периметра Ферстера. ТонOMETрію проводили за допомогою апланационного тонометра Маклакова масою 10 г. Біомікроскопію переднього відрізка ока проводили з використанням щілинної лампи «Carl Zeis Jena» (Німеччина). Біомікроофтальмоскопію проводили з розширенням зіниці за допомогою трьох-дзеркальної лінзи Гольдмана і безконтактної лінзи фірми VOLK зі збільшенням +90 Д. Розширення зіниці досягалося інстиляцією 1% розчину Тропікаміду в кон'юнктивальну порожнину. Для проведення прямої офтальмоскопії використовувався електричний офтальмоскоп «HEINE» (Німеччина), модель mini 3000.

ОКТ сітківки проводили на томографі фірми «TOPCON 3 D OCT – 1000» (Japan). Як джерело випромінювання в приладі використовується суперлюмінісцентний діод з пучком когерентного світла інфрачервоного діапазону з довжиною хвилі 840 нм. Визначається ехозатримка відбитої світлової хвилі сигналу, при фокусуванні на сітківці світлового променя відбувається його розсіювання і часткове відображення від внутрішніх мікроструктур на різних шарах досліджуваної сітківки. Швидкість отримання зображення не менше 26 000 А сканів за секунду, глибина сканування 2,5 мм. Оцінювалися основні характеристики макули. Проводилося вимірювання товщини сітківки в дев'яти зонах макулярної області (зони сканування макули при ОКТ): в fovea, по чотирьом квадрантам parafovea і perifovea. ОКТ має важливе значення при діагностиці, спостереженні та лікуванні ДР, наявності набряку, визначенні товщини сітківки [1, 54].

Кров для проведення біохімічних досліджень брали у хворих з ліктьової вени вранці натще, після 12-15 годинного голодування. В якості стабілізатора крові використовували гепарин - для вивчення пероксидних

процесів в крові; 3,8% розчин цитрату натрію - при дослідженні показників необмеженого протеолізу.

Вміст у крові глутатіону відновленого визначали титраційним методом за О.В.Травіною [49] в модифікації І.Ф.Мещишена, І.В.Петрової [38], малонового альдегіду – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим [14]. Активність ферментів вивчали: глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) – за І.Ф. Мещишеним [36], глутатіон-S-трансферази (КФ 2.5.1.18) – за І.Ф. Мещишеним [37]. Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв).

Стан необмеженого протеолізу оцінювали за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних білків), азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) та азоколу (лізис колагену) з використанням наборів фірми «Danish Ltd.» (Львів).

Фібринолітичну активність визначали методом О.Л. Кухарчука оцінюючи лізис азофібрину (фібрину) з використанням наборів фірми «Danish Ltd.» (Львів).

Ліпідний обмін визначали за допомогою біохімічного селективного автоматизованого аналізатора «KONELAB 20i». Біохімічне дослідження ліпідів включало визначення концентрацій загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

Судинно-ендотеліальну дисфункцію визначали за допомогою визначення чутливості плечової артерії до напруження зсуву на ендотелії. З допомогою ультразвуку високого розрішення (7 МГц) – кольорова доплерографія судин верхньої кінцівки, були виміряні діаметр плечової артерії та швидкість кровотоку у спокої та при реактивній гіперемії. Для оцінки ендотелійзалежної вазодилатації розраховували зміну напруження зсуву та діаметра плечової артерії при реактивній гіперемії та чутливість артерії до напруження зсуву. Ендотелійнезалежну вазодилатацію для

контролю перевіряли за допомогою прийому обстежуваним таблетки нітрогліцерину та виміру тих самих показників [61].

2.3. Критерії виключення з дослідження

Критеріями виключення були: цукровий діабет 1 типу, наявність супутньої патології сітківки та хоріоїдеї, активний внутрішньоочної запальний процес будь-якої етіології, некомпенсована глаукома будь-якого ока (ВОТ > 24 мм. рт. ст.), панретинальна (протягом 6 місяців) або фокальна (протягом останніх 3 місяців) лазерна коагуляція сітківки до початку дослідження, лікування антиангіогенними препаратами протягом 3 місяців до початку дослідженні.

Крім того виключались з дослідження хворі на гострі ускладнення ЦД, гострі захворювання, що розвинулися в процесі обстеження або в попередні 3 місяці, хворі, які перенесли будь-яку клінічну форму загострення атеросклеротичного процесу менш ніж 6 місяців тому, хворі на онкологічні захворюваннями чи підозрою на них, хворі на активний туберкульоз, особи, які зловживають алкоголем чи приймали психоактивні препарати. А також ті, хто небажали або не мали можливість продовжувати подальшу участь в дослідженні.

2.4. Методи статистичної обробки матеріалу

Первинні дані обстеження хворих на ЦД обтяжений ДР були занесені у розроблену нами базу даних, з метою уніфікації вводу, зберігання та обчислення даних по вивченню стану хворих на основі програмної оболонки Microsoft Excel-2003 (Microsoft Corp., 1992-1999)

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS Statistics 17 Multilanguage. Результати у вигляді таблиць та діаграм переводили в базу даних. В процесі статистичної обробки результатів дослідження визначали тип розподілу даних, дескриптивні показники, вірогідність отриманих результатів та інші види аналізу.

Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди та медіани (центральної тенденції), скошеності вибірки та аналізом гістограм розподілу даних.

Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M) величину стандартного відхилення (s) та стандартної похибки (m), максимальне та мінімальне значення.

Вірогідності різниці між отриманими даними оцінювали за коефіцієнтом Стьюдента (t). За вірогідну приймали різницю при $p < 0,05$.

Для даних з іншими типами розподілу користувались непараметричними статистичними методами. При цьому вірогідність різниці визначали за критеріями Фішера, кореляційний аналіз проводили за ранговою кореляцією за критеріями Спірмена та Пірсона.

2.5. Забезпечення вимог біоетики

Вищевказані дослідження проводились з дотриманням основних положень GCP (Good Clinical Practice), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р. та Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 р.), наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. за позитивним висновком комісії з біоетики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». В дослідження включалися хворі, які дали письмову згоду. У роботі передбачено та дотримано принцип конфіденційності та поваги до особистості пацієнта.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Загальноклінічні методи обстеження у хворих на цукровий діабет 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією

Дослідження останнього десятиліття встановили чітку залежність між ступенем важкості ЦД 2-го типу та розвитком його ускладнень, а саме ДР, в залежності від віку, статі, тривалості захворювання, ІМТ, рівня АТ. Наші дослідження також підтвердили цю залежність, що наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Показники загальноклінічних методів обстежень у хворих на ЦД 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією

| Показники | ПЗО (група I) n=10 | Хворі на ЦД 2-го типу без ДР (група II) n=10 | Хворі на ЦД 2 з ДР (група III) (n=45) | | |
|--------------------------------------|--------------------------|---|---|------------------------------|-----------------------------|
| | | | НДР (підгрупа 1) n=15 | ППДР (підгрупа 2) n=17 | ПДР (підгрупа 3) n=13 |
| Тривалість ЦД 2-го типу (роки) | | 6,43±1,64 | 8,31±1,84*/** | 12,45±1,60*/** | 16,36±1,23*/** |
| САТ (мм.рт.ст.) | 123,20±3,30 | 138,10±4,20 | 139,30±3,40*/ ** | 144,60±2,30*/** | 145,40±3,20*/** |
| ДАТ (мм.рт.ст.) | 73,60±3,10 | 79,60±2,50 | 84,5±3,10*/** | 85,83±2,30*/** | 86,62±2,10*/** |
| ІМТ (kg/m ²) | 23,13±2,82 | 30,33±3,48 | 29,44±2,82*/ * | 27,92±2,23*/** | 26,84±2,64*/** |

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ій та 3-ій групах;
** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-ій та 3-ій групах.

Як показано на рисунку 3.1, у обстежених хворих групи III тривалість основного захворювання (ЦД 2-го типу) в середньому становила $12,37 \pm 1,56$ роки та була достовірно більшою, ніж у хворих без ДР ($6,43 \pm 1,64$), причому при НДР - в 1,29 рази, при ППДР - в 1,94 рази, при ПДР - в 2,55 ($p < 0,05$).

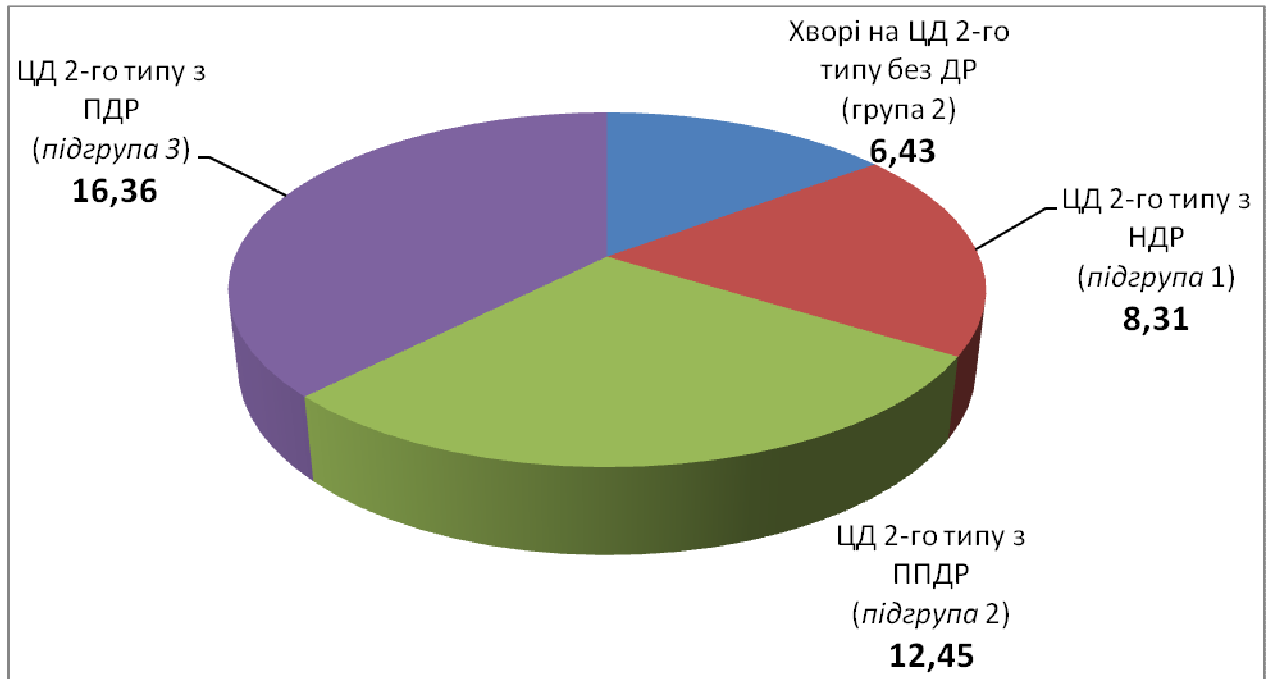


Рис. 3.1. Середня тривалість (роки) захворювання на ЦД 2-го типу у обстежених хворих з ознаками діабетичної ретинопатії

Дослідження встановило достовірне зростання показників АТ ($p < 0,05$) у всіх обстежених хворих порівняно з групою ПЗО. САТ зростав на 12,2 %, ДАТ на 8,1 % у групі II по відношенню до контрольних величин, у III дослідній групі отримані дані були вищими за показники ПЗО та групи II, крім того відрізнялись при різних формах ДР - у хворих з ПДР (підгрупа 3) САТ на 4,3 % був вищим, ніж у підгрупі 1, на 5,3 % вище групи II, ДАТ був підвищений на 2,5 % та на 8,7 % відповідно ($p < 0,05$).

ІМТ був достовірно вищим на 31,1 %, у хворих на ЦД 2-го типу без ДР порівняно з ПЗО, у групі III середнє значення ІМТ ($28,07 \pm 2,56$) дещо знижувались в порівнянні із групою II ($30,33 \pm 3,48$), але на 20,7 % більше за контрольні величини ($p < 0,05$). Всі зазначені показники мали високу ступінь вірогідності.

3.2. Офтальмологічне обстеження у хворих на цукровий діабет 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією

У більшості хворих на ЦД 2-го типу обтяжений ДР відмічалися скарги на зниження зору (82,8%). Отримані величини наведені в таблиці 3.2.1, з якої видно, що найнижче значення максимальної корегованої гостроти зору (МКОЗ) та найбільша центральна товщина сітківки (ЦТС) були у групі хворих на ЦД 2-го типу обтяжений ДР.

Таблиця 3.2

Клініко-функціональні показники (МКГЗ, ВОТ ОУ, ЦТС) хворих на ЦД 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією

| Групи | | МКГЗ | ВОТ ОУ, мм.рт.ст. | ЦТС, мкм |
|---|-----------------------------------|--------------|----------------------|-----------------|
| ПЗО (група I) n=10 | | 0,95±0,10 | 16,53±0,23 | 252,41±13,56 |
| Хворі на ЦД 2-го без ДР (група II) n=10 | | 0,70±0,10 | 17,62±0,21 | 277,62±12,34 |
| Хворі на ЦД 2-го типу з ДР (група III) n=45 | НДР (<i>підгрупа 1</i>) n=15 | 0,65±0,12/** | 18,32±0,63/** | 279,22±13,46/** |
| | ПДР (<i>підгрупа 2</i>) n=17 | 0,62±0,11/** | 18,51±0,68/** | 281,72±15,72/** |
| | ПДР (<i>підгрупа 3</i>) n=13 | 0,54±0,12/** | 18,91±0,69/** | 281,83±15,68/** |

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ій та 3-ій групах;

** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-ій та 3-ій групах.

Результати МКГЗ коливалася від 0,5 до 1,0 (по таблиці Сивцева-Головіна), в групі хворих на ЦД 2-го типу з ДР в середньому склала $0,61 \pm 0,12$, при НДР (*підгрупа 1*) $0,65 \pm 0,12$, виявившись достовірно нижче ($p < 0,05$) МКГЗ групи ПЗО - $0,95 \pm 0,10$ (у 1,41 рази) та групи II - $0,70 \pm 0,10$ (у 1,07 рази). При порівнянні змін МКГЗ між хворими групи III в залежності від форми ДР виявили статистично значуще погіршення зорових функцій:

при проліферативній формі (*підгрупа 3*) отримані дані у 1,20 рази нижче порівняно з непроліферативною (*підгрупа 1*) та у 1,7 рази порівняно з ПЗО ($p < 0,05$).

Середній рівень внутрішньо очного тиску (ВОТ) обох очей (ОУ) становив: у хворих групи III в середньому $18,58 \pm 0,67$ мм. рт. ст., що у 1,06 разів вище порівняно з групою II ($17,62 \pm 0,21$) та у 1,13 разів порівняно з ПЗО. Цікавим виявився розподіл отриманих величин між підгрупами групи III: при проліферативній формі (*підгрупа 3*) отримані дані у 1,20 рази нижче порівняно з непроліферативною (*підгрупа 1*) та у 1,7 рази порівняно з ПЗО ($p < 0,05$). Всі отримані дані мали високу ступінь вірогідності.

При біомікроскопії у хворих групи III (45 хворих) рогівка була прозора на всіх очах (100%), передня камера середньої глибини на 82 очах (91,1%), зменшеної глибини на 8 очах (8,9%); волога прозора на 90 очах (100%); райдужна оболонка без особливостей на 48 очах (53,3 %) субатрофічно змінена на 42 очах (46,7%); початкове замутнення кришталика на 80 очах (88,9%). На 7 очах (7,2%) імплантовано ІОЛ.

При біомікроофтальмоскопії та прямій офтальмоскопії у 11(24,4 %) пацієнтів групи хвори на ЦД 2 типу з ДР був частковий гемофтальм одного або обох очей. На очному дні: ДЗН блідо-рожевий на 86 очах (95,6%), помірно деколорований на 4 очах (4,4%), межі ДЗН чіткі на 90 очах (100%), судинна китиця в центрі ДЗН на 90 очах (100%). Симптоми гіпертонічної ангіопатії: симптом перехрещення (Салюса-Гуна) I ступеню (артеріовенозне співвідношення 1:2) на 62 очах (66,7%); II ступеню (артеріовенозне співвідношення 1:3) на 48 очах (53,3%); штопороподібна звивистість венул (симптом Гвіста) - на 34 очах (37,8%).

Діабетичні прояви на очному дні включали: у третій групі *підгрупа 1* - 15 хворих (30 очей) патологічні зміни мікроциркуляторного русла сітківки. У 12 (80 %) хворих цієї групи виявлено мікроаневризми, одиничні крововиливи різні форми (штрихоподібні, точкоподібні, округлі), «м'які» або «ватоподібні» ексудат (зони ішемії сітківки), «тверді» ексудати

(відкладання ліпідів жовтого кольору). У 7 (46,7 %) пацієнтів цієї групи був виявлений набряк сітківки та у 2 (13,4 %) локалізація крововиливів поблизу макули, що суттєво знижувало гостроту зору; у підгрупі 2 - 17 хворих (34 очей), крім вищевказаних змін у 13 (76,5 %) хворих цієї групи було додатково виявлено інтратретинальні мікросудинні аномалії (ІРМА) – шунти, що виникають внаслідок ішемії сітківки та венозні зміни у вигляді значного розширення вен, нерівномірності їх калібру, звивистості, судинних петель; підгрупа 3 склали 13 хворих (26 очей) – наявність 13 (100 %) ІРМА, новоутворених судин, зон сполучнотканинної проліферації.

У хворих на ЦД 2 типу без ДР: біомікроскопічно рогівка прозора на у 10 хворих (20 очах) (100 %); передня камера середньої глибини на 18 очах (90,0 %); дещо зменшеної глибини на 2 очах (20,0 %), волога передньої камери прозора на 20 очах (100 %); райдужка не змінена на 8 очах (40,0 %), субатрофічні зміни на 12 очах (60,0 %); початкові замутнення кришталика в кіркових шарах і ядрі на 7 (70,0 %) очах, імплантовано ІОЛ на 3 очах (30 %). На очному дні: симптом Салюса-Гунна I - на 16 очах (80,0 %), симптом Салюса-Гунна II - на 14 очах (70,0 %), симптом Гвиста - на 12 очах (60,0 %). В контрольній групі ПЗО: передні відділи без особливостей 20 очей (100 %), початкові замутнення кришталика в кірковому шарі на 6 очах (30,0%). На очному дні вогнищевих змін не виявлено на 20 очах (100%).

Вивчення ЦТС проводили за допомогою оптичного когерентного томографа Optical Coherence Tomography TOPCON 3D OCT-1000 (Japan). ЦТС досліджували в дев'яти зонах сканування макулярної області: в fovea centralis, в 3 мм та 5 мм від неї. У здорових осіб ЦТС в середньому склала $252,41 \pm 13,56$ мкм, у пацієнтів хворих на ЦД без ДР даний показник був вище в порівнянні з контролем та становив в середньому $277,62 \pm 12,3$ мкм; середній показник ЦТС в групі хворих з ДР незначно відрізнявся від групи II становив $280,92 \pm 14,94$ мкм.

3.3. Оцінка функціонального стану ендотелію у хворих на цукровий діабет 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією

За допомогою ультразвуку високого розрішення були виявлені порушення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії (ПА) та зниження чутливості до напруження зсуву у хворих на ЦД 2-го типу, що відрізнялись за ступінню змін на різних стадіях ДР (таб. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники чутливості плечової артерії до напруження зсуву на ендотелій у хворих на ЦД 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією

| Показники | Практично здорові особи (група 1) n=10 | Хворі на ЦД 2 типу без ДР (група 2) n=10 | Хворі на ЦД 2 з ДР (група 3) (n=45) | | |
|--------------------------------------|--|--|-------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| | | | НДР (підгрупа 1) n=15 | ППДР (підгрупа 2) n=17 | ПДР (підгрупа 3) n=13 |
| d ПА ₀ , см | 0,34±0,02 | 0,38±0,03* | 0,41±0,03* | 0,41±0,03* | 0,42±0,02* |
| V ₀ , см/с | 84,23±0,89 | 83,25±0,93 | 81,35±1,04 | 80,94±1,01 | 80,63±1,02 |
| τ ₀ , дин/см ² | 49,55±2,23 | 43,82±2,21* | 40,88±1,82* | 38,54±1,91* | 38,39±1,92* |
| d ПА ₁ , мм | 0,39±0,01 | 0,41±0,02 | 0,43±0,02 | 0,43±0,02 | 0,44±0,02 |
| V ₁ , см/с | 134,23±2,58 | 123,20±4,41 | 116,55±3,21 | 110,28±3,24* | 107,50±3,22* |
| τ ₁ , дин/см ² | 68,83±2,93 | 60,12±1,75* | 54,21±1,71*/** | 51,22±2,10*/** | 48,87±2,11*/** |
| ЕЗВД, % | 14,70±0,54 | 7,89±0,51* | 6,12±0,58* | 4,89±0,57* | 4,68±0,59 |
| K ₁ | 0,38±0,02 | 0,22±0,02* | 0,15±0,03*/** | 0,13±0,04*/** | 0,12±0,03*/** |
| d ПА ₂ , см | 0,42±0,02 | 0,45±0,02 | 0,44±0,02 | 0,44±0,02 | 0,43±0,02 |
| V ₂ , см/с | 132,21±2,67 | 120,13±2,84* | 104,22±3,31*/** | 103,65±3,25*/** | 103,50±3,24*/** |
| τ ₂ , дин/см ² | 62,96±2,40 | 53,39±2,69* | 47,37±2,23*/** | 47,11±2,27*/** | 48,12±2,25*/** |
| ЕНВД, % | 23,52±2,46 | 18,42±2,20* | 8,32±3,37*/** | 8,32±3,37*/** | 5,76±3,37*/** |
| K ₂ | 1,22±0,22 | 0,98±0,06 | 0,65±0,05*/** | 0,62±0,05*/** | 0,57±0,05*/** |

Примітка: * - відмінності достовірні (p<0,05) між показниками в 1-ій та 3-ій групах;

** - відмінності достовірні (p<0,05) між показниками в 2-й та 3-й групах;

Встановлено достовірне (p<0,05) збільшення діаметра ПА в стані спокою (d ПА₀) у хворих на ЦД 2-го типу з ДР та у хворих без даного ускладнення (0,38 ± 0,05) порівняно з групою ПЗО (0,34 ± 0,02), проте між

підгрупами при різних стадіях ДР статистичної достовірності не встановлено ($p>0,05$). Незважаючи на більший діаметр судини, швидкість кровотоку достовірно не відрізнялась у жодній з груп ($p>0,05$).

Розподіл відповідно рівню ЕЗВД (%) у обстежуваних групах, що визначалась за допомогою проби на реактивну гіперемію представлена на рисунку 3.2.1, був знижений у хворих групи II ($7,89 \pm 0,51$ %) у 1,86 разів порівняно з ПЗО ($14,70 \pm 0,54$ %), у групі III середнє значення ЕЗВД було $5,23 \pm 0,51$ %. Цікавим був розподіл отриманих величин між хворими ЦД 2-го типу з ДР - при НДР (*підгрупа 1*) знижувалась у 2,5 рази порівняно з ПЗО, у 1,35 рази порівняно з групою II, досягнувши мінімальних значень у хворих на проліферативну форму ДР ($4,67 \pm 0,59$ %).

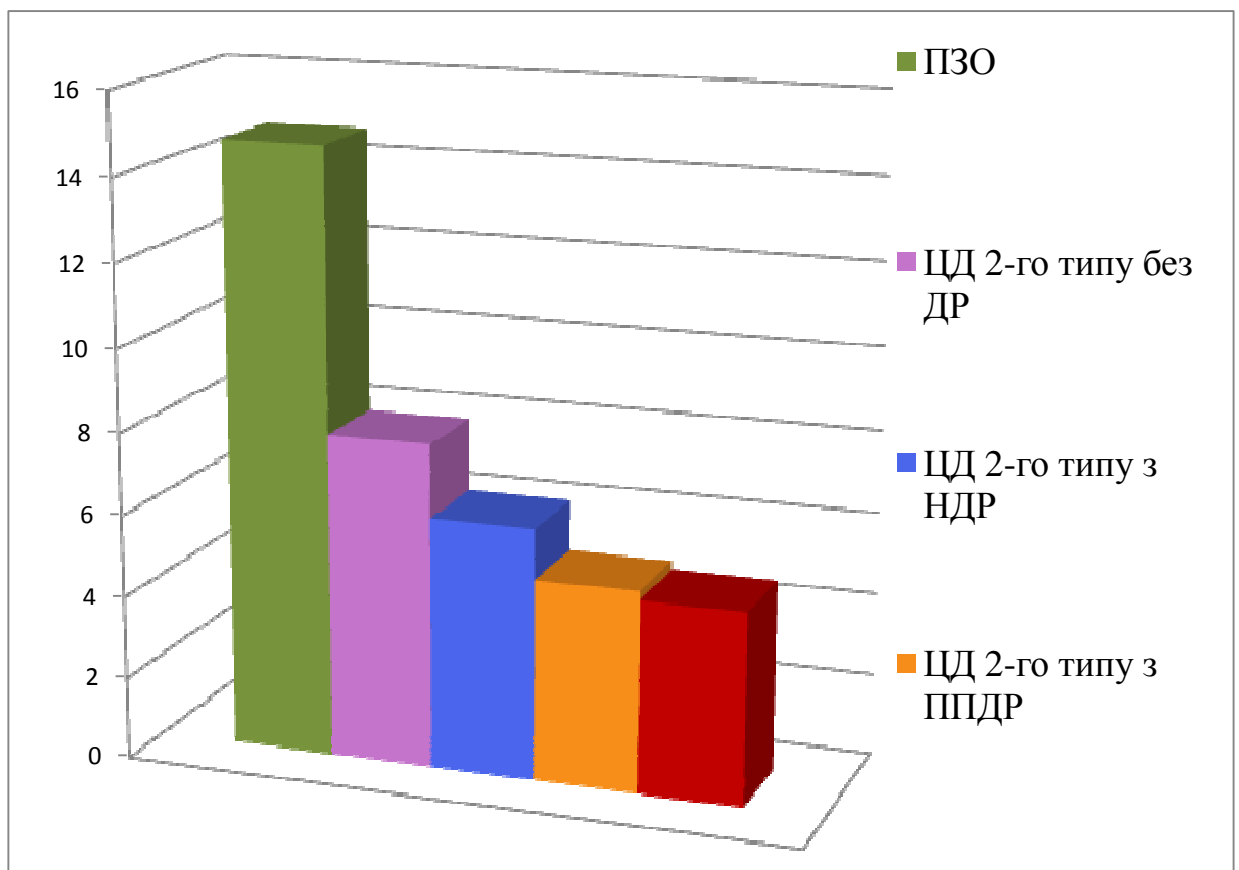


Рис. 3.3.1. Показники ендотелій-залежної вазо дилатації у хворих на ЦД-2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією

У 46 (83,6 %) з усіх обстежених хворих на ЦД 2-го типу обох груп виявлені зміни функції судинного ендотелію, характер їх представлений на рисунку 3.2.2, на якому продемонстровано, що у структурі порушень переважала дисфункція ендотелію.

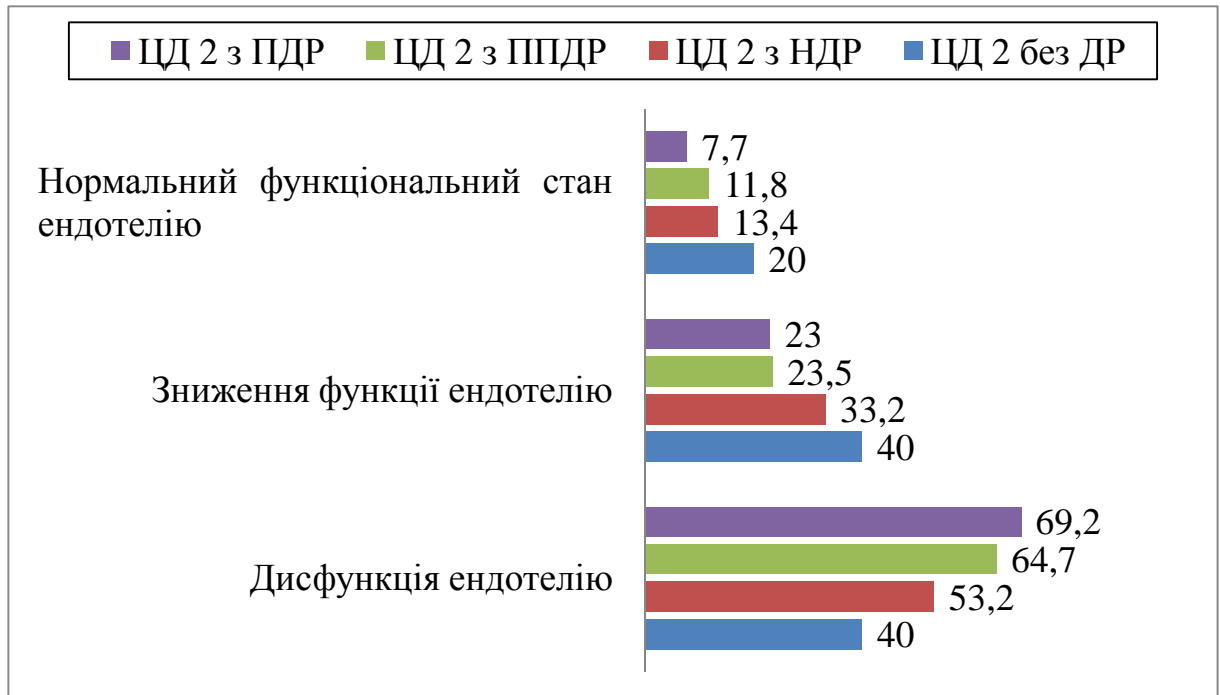


Рис. 3.3.2. Розподіл за станом судинного ендотелію у обстежуваних групах відповідно рівню ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії (%)

Напруга зсуву на ендотелії в стані спокою (τ_0) була найвищою у ПЗО, вірогідно нижчою в інших групах. Середнє значення τ_0 у хворих групи III ($39,27 \pm 1,88$) менше порівняно з ПОЗ та групою II у 1,26 рази та у 1,16 рази відповідно.

Чутливість артерії до напруження зсуву (показник K_1) у групі II достовірно нижчий ($0,22 \pm 0,02$), ніж у групі ПЗО ($0,38 \pm 0,03$), у групі III отримані значення були найнижчими – в середньому $0,13 \pm 0,03$ - знижений у 2,92 рази у підгрупі 2 порівняно з ПЗО, у 1,69 рази порівняно з групою II, проте між різними формами ДР достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Рівень нітрогліцерин-індукованої вазодилатації (ЕНВД) був достовірно знижений у хворих обох груп, причому значно знижувався при

наявності ДР – при НДР (*підгрупа 1*) у 2,27 рази порівняно з ПЗО, у 1,9 рази відносно до групи II, але був у 1,24 рази вищий порівняно з *підгрупою 3* ($p < 0,001$). Середнє значення напруга зсуву на ендотелії (τ_2) у хворих групи III ($47,53 \pm 2,25$) меншена порівняно з ПОЗ та групою II у 1,32 рази та у рази відповідно, показник чутливості артерії до напруження зсуву (K_2)– у 3,38 рази. Всі отримані величини мали високий ступінь вірогідності.

3. 4. Біохімічні показники у хворих на цукровий діабет 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією

Кількість хворих на ЦД 2 типу з недостатнім рівнем глікемічного контролю була значно більшою серед обстежених осіб при наявності діабетичних проявів на очному дні (рис. 3.4.1).

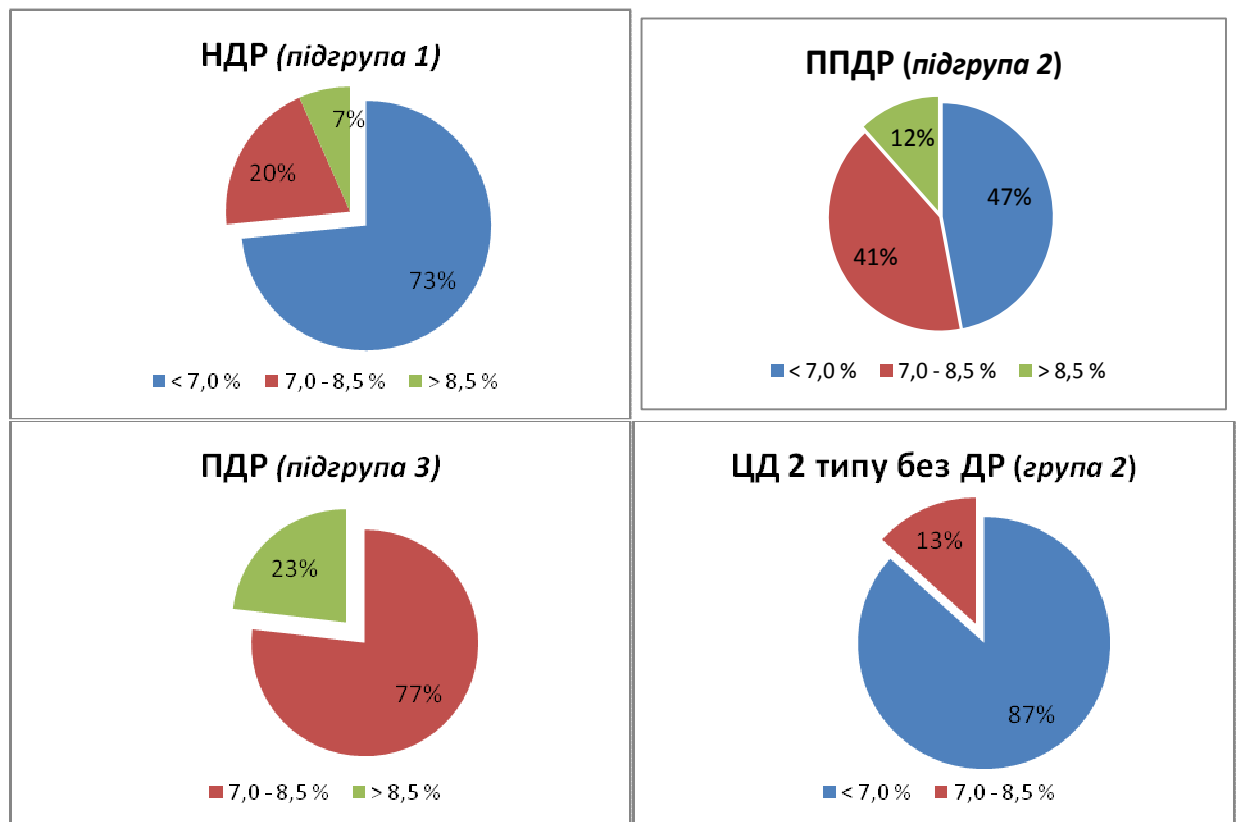


Рис. 3.4.1. Розподіл хворих на ЦД 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією в підгрупах за середнім рівнем глікозилизованого гемоглобіну (%)

Кількість хворих на ЦД 2-го типу обтяжений ДР (група III) з високим значення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) збільшувалась, відповідно до тяжкості стадії ДР, а саме: у підгрупі 1 рівень HbA1c був нижче 7,0 (%) у 11 обстежених, у 3 - від 7,0 до 8,5 (%), у 1 - вище 8,5 (%), в середньому - $7,21 \pm 0,74$ (%); у підгрупі 2 у 8 обстежених був нижче 7,0 (%), у 7 - від 7,0 до 8,5 (%), у 2 - вище 8,5 (%), в середньому - $7,86 \pm 0,54$ (%); у підгрупі 3 від 7,0 до 8,5 (%) був у 10 обстежених, у 3 - вище 8,5 (%), в середньому - $7,21 \pm 1,04$ (%). Достовірно встановлено, що середнє значення HbA1c при НДР в 1,15 рази, при ППДР - в 1,25 рази вище порівняно з групою II. У групі II рівень HbA1c у 13 обстежених був нижче 7,0 (%), у 2 - від 7,0 до 8,5 (%), середнє значення - $6,31 \pm 0,34$ (%). У групі ПЗО HbA1c був нижче 7,0 (%) у всіх обстежених. Всі зазначені показники мали високу ступінь вірогідності.

Крім того, рівень глюкози крові натще (ГКН) також підвищувався за наявності діабетичних ускладнень на очному дні, порівняно з контрольними величинами та обстеженими хворими без даного ускладнення (рис. 3.5.2).

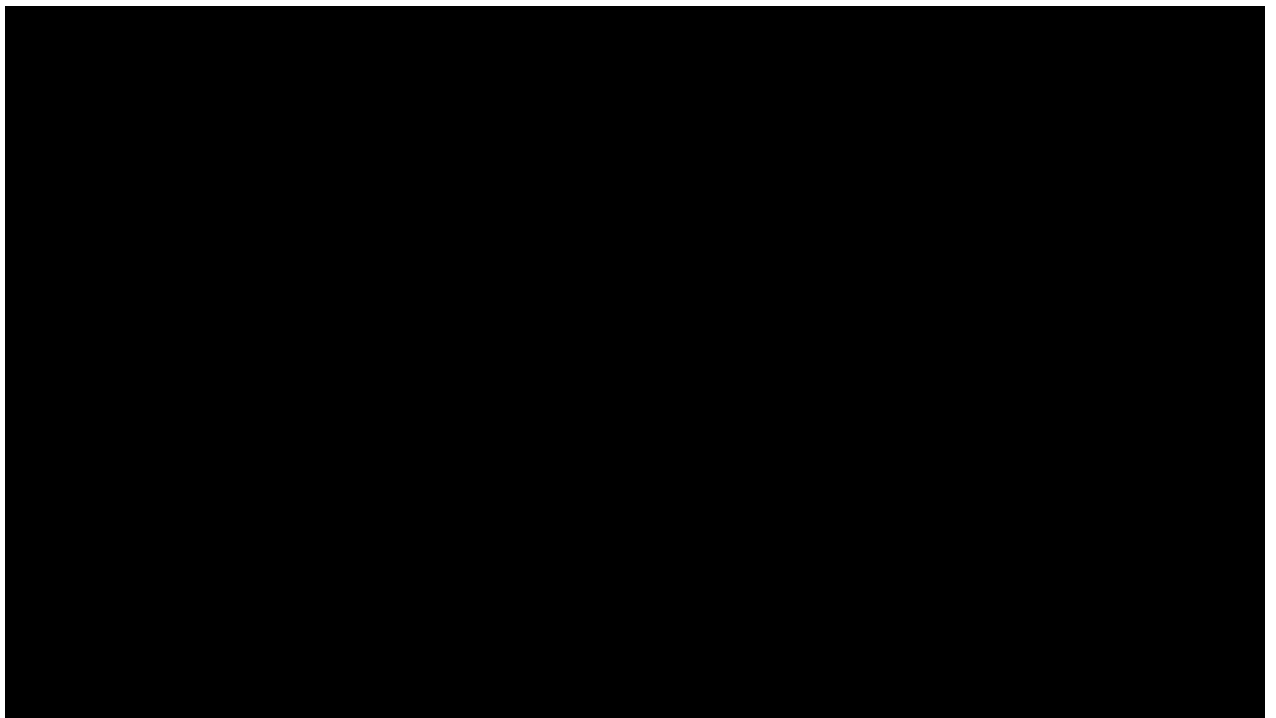


Рис. 3.4.2. Середнє значення глюкози крові натще (ммоль/л) у хворих на ЦД 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією

В групі II - ГКН $5,72 \pm 0,28$ (ммоль/л). Рівень ГКН в середньому становив в групі III – $6,83 \pm 0,2$ (ммоль/л), що в 1, 20 рази більше порівняно з групою співставлення. При НДР (*підгрупа 1*) ГКН - $6,51 \pm 0,62$ (ммоль/л), при ППДР (*підгрупа 2*) - $6,92 \pm 1,01$ (ммоль/л), при ПДР (*підгрупа 3*) - $6,78 \pm 0,95$ (ммоль/л). В групі контролю ГКН $4,27 \pm 1,12$ (ммоль/л). Всі зазначені показники мали високу ступінь вірогідності.

Оцінку окисного стресу та ПОЛ у хворих на ЦД 2 типу проводили за допомогою визначення циркулюючого біомаркери окислювального стресу - рівня малонового діальдегіду у плазмі (МА пл.) та еритроцитах (МА ер.) крові. Результати досліджень встановлених показників наведені в таблиці 3.4.1.

Таблиця 3.4.1

**Вміст МА плазми та еритроцитів крові хворих на ЦД 2-го типу
обтяжений діабетичною ретинопатією**

| Показники | Група контролю (група 1) n=10 | Хворі на ЦД 2-го типу без ДР (група 2) n=10 | Хворі на ЦД 2 з ДР (група 1) (n=45) | | |
|----------------|-------------------------------|---|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | | | НПДР (<i>підгрупа 1</i>) n=15 | ППДР (<i>підгрупа 2</i>) n=17 | ПДР (<i>підгрупа 3</i>) n=13 |
| МА ер. (мкМ/л) | 6,89±0,32 | 8,48±0,32 | 9,32±0,17*/** | 9,51±0,21*/** | 10,29±0,20*/** |
| МА пл. (мкМ/л) | 2,45±0,18 | 3,59±0,16 | 3,66±0,17*/** | 3,82±0,18*/** | 4,56±0,17*/** |

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ій та 3-ій групах;

** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-ій та 3-ій групах.

У хворих на ЦД 2-го типу рівень еритроцитарного та плазменного МА був достовірно вищим, як за відсутності (на 23,0 % та 46,5 % відповідно), так і за наявності діабетичних змін на очному дні порівняно з контрольними величинами ($p < 0,05$).

Нами було встановлено, що вміст еритроцитарного МА та плазмового МА крові у хворих на ЦД 2 типу з ДР був достовірно підвищений,

порівняно з групою хворих, що не мають даного ускладнення (група II): при НДР - на 9,9 % та 1,9 %, при ППДР - на 12,2 % та 6,4 %, при ПДР - на 21,3 % та 27,0 % відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз активності антиперокисного потенціалу клітин організму забезпечує антиоксидантна система захисту. Стан антиоксидантного статусу хворих на ЦД 2 типу обтяженого ДР вивчали за результатами дослідження ферментативної активності глутатіонової ланки (глутатіон відновленого - ГВ, глутатіон пероксидази – ГПО, глутатіон-S-трансферази - ГТ).

Отримані величини ГВ а також активності ферментів ГПО та ГТ наведені в таблиці 3.4.2, встановлено достовірне зниження антиоксидантного захисту у хворих на ЦД 2-го типу незалежно від наявності ДР, відносно практично здорових осіб.

Таблиця 3.4.2

Активність антиперокисного потенціалу крові хворих на ЦД 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією

| Показник и | Практично здорові особи (група 3) n=10 | Хворі на ЦД 2-го типу без ДР (група 2) n=10 | Хворі на ЦД 2-го з ДР (група 1) (n=45) | | |
|--------------------------------|--|--|--|------------------------------|-----------------------------|
| | | | НДР (підгрупа 1) n=15 | ППДР (підгрупа 2) n=17 | ПДР (підгрупа 3) n=13 |
| ГВ, ммоль/л | 0,99±0,12 | 0,76±0,09 | 0,62±0,11*/** | 0,61±0,10*/** | 0,58±0,12*/** |
| ГПО, нмоль ГВ/хв.× 1г Hb | 180,67±3,21 | 219,73±2,7 5 | 227,70±3,32*/ * | 231,12±4,01*/ * | 239,11±3,03*/ * |
| ГТ, нмоль ГВ/хв.× 1г Hb | 119,85±2,75 | 164,42±2,6 8 | 169,88±2,21*/ * | 174,49±2,41*/ * | 177,18±3,11*/ * |

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ій та 3-ій групах;
** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-ій та 3-ій групах.

В групі II показники ГВ достовірно знизились на 23,2 %, порівняно з групою контролю. В групі хворих з ДР рівень ГВ ще більше знижувався:

при НДР (*підгрупа 1*) на 18,4 %, при ПДР (*підгрупа 3*) на 23,7 %, порівнюючи між собою отримані дані, слід зазначити, що у проліферативній стадії рівень ГВ у 1,07 разів був нижче ніж у непроліферативній стадії ($p < 0,05$). Всі зазначені дані мали високу ступінь вірогідності.

У хворих на ЦД 2-го типу без ДР рівень ГПО та ГТ були на 21,6 % та 37,2 % вище в порівнянні з ПЗО. У обстеженій групі III при ПДР показники ГПО достовірно підвищувалися на 8,9 % порівняно з групою 2 та на 5,0 % порівняно з хворими при НДР. Величина ГТ при ПДР підвищувалась на 7,8 % та 4,3 % відповідно ($p < 0,05$).

У всіх хворих на ЦД 2 типу виявлена змішана дисліпідемія: гіпертригліцеридемія зі зниженням ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), підвищенням загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), що наведено у таб. 3.4.3.

Таблиця 3.4.3

Вміст ліпідів крові у хворих на ЦД 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією

| Показники | Практично здорові особи (група 1) n=10 | Хворі на ЦД 2 типу без ДР (група 2) n=10 | Хворі на ЦД 2 з ДР (група 3) (n=45) | | |
|---------------|--|--|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | | | НДР (<i>підгрупа 1</i>) n=15 | ППДР (<i>підгрупа 2</i>) n=17 | ПДР (<i>підгрупа 3</i>) n=13 |
| ЗХС, ммоль/л | 4,25±0,82 | 5,37±0,42 | 5,42±0,75*/** | 5,96±0,54*/** | 5,89±0,61*/** |
| ТГ, ммоль/л | 1,61±0,16 | 1,73±0,17 | 2,11±0,17*/** | 2,20±0,16*/** | 2,34±0,19*/** |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 2,82±1,01 | 3,62±0,97 | 3,91±1,03*/** | 3,91±1,05*/** | 4,12±1,01*/** |
| ЛНВЩ, ммоль/л | 1,42±0,81 | 1,13±0,82 | 1,10±0,72*/** | 0,83±0,61*/** | 1,0±0,79*/** |

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ій та 3-ій групах;

** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-ій та 3-ій групах.

Рівень ЗХС в сироватці крові значно підвищився в середньому з $4,25 \pm 0,82$ ммоль/л у групі ПЗО до $5,37 \pm 0,42$ (ммоль/л) у групі II. Зміни рівня ЗХС на різних стадіях ДР мало наступний розподіл: при ППДР на 10,9 % вище, ніж у групі II та на 40,2 % порівняно з групою I, при ПДР вище на 9,6 % порівняно з групою I та на 8,6 % порівняно з підгрупою 1 ($p < 0,05$). Всі зазначені показники мали високий ступінь вірогідності. Сироватковий рівень ТГ достовірно підвищився на 7 %, порівняно з нормальними величинами. Відповідно до тяжкості ДР рівень ТГ зростав – при ПДР у 1,35 разів порівняно з групою II та у 1,10 разів порівняно з хворими з НДР ($p < 0,05$). На рисунку 3.4.3 проілюстровано зміни рівня ліпідного профілю у хворих на ЦД 2-го типу обтяжений ДР.

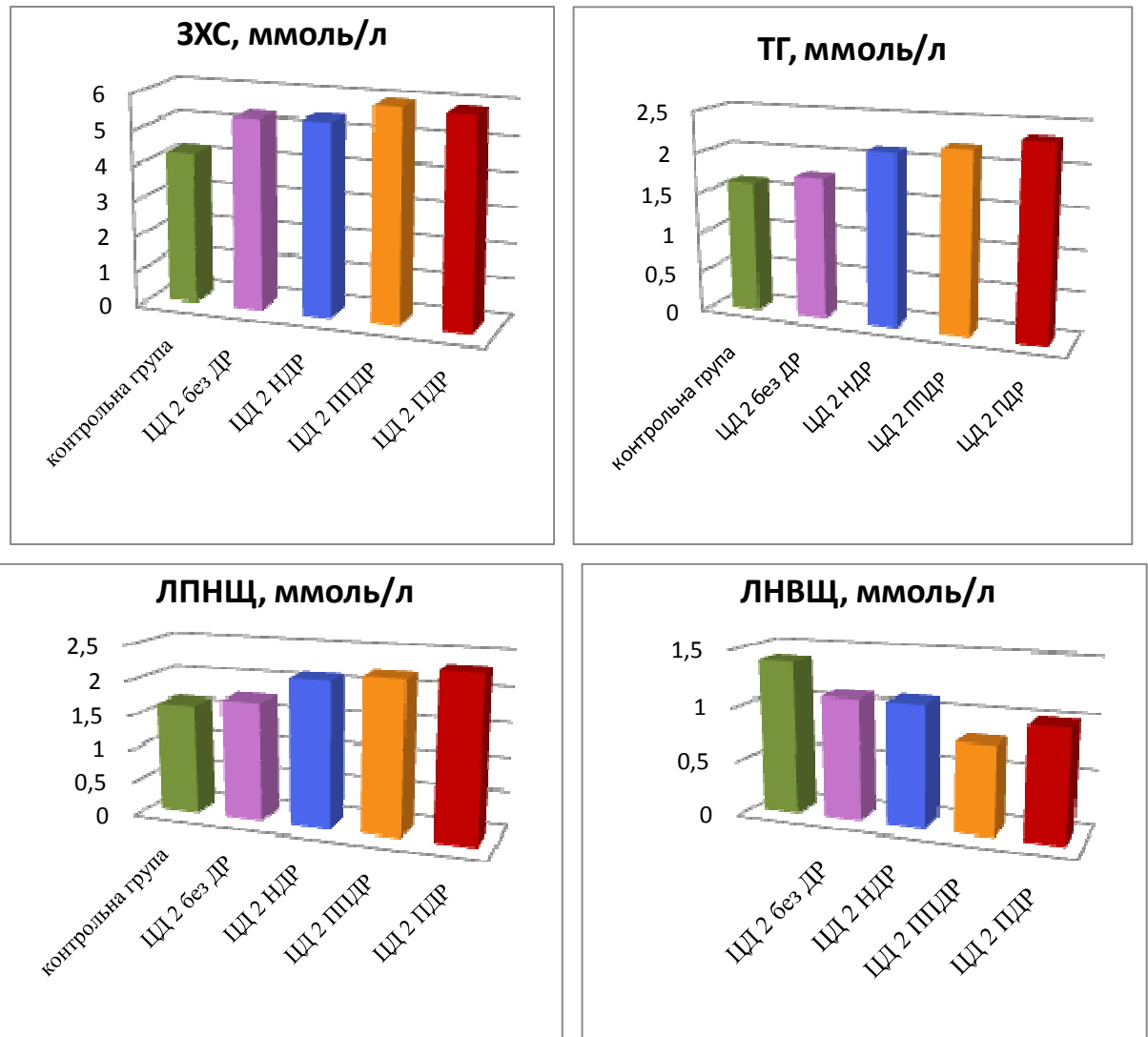


Рисунок 3.4.3. Зміни рівня ліпідного профілю у обстежених хворих на ЦД 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією

Середні показники ЛПНЩ достовірно підвищились з $2,82 \pm 1,01$ ммоль/л у контрольній групі до $3,72 \pm 0,97$ ммоль/л у хворих на ЦД 2-го типу без ДР (зростання у 1,31 рази). За наявності діабетичних проявів на очному дні рівень ЛПНЩ продовжував достовірно зростати при НДР на 8 %, а при ПДР на 13 % порівняно з групою І. Рівень ЛПВЩ знижувався у всі хворих на ЦД 2 типу, але не був значно пов'язаний з ступенем важкості ДР ($p < 0,05$).

Для вивчення порушень системи гемостазу проводили аналіз показників загального коагуляційного потенціалу крові (час рекальцифікації плазми (ЧРК), протромбіновий (ПТ), тромбіновий час (ТЧ), активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), фібринолітичної активності крові (сумарна – СФА, неферментативна – НФА, ферментативна – ФФА), протеолітичної активності крові (лізис азоальбуміну, азоказеїну, азоколу), активності антитромбіну ІІІ (АТІІІ).

Вивчення стану гемостазу у хворих на ЦД 2 типу з ДР порівняно з хворими без ДР та ПЗО показало зростання гіперкоагуляції, що наведено у таблиці 3.5.7. Відмічено вкорочення часових характеристик (ПЧ, ПТЧ, АПТЧ) у всіх обстежених, проте найнижчими є показники у хворих групи ІІІ ($p < 0,05$).

Зокрема, ЧРП знижений у групі ІІІ при ПДР на 2,91 %, ТЧ – на 15,0%, ПЧ – на 10,04 %, АПТЧ на – 16,38% у порівнянні з групою хворих на ЦД 2 типу без ДР та відповідно на 8,31 %, 29,49%, 27,52% та 28,87% у порівнянні з групою ПЗО ($p < 0,05$). Ми встановили, що за наявності ДР, вже на стадії НДР присутній стан гіперкоагуляції, який достовірно посилюється у проліферативній стадії ДР (ЧРП знижений у підгрупі 3 - у 1,2 рази, ТЧ - у 1,1 рази, ПЧ - у 1, 0 рази, АПТЧ - у 1,0 рази порівняно з підгрупою 1) ($p < 0,05$).

Аналіз результатів дослідження показав (табл. 3.4.4), що у хворих на ЦД 2-го типу, спостерігається активація коагуляційного гемостазу. Зокрема, вміст фібриногену достовірно ($p < 0,05$) вищий у групі ІІ та ІІІ від такого у

ПЗО. У групі ІІІ характерною є тенденція збільшення концентрації фібриногену в міру прогресування діабетичних змін очного дна – підвищення фібриногену у підгрупі 3 порівняно з групою ПЗО у 1,73 рази, з групою ІІ у 1,18 разів та у 1,16 рази з підгрупою 1.

Таблиця 3.4.4

Вивчення стану гемостазу крові у хворих на ЦД 2 типу обтяжений діабетичною ретинопатією

| Показники | ПЗО (група 1) n=10 | Хворі на ЦД 2-го типу без ДР (група 2) n=15 | Хворі на ЦД 2-го типу з ДР (група 3) (n=45) | | |
|------------------------|--------------------------|---|---|------------------------------|-----------------------------|
| | | | НДР (підгрупа 1) n=15 | ППДР (підгрупа 2) n=17 | ПДР (підгрупа 3) n=13 |
| ЧРК, сек | 92,41±2,1 2 | 87,22±1,91 | 86,52±2,10*/** | 86,34±2,11*/** | 84,73±1,93*/ ** |
| ГЧ, сек | 19,87±1,1 2 | 16,49±1,11 | 15,51±1,14*/** | 14,49±1,15*/** | 14,01±1,18*/ ** |
| ПЧ, сек | 23,47±1,3 8 | 18,91±1,17 | 17,49±1,20*/** | 17,21±1,18*/** | 17,01±1,12*/ ** |
| АПТЧ, сек | 36,74±3,5 0 | 31,25±3,32 | 28,51±4,21*/** | 27,6±5,7*/** | 26,13±4,32*/ ** |
| Фібриноген, г/л | 2,83±1,23 | 4,13 ± 2,17 | 4,23 ± 1,13*/** | 4,72 ± 1,23*/** | 4,89 ± 2,12*/** |
| Антитромбі н ІІІ, % | 102,16±2, 53 | 87,51±3,12 | 71,92±3,21*/** | 64,23±3,12*/** | 60,92±3,45*/ ** |

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ій та 3-ій групах;
** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-ій та 3-ій групах.

Активність АТ ІІІ була знижена у всіх хворих на ЦД 2-го типу (рис. 3.4.4): в 1,16 рази – у групі ІІ порівняно з ПЗО ($p < 0,05$), а також різниця достовірна у ІІІ групі порівняно з групами І та ІІ – у 1,68 рази порівняно з ПЗО, у 1,44 рази порівняно з групою хворих на ЦД 2-го типу без ДР ($p < 0,05$). Активність АТ ІІІ у хворих на ЦД 2-го типу з ДР була значно

меншою, особливо у підгрупі 3 – ПДР у 1,18 рази порівняно з підгрупою 1 – НДР, порівнюючи підгрупу 1 та підгрупу 2 – у 1,11 рази.

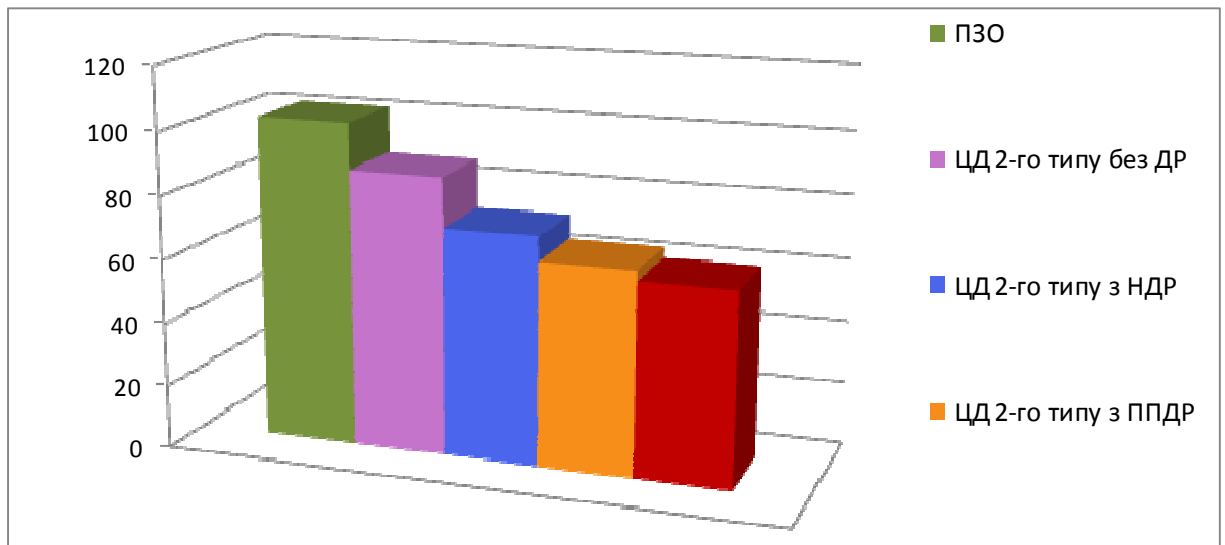


Рис. 3.4.4. Показник антитромбіну III (%) крові у хворих на ЦД 2 типу обтяжений діабетичною ретинопатією

Окрім того, нами були проаналізовані показники фібринолітичної активності крові та виявлено істотне зниження сумарної, неферментативної та ферментативної фібринолітичної активності крові при ЦД 2-го типу ($p < 0,05$), отримані дані наведені на рис. 3.4.5. При наявності ДР, відзначено подальше зниження (в порівнянні з групою II) активності усіх вищезазначених показників при наростанні значущості проявів ускладнень ($p < 0,05$).

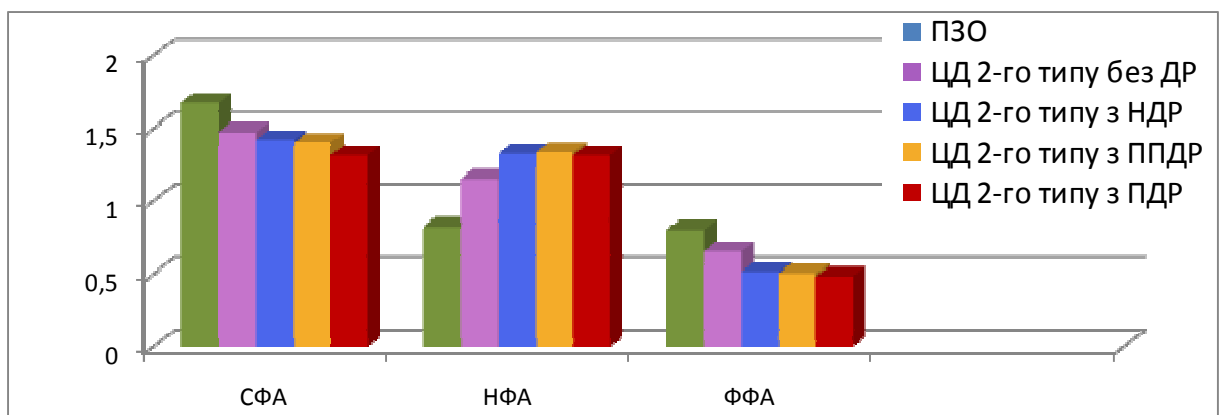


Рис. 3.4.5. Фібринолітична активність крові (СФА, НФА, ФФА) хворих на ЦД 2 типу обтяжений діабетичною ретинопатією

Показники фібринолітичної активності: СФА та ФФА в осіб групи II знижувалися - $1,46 \pm 0,06$ та $0,65 \pm 0,04$ (у 2,68 раза та у 1,63 раза відповідно), порівняно з ПЗО - $1,67 \pm 0,12$ та $0,80 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), проте найбільш значне зниження спостерігається за наявності ДР на тлі ЦД 2-го типу: у підгрупі 3 значення СФА та ФФА були нижче у 1,27 ризи порівняно з ПЗО, у 1,12 рази порівняно з групою II. Тенденція до зниження показників СФА та ФФА зберігалась на різних стадіях ДР, але не мала статистичної значущості при порівнянні підгруп групи III ($p > 0,05$).

Оцінюючи процеси необмеженого протеолізу у крові всіх обстежених хворих, слід відзначити вірогідне зниження протеолізу дрібнодисперсних білків, крупно дисперсних білків та колагену, в порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,05$), що наведено у таблиці 3.4.5. Найбільш значні зміни протеолітичної активності плазми крові виявлено у хворих на ЦД 2 типу з ДР ($p < 0,05$).

Таблиця 3.4.5

Показники протеолітичної активності плазми крові хворих на ЦД 2 типу обтяжений діабетичною ретинопатією

| Показники | Практично здорові особи (група 3) n=10 | Хворі на ЦД 2 типу без ДР (група 2) n=15 | Хворі на ЦД 2 з ДР (група 1) (n=45) | | |
|---------------------|--|--|-------------------------------------|------------------------|------------------------|
| | | | НДР (підгрупа 1) n=15 | ППДР (підгрупа 2) n=15 | ПДР (підгрупа 3) n=15 |
| Азоальбумін, мл/год | $2,31 \pm 0,16$ | $4,19 \pm 0,015$ | $4,35 \pm 0,14^{*/**}$ | $4,43 \pm 0,21^{*/**}$ | $4,98 \pm 0,13^{*/**}$ |
| Азоказеїн, мл/год | $2,68 \pm 0,13$ | $3,92 \pm 0,16$ | $4,18 \pm 0,16^{*/**}$ | $4,22 \pm 0,13^{*/**}$ | $5,03 \pm 0,16^{*/**}$ |
| Азокол, мл/год | $1,12 \pm 0,06$ | $1,45 \pm 0,10$ | $1,44 \pm 0,12^{*/**}$ | $1,46 \pm 0,11^{*/**}$ | $1,49 \pm 0,13^{*/**}$ |

Примітка: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-й та 3-ій групах;

** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-й та 3-ій групах.

Активність протеолітичної системи плазми крові у хворих на ЦД 2-го типу обтяжений ДР достовірно перевищувала норму: за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних білків) у групі II зросла у 1,81 рази порівняно з контрольними величинами, у групі з ДР – при ПДР у 2,15 рази порівняно з ПЗО, у 1,19 рази порівняно з хворими на ЦД без ДР, у 1,14 рази порівняно з НДР. За лізисом азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) – у групі II збільшилася в 1,46 рази ($P < 0,005$); при порівнянні групи III визначено підвищення лізису азоказеїну у 1,87 рази порівняно з групою I, у 1,28.

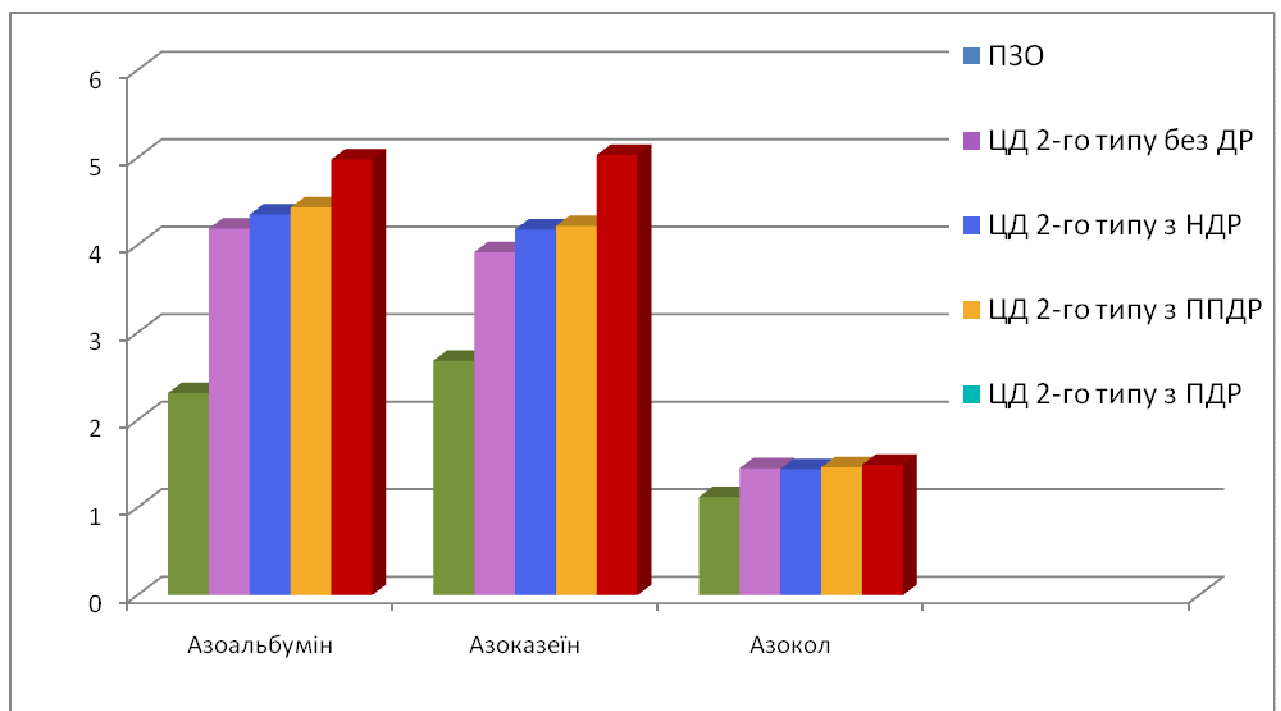


Рис. 3.4.6. Показники протеолітичної активності плазми крові хворих на ЦД 2-го типу обтяжений діабетичною ретинопатією

Виміряні середні величини при НДР були у 1,2 рази менші ніж при ПДР. Величини за азоколом (колагенолізис) достовірно підвищилася у 1,29 рази порівняно з ПЗО та у 0,95 рази у хворих на ЦД 2-го типу з ПДР порівняно з групою II ($P < 0,005$). Тенденцію до наростання процесів колагенолізису за азоколом помічено у хворих на ЦД 2 типу при ДР, відтак при ПДР відмічалось посилення у 1,03 рази порівняно з НДР.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Цукровий діабет є однією з пріоритетних медико-соціальних проблем, що обумовлено широкою епідемічною поширеністю, хронічним перебігом захворювання та високою інвалідизацією хворих.

За останніми висновками Міжнародної діабетичної федерації (IDF) кількість хворих на ЦД у 2015 р. становила 415 млн., а за умови збереження існуючої тенденції, до 2040 року показники прогнозовано збільшаться досягнувши 642 млн. В Україні зареєстровано близько 1 млн хворих. Вважається, що приблизно 2,5-3 млн осіб мають не діагностований ЦД.

У структурі даної патології на ЦД 2-го типу страждають 95% і лише 5% - пацієнти з іншими типами захворювання, в тому числі ЦД 1-го типу.

Актуальність проблеми наразі визначається не лише значним поширенням хвороби, а, насамперед, швидким розвитком ускладнень ЦД. Малосимптомний перебіг захворювання на ЦД 2-го типу часто призводить до пізньої діагностики, в зв'язку з чим майже у 50% пацієнтів від моменту встановлення діагнозу вже наявне одне або більше ускладнень.

Одним з найбільш поширених, прогностично несприятливих судинних ускладнень ЦД є ураження сітківки ока - ДР. Встановлено, що сумарно у всіх країнах світу до 40 000 хворих на ЦД втрачають зір щорічно. ДР належить перше місце серед причин незворотної сліпоти серед населення працездатного віку (20 - 75 років) у розвинутих країнах світу. Ризик розвитку втрати зору зумовленої ДР у пацієнтів з ЦД в 20 разів перевищує цей показник в загальній популяції.

ДР являє собою мікросудинне ускладнення ЦД з ураженням судин сітківки з розвитком мікроаневризм, крововиливів, ексудативних змін, з макулопатією та проліферацією новоутворених судин на очному дні.

Поліфакторність етіології ДР обумовлює труднощі розуміння патогенезу та необхідність пошуку ефективних підходів до вивчення ключових ланок розвитку даного мікрососудистого ускладнення.

Для попередження розвитку ДР та виникненням її катастрофічних ускладнень потрібно впливати на різні патогенетичні ланки. У зв'язку з цим активно обговорюються питання патогенезу ДР, пошук специфічних біомаркерів та їх роль в розвитку ендотеліальної дисфункції. В цьому аспекті неухильно зростає зацікавленість до вивчення регуляторної функції судинного ендотелію. Крім того, розвиток окисного стресу та запалення, особливо важливий у ранній діагностиці, а також для профілактиці ураження сітківки у пацієнтів з високим ризиком розвитку ДР.

Початкові стадії ДР не супроводжуються зоровими розладами, тому пацієнти звертаються за медичною допомогою, як правило, на момент маніфестації ЦД 2-го типу, коли виявляється ДР на різних стадіях. Можливість своєчасного призначення лікування значно зменшується у зв'язку з пізньою діагностикою функціональних порушень і структурних змін морфології сітківки у хворих, які страждають ДР на тлі ЦД 2-го типу. Поряд з цим, результати дослідження ефективності корекції гемодинамічних та метаболічних порушень у хворих, які страждають ДР суперечливі.

Своєчасна діагностика, адекватне лікування та профілактика ДР та її ускладнень є одним з основних шляхів у попередженні прогресування захворювання, покращення якості життя пацієнтів, зниження показників інвалідності за зором. Рішення даної проблеми є пріоритетним для медичної науки та охорони здоров'я практично всіх країн світу. Тому, актуальність вивчення особливостей розвитку та перебігу ДР обумовлює необхідність подальшого проведення досліджень у цьому напрямку.

Враховуючи вищезазначене, метою нашого дослідження стало вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу діабетичної

ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу на підставі дослідження функціонального стану ендотелію та стану системи гемостазу.

Для досягнення мети ми поставили перед собою наступні завдання:

1. Вивчити клінічні особливості перебігу діабетичної ретинопатії при різних стадіях у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

2. Вивчити функціональний стан ендотелію у хворих на цукровий діабет 2-го типу, обтяжений діабетичною ретинопатією.

3. Дослідити стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та протеолітичну активність плазми крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу, обтяжений діабетичною ретинопатією.

4. Встановити особливості порушень стану системи гемостазу у хворих на цукровий діабет 2-го типу, обтяжений діабетичною ретинопатією.

Для реалізації поставленої мети та завдання було обстежено 45 хворих на ДР, що знаходилися на стаціонарному лікуванні у офтальмологічному відділенні ОКУ «Чернівецька ОКЛ». Групу контролю склали 10 практично здорових осіб відповідного віку.

Діагноз ДР хворим встановлювався згідно Наказу МОЗ України від 22.05.2009 р. № 356 (клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ДР) з урахуванням даних ретельно зібраного анамнезу, клінічного та інструментального обстеження.

Оцінка діабетичних проявів на очному дні у хворих на ЦД 2 типу здійснювалася відповідно до класифікації Kohner E. і Porta M, прийнятої ВООЗ в 1992 р., згідно якої хворих були віднесені до певної стадії та розподілені на підгрупи: підгрупа 1 – хворі на НПДР (n=15), підгрупа 2 – хворі на ППДР (n=17), підгрупа 3 – хворі на ПДР (n=13).

Усім пацієнтам був проведений комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, які приведені у главі «Методи дослідження».

Вік хворих у коливався від 40 до 81 років, в середньому $65,5 \pm 1,8$ роки. Гендерний розподіл обстежених хворих був наступним: чоловіків -

21 (44,28%) , жінок – 24 (55,72%). Тривалість захворювання на ЦД 2-го типу з моменту виявлених перших ознак становила від 5 до 25 років.

Важливим прогностичним фактором розвитку та прогресування мікро- та макрососудинних ускладнень цукрового діабету є його тривалість, до яких відноситься і ДР. У значної когорти (75 %) хворих на ЦД 2-го типу прояви ДР маніфестують при 15 річному анамнезі захворювання, а при тривалості до 5-ти років у більшості хворих не розвиваються діабетичні зміни на очному дні [54, 57].

Аналіз тривалості захворювання на ЦД 2-го типу, згідно нашого дослідження, показав, що у 60 % хворих непроліферативна форма ДР розвивається після 10 річного діабетичного анамнезу. Крім того, зі збільшенням тривалості ЦД, зростає поширеність проліферативної форми ДР – у 84,6 % обстежених хворих з ПДР тривалість захворювання становила більше 15 років. Отримані результати узгоджується з дослідженнями інших науковців, які показують, що хворі на ЦД з більш тривалим періодом захворювання мають високий ризик розвитку та прогресування ДР.

Доведеною є також участь артеріальної гіпертензії в якості одного з найважливіших факторів ризику прогресуванні ДР. Результати Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) показали, що підвищення артеріального тиску на кожні 10 мм.рт.ст. підвищує ризик прогресування проліферативної стадії ДР на 50% [82, 93]. Існує взаємозв'язок системної гіпертензії з частотою розвитку ексудатів, крововиливів та інших важких пошкоджень сітківки. За даними UKPDS, контроль артеріального тиску знижує частоту мікрососудинних ускладнень (в тому числі ДР) на 37 % [57, 59, 60]. Цукровий діабет 2-го типу та артеріальна гіпертензія (АГ) невідступно слідують один за одним, що стає причиною швидкого розвитку ускладнень з боку дрібних судин нирок та сітківки, великих судин серця, мозку, периферійних судин нижніх кінцівок та ін. Зростання АГ виявляється у 80 % хворих із ЦД 2-го типу. При

поєднанні у пацієнта і ЦД і АГ ризик розвитку ішемічної хвороби серця зростає в 2-4 рази, інсульту в 2-3 рази, повної втрати зору - в 10–25 раз. Причина полягає в тому, що першим шаром клітин, які приймають на себе, як гідравлічний так і метаболічний «удар», є клітини ендотелія судин. Ці клітини тривалий час знаходяться під впливом гіперглікемії і дисліпідемії, що характерно для ЦД, а також механічному тиску зсередини внаслідок високого АТ, поступово починають продукувати фактори, які прискорюють процеси ангиогенеза, знижується синтез ендотеліального фактора релаксації судин, підвищується продукція потужних судинозвужуючих факторів, а саме, ендотеліна-1, активується експерсія молекул адгезії, підсилюється агрегація тромбоцитів, окисний стрес, проліферація гладеньком'язевих клітин. Одночасно відбувається процес неферментативного глікозилювання білків судинної стінки, що призводить до її потовщення, деформації, втраті еластичності і підвищення проникності для білків, ліпідів і інших компонентів плазми [29, 53, 65, 75].

Проведені нами дослідження показали, що у хворих на ЦД 2-го типу обтяжений ДР, більш високий рівень АТ був пов'язаний з ступенем важкості ДР. Крім того, рівень систолічного артеріального тиску має більш значуще значення для розвитку мікросудинних ускладнень, ніж діастолічний тиск та був значно підвищений при наявності важких форм ДР, що може мати вагоме клінічне значення. Ці результати вказують на потенційну важливість контролю АТ, що повинно бути спрямоване не тільки на зниження діастолічного тиску, але головне – на кращій контроль систолічного артеріального тиску.

Ожиріння становить серйозний ризик для здоров'я і крім ЦД-2 супроводжується розвитком таких тяжких захворювань, як дисліпідемії, серцево-судинні порушення [18, 47], деякі форми раку та ін., що призводять до втрати працездатності, ранньої інвалідизації, скорочення тривалості та якості життя.

При обстеженні доведено, що індекс маси тіла підвищений в пацієнтів хворих на ЦД 2-го типу на 31,2 % більше ($30,33 \pm 3,48$) у порівнянні з практично здоровими особами, при наявності діабетичної ретинопатії дещо знижується. В нашому дослідженні не встановлено залежності між підвищеним рівнем ІМТ та розвитком ДР. Дані літератури наводять суперечливу інформацію щодо питання такої асоціації, особливо у хворих на ЦД 2-го типу [47, 76]. Ahmed et al. [57], в масштабному досліді за участю 977 хворих на ЦД 2 типу протягом 5, 10 і 15 років, не виявили підвищений ризик ДР у обстежуваних осіб. Yoshida et al. [103] представили статистичну значущість в частоті ДР у пацієнтів з $ІМТ > 23,7$ кг/м² тільки після 7 років спостереження. Наші висновки, підтверджують результати, представлені в інших дослідженнях - ІМТ, вірогідно, не має прямого зв'язку з розвитком ДР.

Ендотеліальна дисфункція є однією із ранніх ознак ураження судин у хворих ЦД і може бути виявлена на початкових стадіях захворювання ще до появи атеросклеротичних бляшок. Вона має важливе значення і на пізніх стадіях атеросклеротичного ураження, так як порушення ендотеліозалежної релаксації і підвищена адгезивність ендотеліальної вистилки можуть сприяти спазму, розвитку бляшки і подальшому розриву її поверхні. Хоча зв'язок між ЦД і патологією судин до кінця не з'ясований, але втрата регуляторної здатності ендотелія лежить в основі всіх макросудинних ускладнень ЦД. Діагностику пошкоджень ендотелія можна проводити ще до появи макроскопічно значимих пошкоджень. Паралельно з метаболічними та проліферативними змінами в ендотеліоцитах під впливом інших факторів росту, цитокінів - ІЛ-1 β , ФНП- α та інтерферона- λ , що проникають із плазми та виробляються місцево у сітківці, у клітинах Мюллера та пігментних епітеліоцитах також активуються проліферативні процеси. Клітини ретинального пігментного епітелію секретують кілька ангиогенних цитокінів,

включаючи ФРФ, ІЛ-1, ТФР- β , ФНП- α , що мають регуляторну дію на ендотеліальні клітини через систему активації плазміногену [26]. Однак, на сьогоднішній день, найбільш вірогідним кандидатом на роль ключового медіатора ангиогенезу дослідниками виділений ФРЕС („васкулотропін”), який утворюється в оці в нормі і при патології [27]. Він є головним регулятором ендотеліальної клітинної проліферації, ангиогенезу, васкулогенезу і судинної проникності [28, 29]. ФРЕС виділяється гангліонарними, гліальними клітинами, клітинами Мюллера, ендотеліоцитами, клітинами пігментного епітелію і перицитами сітківки і хоріоїдеї. Крім того, встановлено, що прозапальні цитокіни (ІЛ-1 і ІЛ-6) і деякі ростові фактори (епідермальний фактор росту, ТФР) посилюють продукцію васкулотропіну. Другою важливою біологічною властивістю ФРЕС є його здатність підвищувати проникність судинної стінки [30]. У хворих із проліферативною діабетичною ретинопатією спостерігали достовірне підвищення рівня ростових факторів не тільки в скловидному тілі, але і в крові. Було виявлено і значне підвищення (в 3-5 раз) рівня інших цитокінів у скловидному тілі пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією [80], а О.С. Слеповой і ін., проводячи порівняльне дослідження ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , ростових факторів та інтерферону- α , виявили значне підвищення ФНП- α та ТФР- β у крові при препроліферативній ретинопатії, що може бути маркером подальшої маніфестації захворювання [19]. Збільшення рівня цих факторів у сироватці крові вказує на можливість ранніх змін у тканинах ока [32, 33].

Ми підтвердили наявність порушеної ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії у хворих на ЦД 2 типу та значне зниження цих показників при наявності ДР. Отримані результати демонструють зв'язок системної ендотеліальної дисфункції та розвитку ДР. Це дозволяє припустити, що мікросудинна дисфункція може бути асоційована з порушенням функції судин ендотелію у великих судинах.

Це означає, що дисфункція ендотелію може вплинути на розвиток ДР, зокрема у пацієнтів із значною ендотеліальною дисфункцією. ЕЗВД була істотно знижена у пацієнтів з проліферативною формою ДР порівняно з непроліферативною. Також знайдений взаємозв'язок між тривалістю ЦД та стадією ДР.

При цукровому діабеті, розвиток мікросудинних ускладнень і зниження судинної відповіді на реактивну гіперемію мають спільні патогенетичні механізми. При гіперглікемії збільшується вироблення вільних радикалів шляхом зниження рівня біологічно активного NO [24]. Активація протеїнази С, виснаженням динуклеотиду фосфату нікотинамід-аденіну, і формування передових кінцевих продуктів глікозилювання при діабеті призводить до зменшення NO і розвитку судинної дисфункції. Внаслідок цих патологічних біохімічних шляхів порушується функція ендотелію судин сітківки ока, що може стати причиною збільшення кровотоку в сітківці та розширення кровоносних судин сітківки [25].

Результати проведеної проби з реактивною гіперемією як у практично здорових осіб, так і ще більш виражені при наявності ДР свідчили про зниження функціональних можливостей ендотелію на рівні крупних та дрібних артерій. Так, дилататорна відповідь плечової артерії після компресії манжеткою сфігмоманометра у групі пацієнтів з ЦД 2-го типу була вірогідно меншою в порівнянні зі здоровими особами. Зниження ефективності ендотелій-залежних механізмів ПА підтверджувалось більш низьким рівнем коефіцієнта чутливості артеріальної стінки до напруження зсуву на ендотелій.

Незважаючи на невелику групу обстежених хворих, отримані дані свідчать про більш значні зміни судинно-ендотеліальної дисфункції при ДР та наявність змін ще до початку проявів НДР, на доклінічних етапах захворювання. Крім того, підтверджують припущення, що визначення ЕЗВД

плечової артерії можна використовувати як індикатор функціонального стану ендотелію мікросудин у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Порушення ендотеліозалежної вазодилатації вказує на безпосереднє порушення синтезу головного ендотелійрелаксуючого фактора – оксиду азоту. Результати вивчення ендотеліальної функції з використанням ультразвуку високого розрішення є корисним інструментом для неінвазивної оцінки функціонування ендотеліальної системи у хворих на ЦД 2-го типу обтяжений ДР.

Наразі підтверджений універсальний механізм пошкоджуючого впливу активації процесів ПОЛ в процесі розвитку діабетичної ретинопатії при ЦД 2-го типу. ПОЛ є неспецифічною реакцією клітини у відповідь на агресивну дію факторів зовнішнього середовища, який реалізується через утворення пероксидів, кетонів, альдегідів, активованих АФК, оксидом азоту, сірки і ін. Субстратом для гідрофобних радикалів є гідрофобні ліпіди клітинних мембран. Підвищення ПОЛ викликає порушення метаболізму клітини, деформації мембранного комплексу, збільшенню проникності для H^+ і води, що завершується цитолізом. Активації ПОЛ в патогенезі багатьох захворювань на даний час надається важливого значення. При ЦД також відмічено зростання ПОЛ, що на думку багатьох науковців лежить в основі судинних ускладнень, зокрема ДР. В умовах гіпоксії метаболізм сітківки відбувається по анаеробному шляху, що призводить до накопичення недоокислених продуктів і вільних радикалів, які є реактивним субстратом пошкодження клітинних мембран. Визначати інтенсивність процесів ПОЛ можна не тільки у слізній рідині, водянистій волозі чи скловидному тілі, а й у плазмі крові та еритроцитах, адже науково доведена односпрямованість метаболічних змін у цих середовищах.

Дослідження вмісту продуктів ПОЛ в слізній рідині чітко демонструють наростання метаболітів ПОЛ по мірі прогресування ДР і найвищий рівень ДК (дієнових кон'югатів) та ШО (Шифові основи) отриманий саме у пацієнтів з проліферативною стадією ЦД. Отримані нами

дані свідчать про зміни в перебігу пероксидних процесів у крові хворих на ЦД 2 типу за наявності чи відсутності ДР. Утворення вільних радикалів кисню при ЦД призводять до накопичення МДА внаслідок перекисного розпаду. Окислювальний стрес та зниження антиоксидантного захисту пов'язані з прогресуванням ДР та сприяє його переходу в проліферативну форму.

При аналізі результатів дослідження пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) нами встановлено, що в крові хворих на ЦД 2-го типу з ДР підвищення вмісту МА в еритроцитах ($9,71 \pm 0,19$) та МА плазмі крові ($4,02 \pm 0,17$), що свідчить про виснаження резервів антиоксидантного захисту організму. Наведені дані підтверджують те, що хворі на ЦД з діабетичною ретинопатією більш чутливі до окиснювального стресу, крім того високий рівень глікозильованого гемоглобіну асоційований з вільними радикалами. Наші дослідження підтверджують гіпотезу про те, що окислювальний стрес та зниження антиоксидантного захисту пов'язані з прогресуванням ДР та переходом у проліферативну форму. Найвищий рівень МДА був у хворих на ЦД 2 типу з ДР, що вказує на суттєве значення процесів перекисного окислення ліпідів в патогенезі мікросудинних ускладнень, що призводять до прогресування ДР. Рівні в плазмі МДА також асоційований з усіма параметрами ліпідного профілю крім ЛПВЩ, що підтверджує роль дисліпідемії у звільненні вільних радикалів.

Отже, на основі отриманих даних і, враховуючи літературні відомості, можна вважати, що неконтрольоване порушення ПОЛ є одним із показників розвитку мікросудинного ураження при діабетичній ретинопатії.

Надлишковому підсиленню інтенсивності процесів ліпопероксидації протистоїть багатокomпонентна антиоксидантна система АОС, яка забезпечує зв'язок і модифікацію радикалів, запобігає утворенню пероксидів і руйнує їх. Результати досліджень показали, що в слізній рідині у хворих ЦД рівень МДА статистично значно зростає в 2,6; 2,8 і 2,9 раза, відповідно до стадій ретинопатії 1-а, 1-б і 1-с відносно значень практично здорових

людей. Активність СОД і каталази прогресивно знижується по мірі поглиблення патологічного процесу, що свідчить про подальший розвиток дисбалансу в системі «ПОЛ-АОС» у хворих ДР і про ослаблення природнього рівня захисту тканин і середовищ ока від пошкоджуючого впливу гідропероксидів. Компонентам антиоксидантної системи (АОС) крові, як низькомолекулярним, так і ферментативним, які беруть участь у метаболізмі глутатіону, належить ключова роль в обмеженні процесів СРО. Оскільки жирні кислоти легко піддаються окисленню, глутатіон-ферментний автономний комплекс, в який входять трипептидглутатіон і антиоксидантні ферменти глутатіонпероксидаза, глутатіон-S-трансфераза і глутатіон-редуктаза, запобігає пошкодженню клітинних оболонок внаслідок руйнування ліпідних молекул вільними радикалами [24, 31, 42].

Глутатіонпероксидаза служить каталізатором реакції відновлення перекисних ліпідів за допомогою глутатіону і у величезній мірі прискорює цей процес. Глутатіон ж є центральною фігурою в цій реакції, але при цьому сам переходить в окислену форму [36, 44]. Окислений глутатіон практично відразу ж відновлюється під дією ферменту глутатіонредуктази і вступає в реакцію з новими молекулами пероксидів. У результаті такого процесу окислені ліпіди повністю відновлюються або перетворюються в менш токсичні сполуки. За даними дослідження встановлено, що вміст глутатіонпероксидази знизився при наявності ЦД 2-го типу з ДР на 13,81% від групи хворих на ЦД 2 типу обтяжений ДР.

Аналіз результатів дослідження системи глутатіону показав, що вміст глутатіону відновленого у крові зменшується в обох групах пацієнтів по відношенню до практично здорових осіб відповідно на 15,05% та 37,63% ($p < 0,05$), причому за наявності ЦД 2 з ДР типу його рівень перевищував у хворих без ДР на 22,63% ($p < 0,05$).

При дослідженні ліпідного обміну, на тлі інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, нами виявлено порушення ліпідного профілю, що проявляється у вигляді підвищення рівнів загального холестерину,

тригліцеридів і ліпопротеїдів низької щільності та зниження ліпопротеїдів високої щільності в сироватці крові пацієнтів хворих на ЦД 2 з ДР у порівнянні з хворими ЦД 2 без ДР. Дані показники свідчать про високу дисліпідемію, тому числі й коефіцієнту атерогенності, що достовірно підвищився на 50,65% у хворих із супутньою патологією.

Високий вміст холестерину в сироватці крові разом з низьким вміст ЛПВЩ і пошкодженням внутрішньої стінки судин призводить розвитку артеріальної гіпертензії та атеросклерозу судин. Ліпопротеїди високої щільності переносять жирні кислоти, холестерин, фосфоліпіди, тригліцериди. У порівнянні з іншими транспортними формами (хіломікронів, ліпопротеїдами низької і дуже низької щільності) вони містять багато білка і тому більш міцні. Проникаючи в стінку посудини, вони не тільки не "розвалюються" з вивільненням холестерину, а навпаки "захоплюють" його і забирають у печінку [76].

Ключовим фактором у розвитку ДР є недостатність інсуліну, яка викликає накопичення інтрацелюлярного сорбітола і фруктози, що сприяє підвищенню осмотичного тиску, розвитку внутрішньоклітинного набряку, потовщенню ендотелію капілярів і звуженню їх просвіту. Підвищення білків в плазмі збільшує агрегацію формених елементів крові і гальмує фібриноліз, зумовлює мікротромбоутворення, загибель перицитів і ендотеліальних клітин в судинах сітківки що викликає набряк сітківки. Фібринолітична система є антиподом системи гемокоагуляції. До її складу входять фермент плазмін (фібринолізин), що знаходиться в крові в неактивному стані, у вигляді плазміногену (профібринолізину), активатори та інгібітори фібринолізу. Активатори стимулюють перетворення плазміногену в плазмін; інгібітори гальмують цей процес. Більшість компонентів системи фібриноліз є білковими речовинами. Виявляються вони в плазмі крові, клітинах, в органах і тканинах.

Процес фібринолізу необхідно розглядати в сукупності з процесом згортання крові. У патогенезі діабетичних мікроангіопатій особливе

значення надається порушенню ліпідного обміну. Зміни метаболізму жирних кислот при ЦД та активація процесу пероксидації ліпідів зумовлюють порушення структури і функції ендотелію судин. Зниження синтезу простагландинів, що виникає внаслідок цього, приводить до підвищення агрегаційної здатності формених елементів крові та посилення процесів тромбогенезу. На тлі цих змін ендотелій втрачає свою гладку антитромбогенну поверхню, в інтимі капілярів знижується концентрація простагліну, у крові знижується активність активатора плазміногену і фібринолітична активність. Підвищення агрегатної здатності тромбоцитів, збільшення синтезу тромбоксана A₂ приводить до спонтанного згортання крові в найменших судинах і капілярної оклюзії з вивільненням тромбоцитарних факторів росту і інших, які погіршують реологічні властивості крові та підвищують проникність капілярів для моноцитів і фібриногену. Оскільки стан мембран тромбоцитів визначає їх мікрореологічні властивості, виявлені зміни молекулярної організації мембрани тромбоцитів можна розглядати в якості патогенетичної ланки розвитку мікроангіопатій при ЦД 1 типу [5, 6, 22]. Виникає гіперкоагуляційний зсув у системі гемостазу, який є важливим фактором розвитку діабетичною мікроангіопатії та тромбоутворення. У нормі між згортальною і фібринолітичною системами крові існує баланс, який запобігає утворенню тромбів. Якщо відбувається пошкодження ендотелію, цей баланс змінюється в сторону коагуляції і формується тромб, як початок системи заживлення. Щоб уникнути надмірного формування тромбів активується протизгортаюча система. Значний дисбаланс у системі протеази – інгібітори та зростання протеолітичної активності вказують на активацію системи протеолізу поряд із прогресуванням діабетичного пошкодження стінки. Відомо, що внутрішньосудинна агрегація тромбоцитів є першим етапом утворення тромбу, що відбувається при контакті кров'яних пластин із судинною стінкою, яка втратила ендотелій. У процесі агрегації тромбоцитів суттєву роль відіграють простагландини і тромбоксани, які

синтезуються та вивільняються із змінених кров'яних пластин. У судинній стінці з нормальним ендотелієм між утворенням простагліцинів і тромбоксанів існує рівновага, в той час як при розвитку ДР ця рівновага порушується, що призводить до гіперкоагуляції крові і мікротромбозу [22, 45, 66, 83].

При дослідженні встановлено, що у хворих на ЦД 2-го типу обтяжений ДР СФА зменшилась на 74,02%, ФФА – на 41,14% та підвищення НФА на 32,88% у порівнянні з хворими на без ДР. Водночас, спостерігається значне зниження всіх показників протеолітичної активності ((лізис азоальбуміну ($2,27 \pm 0,43$), лізис азоказеїну ($1,60 \pm 0,15$), лізис азоколу ($0,81 \pm 0,09$)) у порівнянні з хворими на цд 2-го типу без ДР. Це свідчить про порушення функціональних взаємозв'язків між системами протеолізу і фібринолізу, що може призвести до важких патологічних станів організму, або до підвищеної кровоточивості, або до внутрішньосудинного тромбоутворення.

В обох випадках вищевказані зміни з боку протеолітичної та фібринолітичної систем перебігають на тлі виснаження АТ ІІІ. При ЦД зменшується фібринолітична активність при дефіциті тканинного активатора плазміногену, чим викликається схильність до розвитку тромбоемболічних ускладнень, що може бути причиною оклюзії ретинальних капілярів [20]. Дуже важливе місце в розвитку фібринозного синдрому у хворих ЦД відводиться наявним порушенням гемостазу, особливо, зниженню рівня антитромбіна ІІІ і загальної фібринолітичної активності. При ЦД метаболізм антитромбіну може бути порушений з двох причин. Поперше, рівень антитромбіна може бути низьким через ниркову втрату в пацієнтів із протеїнурією; подруге, через зменшення його продукції, в результаті чого гемостаз зміщується в сторону гіперкоагуляції [21, 22]. Активація макрофагів, що виникає при гіперглікемії, приводить до посилення синтезу і секреції ФНП, ІЛ-1, які, в свою чергу, стимулюють проліферацію гладком'язевих клітин, фібробластів, збільшують утворення ендотеліна-1, тромбоксана А2 і тромбоцитарного фактору росту [23].

За даними дослідження встановлено, що у групі хворих на ЦД 2-го типу з ДР зниження АТ III (на 21,53%) ніж у групі хворих на без ДР та на 36,58% у практично здорових осіб, що свідчить про підвищення ризику до тромбоутворення.

Суттєвий вплив на прогресування діабетичної ретинопатії виявляють порушення мікроциркуляції, що обумовлено змінами реологічних властивостей крові при ЦД 2-го типу, порушенням нормального структурування кровотоку, дисбалансом в регуляції агрегатного стану крові [91, 92].

Зниження коагуляційного потенціалу у всіх групах хворих, зокрема, у групи хворих на ЦД 2-го типу з ДР (часу рекальцифікації плазми крові на 6,96%, протромбінового часу – на 15,22%, тромбінового часу – 20,62%, активованого парціального тромбoplastинового часу – 15,44%) у порівнянні з групою хворих на ЦД 2-го типу без ДР, свідчить про порушення компенсаторних механізмів гемостазу і є фактором до розвитку згущення гіперкоагуляції.

Таким чином, у хворих на ЦД 2-го типу обтяжений ДР спостерігається істотніше, ніж за ЦД 2-го типу без супровідної патології, порушення балансу між оксидантною, антиоксидантною системами та гемостазом, які можуть бути одним із факторів порушення судинно-ендотеліальної функції.. Гіперкоагуляція і ушкодження системи фібринолізу у поєднанні з гіперактивацією тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих призводять до широкого спектру глікемічних та ліпідних порушень з проявами ушкоджень судин, до формування артеріальної гіпертонії та багатьох ускладнень.

Отже, розвиток діабетичної ретинопатії на тлі цукрового діабету 2-го типу спричиняється підсиленням пероксидного окислення ліпідів та супроводжується неконтрольованим порушенням фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові, змінами вмісту антитромбіну III та наявності ендотеліальних клітин в крові.

ВИСНОВКИ

У магістерській роботі на основі комплексного вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу і за результатами дослідження функціонального стану ендотелію та стану системи гемостазу доповнено дані щодо особливостей перебігу стадій ДР.

1. До факторів ризику розвитку та прогресування ДР належить: ступінь компенсації вуглеводного обміну, артеріальна гіпертензія (АГ), порушення ліпідного обміну, тривалість ЦД. У хворих на ЦД 2-го типу, обтяжений ДР тривалість основного захворювання була достовірно більшою, ніж у хворих без ДР, при непроліферативній формі (НДР) - в 1,29 рази, при препроліферативній (ППДР) - в 1,94 рази, при проліферативній (ПДР) - в 2,55 ($p < 0,05$). Показники АГ достовірно зростали ($p < 0,05$) у хворих на ЦД 2-го типу порівняно з контрольними величинами, причому при наявності ДР отримані дані були вищими, крім того відрізнялись при різних формах ДР - у хворих з ПДР САТ на 4,3 % був вищим, ніж у НДР, ДАТ був підвищений на 2,5 %. ІМТ був достовірно вищим на 31,1 %, у хворих на ЦД 2-го типу без ДР порівняно контрольними значеннями, у групі хворих на ЦД 2-го типу, обтяжений ДР середнє значення ІМТ ($28,07 \pm 2,56$) дещо знижувались в порівнянні із групою II ($30,33 \pm 3,48$), але на 20,7 % більше за контрольні величини ($p < 0,05$).

2. Результати максимальної корегованої гостроти зору (МКГЗ) в групі хворих на ЦД 2-го типу, обтяжений ДР були у 1,41 рази нижче групи ПЗО ($p < 0,05$). При ПДР отримані дані у 1,20 рази нижче порівняно з НДР та у 1,7 рази порівняно з ПЗО ($p < 0,05$). Середній рівень внутрішньоочного тиску (ВОТ) обох очей (ОУ) становив: у хворих дослідної групи в 1,06 разів вище порівняно з групою II та у 1,13 разів порівняно з ПЗО. При ПДР отримані дані у 1,20 рази вище порівняно з НДР та у 1,7 рази порівняно з ПЗО ($p < 0,05$).

3. В патогенезі ДР дисбаланс в системі гемостаза та ендотеліальна дисфункція відіграють значну роль. У хворих на ЦД 2-го типу, обтяжений ДР виявлені порушення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії (ПА) та зниження чутливості до напруження зсуву. У 83,6 % з усіх обстежених хворих на ЦД 2-го типу виявлені зміни функції судинного ендотелію. Напруга зсуву на ендотелії в стані спокою (τ_0) була найвищою у ПЗО. Чутливість артерії до напруження зсуву (показник K_1) у групі II достовірно нижчий, ніж у групі ПЗО. Рівень нітрогліцерин-індукованої вазодилатації (ЕНВД) був достовірно знижений у хворих на ЦД 2-го типу обох груп, значно знижувався при наявності ДР у 2,27 рази порівняно з ПЗО ($p < 0,001$). Середнє значення напруги зсуву на ендотелії (τ_2) у хворих групи III менше порівняно з ПОЗ та групою II у 1,32 рази та у 2,3 рази відповідно, показник чутливості артерії до напруження зсуву (K_2) – у 3,38 рази.

4. У хворих на ЦД 2-го типу відбувається підсилення інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів на тлі погіршення функціонування системи антиоксидантного захисту, зростає рівень еритроцитарного та плазменного МА як за відсутності (на 23,0 % та 46,5 % відповідно), так і за наявності діабетичних змін на очному дні порівняно з контрольними величинами ($p < 0,05$). У хворих на ЦД 2-го типу без ДР рівень ГПО та ГТ були на 21,6 % та 37,2 % вище в порівнянні з ПЗО. У обстеженій групі III при ПДР показники ГПО достовірно підвищувалися на 8,9 % порівняно з групою 2 та на 5,0 % порівняно з хворими при НДР. Величина ГТ при ПДР підвищувалась на 7,8 % та 4,3 % відповідно ($p < 0,05$).

5. Значний дисбаланс у системі протеази – інгібітори та зростання протеолітичної активності вказують на активацію системи протеолізу поряд із прогресуванням діабетичного пошкодження ендотеліальної стінки. У хворих на ЦД 2-го типу, спостерігається активація коагуляційного гемостазу. Зокрема, вміст фібриногену достовірно ($p < 0,05$) вищий у групі II та III від такого у ПЗО. Активність АТ III була знижена у всіх хворих на ЦД 2-го типу в 1,16 рази – у групі II порівняно з ПЗО ($p < 0,05$), а також різниця

достовірна у III групі порівняно з групами I та II – у 1,68 рази порівняно з ПЗО, у 1,44 рази порівняно з групою хворих на ЦД 2-го типу без ДР ($p < 0,05$). Активність АТ III у хворих на ЦД 2-го типу з ДР була значно меншою, особливо у підгрупі 3 – ПДР у 1,18 рази порівняно з підгрупою 1 – НДР, порівнюючи підгрупу 1 та підгрупу 2 – у 1,11 рази. Виявлено істотне зниження сумарної, неферментативної та ферментативної фібринолітичної активності крові при ЦД 2-го типу ($p < 0,05$), При наявності ДР, відзначено подальше зниження (в порівнянні з групою II) активності усіх вищезазначених показників при наростанні складності ускладнень ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оцінка функціонального стану ендотелію шляхом проведення проби на реактивну гіперемію та визначення вмісту ПОЛ (ГВ, Г-S-T, ГП, МА ер, МА пл.) можуть бути рекомендовані як додаткові методи поглибленого обстеження хворих на ЦД 2-го типу для виявлення доклінічних стадій ДР та прогнозування її перебігу.

2. Для виявлення порушення гемокоагуляційної ланки гемостазу та контролю ефективності лікування при ЦД 2-го типу, обтяженого ДР до алгоритму обстеження хворих доцільно включити визначення протеолітичної (СФА, НФА, ФФА) та фібринолітичної (лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколу) активності, коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми крові, протромбіновий час, тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРИХ ДЖЕРЕЛ

1. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней /Д.А. Аверьянов и др. Москва: Гэотар-Медиа, 2010. 81с.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Москва: Гэотар-Медиа, 2012. С. 183-202.
3. Факторы, влияющие на прогрессирование диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа после перевода на инсулинотерапию /Ю.С. Астахов и др. Клиническая офтальмология. 2005. Т. 6, № 3. С. 110-114.
4. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия. В кн.: Рациональная фармакотерапия в офтальмологии /Егоров Е.А. и др. 2-е издание. Москва: Литтерра, 2011. С. 620-630.
5. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете. Сахарный диабет. 2001. № 3. С. 8-16.
6. Балаболкин М.И., Кремницкая В.М., Клебакова Е.М. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2-го типа. Кардиология. 2004. № 7. С. 90–97.
7. Коррекция процессов свободнорадикального окисления на фоне применения биофлавоноида при сахарном диабете типа 2 /М.И. Балаболкин и др. Вестник восстановительной медицины. 2006. № 4. С. 51-54.
8. Безнос О.В., Чеснокова Н.Б. Методические подходы и интерпретация биохимических исследований слезной жидкости. Российский офтальмологический журнал. 2012. Т. 5, № 2. С. 101-106.
9. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. Москва: Медицина, 2007. 218 с.
10. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2013. № 4. С. 11–16.

11. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный медицинский журнал*. 2001. № 3. С. 23–34.
12. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоров'я, 1993. 277 с.
13. Веселовська Н.М. Чинники ризику судинної патології органа зору у хворих на цукровий діабет. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2013. № 1. С. 42–46.
14. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва: Наука, 1972. 252 с.
15. Гомазков О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево». *Природа*. 2000. № 5. С. 38-46.
16. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств: монография. Москва: Вузовская книга, 2004. 360 с.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Москва: МИА, 2011. С. 59-81.
18. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Москва: МИА, 2006. 345 с.
19. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленская Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. Москва: Медицина, 2001. 176 с.
20. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход. *Сахарный диабет*. 2014. № 2. С. 10-19.
21. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Метельская В.А. Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010. № 9. С. 63-68.
22. Евграфов В.Ю., Маркова О.А., Гришин В.Л. Изменения общего гемостаза у больных диабетической ретинопатией. *Вестник офтальмологии*. 2004. №3. С. 29-31.

23. Ермакова Н.А. Диабетическая ретинопатия. Клиника, диагностика, классификация, лечение. Русский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 33- 41.
24. Занозина О.В. Окислительный стресс: особенности при сахарном диабете-источники образования, характеристика составляющих, патогенетические механизмы токсичности. Уральский медицинский журнал. 2010. № 1. С. 79-87.
25. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. Москва: МАИК "Наука/Интерпериодика", 2001. 343 с.
26. Измайлов А.С., Балашевич Л.И. Диабетическая ретинопатия. Санкт-Петербург, 2004. 124 с.
27. Кански Дж.Дж. Заболевания глазного дна /пер. с англ. Москва: Медпресс-информ, 2009. 42 с.
28. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Фундаментальные исследования. 2011. № 7. С. 248-252
29. Кисляк О.А., Мышляева Т.О., Малышева Н.В. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений. Сахарный диабет. 2005. № 1. С.45-49.
30. Глазной кровоток и его изменения у больных сахарным диабетом /А.А. Колчин и др. Вестник офтальмологии. 2012. № 2. С. 60-65.
31. Лановенко І.І. Оксид азоту – універсальний регулятор клітинних функцій. Гематологія і переливання крові. 2008. Т. 1, Вип. 34. С. 227-234.
32. Малыгин А.Ю., Хохлов А.Л., Клиническая эффективность симвастатина в терапии эндотелиальной дисфункции у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом. Архив внутренней медицины. 2013. № 3(11). С. 38-45.

33. Марголис М. Г. Заболевания глаз при сахарном диабете. Основы офтальмоэндокринологии. Москва: Медицина, 1977. С. 54–144.
34. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2005. № 4. С. 5–9.
35. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет. 2011. № 3(52). С. 6–11.
36. Мещишен И.Ф. Влияние этония на гликолиз в печени крыс. Украинский биохимический журнал. 1982. Т. 54. № 4. С.452-454.
37. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатион-S-трансферазы в крови. В кн.: Применение ферментов в медицине. Симферополь, 1987. С. 135.
38. Мещишен И.Ф., Петрова И.В. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония. Украинский биохимический журнал. 1983. Т. 55, № 5. С. 571-573.
39. Современная антиоксидантная терапия диабетической ретинопатии /Л.К. Мошетьова и др. Русский медицинский журнал. 2006. № 1. С. 36-38.
40. Науменко В.О. Система диференційного підходу до ранньої діагностики та лікування патології органа зору при цукровому діабеті: автореф. дис. ... доктора медичних наук. Київ, 2010. 40 с.
41. Нероев В.В., Сарыгина О.И., Левкина О.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 2009. № 2. С.58-60.
42. Активность ангиотензин превращающего фермента в крови и слезе у больных с диабетической ретинопатией /В.В. Нероев и др. Вестник офтальмологии. 2006. № 3. С. 11-14.
43. Нестеров А.П. Диабетическая ретинопатия. Русский медицинский журнал. 2000. Т. 8, № 1. С. 3-9.

44. Влияние концентраций оксида азота на развитие воспалительных изменений сосудистой стенки /В.В. Никитина и др. Клиническая лабораторная диагностика. 2014. № 5. С. 11-13.

45. Орловский М. А. Экспериментальные исследования сахарного диабета 1 типа: причины меж- и внутривидовых различий резистентности к диабетогенным факторам (обзор литературы и собственных исследований). Журнал АМН України. 2006. Т.12, N 2. С. 255–268.

46. Спэлтон Д.Д., Хитчингс Р.А., Хантер П.А. Атлас по клинической офтальмологии. Москва: МЕДпресс-информ, 2007. 480 с.

47. Смирнова О.М. Диабетическая ретинопатия. Современные проблемы. Сахарный диабет. 2008. № 3. С.12–15.

48. Ткаченко В.І., Маньковський Б.М. Оцінка прихильності лікарів-ендокринологів до застосування на практиці уніфікованого клінічного протоколу з ведення хворих на цукровий діабет 2-го типу. Ліки України. 2014. № 5-6(181-182). С. 60-62.

49. Травина О.В. Руководство по биохимическим методам исследования. Москва: Медгиз, 1955. 256 с.

50. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих». Наказ МОЗ України від 29.12.2014 р. № 1021. [Електронний ресурс]. URL: <http://document.ua/pro-zatverdzhennja-ta-vprovadzhennja-mediko-tehnologichnih-d-doc222887.html>.

51. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118. [Електронний ресурс]. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121221_1118.html.

52. Цисельский Ю.В. Основные аспекты патофизиологии диабетической ретинопатии и ее следствий (обзор литературы). Эндокринологія. 2005. Т. 10, N 1. С. 92–104.

53. Роль компонентов ренин-ангиотензиновой системы в тканях глаза в норме и патологии /Н.Б. Чеснокова и др. Вестник Российской Академии медицинских наук. 2003. № 9. С.29-32.
54. Шадриев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия. Современная оптометрия. 2008. № 4. С. 36-42.
55. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете 1 типа: роль дисфункции эндотелия /М.В. Шестакова и др. Кардиология. 2005. № 6. С. 35-41.
56. Шишкин А.П., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14, № 4. С. 315 – 319.
57. Ahmed KR, Karim N, Bukht MS, Bhowmik B, Acharya A, Ali L, et al. Risk factors of diabetic retinopathy in Bangladeshi type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2011 Oct-Dec;5(4):196-200. doi: 10.1016/j.dsx.2012.02.020.
58. Alkayyali S, Lyssenko V. Genetics of diabetes complications. *Mamm Genome.* 2014 Oct;25(9-10):384-400. doi: 10.1007/s00335-014-9543-x.
59. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, et al. Effects of blood pressure lowering on the incidents of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ.* 2011;343:4169.
60. Cai XL, Wang F, Ji LN. Risk Factors of Diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl).* 2006 May 20;119(10):822-6.
61. Chou J, Rollins S, Fawzi AA. Role of endothelial cell and pericyte dysfunction in diabetic retinopathy. *Adv Exp Med Biol.* 2014;801:669-75. doi: 10.1007/978-1-4614-3209-8_84.
62. Coleman JD, Prabhu KS, Thompson JT, Reddy PS, Peters JM, Peterson BR, et al. The oxidative stress mediator 4 hydroxynonenal is an intracellular agonist of the nuclear receptor peroxisome proliferator activated receptor β/δ (PPAR β/δ). *Free Radic Biol Med.* 2007 Apr 15;42(8):1155-64.

63. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003 Sep;26(9):2653-64.
64. Das S, Mishra TK, Satpathy C, Routray SN. Endothelins and endothelin receptor antagonists. *JACM*. 2004;5(1):55-9.
65. Donnelly R. Vascular complications of diabetes / Donnelly R, Emsly-Smith A.M., Gardner I.D., Morris A.D. // *BMJ*. – 2000. – Vol.15. – № 320 (7241). – P.1062 – 1066.
66. Donnelly R. Vascular complications of diabetes // Blackwell Publishing - 2005-P. 189-213.
67. Duh EJ. Diabetic retinopathy. Baltimore: Humana Press; 2008. p. 353-375.
68. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):766-85.
69. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Apr;23(2):54-64.
70. Faraci FM. Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone. *J Appl Physiol* (1985). 2006 Feb;100(2):739-43.
71. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, Berman ER. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):84–7.
72. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med*. 2009 Feb-Apr;30(1-2):1-12. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.006.
73. Grigorescu F, Attaoua R, Ait El MS, Radian Ş. Susceptibility genes for insulin resistance and type 2 diabetes. In Cheța D (ed). *Genetics of diabetes. The Truth Unveiled*. Ed Acad. Rom, București & S. Karger AG, Basel; 2010. p. 131–192.

74. Gunnlaugsdottir E, Halldorsdottir S, Klein R, Eiriksdottir G, Klein BE, Benediktsson R, et al. Retinopathy in old persons with and without diabetes mellitus: the Age, Gene/environment susceptibility-Reykjavik Study (AGES-R). *Diabetologia*. 2012 Mar;55(3):671-80. doi: 10.1007/s00125-011-2395-y.
75. Hamilton P, Lockhart CJ, McCann AJ, Agnew CE, Harbinson MT, McClenaghan V, et al. Flow-mediated dilatation of the brachial artery is a poorly reproducible indicator of microvascular function in Type I diabetes mellitus. *QJM*. 2011 Jul;104(7):589-97. doi: 10.1093/qjmed/hcr023.
76. Hainer V. Ожиріння: у чому причина. *Внутрішня медицина*. 2007. № 6. С. 86-92.
77. Heimann H, Kellner U, Foerster MH. *Atlas of fundus angiography*. Thieme; 2006. p. 104-113.
78. Henry RM, Ferreira I, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flowmediated dilation, ut impaired glucose metabolism is not; The Hoorn Study. *Atherosclerosis*. 2004 May;174(1):49-56.
79. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas*. 7th ed. International Diabetes Federation; 2015.
80. Kajiwara A, Miyagawaa H, Saruwatari J, Kita A, Sakata M, Kawata Y, et al. Gender differences in the incidence and progression of diabetic retinopathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Mar;103(3):e7-10. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.043.
81. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. 6th edition. Elsevier Mosby; 2009. p. 24-32.
82. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus: the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2010 Jan;117(1):63-70. doi: 10.1016/j.opthta.2009.06.051.
83. Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res*. 2007 Apr; 2007:43603. doi: 10.1155/2007/43603.

84. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008 Jan 1;148(1):30-48.
85. Lopez-Galvez MI, Manco Lavado F, Pastor JC. Chapter 5 – Diabetic Retinopathy: An Overview. *Handbook of Nutrition, Diet and the Eye*; 2014. p. 41–51.
86. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Exp Diabetes Res.* 2007;2007:61038. doi: 10.1155/2007/61038.
87. Markovic J, Borrás C, Ortega A, Sastre J, Viña J, Pallardó FV. Glutathione is recruited into the nucleus in early phases of cell proliferation. *J Biol Chem.* 2007 Jul 13;282(28):20416-24.
88. Meyer MF, Lieps D, Schatz H, Klein HH, Pfohl M. Influence of the duration of type 2 diabetes on early functional and morphological markers of atherosclerosis compared to the impact of coexisting classic cardiovascular risk factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(5):298–304.
89. Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol.* 1996 Apr;270(4 Pt 2):1435-40.
90. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12month data: report 2. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117(6):1078-86. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.045.
91. Miyamoto K, de Kozak Y, Jeanny JC, Glotin A, Mascarelli F, Massin P, et al. Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: potential implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2007 Feb;50(2):461-70.
92. Niedowicz DM, Daleke DL. The role of oxidative stress in diabetic complications. *Cell Biochem Biophys.* 2005;43(2):289-330.

93. Porta M, Kohner EM. Screening for diabetic retinopathy in Europe. Retinopathy Working Party. *Diabetic Med.* 1991 Apr;8(3):263-7.
94. Sin HP, Liu DT, Lam DS. Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2013 Feb;91(1):6-11. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02357.x.
95. Smushkin G, Vella A. Genetics of type 2 diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010 Jul;13(4):471-7. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833a558d.
96. Standarts of Medical Care in diabetes – 2013. *Diabetes Care.* 2013 Jan;36(1):11-66.
97. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et. al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Tipe II diabetes over 6 years frim diagnosis. *Diabetologia.* 2001 Feb;44(2):156-63.
98. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2010 Mar;11(1):61-74. doi: 10.1007/s11154-010-9134-4.
99. Tarr J, Kaul K, Chopra M, Kohner E, Chibber R. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol.* 2013;Article ID 343560:1–13.
100. Porta M, Kohner EM. Screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabetic Medicine.* 1991;8:197–8.
101. Van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RP. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity. *Biochim Biophys Acta.* 2009 May;1792(5):470-81. doi:10.1016/j.bbadis.2008.09.004.
102. World Health Organization, Global Report on Diabetes, WHO, Geneva, Switzerland; 2016.
103. Yoshida Y, Hagura R, Hara Y, Sugasawa G, Akanuma Y. Risk factors for the development of diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001 Mar;51(3):195–203.
104. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA.* 2010 Aug 11;304(6):649-56. doi: 10.1001/jama.2010.1111.