

КЛІНІЧНА АНАТОМІЯ ТА ОПЕРАТИВНА ХІРУРГІЯ

Том 21, № 4 (80)
2022

Науково-практичний медичний журнал
Видається 4 рази на рік
Заснований в квітні 2002 року

Головний редактор
Слободян О.М.

Почесний головний редактор
Ахтемійчук Ю.Т.

**Перший заступник
головного редактора**
Іващук О.І.

**Заступник головного
редактора**
Ковальчук О.І.

Відповідальні секретарі
Товкач Ю.В.
Бойчук О.М.

Секретар
Лаврів Л.П.

Редакційна колегія

Андрієць О.А.

Бербець А.М.

Білоокий В.В.

Боднар О.Б.

Булик Р.Є.

Давиденко І.С.

Максим'юк В.В.

Олійник І.Ю.

Польовий В.П.

Проняєв Д.В.

Сидорчук Р.І.

Хмара Т.В.

Цигикало О.В.

Юзько О.М.

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет МОЗ України
Адреса редакції: 58002, пл. Театральна, 2, Чернівці, Україна

URL: <http://kaos.bsmu.edu.ua/>;
E-mail: cas@bsmu.edu.ua

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Білаш С. М. (Полтава), Вовк О. Ю. (Харків), Гнатюк М. С. (Тернопіль), Головацький А. С. (Ужгород), Гумінський Ю. Й. (Вінниця), Гунас І. В. (Вінниця), Дуденко В. Г. (Харків), Катеренюк І. М. (Кишинів, Молдова), Кошарний В. В. (Дніпро), Кривко Ю. Я. (Львів), Лук'янцева Г. В. (Київ), Масна З. З. (Львів), Матешук-Вацеба Л. Р. (Львів), Небесна З. М. (Тернопіль), Пастухова В. А. (Київ), Півторак В. І. (Вінниця), Пикалюк В. С. (Луцьк), Попадинець О. Г. (Івано-Франківськ), Попов О. Г. (Одеса), Попович Ю. І. (Івано-Франківськ), Россі П. (Рим, Італія), Савва А. (Яси, Румунія), Сікора В. З. (Суми), Суман С. П. (Кишинів, Молдова), Топор Б. М. (Кишинів, Молдова), Федонюк Л. Я. (Тернопіль), Філіпоу Ф. (Бухарест, Румунія), Черно В. С. (Миколаїв), Шепітько В. І. (Полтава), Шкодівський М. І. (Сімферополь)

EDITORIAL COUNCIL

Anca Sava (Yassy, Romania), Florin Filipoiu (Bucureshti, Romania), Pellegrino Rossi (Roma, Italy), Suman Serghei (Kishinev, Moldova), Bilash S.M (Poltava), Vovk O. Yu. (Kharkiv), Gnatyuk MS (Ternopil), Golovatsky A. C. (Uzhgorod), Guminsky Yu. Y.(Vinnitsa), Gunas I. V. (Vinnytsya), Dudenko V. G.(Kharkiv), Kateryenyuk I. M. (Kishinev, Moldova), Kosharnyi V. V. (Dnipro), Krivko Yu. Ya. (Lviv), Lukiantseva H. V. (Kiev), Masna Z. Z. (Lviv), Mateshuk-Vatseba L.R. (Lviv), Nebesna Z. M. (Ternopil), Pastukhova V. A. (Kiev), Pivtorak V. I. (Vinnytsia), Pikalyuk V. S. (Lutsk), Popadynets O. H. (Ivano-Frankivsk), Popov O. G. (Odessa), Popovich Yu. I. (Ivano-Frankivsk), Sikora V. Z. (Sumy), Topor B. M. (Chisinau, Moldova), Fedonyuk L. Ya. (Ternopil), Chernov V. C. (Nikolaev), Shepitko V. I. (Poltava), Shkodivskyj M. I. (Simferopol)

**Свідоцтво про державну реєстрацію –
серія КВ № 6031 від 05.04.2002 р.**

Журнал включений до баз даних:

**Ulrich`s Periodicals Directory, Google Scholar, Index Copernicus International,
Scientific Indexing Services, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine,
International Committee of Medical Journal Editors,
Open Access Infrastructure for Research in Europe, WorldCat,
Наукова періодика України**

**Журнал «Клінічна анатомія та оперативна хірургія» –
наукове фахове видання України**

**(Постанова президії ВАК України від 14.10.2009 р., № 1-05/4), перереєстровано наказом
Міністерства освіти і науки України від 29 червня 2021 року № 735 щодо включення
до переліку наукових фахових видань України, категорія «Б»,
галузь науки «Медицина», спеціальність – 222**

Рекомендовано вченою радою
Буковинського державного медичного університету МОЗ України
(протокол № 7 від 24.11.2022 року)

ISSN 1727-0847

Klinična anatomiâ ta operativna hirurgiâ (Print)
Clinical anatomy and operative surgery

ISSN 1993-5897

Klinična anatomiâ ta operativna hirurgiâ (Online)
Kliničeskaâ anatomiâ i operativnaâ hirurgiâ

© Клінічна анатомія та оперативна хірургія, 2022

УДК 617.735-005-007.23:616.379-008.64]-02-092
DOI: 10.24061/1727-0847.21.4.2022.51

О. М. Слободян, Я. І. Пенішкевич*

Кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії (зав. – проф. О. М. Слободян); офтальмології імені Б. Л. Радзіховського (зав. – проф. Я. І. Пенішкевич) закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці

МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Резюме. Представлений літературний огляд поточного розуміння та нових уявлень про патофізіологію діабетичної ретинопатії, морфологію, а також клінічні методи діагностики і лікування пацієнтів даної патології. Проведене морфологічне дослідження товщини хоріоїдеї у хворих на цукровий діабет за допомогою спектрально-доменно-оптичної когерентної томографії з метою аналізу морфологічних змін судин хоріоїдеї та їхньої ролі в механізмі діабетичної ретинопатії, яке виконували на очах 203-х учасників із діабетом і на очах 48-ми здорових людей. Товщину хоріоїдеї в ділянці фовеального ураження вимірювали за допомогою оптичної когерентної томографії з розширеним зображенням. Учасники були згруповані відповідно до ступеня діабетичної ретинопатії: відсутність діабетичних змін, легка або помірна, або тяжка непроліферативна, або проліферативна діабетична ретинопатія. Параметри дослідження включали історію, вік, осьову довжину, внутрішньоочний тиск, центральну товщину сітківки, рівень глюкози натщесерце та артеріальний тиск. У результаті товщина субфовеальної хоріоїдеї була меншою в очах з непроліферативною або проліферативною діабетичною ретинопатією, ніж у нормальних очах ($p < 0,01$). Однак не було різниці між очима з непроліферативною та проліферативною діабетичною ретинопатією або між очима без діабетичних змін і контрольною групою. Очі з макулярним набряком не показали істотної різниці в товщині судинної оболонки порівняно з очима з нормальними контурами макули. Отже, центральна судинна оболонка стоншується, коли очі демонструють діабетичні зміни на сітківці. Проте наявність діабетичного макулярного набряку або проліферативних змін не пов'язано з більш вираженим витонченням хоріоїди.

Ключові слова: товщина хоріоїдеї, діабетична ретинопатія, оптична когерентна томографія.

Цукровий діабет (ЦД) став поширеним захворюванням із серйозними ускладненнями. Одним із найбільш руйнівних мікросудинних ускладнень ЦД є діабетична ретинопатія (ДР). За останні роки було досягнуто значного прогресу в розумінні патогенезу ДР. Серед факторів, що залучені, є наступні: неферментативне глікування, глікоксидація, накопичення кінцевих продуктів глікації, опосередковане вільними радикалами пошкодження білка, посилення матриксних металопротеїназ, вироблення факторів росту та секреція молекул адгезії в ендотелії судин тощо [1-5].

Лабораторними і клінічними дослідженнями показано, що, окрім мікросудинних змін, запалення та нейродегенерація сприяють діабетичному пошкодженню сітківки на ранніх стадіях ДР. Подальше дослідження основних молекулярних механізмів може стати ціллю для розробки нових ранніх втручань. Тут ми представляємо огляд поточного розуміння та нових уявлень про патофізіологію ДР, морфологію, а також клінічні методи діагностики і лікування пацієнтів із ДР [1-5].

Основними маркерами діабетичного захворювання очей є порушення гематоретинального бар'єру, цілісності судин сітківки та порушення гемодинаміки [1-5].

Клінічні та експериментальні дані свідчать про те, що поряд зі змінами сітківки хоріоїдальна васкулопатія також відіграє певну роль у патогенезі діабетичної ретинопатії. Крім того, ми припускаємо, що це може бути пов'язано з тяжкістю діабетичної ретинопатії. У багатьох дослідженнях очей хворих на цукровий діабет повідомлялося про різні хоріоїдальні аномалії, включаючи обструкцію хоріокапілярів, дегенерацію судин, аневризми хоріоїдеї та неоваскуляризацію хоріоїдеї [1-5].

І, навпаки, хоріоїдальній ангіопатії дослідники приділяли відносно мало уваги. До недавнього часу судинну оболонку можна було оцінити лише за допомогою індоціанін-зеленої ангіографії, лазерної доплерівської флоуметрії або ультразвуку [1-5].

Хоча ці методи є корисними для визначення аномалій судин або змін хоріоїдального кровото-

ку, однак вони не дають анатомічної інформації про пігментний епітелій сітківки або шари хоріоїдеї. Спектральна оптична когерентна томографія (ОКТ) тепер дозволяє отримати високоякісне зображення поперечного перерізу макули з високою роздільною здатністю. Крім того, програмне забезпечення покращеної глибинної візуалізації забезпечує високонадійне та відтворюване вимірювання товщини судинної оболонки [1-5].

Оскільки ЦД – серйозна медична проблема, що залишається основною причиною втрати зору серед населення працездатного віку, а також є дві різні форми ЦД: тип 1 (юнацький або інсулінозалежний цукровий діабет (ІЗЦД) і тип 2, який починається у дорослих або інсулінонезалежний цукровий діабет (НІЗД), то пацієнти першого типу мають вищий ризик важких очних ускладнень. Приблизно чверть (25%) пацієнтів із ЦД 1 типу страждають ретинопатією, причому захворюваність збільшується до 60% через 5 років і до 80% після 10-15 років захворювання. Однак, оскільки випадків у дорослому віці більше, ніж у неповнолітніх, то на ЦД 2 типу припадає більша частка пацієнтів із порушенням зору. Поширеність діабетичного захворювання очей коливалася з доволі великою розбіжністю між дослідженнями. Так, у Тайвані поширеність ДР коливалася від 3,75 до 3,95%, а поширеність поганого зору та сліпоти – від 0,29 до 0,35% упродовж 2005-2014 рр. У Кореї поширеність ДР збільшилася з 14,3% у 2006 р. до 15,9% у 2013 [1-5].

Незважаючи на значне покращення за останні три десятиліття в нашому розумінні та лікуванні очних ускладнень ЦД, багато аспектів цього питання потребують з'ясування, оскільки управління та лікування ДР усе ще залишається одним із важливих викликів медичної професії [1-5].

Клінічно ДР поділяють на дві стадії: непроліферативну ДР (НПДР) і проліферативну ДР (ПДР). НПДР являє собою ранню стадію ДР, де підвищена проникність судин і оклюзія капілярів є двома основними спостереженнями в судинній мережі сітківки [1-5].

А також ранні стадії ДР характеризуються гістопатологічними змінами, які включають втрату перичитів, потовщення базальної мембрани, гемодинамічні зміни (зміни кровотоку в сітківці та зони відсутності капілярної перфузії), судинні аномалії (мікроаневризми, інтравітреальні мікросудинні аномалії та венозна кровотеча) і зниження цілісності судин [1-5]. Пізні стадії ДР характеризуються ускладненнями, які включають порушення зору, насамперед через набряк макули (ДНМ) та проліферативну діабетичну ретинопатію (ПДР). При

ПДР новоутворені судини зазвичай походять із сітківки та диска зорового нерва, але багато їх також можна знайти на райдужці та трабекулярній сітці. Ці нові судини крихкі та схильні до розриву, що призводить до крововиливу у склоподібне тіло та подальшого відшарування сітківки. Якщо судини проліферують на райдужці або трабекулярній сітці, нормальний відтік водянистої рідини може бути порушений, що призводить до неоваскулярної глаукоми та постійного пошкодження зорового нерва [1-5].

Найпоширенішою причиною втрати зору в пацієнтів з ДР є діабетичний макулярний набряк (ДНМ). ДНМ характеризується набряком або потовщенням макули внаслідок суб- та інтравітреального накопичення рідини в макулі, викликаного руйнуванням гематоретинального бар'єру (BRB) [1-5].

ДНМ може виникнути на будь-якій стадії ДР і спричинити спотворення зорових образів і зниження гостроти зору. Сучасні стратегії лікування ДР спрямовані на лікування мікросудинних ускладнень, включаючи інтравітреальні фармакологічні засоби, лазерну фотокоагуляцію та хірургію скловидного тіла. Інтравітреальне введення агентів проти VEGF наразі є основою терапії як на ранніх, так і на пізніх стадіях ДР. У той час як звичайна лазерна терапія забезпечує лише стабілізацію гостроти зору, анти-VEGF терапія може призвести до покращення зору з меншими побічними ефектами для очей. Однак, згідно з дослідженням Мережі клінічних досліджень діабетичної ретинопатії (DRCR.net) (Протокол I), покращення гостроти зору з найкращим виправленням (BCVA) на 3 рядки таблиці було досягнуто лише в 29% пацієнтів із ДНМ, які отримували два роки лікування анти-VEGF [5].

Неадекватна відповідь на анти-VEGF може бути пов'язана із залученням інших молекулярних шляхів, ніж VEGF, під час патогенезу ДР. Дослідження, що вивчають основні механізми ДР, мають велике значення, і це може стати потенційними цілями для розробки нових альтернативних методів лікування. Тут ми представляємо короткий огляд поточного розуміння та нових уявлень про патофізіологію ДР і сучасних морфологічних та лабораторних методів діагностики [1-5].

Гіперглікемія і мікроваскулопатія сітківки. ДР давно визнано мікросудинним захворюванням. Вважається, що гіперглікемія відіграє важливу роль у патогенезі мікросудинного ураження сітківки. Кілька метаболічних шляхів були залучені до пошкодження судин, спричиненого гіперглікемією, включаючи поліоловий шлях, накопи-

чення кінцевих продуктів глікації (AGE), шлях протеїнкінази С (PKC) і гексозаміновий шлях [6]. Найбільш ранньою реакцією кровоносних судин сітківки на гіперглікемію є розширення кровоносних судин і зміни кровотоку. Ці зміни вважаються метаболічною ауторегуляцією для посилення метаболізму сітківки у хворих на діабет [7].

Втрата перицитів є ще однією відмітною ознакою раних явищ ДР. Докази апоптозу перицитів, викликаного високим вмістом глюкози, були показані як у дослідженнях *in vitro*, так й *in vivo* [8] оскільки перицити відповідають за забезпечення структурної підтримки капілярів, їх втрата призводить до локалізованого вибухання стінок капілярів. Цей процес пов'язаний з утворенням мікроаневризм, які є найбільш ранніми клінічними ознаками ДР [10]. На додаток до втрати перицитів, апоптоз ендотеліальних клітин і потовщення базальної мембрани також виявляють під час патогенезу ДР, які разом сприяють порушенню гемато-ретиального бар'єру (BRB) [9].

Хоча вважається, що тривала гіперглікемія відіграє важливу роль у спричиненні ускладнень діабету, однак щодо цього твердження досі тривають суперечки. До недавнього часу всі дослідження взаємозв'язку між рівнями глікемії та ускладненнями діабету були ретроспективними, за винятком дослідження контролю діабету та ускладнень (DCCT), яке було проспективним [10].

Більшість дослідників вважають, що відмінний контроль рівня глюкози в крові знижує ризик ретинопатії. Однак існували важливі розбіжності, які в основному ґрунтувалися на спостереженні важких ускладнень у деяких хворих на цукровий діабет, чий контроль рівня цукру в крові виявився добрим, а в деяких не було ускладнень навіть при поганому контролі. Крім того, було кілька суперечливих повідомлень про недиабетичних осіб із сімей з кількома діабетичними членами, які виявляли ретинопатію, яку неможливо відрізнити від ДР. У звітах великомасштабних досліджень (деякі з яких оцінювали тривалий контроль рівня глюкози в крові за допомогою визначення глікозильованого гемоглобіну та порівнювали його з рівнями ретинопатії, оціненими за допомогою фотографії очного дна щодо цього зв'язку. Ці дослідження надали докази того, що тяжкість ретинопатії була пов'язана з гіршим метаболічним контролем, про що свідчить підвищений HbA1c, але страждала від недоліків; вони не були проспективними, оскільки суб'єктів випадковим чином розподіляли на метаболічно групи «жорсткого контролю» та «слабкого контролю». Отже, отримані результати дозволили припустити, що

глікемія не може бути безпосередньо пов'язана з ретинопатією чи іншими ускладненнями діабету [11-13].

Глікозильований гемоглобін A1c (HbA1c) є одним із стандартних інструментів для оцінки глікемічного контролю, і його оптимальне значення становить 5,6-7% у хворих на діабет. Попереднє дослідження показало, що принаймні 1% зниження рівня HbA1c може призвести до значного зменшення серйозних ускладнень цукрового діабету, включаючи смерть, інфаркт міокарда та пошкодження мікроклітин [13].

Шлях поліолу та ДР. Поліоловий шлях (шлях сорбіту) досі в основному вважався відповідальним за ДР. Глюкоза при відновленні NADPH призводить до утворення сорбіту під дією альдозоредуктази; утворений таким способом сорбітол перетворюється на фруктозу в присутності сорбітолдегідрогенази. Сорбітол важко дифундує через клітинні мембрани та накопичується, викликаючи осмотичний стрес. Одночасно падає рівень міоїнозиту, що, у свою чергу, впливає на насос Na⁺K⁺ АТФази і призводить до гідратації [14].

У клітинах тканин організму, де розвиваються ускладнення внаслідок діабету, спостережено вищу активність гліколітичних шляхів, циклу лимонної кислоти та пентозного шунта, ніж у більшій частині ока. Було виявлено, що внаслідок тривалої гіперглікемії ці клітини розвивають підвищений рівень сорбітолу, але недостатньо високий, щоб викликати осмотичний стрес, що вказує на те, що накопичення сорбітолу не є причиною розвитку ретинопатії. Більше того, вплив альдозоредуктази на розвиток ДР є парадоксальним, оскільки цей фермент не функціонує у фізіологічних концентраціях, оскільки він має дуже високий K_m (константа Мікеле Ментона) для глюкози, у 50 разів більше, ніж концентрація 10-15 мМ при діабеті. Отже, використання інгібітора альдозоредуктази як лікування ДР є сумнівним [15].

Роль неферментативного глікування в ДР. Глюкоза та інші гексози реагують із більшістю тканинних/клітинних білків шляхом поєднання з вільною групою е-NH₂ залишків лізину з утворенням основи Шиффа, яка далі зазнає серії змін, утворюючи стабільні флуоресцентні аддукти, які називаються продуктами Майяра, або кінцеві продукти розширеного глікування (AGEs). Коли AGE зв'язуються зі своїми рецепторами RAGE на макрофагах, вони інтерналізуються та деградують. Під час цього процесу макрофаги вивільняють певні хемокіни інтерлейкін IL1 та IL6, а також колонієстимулюючий гранулоцитарно-моноцитарний фактор (CS-GMF) [16].

AGE – це група флуоресцентних сполук, які хімічно відрізняються одна від одної. Продукти AGE, які були охарактеризовані, добре зрозумілі та причетні до різних патологічних станів, це карбоксиметиллізін (CML), фруктозилфураноїл імідазол (FFI), пентозидин і метилгліоксаль (MG). Після того, як білок глікується, він зазнає подальшої модифікації та утворює білок-білковий перехресний зв'язок шляхом окислення SH-груп у білках.

Перехресне зшивання колаген-колаген може бути особливо відповідальним за потовщення базальної мембрани, яке вважається однією з поширених гістопатологічних змін, що спостерігаються під час розвитку ДР, діабетичної нейропатії та діабетичної нефропатії. Повідомлялося, що використання антиглікоцитів, таких як аміногуанідин, зменшує перехресне зшивання білка [17].

Кількість AGE, виявлена в різних білках тіла, набагато менша, ніж очікувалося. Причина цього полягає в тому, що макрофаги мають унікальний високоафінний рецептор (RAGE), який опосередковує поглинання та деградацію білків AGE. Чисте накопичення білка AGE в тканинах відображає рівновагу між двома протилежними процесами, тобто опосередкованою глюкозою швидкістю утворення та опосередкованою макрофагами швидкістю видалення. При діабеті можливо, що ця система видалення не є повністю ефективною, оскільки AGE продовжують накопичуватися протягом усього життя людини як функція хронологічного віку та рівня глюкози в плазмі. При цукровому діабеті прискорена швидкість накопичення білків AGE може перевищувати здатність організму виводити ці продукти. Це було підтверджено збільшенням кількості повідомлень, які пов'язують діабетичні ускладнення з накопиченням AGEs у діабетичних тканинах [18].

Повідомлялося про підвищене накопичення AGEs в епіретинальних мембранах (ERM), хірургічним шляхом вирізаних у пацієнтів з ДР, використовуючи імуногістохімічний метод. Нещодавно RAGE було локалізовано в ендотеліальних клітинах сітківки, RPE та перицитах. Молекули AGE, зв'язуючись зі своїми рецепторами, здійснюють різноманітні дії на клітини-мішені. На відміну від макрофагів, ефект зв'язування AGE з RAGE в цих клітинах відрізняється. Зв'язування AGE з RAGE у перицитах викликає загибель перицитів, тоді як у RPE та ендотеліальних клітинах воно сприяє їх міграції та проліферації. Мікрокапіляри сітківки вистелені ендотеліальними клітинами та перицитами [20].

Повідомлялося, що втрата перицитів є ознакою ДР [19]. Навіщо зосереджуватися на

втраті/загибелі перицитів? Відповіддю є той факт, що перицит контролює цілісність ендотелію, проліферацію ендотеліальних клітин і підтримку гематоретинального бар'єру сітківки, підтримуючи співвідношення ендотеліальних клітин/пероцитів як 1:1. Механізм цієї дії полягає в тому, що перицит, синтезуючи трансформуючий фактор росту (TGF β), має інгібуючий ефект на міграцію та проліферацію ендотеліальних клітин. Крім того, виражена втрата перицитів і ендотеліальних клітин призводить до закупорки капілярів та ішемії, а ішемія/гіпоксія сітківки – до підвищення регуляції VEGF через активацію фактора 1, індукованого гіпоксією (HIF-1) [19].

Імовірно, перицити можуть синтезувати та секретувати інші негативні модулятори неоваскуляризації, що потребує вивчення. У перицитно-ендотеліальних системах спільного культивування перицити можуть не тільки регулювати проліферацію та ріст клітин, але й зберігати здатність продукувати простагліцилін і захищати ендотеліальні клітини від ушкодження, спричиненого вільними радикалами.

Перицити є скоротливими елементами, які активно підтримують гематоретинальний бар'єр сітківки, створюючи постійний тонус капілярної трубки або забезпечуючи локалізоване підвищення тону, зміщуючи потік крові з однієї частини капілярного русла в іншу або з обох. Було показано, що капілярні перицити містять велику кількість фібрин актину, орієнтованих у паралельні масиви для полегшення їх скорочення.

Структурна та функціональна втрата цих актинових ниток може сприяти дисфункції перицитів. Актин, як і будь-який інший білок організму, може бути схильний до глікації. Глікація актину, у свою чергу, призведе до дисфункції перицитів, що також може сприяти патогенезу ДР. Однак точний молекулярний каскад, що стоїть за дисфункцією або загибеллю перицитів, залишається невловимим і погано вивченим [20].

На відміну від перицитів, коли AGE зв'язується з ендотеліальним RAGE, він індукує безліч подій, включаючи експресію генів для різноманітних молекул, а саме фактори росту, такі як васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактори транскрипції (NF κ B, SP1 і STAT 1), активація протеаз, як-от матриксні металопротеїнази (MMP), капсази та кальпіни, а також синтез молекул адгезії, таких як молекула адгезії ендотеліальних клітин судин (VECAM), E-SELECTIN, молекула адгезії тромбоцитарних ендотеліальних клітин (PECAM) і молекула міжклітинної адгезії (ICAM) [21].

Інші дані свідчать про те, що підвищення рівня фосфоліпази A2 (PLA2) при діабеті також викликає регуляцію VEGF. Вважається, що VEGF, ключовий фактор, який бере участь у прогресуванні ПДР і ДНМ, підвищує проникність судин шляхом індукції фосфорилування білків щільного з'єднання, таких як occludin та zonula occludens-1 (ZO-1). Крім того, як ангіогенний фактор VEGF сприяє проліферації ендотеліальних клітин через активацію мітоген-активованого білка (MAP). Посилена експресія VEGF була виявлена в сітківці діабетичних мишей, а також у склоподібному тілі пацієнтів із ДНМ та ПДР [22].

Інші ангіогенні фактори, як-от ангіопоетини (Ang-1, Ang-2), також беруть участь у регуляції проникності судин шляхом взаємодії з ендотеліальною рецепторною тирозинкіназою Tie2. Показано, що Ang-2, антагоніст Tie2, сприяє витоку судин у сітківці діабетичного щура. Існує припущення, що ангіогенні фактори, окрім VEGF, можуть брати участь у зміні мікроциркуляторного русла під час ДР; отож вони забезпечують нові терапевтичні цілі.

Усі ці події призводять до порушення клітинного гомеостазу при ЦД. Молекули адгезії стимулюють міжклітинну адгезію та взаємодію клітинно-позаклітинного матриксу (ЕСМ). Цей процес залучає макрофаги до локальної ділянки (стінки судини), готуючи основу для дифузного та прискореного артерогенезу шляхом вироблення цитокінів і факторів росту з метою активації каскадів. Ці фактори росту допомагають в ангіогенезі, тромбогенезі й артерогенезі.

Важливими стадіями ангіогенного процесу є інвазія, міграція та проліферація мікросудинних ендотеліальних клітин через базальну мембрану капілярів та їх просочування до сусідніх ЕКМ, що призводить до росту нових мікросудин. Ця інвазія поєднується з продукуванням та активацією специфічної позаклітинної протеази, а саме серинової протеїнази-урокинази та ферментів сімейства матриксних металопротеїназ (ММР). Блокування зв'язування AGE з RAGE за допомогою синтетичного химерного RAGE матиме терапевтичну цінність.

Отже, усі перелічені механізми відіграють суттєву роль у внутрішньоочній неоваскуляризації, пов'язаній з ішемічними ретинопатіями. Комплексне уявлення про події, що призводять до розвитку ДР.

Морфологічна оцінка товщини хоріоїдеї у пацієнтів з діабетичною ретинопатією. Вироблення та вивільнення в судинній оболонці та сітківці при ДР різноманітних факторів, що активно впливають

на метаболічні зміни в судинному руслі сітківки та хоріоїдеї, спонукало до вивчення можливої ролі хоріоїдальних судин у патофізіології діабетичної ретинопатії.

Припускають, що хоріоїдальна судинна система, яка уражена діабетом, може бути залучена до патогенезу діабетичної ретинопатії. Поява ОКТ у спектральній ділянці дозволила оцінити поперечну структуру судинної оболонки та її товщину.

Повне розуміння змін судинної оболонки є надзвичайно важливим для оцінки діабетичних захворювань очей. На жаль, інформація про анатомічні зміни судинної оболонки у хворих на цукровий діабет залишається неповною.

У багатьох дослідженнях пацієнтів із різними стадіями діабетичної ретинопатії проведено порівняння відповідних результатів субфовеальної хоріоїдальної товщини на ОКТ зі здоровими особами контролю. Виявлено значне зменшення товщини судинної оболонки у випадках діабетичної ретинопатії. Дійсно, незважаючи на висновок McCourt et al. [23], що витончення судинної оболонки при діабетичній ретинопатії не було значущим після поправки на вік, останні дослідження показали, що діабетична ретинопатія значною мірою пов'язана з товщиною судинної оболонки на додаток до віку та довжини судини. Це узгоджується з даними попередніх досліджень, які повідомляють про витончення судинної оболонки в очах пацієнтів на діабет [23].

З метою покращення візуалізації морфологічних змін оболонки часто використовують критерії включення/виключення пацієнтів у/з дослідження. Серед критеріїв для включення є обов'язкове проходження офтальмологічного обстеження, яке передбачає фотографування очного дна, вимірювання внутрішньоочного тиску та осьової довжини, а також ОКТ-дослідження. Щоб уникнути дублювання даних через симетричність, у дослідження зазвичай включають лише одне око кожного учасника.

До критеріїв виключення, до яких здебільшого належать наявність помилок рефракції понад $\pm 4,0$ діоптрій, катаракта або помутніння середовища, що унеможливує отримання достовірних зображень хоріоїдеї, історія внутрішньоочних операцій або офтальмологічних втручань, наявність патології сітківки, такої як глаукома або вікова макулярна дегенерація, неконтрольована гіпертензія ($>160/95$ мм рт.ст.) або інші системні ускладнення. Артеріальний тиск вимірюють у положенні сидячи, рівень глюкози в крові натщесерце та гемоглобін А1с під час того ж самого візиту, а також фіксують інформацію про тривалість діабету. Ретинопатію класифікують відповідно до критеріїв

рив дослідження раннього лікування діабетичної ретинопатії.

Судинну оболонку сканують досить близько до ока, щоб отримати перевернуте зображення. Вимірювання здійснюють від зовнішньої частини гіперрефлексивної лінії, що йде від пігментного епітелію сітківки до внутрішньої поверхні склери і концентруються на товщині субфовеальної судинної оболонки, що перпендикулярна до шару пігментного епітелію сітківки. На зображеннях оптичної когерентної томографії з використанням розширеної глибини сканів визначають товщину судинної оболонки, що представлена як вертикальна відстань від лінії гіперрефлексії мембрани Бруха до зовнішньої лінії гіперрефлексії, виміряна в мікрометрах. Набряк макули вважався наявним, якщо його діагностували на підставі наявності потовщення макули або набряку, що оцінюється за допомогою оптичної когерентної томографії (ОКТ). Здорові контрольні особи відповідного віку були включені, якщо на їхніх фотографіях очного дна не було виявлено системних захворювань або офтальмологічної патології.

Для покращення візуалізації внутрішньої гіперрефлексивної лінії склери під судинними шарами судинної оболонки виконують EDI ОКТ згідно з описаною методикою Spaide RF та ін. [24].

Існує теорія, що зменшення товщини судинної оболонки може бути пов'язане з гіпоксією тканини сітківки, оскільки судинна оболонка є основним джерелом живлення для пігментного епітелію сітківки та зовнішніх шарів сітківки. Крім того, стоншення судинної оболонки може пояснити підвищену сприйнятливості до гіпоксії та ішемії сітківки в очах пацієнтів на діабет [25].

Нарешті, було повідомлено, що хоріоїдальний кровотік у хворих на цукровий діабет можна дослідити за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії та індоціанін-зеленої ангиографії. У будь-якому разі ступінь кореляції між товщиною судинної оболонки та судинною циркуляцією у хворих на цукровий діабет потребує подальшого вивчення за допомогою нових технологій, таких як доплерівська ОКТ.

Кілька невеликих пілотних досліджень товщини судинної оболонки у хворих на діабет повідомили про витончення центральної судинної оболонки в групах НПДР і ПДР, які отримували лікування, порівняно зі здоровими особами контролю Esmaeelpour та ін. [26].

Подібний результат встановлено у групі без діабетичних змін і групі НПДР та припущено, що зменшення товщини субфовеальної та нижньої областей судинної оболонки може бути пов'язане

не з ранніми доклінічними змінами при діабеті. Малий масштаб і обмежена популяція цих досліджень не дали можливості оцінити зміни товщини хоріоїдеї відповідно до всіх ступенів діабетичної ретинопатії. Відсутність різниці в товщині судинної оболонки між очима без діабетичних змін і контрольною групою в дослідженні [27] свідчить про те, що витончення судинної оболонки та зміни сітківки відбуваються приблизно в один і той самий час. Дослідження пацієнтів без діабетичних змін виявило зниження хоріоїдального кровотоку в результаті діабетичної ретинопатії [27].

Отже, можна припустити, що більш ранні зміни хоріоїдального кровообігу можуть спричинити витончення хоріоїдеї на пізнішій стадії. Варіабельність сприйнятливості до хоріоїдального кровообігу насправді може пояснити вищезначений різний результат визначення товщини, оскільки відмінностями між цими досліджуваними популяціями були методи, які використовувалися для вимірювання судинної оболонки, а також старший вік популяції та більша тривалість діабету (близько десяти років).

Системні та очні фактори також можуть впливати на товщину судинної оболонки. Під час оцінки змінних факторів, таких як артеріальний тиск, стан контролю рівня глюкози за допомогою рівня глюкози натщесерце та HbA1c, а також тривалість діабету, не виявили впливу на товщину судинної оболонки. Однак можливо, що зміна товщини хоріоїдеї може бути спричинена іншими факторами, які відіграють роль у патогенезі діабетичної ретинопатії, як-от паління або гіперліпідемія [28].

Подібність груп щодо віку та осьової довжини, очного яблука, як відомо, впливають на судинну оболонку, що, безперечно, є позитивною стороною досліджень [29].

Водночас існують також деякі обмеження поточної методології. По-перше, кількість учасників у кожній діабетичній групі повинна бути достатньою. По-друге, оскільки вимірювання субфовеальної товщини хоріоїдеї за допомогою програмного забезпечення планіметричної шкали на дисплеї, може містити невеликі помилки. По-третє, не було проведено оцінювання локалізаційних змін товщини судинної оболонки. Нарешті, не враховувались добові зміни товщини судинної оболонки. На відміну від товщини сітківки, було повідомлено, що судинна оболонка демонструє добову варіацію приблизно на 30 мкм [30].

Результат нашого дослідження засвідчив, що товщина субфовеальної хоріоїдеї була меншою в очах пацієнтів з непроліферативною або проліферативною діабетичною ретинопатією, ніж у нор-

мальних очах ($p < 0,01$). Однак не було різниці між очима з непроліферативною та проліферативною діабетичною ретинопатією або між очима без діабетичних змін та контрольною групою. Очі з макулярним набряком не показали істотної різниці в товщині судинної оболонки порівняно з очима з нормальними контурами макули.

Для більш детальної оцінки субфовеальних змін хоріоїдальної товщини необхідні додаткові клінічні дослідження на більших популяціях.

Підсумовуючи наше дослідження, зазначимо, що товщина судинної оболонки в субфовеальній області значно зменшена у пацієнтів з діабетичною ретинопатією порівняно з контрольною групою. Проліферативні зміни або наявність макулярного набряку не призводять до додаткового витончення хоріоїдеї. Потрібні додаткові дослідження,

перш ніж можна буде визначити точну роль змін товщини судинної оболонки у розвитку діабетичної ретинопатії.

Висновок. Представлений літературний огляд поточного розуміння та нових уявлень про патофізіологію діабетичної ретинопатії, морфологію, а також клінічні методи діагностики і лікування пацієнтів даної патології.

Отже, центральна судинна оболонка стоншується, коли очі демонструють діабетичні зміни на сітківці. Однак наявність діабетичного макулярного набряку або проліферативних змін не пов'язані з більш вираженим витонченням хоріоїду.

Перспективи подальших досліджень. Подальше дослідження основних молекулярних механізмів може стати ціллю для розробки нових ранніх втручань.

References

1. Hammer SS, Busik JV. The Role of Dyslipidemia in Diabetic Retinopathy. *Vision Res.* 2017;139:228-236.
2. Natrus LV, Gayova LV, Byhovets MYu, Osadchuk YuS, Konovalov SE. The value of regulatory effects on lipid metabolism in during complicated diabetes mellitus. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2020;66(1):25-34. [in Ukrainian].
3. Bykhovets M. Information value of biochemical markers for evaluation of lipid dysmetabolism secondary to hyperglycaemia in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. *East European Scientific Journal (Warsaw, Poland).* 2019;9(49)/1:19-25. [in Ukrainian].
4. Petrenko OV, Natrus LV, Tavartkiladze K. Features of blood cells' fatty acids content in patients with diabetic retinopathy. *Arkhiv Oftalmologii Ukrainy.* 2017;3(19):54-60. [in Ukrainian].
5. Mahendran Y, Ågren J, Uusitupa M, Cederberg H, Vangipurapu J, Stančáková A, et al. Association of erythrocyte membrane fatty acids with changes in glycemia and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2014 Jan;99(1):79-85. doi: 10.3945/ajcn.113.069740.
6. Matthäus C, Lahmann I, Kunz S. et al. EHD2-mediated restriction of caveolar dynamics regulates cellular lipid uptake. 2020 bioRxiv. 511709. doi: <https://doi.org/10.1101/511709>.
7. Koehrer P, Saab S, Berdeaux O, Isaïco R, Grégoire S, Cabaret S, et al. Erythrocyte phospholipid and polyunsaturated fatty acid composition in diabetic retinopathy. *PLoS One.* 2014 Sep 4;9(9): e106912. doi: 10.1371/journal.pone.0106912.
8. Harris WS, Luo J, Pottala JV, Margolis KL, Espeland MA, Robinson JG. Red Blood Cell Fatty Acids and Incident Diabetes Mellitus in the Women's Health Initiative Memory Study. *PLoS One.* 2016 Feb 16;11(2): e0147894. doi: 10.1371/journal.pone.0147894.
9. Bukowiecka-Matusiak M, Burzynska-Pedziwiatr I, Sansone A, Malachowska B, Zurawska-Klis M, Ferreri C, et al. Lipid profile changes in erythrocyte membranes of women with diagnosed GDM. *PLoS One.* 2018 Sep 14;13(9): e0203799. doi: 10.1371/journal.pone.0203799.
10. Castro-Correia C, Sousa S, Norberto S, Matos C, Domingues VF, Fontoura M, Calhau C. The Fatty Acid Profile in Patients with Newly Diagnosed Diabetes: Why It Could Be Unsuspected. *Int J Pediatr.* 2017;2017:6424186. doi: 10.1155/2017/6424186.
11. Bei F, Jia J, Jia YQ, Sun JH, Liang F, Yu ZY, Cai W. Long-term effect of early postnatal overnutrition on insulin resistance and serum fatty acid profiles in male rats. *Lipids Health Dis.* 2015 Aug 26;14:96. doi: 10.1186/s12944-015-0094-2.
12. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, Kiss S, Loewenstein A, Augustin AJ, et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol.* 2016 Dec;172:72-79. doi: 10.1016/j.ajo.2016.09.012.
13. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615-1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.

14. Bek T. Diameter changes of retinal vessels in diabetic retinopathy. *Curr. Diabetes Rep.* 2017;17:82. doi: 10.1007/s11892-017-0909-9.
15. Naruse K, Nakamura J, Hamada Y, Nakayama M, Chaya S, Komori T, et al. Aldose reductase inhibition prevents glucose-induced apoptosis in cultured bovine retinal microvascular pericytes. *Exp Eye Res.* 2000 Sep;71(3):309-15. doi: 10.1006/exer.2000.0882.
16. Beltramo E, Porta M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences. *Curr Med Chem.* 2013;20(26):3218-25. doi: 10.2174/09298673113209990022.
17. Tavakol Moghadam S Ms, Najafi SS Ms, Yektatalab S Ph D. The Effect of Self-Care Education on Emotional Intelligence and HbA1c level in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2018 Jan;6(1):39-46.
18. Singh M, Kapoor A, Bhatnagar A. Physiological and Pathological Roles of Aldose Reductase. *Metabolites.* 2021 Sep 27;11(10):655. doi: 10.3390/metabo11100655.
19. Chang KC, Petrash JM. Aldo-Keto Reductases: Multifunctional Proteins as Therapeutic Targets in Diabetes and Inflammatory Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1032:173-202. doi: 10.1007/978-3-319-98788-0_13.
20. Kowluru RA. Diabetic Retinopathy and NADPH Oxidase-2: A Sweet Slippery Road. *Antioxidants (Basel).* 2021 May 15;10(5):783. doi: 10.3390/antiox10050783.
21. Fujii J, Homma T, Miyata S, Takahashi M. Pleiotropic Actions of Aldehyde Reductase (AKRIA). *Metabolites.* 2021 May 26;11(6):343. doi: 10.3390/metabo11060343.
22. Balestri F, Moschini R, Mura U, Cappiello M, Del Corso A. In Search of Differential Inhibitors of Aldose Reductase. *Biomolecules.* 2022 Mar 22;12(4):485. doi: 10.3390/biom12040485.
23. Ahuja P, Waris A, Siddiqui SS, Mukherjee A. Single nucleotide variants of receptor for advanced glycation end-products (AGER) gene: is it a new opening in the risk assessment of diabetic retinopathy?-a review. *J Genet Eng Biotechnol.* 2022 Jan 31;20(1):17. doi: 10.1186/s43141-022-00297-5.
24. Salazar J, Navarro C, Ortega Á, Nava M, Morillo D, Torres W, et al. Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jul 6;18(14):7236. doi: 10.3390/ijerph18147236.
25. Mengstie MA, Chekol Abebe E, Behaile Teklemariam A, Tilahun Mulu A, Agidew MM, Teshome Azezew M, et al. Endogenous advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic diabetic complications. *Front Mol Biosci.* 2022 Sep 15;9:1002710. doi: 10.3389/fmolb.2022.1002710.
26. Shen CY, Lu CH, Wu CH, Li KJ, Kuo YM, Hsieh SC, Yu CL. The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases. *Molecules.* 2020 Nov 27;25(23):5591. doi: 10.3390/molecules25235591.
27. Fournet M, Bonté F, Desmoulière A. Glycation Damage: A Possible Hub for Major Pathophysiological Disorders and Aging. *Aging Dis.* 2018 Oct 1;9(5):880-900. doi: 10.14336/AD.2017.1121.
28. Oshitari T. Neurovascular Impairment and Therapeutic Strategies in Diabetic Retinopathy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 31;19(1):439. doi: 10.3390/ijerph19010439.
29. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.* 2020 Oct;37:101799. doi: 10.1016/j.redox.2020.101799.
30. Bokhary K, Aljaser F, Abudawood M, Tabassum H, Bakhsh A, Alhammad S, et al. Role of Oxidative Stress and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Ophthalmic Res.* 2021;64(4):613-621. doi: 10.1159/000514722.

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF DIABETIC RETINOPATHY

Abstract. A morphological study of the thickness of the choroid in patients with diabetes using spectral-domain optical coherence tomography was carried out in order to analyze the morphological changes of choroidal vessels and their role in the mechanism of diabetic retinopathy, which was carried out on the eyes of 203 participants with diabetes and on the eyes of 48 we are healthy people. The thickness of the choroid in the area of the foveal lesion was measured using optical coherence tomography with enhanced imaging. Participants were grouped according to the degree of diabetic retinopathy: no diabetic changes, mild or moderate, or severe nonproliferative or proliferative diabetic retinopathy. Study parameters included history, age, axial length,

intraocular pressure, central retinal thickness, fasting glucose, and blood pressure. As a result, subfoveal choroidal thickness was smaller in eyes with nonproliferative or proliferative diabetic retinopathy than in normal eyes ($p < 0.01$). However, there was no difference between eyes with nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy or between eyes without diabetic changes and controls. Eyes with macular edema did not show a significant difference in choroidal thickness compared to eyes with normal macular contours. Consequently, the central choroid thins when eyes exhibit diabetic retinal changes. However, the presence of diabetic macular edema or proliferative changes was not associated with more pronounced choroidal thinning.
Key words: choroidal thickness, diabetic retinopathy, optical coherence tomography.

Відомості про авторів:

Слободян Олександр Миколайович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Пенішкевич Ярослав Іванович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри офтальмології імені Б.Л. Радзіховського закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

Information about the authors:

Slobodian Oleksandr M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief of the Department of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Penishkevych Iaroslav I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief of the Department of Ophthalmology named after B. L. Radzikhov of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Надійшла 14.11.2022 р.

Рецензент – проф. Н. В. Пашковська (Чернівці)