

Том 10,
№ 1,
2022

ISSN 2309-8147 (print), ISSN 2311-2999 (online)

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Громадська організація
«Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України»
Громадська організація
«Асоціація фахівців з офтальмопластики та очного протезування»

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ



www.mif-ua.com

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33



www.vivereclinic.com



м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Громадська організація
«Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України»

Громадська організація
«Асоціація фахівців з офтальмопластики та очного протезування»

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Архів офтальмології України Archive Of Ukrainian Ophthalmology Arhiv oftal'mologії Ukraïni

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у лютому 2013 року

Періодичність виходу: до 4 разів на рік

Том 10, № 1, 2022

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», CrossRef, WorldCat, Google Scholar, BASE, OUCI.

Журнал реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України



АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 10, № 1, 2022

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Передплатний індекс: 98063



Співзасновники:

Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика

Громадська організація «Асоціація дитячих офтальмологів
та оптометристів України»

Громадська організація «Асоціація фахівців
з офтальмопластики та очного протезування»

Адреса редакції:

вул. Зоологічна, 3Г, м. Київ, 03065, Україна,
кафедра офтальмології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика,
тел. + 38 044 408 05 36, факс + 38 044 404 44 85,
моб. + 38 097 944 01 77 (Яковець Антоніна Іванівна)
<http://ophthalm.zaslavsky.com.ua>
www.mif-ua.com

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей
archivophthalmukr@gmail.com

З питань передплати
info@mif-ua.com
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби
reclama@mif-ua.com, office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com, v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних ро-
біт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Наказ МОН України від 17.03.2020 р. № 409. Категорія Б

Рекомендується до друку вченою радою
НУОЗУ імені П.Л. Шупика від 08.12.2021 року, протокол № 10

Підписано до друку 10.05.2022

Українською та англійською мовами

Свідectво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації: серія КВ № 24953-14893ПР.
Видано Міністерством юстиції України 03.09.2021 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 3,95
Тираж 2000 прим. Зам. 2022-аоу-22.

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідectво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор
**Риков
Сергій Олександрович**
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Бездітко П.А.
(Харків, Україна)

Венгер Л.В.
(Одеса, Україна)

Гайдамака Т.Б.
(Одеса, Україна)

Гудзь А.С.
(Львів, Україна)

Коритнюк Р.С.
(Київ, Україна)

Лаврик Н.С.
(Київ, Україна)

Могілевський С.Ю.
(Київ, Україна)

Петренко О.В.
(Київ, Україна)

Сердюк В.М.
(Дніпро, Україна)

Улянова Н.А.
(Луцьк, Україна)

Шаргородська І.В.
(Київ, Україна)

Paul J. Harasymowycz
(Montreal, Canada)

Sudi Patel
(Zagreb, Croatia)

Stefan Seregard
(Stockholm, Sweden)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2022
© Громадська організація «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України», 2022
© Громадська організація «Асоціація фахівців з офтальмопластики та очного протезування», 2022
© Заславський О.Ю., 2022

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Arhiv oftal'mologії Ukraїni

Archive Of Ukrainian Ophthalmology

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 10, № 1, 2022

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Subscription index: 98063 (in Ukraine)



Co-founders:

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Public organization "Association of pediatric ophthalmologists and optometrists"

Public organization "Association of specialists of ophthalmoplasty and ocular prosthetics"

Editorial office address:

Zoologychna st., 3G, Kyiv, 03065, Ukraine,
Department of ophthalmology, Shupyk NHUU,
tel. + 38 044 408 05 36, fax + 38 044 404 44 85,
mob. + 38 097 944 01 77 (Yakovets Antonina Ivanivna)
<http://ophthalm.zaslavsky.com.ua>
www.mif-ua.com

Correspondence e-mails:

Department of publishing article
archivophthalmukr@gmail.com

Subscription department
info@mif-ua.com
tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department
reclama@mif-ua.com, office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com, v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 17.03.2020 № 409

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Shupyk National Healthcare University of Ukraine dated 08.12.2021, Protocol № 10

Signed for print 10.05.2022

In Ukrainian and English

*Registration certificate KB № 24953-14893ИП.
Issued by State Registration Service of Ukraine 03.09.2021*

Folio 60 × 84/8. Printer's sheet 3,95
Circulation 2000. Order 2022-aou-22.

Publisher Zaslavsky O.Yu.
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Sergiy Rykov

(Kyiv, Ukraine)

Editorial Council

P. Bezdetko

(Kharkov, Ukraine)

T. Gaidamaka

(Kyiv, Ukraine)

A. Hudz

(Lviv, Ukraine)

R. Korytnyuk

(Kyiv, Ukraine)

N. Lavryk

(Kyiv, Ukraine)

S. Mogilevskyy

(Kyiv, Ukraine)

O. Petrenko

(Kyiv, Ukraine)

V. Serdiuk

(Dnipro, Ukraine)

I. Shargorodska

(Kyiv, Ukraine)

N. Ulyanova

(Lutsk, Ukraine)

L. Venger

(Odesa, Ukraine)

Paul J. Harasymowycz

(Montreal, Canada)

Sudi Patel

(Zagreb, Croatia)

Stefan Seregard

(Stockholm, Sweden)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2022
© Public organization "Association of pediatric ophthalmologists and optometrists", 2022
© Public organization "Association of specialists of ophthalmoplasty and ocular prosthetics", 2022
© Zaslavsky O.Yu., 2022

Зміст

Contents

Клінічна офтальмологія

Clinical Ophthalmology

Бездітко П.А., Безега Н.М.
Оцінка клінічної ефективності
ендоскопічної ендоназальної
дакріоцисториностомії та особливості
післяопераційного періоду
у хворих на хронічний дакріоцистит
та цукровий діабет 2-го типу 5

Ісаєв О.А.
Зв'язок поліморфізмів rs1799983
та rs2070744 гена NOS3
з первинною відкритокутовою
глаукомою 10

Коробов К.В.
Прогресування початкових стадій
діабетичної непроліферативної
ретинопатії та маркери глікування
при цукровому діабеті 2-го типу 17

P.A. Bezditko, N.M. Bezega
Evaluation of clinical efficacy
of endoscopic endonasal
dacryocystorhinostomy
and postoperative peculiarities
in patients with chronic dacryocystitis
and type 2 diabetes mellitus 5

O.A. Isaev
Relationship between rs1799983
and rs2070744 polymorphism
of the NOS3 gene with primary
open-angle glaucoma 10

K.V. Korobov
Progression of the initial stages
of non-proliferative diabetic
retinopathy and glycation markers
in type 2 diabetes mellitus 17

Офтальмохірургія

Ophthalmosurgery

Риков С.О., Литвиненко С.С.
Ризик виникнення
післяопераційного гемофтальму
у хворих з діабетичною ретинопатією
та цукровим діабетом 2-го типу 25

S.O. Rykov, S.S. Lytvinenko
Risk of the development
of postoperative hemophthalmos
in patients with diabetic retinopathy
and type 2 diabetes mellitus 25

Обмін досвідом

Exchange of Experience

Воскресенська Л.К., Ряднова В.В.,
Стебловська І.С., Максимук О.Ю.,
Воскресенська А.В.
Сучасні можливості
лікування пацієнтів
із синдромом сухого ока 31

L.K. Voskresenska, V.V. Ryadnova,
I.S. Steblovska, O.Yu. Maksymuk,
A.V. Voskresenska
Modern options
of management of patients
with dry eye syndrome 31

Бездітко П.А.¹, Безега Н.М.²¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна² Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Оцінка клінічної ефективності ендоскопічної ендоназальної дакріоцисториностомії та особливості післяопераційного періоду у хворих на хронічний дакріоцистит та цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Мета роботи: оцінити ефективність ендоскопічної ендоназальної дакріоцисториностомії (ЕЕД) та визначити особливості післяопераційного періоду у хворих на хронічний дакріоцистит залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). **Матеріали та методи.** У дослідження включили 30 хворих на хронічний дакріоцистит та ЦД2 (основна група) та 30 хворих на хронічний дакріоцистит без ЦД (контрольна група), яким була проведена ЕЕД за стандартною методикою. Компенсований ЦД2 ($HbA1c < 7,1\%$) був виявлений у 6 хворих основної групи, субкомпенсований ($HbA1c 7,1-7,5\%$) — у 7 хворих, декомпенсований ($HbA1c > 7,5\%$) — у 17 хворих. Вік хворих основної групи в середньому становив $66,5 \pm 9,5$ року, контрольної групи — $66,3 \pm 11,1$ року. Результати операції оцінювали через 2 місяці, 6 місяців та через 2 роки. ЕЕД вважали ефективним методом лікування за відновлення вільного пасивного слезовідведення при промиванні слізних шляхів, зникнення слезотечі у хворого та відсутності повторного інфікування слізного мішка. Крім стандартних, методи офтальмологічного дослідження включали слізно-носову, слезовосмоктуючу пробу та пробу рефлюксу, промивання слезовідвідних шляхів, зондування слізних каналців, комп'ютерну томографію, ендоскопічне дослідження порожнини носа. **Результати.** Ефективність ЕЕД через 2 місяці після операції у хворих основної групи ($70,0 \pm 8,4\%$ хворих) була у 1,3 раза, через 6 місяців ($63,3 \pm 8,8\%$ хворих) — у 1,4 раза, а у віддалений період, через 2 роки ($50,0 \pm 9,1\%$ хворих), — у 1,6 раза нижчою, ніж у хворих контрольної групи ($p < 0,05$). Аналізуючи наявність основних симптомів хронічного дакріоциститу в динаміці спостереження, відзначили, що після проведення ЕЕД найчастішим симптомом була слезотеча, проте частота її у хворих основної групи через 2 місяці ($30, \pm 8,4\%$ хворих) була у 4,5 раза, через 6 місяців ($36,7 \pm 8,8\%$ хворих) — у 2,8 раза, через 2 роки ($50,0 \pm 9,1\%$ хворих) — у 2,5 раза вищою, ніж у хворих контрольної групи ($p < 0,05$). **Висновки.** У хворих на ЦД2 клінічна ефективність ЕЕД при хронічному дакріоциститі нижча, ніж у хворих без ЦД, а післяопераційний період має свої особливості.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; хронічний дакріоцистит; ефективність ендоскопічної ендоназальної дакріоцисториностомії; особливості післяопераційного періоду; слезотеча

Вступ

Згідно з даними різних авторів, від цукрового діабету (ЦД) страждають 11,1–24,3 % хворих на непродуктивність слезовідвідних шляхів, госпіталізованих для проведення хірургічного лікування [1, 2], причому ризик невдач за рахунок зрощення отвору риностоми

рубцевою або грануляційною тканиною у хворих цієї групи вищий [1–6]. На сьогодні стандартом лікування хронічного дакріоциститу є ендоскопічна ендоназальна дакріоцисториностомія (ЕЕД). Проте досі не проводилось дослідження клінічної ефективності ЕЕД у хворих на хронічний дакріоцистит і ЦД.

Мета роботи: оцінити ефективність ЕЕД та визначити особливості післяопераційного періоду у хворих на хронічний дакриоцистит залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (ЦД2).

Матеріали та методи

У дослідження включили 30 хворих на хронічний дакриоцистит та ЦД2 (основна група) та 30 хворих на хронічний дакриоцистит без ЦД (контрольна група), яким була проведена ЕЕД за стандартною методикою. Дослідження виконувалось відповідно до Гельсінської декларації з дотриманням усіх норм етики та біоетики.

Серед хворих основної групи жінки становили $63,3 \pm 8,8 \%$ (19 осіб), чоловіки — $36,7 \pm 8,8 \%$ (11 осіб). Компенсований ЦД2 ($HbA1c < 7,1 \%$) був виявлений у $20,0 \pm 8,8 \%$ хворих (6 осіб) основної групи, субкомпенсований ($HbA1c 7,1-7,5 \%$) — у $23,3 \pm 7,7 \%$ хворих (7 осіб), декомпенсований ($HbA1c > 7,5 \%$) — у $56,7 \pm 9,1 \%$ хворих (17 осіб). Тривалість ЦД2 до 5 років відзначили у $23,3 \pm 7,7 \%$ хворих (7 осіб) основної групи, 5–10 років — у $36,7 \pm 8,8 \%$ хворих (11 осіб), більше 10 років — у $40,0 \pm 8,9 \%$ хворих (12 осіб). Вік хворих основної групи коливався від 41 до 82 років і в середньому становив $66,5 \pm 9,5$ року.

Серед хворих контрольної групи жінки становили $66,7 \pm 8,6 \%$ (20 осіб), чоловіки — $33,3 \pm 8,6 \%$ (10 осіб). Вік хворих контрольної групи коливався від 45 до 83 років і в середньому становив $66,3 \pm 11,1$ року. Основна та контрольна група були порівнянними за статтю та віком ($p > 0,05$).

Оперативне втручання проводилось одним і тим же хірургом. Після проведення вазоконстрикції виконували розріз на слизовій оболонці носа попереду від місця прикріплення середньої носової раковини та викроювали шматок по контуру медіальної стінки слізного мішка розміром у середньому 13×6 мм. Слизову оболонку в цій ділянці видаляли за допомогою ріжучої агресивної насадки шейвера діаметром 2, 3 або 4 мм, з'єднаної з аспіраційною системою. За допомогою бор-насадки шейвера того ж діаметра, з'єднаної з аспіраційною системою, фрезерували кісткове дно слізної ямки в межах зони висічення слизової оболонки на латеральній стінці порожнини носа та стоншували її в зоні проєкції медіальної стінки слізного мішка. Над ділянкою передбачуваної риностомии гострим мікрораспатором прокалювали стоншену кістку, відтісняли її медіально та поступово видаляли за допомогою мікроципців. Розмір кісткового вікна збільшували до 12×6 мм і більше залежно від розмірів слізного мішка. Потім розсікали стінку слізного мішка, що промінувала в утворене кісткове вікно, й викроювали П-подібний шматок, що відповідав місцю переходу нижнього відділу мішка в слізнодорозову протоку. Зшивали шматки слізного мішка із слизовою оболонкою носа та формували «похилу» доріжку для безперешкодного відтоку слюзи. Після завершення операції в сформовану дакриоцисториностому вводили тампон, просочений антибактеріальною маззю.

У післяопераційному періоді всім хворим проводили тампонаду зони операції на 1–2 доби. Після видалення тампона за необхідності видаляли плівки фібрину, кірочки підсихання і згустки крові під місцевою анестезією. Рекомендовали зрошувати слизову оболонку носа сольовими розчинами протягом 4–6 тижнів після операції. Використовували кортикостероїди у вигляді назального спрею починаючи з 2-го тижня після операції, а також очні краплі з антибіотиками широкого спектра дії та кортикостероїдами. Сльозовідвідні шляхи промивали розчинами антибіотиків після вилучення з носа гемостатичного тампона до 1 місяця.

Спостереження тривало впродовж 2 років. Результати операції оцінювали через 2 місяці, 6 місяців та через 2 роки. ЕЕД вважали ефективним методом лікування за відновлення вільного пасивного слезовідведення при промиванні слізних шляхів, зникнення слезотечі у хворого та відсутності повторного інфікування слізного мішка.

Крім стандартних (візометрії, зовнішнього огляду, біомікроскопії, тонометрії, офтальмоскопії), методи офтальмологічного дослідження включали слізнодорозову, слезовесмоктуючу пробу та пробу рефлюксу, промивання слезовідвідних шляхів, зондування слізних каналців, комп'ютерну томографію, ендоскопічне дослідження порожнини носа.

Результати та обговорення

ЕЕД виявилась ефективним методом лікування для $70,0 \pm 8,4 \%$ хворих (21 особа) основної групи через 2 місяці, для $63,3 \pm 8,8 \%$ хворих (19 осіб) — через 6 місяців, для $50,0 \pm 9,1 \%$ хворих (15 осіб) — через 2 роки. У цих хворих відбулося відновлення вільного пасивного слезовідведення при промиванні слізних шляхів, зникла слезотеча та були відсутні ознаки інфікування слізного мішка. Ефективність ЕЕД в основній групі з часом знижувалась і через 2 роки після проведення операції була на 20 % нижчою, ніж через 2 місяці ($p < 0,05$) (рис. 1).

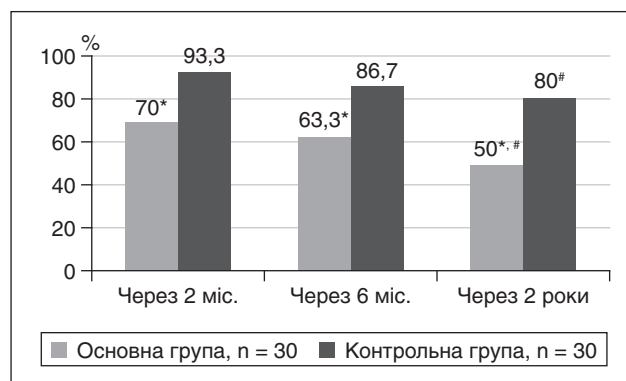


Рисунок 1. Ефективність ЕЕД у хворих на хронічний дакриоцистит залежно від наявності ЦД2 у динаміці спостереження

Примітки: * — оцінка статистичної значущості відмінностей між групами в даний період спостереження ($p < 0,05$); # — оцінка статистичної значущості відмінностей показника через 2 місяці та в інший період спостереження в межах однієї групи ($p < 0,05$).

Ефективність ЕЕД у хворих контрольної групи через 2 місяці після операції становила $93,3 \pm 4,6$ % (28 осіб), через 6 місяців — $86,7 \pm 6,2$ % (26 осіб), через 2 роки — $80,0 \pm 7,3$ % хворих (24 особи). Ефективність ЕЕД у контрольній групі через 2 роки після проведення операції була на 13,3 % нижчою, ніж через 2 місяці ($p < 0,05$).

При порівнянні результатів обох груп виявили, що ефективність ЕЕД через 2 місяці після операції у хворих основної групи була в 1,3 раза, через 6 місяців — у 1,4 раза, а через 2 роки — в 1,6 раза нижчою, ніж у хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

Аналізуючи наявність основних симптомів хронічного дакриоциститу у хворих основної групи в динаміці спостереження, відзначили, що найчастішим симптомом була слюзотеча, яка відмічалась у всіх хворих до операції (30 осіб), у $30,0 \pm 8,4$ % хворих (9 осіб) — через 2 місяці після проведення ЕЕД, у $36,7 \pm 8,8$ % хворих (11 осіб) — через 6 місяців, у $50,0 \pm 9,1$ % хворих (15 осіб) — через 2 роки. Другим за частотою симптомом було злипання повік, яке відмітили $80,0 \pm 7,3$ % хворих основної групи (24 особи) до операції, $6,7 \pm 4,6$ % хворих (2 особи) — через 2 місяці після операції, $20,0 \pm 7,3$ % хворих (6 осіб) — через 6 місяців, $30,0 \pm 8,4$ % хворих (9 осіб) — через 2 роки. Третім за частотою симптомом був набряк медіального канта, що відзначався у $56,7 \pm 9,1$ % хворих основної групи (17 осіб) до операції, у $3,3 \pm 3,3$ % хворих (1 особа) — через 2 місяці після операції, у $16,7 \pm 6,8$ % хворих (5 осіб) — через 6 місяців, у $23,3 \pm 7,7$ % хворих (7 осіб) — через 2 роки. На біль біля внутрішнього кута ока скаржились $50,0 \pm 9,1$ % хворих основної групи (15 осіб) до операції, $3,3 \pm 3,3$ % хворих (1 особа) — через 2 місяці після операції, $10,0 \pm 5,5$ % хворих (3 особи) — через 6 місяців, $20,0 \pm 7,3$ % хворих (6 осіб) — через 2 роки (рис. 2).

Серед хворих контрольної групи найчастішим симптомом також була слюзотеча, на яку скаржились усі хворі до операції (30 осіб), $6,7 \pm 4,6$ % хворих цієї групи (2 особи) — через 2 місяці після проведення

ЕЕД, $13,3 \pm 6,2$ % хворих (4 особи) — через 6 місяців, $20,0 \pm 7,3$ % хворих (6 осіб) — через 2 роки. Другим за частотою симптомом у хворих контрольної групи було злипання повік, яке відмітили $76,7 \pm 7,7$ % хворих (23 особи) до операції, жоден хворий — через 2 місяці після операції, $6,7 \pm 4,6$ % хворих (2 особи) — через 6 місяців, $10,0 \pm 5,5$ % хворих (3 особи) — через 2 роки. Третім за частотою симптомом був набряк медіального канта, що відзначався у $56,7 \pm 9,1$ % хворих контрольної групи (17 осіб) до операції, в жодного хворого — через 2 місяці після операції, у $3,3 \pm 3,3$ % хворих (1 особа) — через 6 місяців, у $6,7 \pm 4,6$ % хворих (2 осіб) — через 2 роки. Біль біля внутрішнього кута ока до операції відмічали $46,7 \pm 9,1$ % хворих контрольної групи (14 осіб), через 2 місяці після операції — жоден хворий, через 6 місяців — $3,3 \pm 3,3$ % хворих (1 особа), через 2 роки — $6,7 \pm 4,6$ % хворих (2 особи).

При порівнянні частоти основних симптомів хронічного дакриоциститу до операції в основній та контрольній групі не виявили вірогідної різниці ($p > 0,05$): в обох групах найчастішим симптомом була слюзотеча, що була виявлена в усіх хворих; на другому місці — злипання повік (у середньому в обох групах — $78,4 \pm 7,5$ % хворих), на третьому — набряк медіального канта ($56,7 \pm 9,1$ % хворих), на останньому — біль біля внутрішнього кута ока (в середньому — $48,4 \pm 9,1$ % хворих в обох групах). Через 2 місяці після проведення ЕЕД на слюзотечу скаржились у 4,5 раза більше хворих основної групи, ніж контрольної ($p < 0,05$); крім того, $6,7 \pm 4,6$ % хворих основної групи скаржились на злипання повік, а $3,3 \pm 3,3$ % — на набряк медіального канта та біль біля внутрішнього кута ока, тоді як у контрольній групі — жоден хворий. Через 6 місяців після операції в основній групі на слюзотечу скаржились у 2,8 раза, на злипання повік — у 3 рази, на набряк медіального канта — в 5,1 раза, на біль біля внутрішнього кута ока — у 3 рази більше хворих, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Через 2 роки після операції в основній групі на слюзотечу скаржились у 2,5 раза, на злипання повік — у 3 рази, на набряк медіального канта — у 3,5

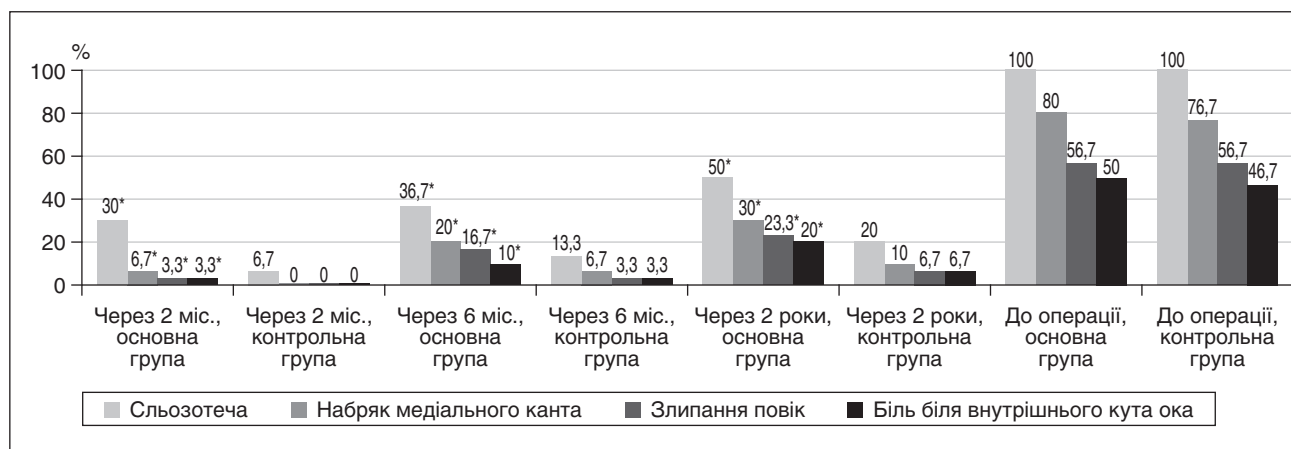


Рисунок 2. Частота симптомів у хворих на хронічний дакриоцистит залежно від наявності ЦД2 в динаміці спостереження

Примітка: * — оцінка статистичної значущості відмінностей між групами в даний період спостереження ($p < 0,05$).

раза, на біль біля внутрішнього кута ока — у 3 рази більше хворих, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

В результаті проведеного нами дослідження виявили, що ефективність ЕЕД у хворих на хронічний дакриїстит залежить від наявності ЦД2: при ЦД2 ефективність операції через 2 місяці ($70,0 \pm 8,4$ % хворих) у 1,3 раза, через 6 місяців ($63,3 \pm 8,8$ % хворих) — у 1,4 раза, через 2 роки ($50,0 \pm 9,1$ % хворих) — у 1,6 раза нижча, ніж у хворих без ЦД ($93,3 \pm 4,6$; $86,7 \pm 6,2$; $80,0 \pm 7,3$ % хворих відповідно), $p < 0,05$. Отримані нами дані щодо ефективності ЕЕД у хворих на хронічний дакриїстит без ЦД ($80,0 \pm 7,3$ %) вірогідно не відрізняються від даних С.Ф. Школьник [7] ($76,6 \pm 7,6$ % хворих) та G. Smirnov [8] ($89,0 \pm 7,6$ % хворих). Проте тривалість спостереження в нашому дослідженні (2 роки) була довшою, ніж у дослідженні С.Ф. Школьник [7] (6 місяців) та G. Smirnov [8] (1 рік). Згідно з іншими літературними джерелами, ефективність ЕЕД становить 70–99 % [9–12].

Низька ефективність ендоскопічної ендоназальної дакриїсториностомії у хворих на ЦД2 пов'язана зі зрощенням отвору риностами рубцевою або грануляційною тканиною [1–6]. Це може відбуватися за рахунок діабетичних змін мікросудин слизової оболонки носа [4], зниження імунної відповіді, порушення загоєння ран та патології запального процесу, характерних для ЦД [13–15].

Висновки

Ефективність ЕЕД через 2 місяці після операції у хворих на хронічний дакриїстит та ЦД2 ($70,0 \pm 8,4$ % хворих) у 1,3 раза, через 6 місяців ($63,3 \pm 8,8$ % хворих) — у 1,4 раза, а у віддалений період, через 2 роки ($50,0 \pm 9,1$ % хворих), — у 1,6 раза нижча, ніж у хворих на хронічний дакриїстит без ЦД ($p < 0,05$).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Rabina G., Golan S., Neudorfer M., Leibovitch I. External Dacryocystorhinostomy: Characteristics and Surgical Outcomes in Patients with and without Previous Dacryocystitis. *J. Ophthalmol.* 2013. 2013. 287524. doi: 10.1155/2013/287524.
2. Sung J.Y., Lee Y.H., Kim K.N., Kang T.S., Lee S.B. Surgical outcomes of endoscopic dacryocystorhinostomy: analysis of age effect. *Sci Rep.* 2019 Dec 27. 9(1). 19861. doi: 10.1038/s41598-019-56491-y.
3. Keren S., Abergel A., Manor A., Rosenblatt A., Koenigstein D., Leibovitch I., Ben Cnaan R. Endoscopic dacryocystorhinostomy: reasons for failure. *Eye (Lond).* 2020 May. 34(5). 948-53. doi: 10.1038/s41433-019-0612-y.

4. Белдовская Н.Ю., Карпищенко С.А., Куликова О.А., Баранская С.В. К вопросу о неудачных исходах лазерной эндоназальной дакриоцисториностомии. *Офтальмологические ведомости.* 2016. 9(2). 14-8. doi: 10.17816/OV9214-18.

5. Kraiem A., Abdessalem R., Christov T., Ben Romdhane B., Kamoun M. La dacryocysto-rhinostomie chez le diabétique [Dacryocystorhinostomy in diabetics]. *Tunis Med.* 1986 Oct. 64(10). 873-6. (French).

6. Goel R., Garg S., Nagpal S., Kumar S., Kamal S. Naso-cutaneous fistula following transcanalicular laser dacrocystorhinostomy. *Saudi J. Ophthalmol.* 2014 Jan. 28(1). 69-71. doi: 10.1016/j.sjopt.2013.11.006.

7. Школьник С.Ф. Хирургическое лечение хронического дакриоцистита на основе применения радиоволновой энергии [диссертация]. Чебоксары: Чебоксарский филиал Федеративного государственного учреждения «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи», 2009. 138 с.

8. Smirnov G. Outcome of Endonasal Endoscopic Dacryocystorhinostomy in Adults. *Publications of the University of Eastern Finland. Dissertations in Health Sciences.* 2010. 83 p.

9. Allen K., Berlin A.J. Dacryocystorhinostomy failure: association with nasolacrimal silicone intubation. *Ophthalmic Surg.* 1989 Jul. 20(7). 486-9.

10. Ben Simon G.J., Joseph J., Lee S., Schwarcz R.M., McCann J.D., Goldberg R.A. External versus endoscopic dacryocystorhinostomy for acquired nasolacrimal duct obstruction in a tertiary referral center. *Ophthalmology.* 2005 Aug. 112(8). 1463-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.03.015.

11. Yigit O., Samancioglu M., Taskin U., Ceylan S., Ellutar K., Yener M. External and endoscopic dacryocystorhinostomy in chronic dacryocystitis: comparison of results. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2007 Aug. 264(8). 879-85. doi: 10.1007/s00405-007-0286-0.

12. Leong S.C., Karkos P.D., Burgess P., Halliwell M., Hampal S. A comparison of outcomes between nonlaser endoscopic endonasal and external dacryocystorhinostomy: single-center experience and a review of British trends. *Am. J. Otolaryngol.* 2010 Jan-Feb. 31(1). 32-7. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.09.012.

13. Tsai S., Clemente-Casares X., Revelo X.S., Winer S., Winer D.A. Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? *Diabetes.* 2015 Jun. 64(6). 1886-97. doi: 10.2337/db14-1488.

14. Velloso L.A., Eizirik D.L., Cnop M. Type 2 diabetes mellitus — an autoimmune disease? *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013 Dec. 9(12). 750-5. doi: 10.1038/nrendo.2013.131.

15. Zhong J., Gong Q., Mima A. Inflammatory Regulation in Diabetes and Metabolic Dysfunction. *J. Diabetes Res.* 2017. 2017. 5165268. doi: 10.1155/2017/5165268.

Отримано/Received 20.01.2022

Рецензовано/Revised 03.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2022 ■

Information about authors

P.A. Bezditko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of ophthalmology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: papoul12@gmail.com

N.M. Bezega, Assistant at the Department of otorhinolaryngology and ophthalmology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: bezeganina@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

P.A. Bezdritko¹, N.M. Bezega²

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Evaluation of clinical efficacy of endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy and postoperative peculiarities in patients with chronic dacryocystitis and type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The study was aimed to evaluate the effectiveness of endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy (EED) and to determine the postoperative features in patients with chronic dacryocystitis depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (DM2). **Materials and methods.** The study included 30 DM2 patients with chronic dacryocystitis (basic group) and 30 nondiabetic patients with chronic dacryocystitis (control group), who underwent EED by the standard methods. Compensated DM2 (HbA1c < 7.1 %) was found in 6 patients of the basic group, subcompensated (HbA1c 7.1–7.5 %) — in 7 patients, decompensated (HbA1c > 7.5 %) — in 17 patients. The average age of patients in the basic group was 66.5 ± 9.5 years, in the control group — 66.3 ± 11.1 years. The results of the operation were evaluated after 2, 6 months, and 2 years. EED was considered as an effective method of treatment in case of the restoration of free passive lacrimation during lavage of the lacrimal ducts, the disappearance of tearing in the patient and the absence of re-infection of the lacrimal sac. In addition to standard, ophthalmic examination methods included nasolacrimal duct probe, lacrimal absorption, and reflux test, lacrimal duct lavage,

lacrimal duct probing, computed tomography, and endoscopic examination of the nasal cavity. **Results.** The efficiency of EED 2 months after surgery in patients of the basic group (70.0 ± 8.4 % of patients) was 1.3 times lower, after 6 months (63.3 ± 8.8 % of patients) — 1.4 times lower, and in recovery period for 2 years (50.0 ± 9.1 % of patients) — 1.6 times lower than in patients of the control group ($p < 0.05$). The analysis of the presence of the main symptoms of chronic dacryocystitis in the dynamics of observation demonstrated that after EED the most common symptom was tearing, but its frequency in patients of the basic group was higher by 4.5 times after 2 months (30.0 ± 8.4 % of patients), by 2.8 times — after 6 months (36.7 ± 8.8 % of patients), and 2.5 times — after 2 years (50.0 ± 9.1 % of patients) compared to patients of the control group ($p < 0.05$). **Conclusions.** In DM2 patients, the clinical effectiveness of EED in chronic dacryocystitis is lower than in nondiabetic patients, and the postoperative period has its own characteristics.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; chronic dacryocystitis; effectiveness of endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy; postoperative features; lacrimation

УДК 617.7-007.681:575.174.015.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.1.2022.286>

Ісаєв О.А.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Комунальне підприємство «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня»,

м. Дніпро, Україна

Зв'язок поліморфізмів rs1799983 та rs2070744 гена NOS3 з первинною відкритокутовою глаукомою

Резюме. Актуальність. Значний вплив на розвиток первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) має розвиток ендотеліальної дисфункції внаслідок її здатності провокувати вазоконстрикцію та ішемію зорового нерва, що прискорює прогресування глаукомної оптичної нейропатії. Особи із спадковою схильністю до розвитку ендотеліальної дисфункції через поліморфізм генів ендотеліальної NO-синтази (NOS3) можуть мати схильність і до розвитку ПВКГ. **Мета:** встановити зв'язок поліморфізмів rs1799983 та rs2070744 гена NOS3 з первинною відкритокутовою глаукомою. **Матеріали та методи.** Проаналізовані дані 153 пацієнтів (153 ока) із ПВКГ та 47 пацієнтів групи контролю. Вік пацієнтів становив $65,0 \pm 13,1$ року, тривалість захворювання — $4,9 \pm 5,3$ року. Кров пацієнтів досліджена методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (ампліфікатор Gene Amp® PCR System 7500, США) із використанням тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США). Для статистичної обробки отриманих результатів використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). **Результати.** У хворих на ПВКГ встановлено збільшення частоти мінорної гомозиготи TT rs1799983 (у 2,8 раза; $P_{\text{Fet}} = 0,023$) та зменшення частоти мінорної гомозиготи TT rs2070744 (у 1,9 раза; $P_{\text{Fet}} = 0,049$) при порівнянні з контролем. Вплив генотипів rs1799983 на розподіл пацієнтів був статистично значущим для III і IV стадій ($p < 0,02$), а вплив генотипів rs2070744 — тільки для IV стадії ($p = 0,006$). Встановлено зв'язок із ПВКГ алелів T rs1799983 ($p = 0,016$) і C rs2070744 ($p = 0,025$), що при стратифікації зберігалося для III і IV стадій ($p < 0,025$). Носії генотипу TT rs1799983 порівняно з носіями інших генотипів мали більший внутрішньоочний тиск, гірші результати периметрії, меншу товщину RNFL і GCC та більше відношення Cup/Disk Area Ratio. Носії генотипу CC rs2070744 порівняно з носіями генотипу TT мали гірші результати периметричного обстеження та меншу товщину RNFL і GCC. **Висновки.** Отримані результати підтвердили наявність зв'язку поліморфізмів rs1799983 та rs2070744 гена NOS3 із ПВКГ у пацієнтів з української популяції. Механізмом реалізації їх впливу можна вважати схильність до розвитку ендотеліальної дисфункції, яка може прискорювати прогресування глаукомної оптичної нейропатії.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома; ендотеліальна дисфункція; ген NOS3; rs1799983; rs2070744

Актуальність

Глобальною програмою ВООЗ із виявлення проблем зору та запобігання сліпоті в період 2014–2019 рр. була програма «VISION 2020: The Right to Sight». Результати цього проекту показали, що для діагностики глаукоми на ранніх доклінічних стадіях необхідне розширення діапазону діагностики з упровадженням нових персоналізованих методів дослідження [1]. Пер-

винна відкритокутова глаукома (ПВКГ) розглядається як хронічна прогресуюча нейропатія зорового нерва з гоніоскопічно відкритим кутом передньої камери; саме ПВКГ є однією з основних причин погіршення зору та сліпоті в промислово розвинених країнах [2]. Залежно від вираженості дегенеративних процесів виділяють початкову, розвинену (таку, що далеко зайшла) та термінальну стадії [3, 4].

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologii Ukraini»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Ісаєв Олександр Андрійович, аспірант кафедри офтальмології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: oleksiisaev@gmail.com

For correspondence: Oleksiy Isaev, PhD student at the Department of ophthalmology, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: oleksiisaev@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

Значний вплив на розвиток ПВКГ мають ендотеліальні вазоактивні фактори (оксиду азоту, ендотелін, ангіотензин, простагліцин тощо) через здатність провокувати вазоконстрикцію та ішемію зорового нерва, що прискорює прогресування глаукомної оптичної нейропатії [5, 6]. Отже, ендотеліальна дисфункція може бути одним із факторів патогенезу ПВКГ [7].

Чітко встановленою можна вважати генетичну схильність до розвитку та прогресування ПВКГ, що визначається на рівні 20–60 % [8]. Щодо цього увагу привертають поліморфізми гена ендотеліальної NO-синтази (*NOS3*), особливо rs1799983 (*G894T*, Glu298Asp) та rs2070744 (*T-786C*). Поліморфізм rs1799983 являє собою місенс-мутацію із заміною у кодуєчій ділянці гена *NOS3* предкового триплету *GAT* (кодує аспарат) на *GAG/GAA* (кодує глютамін) — *894T>A,G* [9, 10]. Поліморфізм rs2070744 локалізується в інтроні гена *NOS3* [11]. За даними когортного дослідження «випадок — контроль» А.А. Kondkar та співавт. (2020), мінорна алель *T* rs1799983 була значуще зв'язана із ПВКГ, причому ризик суттєво збільшувався при поєднанні з алеллю *C* rs2070744 [12]. Також визначено, що гаплотип *CG* поліморфізмів *T-786C* і Glu298Asp *NOS3* мав зв'язок із ризиком ПВКГ у загальному аналізі та серед жінок, а також для пацієнтів, у яких захворювання розвинулося у віці понад 52 роки [13].

Мета: встановити зв'язок поліморфізмів rs1799983 та rs2070744 гена *NOS3* із первинною відкритокутовою глаукомою.

Матеріали та методи

Проаналізовані дані 153 пацієнтів (153 ока) із встановленим діагнозом ПВКГ. До контрольної групи увійшли 47 пацієнтів без такого діагнозу (загалом 200 осіб). У групі із ПВКГ чоловіків було 57 (37,25 %), жінок — 96 (62,75 %). У контрольній групі чоловіків було 22 (46,81 %), жінок — 25 (53,19 %).

Згідно із загальноприйнятим протоколом обстеження хворих із ПВКГ [3], у кожного пацієнта ретельно збирали скарги та анамнез, виконували візометрію, периметрію Humphrey, рефрактометрію, пневмотономе-

трію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію (ОКТ). Встановлювали стадію ПВКГ (I–IV) [3]. Для аналізу відбирали показники гіршого ока, визначали максимальну гостроту зору з корекцією (МГЗК), внутрішньоочний тиск (ВОТ) (мм рт.ст.), результати дослідження поля зору, використовуючи значення середнього відхилення (MD, дБ) та стандартного відхилення моделі (PSD, дБ), а також показники ОКТ: товщину шарів нервових волокон сітківки (RNFL, мкм) та комплексу гангліозних клітин макули (GCC, мкм); відношення площі екскавації до площі диска зорового нерва (Cup/Disk Area Ratio).

Молекулярно-генетичне дослідження проведено у зразках цільної венозної крові, що була отримана в пацієнтів у кількості 3 мл, відповідно до їх дозволу та з дотриманням необхідних біоетичних норм. Визначення генотипів поліморфізмів rs1799983 (*G894T*, Glu298Asp) та rs2070744 (*T-786C*) гена *NOS3* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі в автоматичному ампліфікаторі «Gene Amp® PCR System 7500» («Applied Biosystems», США). На першому етапі дослідження з цільної венозної крові виділяли геномну ДНК за допомогою реактивів PureLink® Genomic DNA Kit For Purification of Genomic DNA («Invitrogen», США). Генетичний аналіз здійснено з використанням уніфікованої тест-системи «TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology» (США).

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Для описової статистики кількісних результатів використовували середні (М) та їх стандартне відхилення (SD). Незалежні вибірки порівнювали із застосуванням методу Фішера (F), критеріїв Стюдента (t) та χ^2 Пірсона, для парних порівнянь використано точний метод Фішера (P_{Fet}). У всіх випадках статистичного оцінювання значення $p < 0,05$ вважали вірогідними.

Результати та обговорення

За віком та статтю пацієнти з ПВКГ і контрольної групи суттєво не відрізнялися (табл. 1). Тривалість захворювання в осіб із ПВКГ була $4,9 \pm 5,3$ року.

Таблиця 1. Загальноклінічні показники у групах пацієнтів

Показник		Контроль	ПВКГ	Критерій	P
Вік, роки		62,1 ± 12,5	65,0 ± 13,1	t = -1,34	0,181
Стать	Ч, n (%)	22 (46,81)	57 (37,25)	$\chi^2 = 1,37$	0,241
	Ж, n (%)	25 (53,19)	96 (62,75)		

Таблиця 2. Результати офтальмологічних досліджень

Показник	Контроль	ПВКГ	t	P
МГЗК	0,97 ± 0,08	0,50 ± 0,39	8,18	< 0,001
ВОТ, мм рт.ст.	14,50 ± 3,27	17,86 ± 8,75	-2,58	0,010
MD, дБ	-2,24 ± 0,41	-20,43 ± 10,11	12,31	< 0,001
PSD, дБ	2,42 ± 0,35	6,74 ± 3,82	-7,74	< 0,001
RNFL, мкм	103,56 ± 8,04	70,68 ± 16,94	12,56	< 0,001
GCC, мкм	94,46 ± 4,74	76,05 ± 14,13	8,75	< 0,001
Cup/Disk Area Ratio	0,28 ± 0,15	0,72 ± 0,18	-14,73	< 0,001

Розподіл пацієнтів за стадіями ПВКГ показано на рис. 1. Переважна кількість осіб мали ПВКГ III стадії (52,94 %), приблизно однакова кількість пацієнтів була з іншими стадіями (11,76–17,65 %).

Результати офтальмологічного обстеження наведені у табл. 2. За всіма показниками відмінності мали високу статистичну значущість ($p \leq 0,01$): у пацієнтів із ПВКГ гострота зору була меншою, VOT — вищим, показники периметричного обстеження — гіршими, товщина шарів нервових волокон сітківки (RNFL) та комплексу гангліозних клітин макули (GCC) — меншою і відношення площі екскавації до площі диска зорового нерва (Cup/Disk Area Ratio), яке відбиває ступінь прогресії глаукоми, більшим.

При порівнянні розподілу генотипів поліморфізму rs1799983 (табл. 3) у пацієнтів із ПВКГ із контролем була виявлена тенденція до зменшення частоти предкового генотипу GG (в 1,4 раза; $P_{\text{Fet}} = 0,110$) та збільшення частоти мінорної гомозиготи TT (у 2,8 раза; $P_{\text{Fet}} = 0,023$). Вплив генотипів на розподіл пацієнтів по групах (контроль і ПВКГ) статистичної значущості не мав ($p = 0,051$). Натомість стратифікація за стадіями ПВКГ показала, що вплив генотипів порівняно з

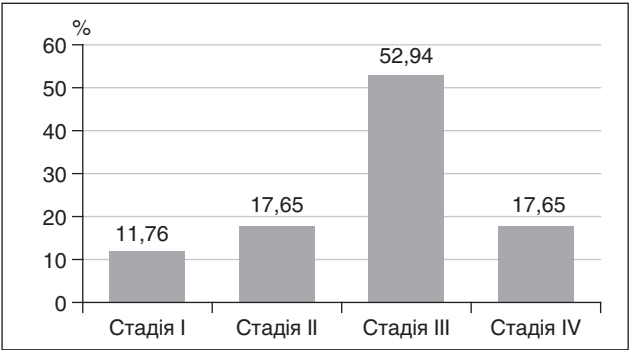


Рисунок 1. Розподіл пацієнтів із ПВКГ за стадіями захворювання ($\chi^2 = 200,00$; $p < 0,001$)

контролем був значущим для III ($p = 0,019$) і більшою мірою для IV стадії ($p = 0,003$), але не для стадій I і II ($p = 0,893$).

Так само і при порівнянні розподілу за алелями rs1799983 у пацієнтів із ПВКГ і контрольної групи було визначено статистично значуще зменшення частоти предкової алелі G та збільшення частоти мінорної алелі T ($P_{\text{Fet}} = 0,017$). Вплив алелей на розподіл пацієнтів по групах (контроль і ПВКГ) мав статистичну значущість

Таблиця 3. Розподіл генотипів rs1799983 по групах пацієнтів і при стратифікації за стадіями, n (f)

Група/Стадія		Генотипи			χ^2	P
		GG	GT	TT		
Контроль		20 (0,426)	23 (0,489)	4 (0,085)	5,99	0,051
ПВКГ		45 (0,294)	72 (0,471)	36 (0,235)		
Стадія	I + II	18 (0,400)	24 (0,533)	3 (0,067)	0,23	0,893
	III	24 (0,296)	33 (0,408)	24 (0,296)	7,96	0,019
	IV	3 (0,111)	15 (0,556)	9 (0,333)	11,62	0,003
$\chi^2 = 42,4$; $p < 0,001$						

Таблиця 4. Розподіл алелей rs1799983 по групах пацієнтів і при стратифікації за стадіями, n (f)

Група/Стадія		Алелі		χ^2	P
		G	T		
Контроль		63 (0,670)	31 (0,330)	5,78	0,016
ПВКГ		162 (0,529)	144 (0,471)		
Стадія	I + II	60 (0,667)	30 (0,333)	< 0,01	0,959
	III	81 (0,500)	81 (0,500)	6,97	0,008
	IV	21 (0,389)	33 (0,611)	10,98	< 0,001
$\chi^2 = 26,70$; $p < 0,001$					

Таблиця 5. Розподіл генотипів rs2070744 по групах пацієнтів і при стратифікації за стадіями, n (f)

Група/Стадія		Генотипи			χ^2	p
		CC	CT	TT		
Контроль		9 (0,191)	24 (0,511)	14 (0,298)	5,67	0,059
ПВКГ		48 (0,314)	81 (0,529)	24 (0,157)		
Стадія	I + II	12 (0,267)	21 (0,466)	12 (0,267)	0,74	0,691
	III	27 (0,333)	42 (0,519)	12 (0,148)	5,41	0,067
	IV	9 (0,333)	18 (0,667)	0 (0)	10,20	0,006
$\chi^2 = 21,9$; $p = 0,001$						

при $p = 0,016$. При стратифікації за стадіями вплив алелей був значущим для III ($p = 0,008$) і більшою мірою для IV стадій ($p < 0,001$) порівняно з контролем.

Розподіл генотипів поліморфізму rs2070744 (табл. 5) у пацієнтів із ПВКГ показав тенденцію до збільшення частоти предкового генотипу *CC* (в 1,6 раза; $P_{\text{Fet}} = 0,139$) та зменшення частоти мінорної гомозиготи *TT* (в 1,9 раза; $P_{\text{Fet}} = 0,049$) порівняно з контрольною групою. Вплив генотипів на розподіл пацієнтів по групах (контроль і ПВКГ) статистичної значущості не мав ($p = 0,059$). Стратифікація за стадіями ПВКГ показала, що вплив генотипів порівняно з контролем був значущим тільки для IV стадії ($p = 0,006$).

Порівняння розподілу алелей rs2070744 у пацієнтів із ПВКГ та контрольної групи (табл. 6) показало статистично значуще збільшення частоти предкової алелі *C* та зменшення частоти мінорної алелі *T* ($P_{\text{Fet}} = 0,033$). Вплив алелей на розподіл пацієнтів по групах (контроль і ПВКГ) мав статистичну значущість при $p = 0,025$. При стратифікації за стадіями вплив розподілу алелей зберігав статистичну значущість для III ($p = 0,024$) і IV стадій ($p = 0,010$).

Аналіз залежності офтальмологічних показників від генотипів rs1799983 у пацієнтів із ПВКГ (табл. 7) показав загальну закономірність: гірші показники були відзначені для носіїв генотипу *TT*. Порівняно з носіями інших генотипів вони мали значуще більший ВОТ, гірші результати периметричного обстеження, найменшу товщину шарів нервових волокон сітківки (RNFL) і комплексу гангліозних клітин макули (GCC) та більше відношення площі екскавації до площі диска зорового нерва (Cup/Disk Area Ratio).

Аналіз залежності офтальмологічних показників від генотипів rs2070744 у пацієнтів із ПВКГ (табл. 8) також виявив певну закономірність: гірші показники були відзначені для носіїв генотипу *CC*. Порівняно з носіями генотипу *TT* вони мали гірші результати периметричного обстеження та меншу товщину шарів нервових волокон сітківки (RNFL) і комплексу гангліозних клітин макули (GCC).

Стратифікація за стадіями ПВКГ повністю підтвердила виявлену залежність офтальмологічних показників від генотипів обох поліморфізмів: гірші показники були визначені для носіїв генотипів *TT* rs1799983 і *CC*

Таблиця 6. Розподіл алелей rs2070744 по групах пацієнтів і при стратифікації за стадіями, n (f)

Група/Стадія		Алелі		χ^2	p
		C	T		
Контроль		42 (0,447)	52 (0,553)	5,02	0,025
ПВКГ		177 (0,578)	129 (0,422)		
Стадія	I + II	12 (0,333)	24 (0,667)	1,37	0,242
	III	96 (0,593)	66 (0,407)	5,07	0,024
	IV	36 (0,667)	18 (0,333)	6,61	0,010
		$\chi^2 = 10,96$; $p = 0,012$			

Таблиця 7. Залежність офтальмологічних показників від генотипів rs1799983; $M \pm SD$

Показник	Генотипи			F	P
	GG	GT	TT		
МГЗК	$0,55 \pm 0,40$	$0,51 \pm 0,36$	$0,41 \pm 0,43$	$F = 1,3$	0,261
ВОТ, мм рт.ст.	$15,69 \pm 8,07$	$17,70 \pm 8,21$	$22,00 \pm 10,06$	5,1	0,007
MD, дБ	$-14,68 \pm 11,45$	$-22,37 \pm 8,88$	$-25,82 \pm 6,22$	15,1	$< 0,001$
PSD, дБ	$5,51 \pm 4,11$	$7,50 \pm 3,32$	$6,91 \pm 4,17$	3,3	0,041
RNFL, мкм	$79,35 \pm 19,53$	$67,46 \pm 14,96$	$65,45 \pm 13,91$	8,6	$< 0,001$
GCC, мкм	$81,60 \pm 13,18$	$75,34 \pm 16,45$	$70,51 \pm 9,96$	5,9	0,003
Cup/Disk Area Ratio	$0,65 \pm 0,21$	$0,76 \pm 0,17$	$0,75 \pm 0,14$	4,4	0,010

Таблиця 8. Залежність офтальмологічних показників від генотипів rs2070744; $M \pm SD$

Показник	Генотип			F	P
	CC	CT	TT		
МГЗК	$0,53 \pm 14,33$	$0,45 \pm 0,36$	$0,61 \pm 0,41$	1,94	0,147
ВОТ, мм рт.ст.	$19,19 \pm 10,07$	$16,70 \pm 7,90$	$19,12 \pm 8,49$	1,52	0,222
MD, дБ	$-23,85 \pm 7,81$	$-20,57 \pm 10,06$	$-12,08 \pm 10,55$	11,30	$< 0,001$
PSD, дБ	$7,54 \pm 3,85$	$6,84 \pm 3,85$	$4,57 \pm 2,83$	4,72	0,010
RNFL, мкм	$69,52 \pm 16,56$	$67,18 \pm 14,40$	$88,39 \pm 17,67$	13,63	$< 0,001$
GCC, мкм	$75,39 \pm 14,94$	$72,63 \pm 12,66$	$89,80 \pm 8,12$	14,50	$< 0,001$
Cup/Disk Area Ratio	$0,71 \pm 0,15$	$0,74 \pm 0,19$	$0,66 \pm 0,18$	1,52	0,222

rs2070744. Також і порівняння офтальмологічних показників за алелями вивчених поліморфізмів підтвердило отримані результати: гірші показники були визначені для носіїв алелей *T* rs1799983 і *C* rs2070744.

Обговорення

Відсутність статистично значущої різниці розподілу за віком та статтю між обраними групами дослідження свідчила про адекватний відбір пацієнтів та значущість отриманих результатів. Серед пацієнтів із ПВКГ жінок було більше, ніж чоловіків, — 2 : 1. Такий розподіл відповідав загальним спостереженням — жінки хворіють частіше [3]. Офтальмологічні показники показали меншу гостроту зору та більший ВОР, що також відповідало загальним уявленням про виникнення ПВКГ [14]. Для хворих було характерним значне звуження полів зору та зменшення товщини шарів нервових клітин сітківки, що було одним із проявів глаукомної оптичної нейропатії [15].

У нашому дослідженні більше половини хворих мали III стадію ПВКГ. При порівнянні розподілу генотипів поліморфізму rs1799983 було виявлено значуще зниження частоти мінорної гомозиготи *TT* ($P_{\text{Fet}} = 0,023$), що вказувало на її зв'язок із захворюванням. При стратифікації за стадіями асоціація була підтверджена для пацієнтів із III і IV стадіями. Статистично значущу асоціацію із ПВКГ мав і розподіл алелей rs1799983 ($p = 0,016$), що також було підтверджене для III і IV стадій.

За даними деяких популяційних досліджень також була показана асоціація rs1799983 з ПВКГ. Так, у бразильському дослідженні встановлений високий ризик захворювання у чоловіків — носіїв алелі *T* [13]. За даними дослідників із США, високий ризик ПВКГ установлений у жінок — носіїв алелі *T* з європеїдної популяції [16]. На противагу цим результатам була показана відсутність зв'язку поліморфізмів *NOS3* із гіпер- та нормотензивною глаукомою в осіб європеїдної раси із Німеччини [17]. У нашому дослідженні виявлене значуще збільшення частоти мінорної алелі *T* та генотипу *TT* поліморфізму rs1799983 у пацієнтів із ПВКГ як для жінок, так і для чоловіків. Крім того, стратифікація за стадіями показала збереження такого зв'язку для III та IV стадії, але не для I і II. На наш погляд, це може обумовлювати зв'язок поліморфізму rs1799983 більшою мірою із прогресуванням ПВКГ, а не з її виникненням. Можливо, суперечливі результати, отримані в інших дослідженнях, саме й були обумовлені відсутністю врахування стадії глаукоми.

Також можна взяти до уваги таке міркування. Ендотеліальна дисфункція, що виникає в носіїв генотипів ризику гена *NOS3*, сприяє вазоконстрикції та ішемічним пошкодженням сітківки, що через активує апоптозу гангліозних клітин може прискорювати прогресування глаукомної оптичної нейропатії [5, 6]. Це пояснює виявлений нами зв'язок розподілу генотипів та алелей вивчених поліморфізмів із III та IV стадіями ПВКГ та відсутність такого зв'язку з I і II стадіями. Таким чином, спадково обумовлена ендотеліальна дисфункція впливає не стільки на ви-

никнення ПВКГ, скільки на її прогресування, коли захворювання вже виникло, через реалізацію дії інших факторів ризику.

Дослідження, яке було проведене в арабських хворих, показало, що алель *T* rs1799983 була значуще зв'язана з ПВКГ у чоловіків, але авторами не був виявлений зв'язок із такими показниками, як ВОР і Cup/Disk Area Ratio [12]. За результатами наших порівнянь, і ВОР, і Cup/Disk Area Ratio були вищими в носіїв мінорного генотипу *TT*.

Щодо цього необхідно звернутися до біологічного значення поліморфізму rs1799983 гена *NOS3*, який являє собою місенс-мутацію із заміною у структурі молекули *NOS3* аспартату на глютамін (Glu298Asp) [9, 10]. Установлено, що в носіїв мінорної алелі *T* має місце послаблення активності ендотеліальної NO-синтази (*NOS3*), що супроводжується зниженням утворення оксиду азоту [9]. Останнє має значення в розвитку ендотеліальної дисфункції [18], яка, у свою чергу, обумовлює прогресування глаукомної оптичної нейропатії [7, 11].

Як і поліморфізм rs1799983 гена *NOS3*, інший поліморфізм цього гена — rs2070744 також має асоціацію із ПВКГ. У пацієнтів із Єгипту із захворюванням мали асоціацію генотип *CC* ($p = 0,007$) та алель *C* ($p < 0,001$) [19], що було підтверджене і для бразильських жінок [13]. У наших дослідженнях встановлена значуще більша частота алелі *C* rs2070744 в осіб із ПВКГ, що було підтверджене для III та IV стадій захворювання. Наявність такої асоціації підтверджена і в метааналізах 2016 та 2021 років [11, 20].

Поліморфізм rs2070744 (*T*-786C) гена *NOS3* має локалізацію в інтроні гена та впливає на його фізіологічні функції [11]. Показано, що вплив цього поліморфізму на ПВКГ мав залежність від гормонального статусу [21] та наявності артеріальної гіпертонії [22]. Очевидно, що його зв'язок із ПВКГ має складний характер, але, імовірно, реалізується він саме через розвиток ендотеліальної дисфункції [23].

Таким чином, отримані результати підтвердили наявність зв'язку поліморфізмів rs1799983 та rs2070744 гена *NOS3* із ПВКГ у пацієнтів з української популяції. Зв'язок був значущим для носіїв алелей *T* rs1799983 ($p = 0,016$) і *C* rs2070744 ($p = 0,025$). При цьому механізмом реалізації впливу поліморфізмів можна вважати схильність до розвитку ендотеліальної дисфункції в носіїв алелей ризику. Також важливим результатом роботи є встановлення зв'язку вивчених поліморфізмів із ступенем порушення зорових функцій. У носіїв ризикових генотипів (*TT* та *CC*) порівняно з носіями інших генотипів відзначалися гірші результати периметричного обстеження та найменша товщина шарів сітківки, що вказувало на більше прогресування глаукомної оптичної нейропатії.

Висновки

1. У хворих на ПВКГ встановлена тенденція до зменшення частоти предкового генотипу *GG* (в 1,4 раза; $P_{\text{Fet}} = 0,110$) та збільшення частоти мінорної гомозиготи *TT* (у 2,8 раза; $P_{\text{Fet}} = 0,023$) поліморфізму rs1799983 гена

NOS3 при порівнянні з контролем. Вплив генотипів на розподіл пацієнтів був статистично значущим для III і IV стадій ($p < 0,02$). Також при ПВКГ було визначено зменшення частоти алелі G і збільшення частоти алелі T ($P_{\text{Fet}} = 0,017$) порівняно з контролем та значущий зв'язок розподілу алелей із ПВКГ ($p = 0,016$).

2. У хворих на ПВКГ встановлена тенденція до збільшення частоти предкового генотипу CC (в 1,6 раза; $P_{\text{Fet}} = 0,139$) та зменшення частоти мінорної гомозиготи TT (в 1,9 раза; $P_{\text{Fet}} = 0,049$) поліморфізму rs2070744 гена NOS3 при порівнянні з контролем. Вплив генотипів на розподіл пацієнтів був статистично значущим тільки для IV стадії ($p = 0,006$). Також при ПВКГ було визначено збільшення частоти алелі C та зменшення частоти алелі T ($P_{\text{Fet}} = 0,033$) порівняно з контролем та значущий зв'язок розподілу алелей із ПВКГ ($p = 0,025$).

3. Носії генотипу TT поліморфізму rs1799983 гена NOS3 порівняно з носіями інших генотипів мали більший BOT, гірші результати периметрії, меншу товщину RNFL і GCC та більше відношення Cup/Disk Area Ratio.

4. Носії генотипу CC поліморфізму rs2070744 гена NOS3 порівняно з носіями генотипу TT мали гірші результати периметричного обстеження та меншу товщину RNFL і GCC.

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

Список літератури

1. Bourne R.R. Vision 2020: where are we? *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2020. 31(2). 81–84. 117. doi: 10.1097/ICU.0000000000000647.
2. Schuster A.K., Erb C., Hoffmann E.M., Dietlein T., Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl. Int.* 2020. 117(13). 225–34. doi: 10.3238/arztebl.2020.0225.
3. Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: LTD "Medical Information Agency", 2014. 360 p. [in Russian]
4. Evangelho K., Mogilevskaya M., Losada-Barragan M., Vargas-Sanchez J.K. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *Int. Ophthalmol.* 2019. 39(1). 259–71. doi: 10.1007/s10792-017-0795-9.
5. Hoguet A. et al. The Effect of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents on Intraocular Pressure and Glaucoma: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2019 Apr. 126(4). 611–622. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.11.019.
6. Bracha P., Moore N.A., Ciulla T.A., WuDunn D., Cantor L.B. The acute and chronic effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure: a review. *Surv. Ophthalmol.* 2018. 63(3). 281–95. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.08.008.
7. Mudassar I.B. et al. Microvascular endothelial function and primary open angle glaucoma. *Ther. Adv. Ophthalmol.* 2019. 11. 2515841419868100. doi: 10.1177/2515841419868100.
8. Liu Y., Allingham R.R. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2017. 160. 62–84. doi: 10.1016/j.exer.2017.05.002.
9. Luo Z., Jia A., Lu Z., Muhammad I., Adenrele A., Song Y. Associations of the NOS3 rs1799983 polymorphism with circulating

nitric oxide and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad. Med. J.* 2019. 95(1125). 361–371. doi: 10.1136/postgrad-medj-2019-136396.

10. Jeoung J.W. et al. The relation between endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and normal tension glaucoma. *J. Glaucoma.* 2017. 26(11). 1030–1035. doi: 10.1097/IJG.0000000000000751.

11. Salari N., Bokaei S., Farshchian N., Mohammadi M., Kazemini M. The role of polymorphisms rs2070744 and rs1799983 eNOS gene in patients with POAG: a systematic review and meta-analysis. *Int. Ophthalmol.* 2021 Apr 10. doi: 10.1007/s10792-021-01832-y. Epub ahead of print. PMID: 33837898.

12. Kondkar A.A. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma in a Saudi cohort. *PLoS ONE.* 2020. 15(1). e0227417. doi: 10.1371/journal.pone.0227417.

13. Magalhães da Silva T. et al. Association of polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene with the risk of primary open angle glaucoma in a Brazilian population. *Gene.* 2012. 502(2). 142–6. doi: 10.1016/j.gene.2012.04.047.

14. Torres L.A., Hatanaka M. Correlating structural and functional damage in glaucoma. *J. Glaucoma.* 2019. 28(12). 1079–1085. doi: 10.1097/IJG.0000000000001346.

15. Glaucoma. American Optometric Association. 2020 [Internet]. Available from: <https://www.aoa.org/healthy-eyes/eye-and-visionconditions/glaucoma?ss=0>.

16. Kang J.H., Wiggs J.L., Haines J., Abdrabou W., Pasquale L.R. Reproductive factors and NOS3 variant interactions in primary open-angle glaucoma. *Mol. Vis.* 2011. 17. 2544–2551. Epub 2011 Sep 30. PMID: 22025889; PMCID: PMC3198482.

17. Weiss J. et al. No difference in genotype frequencies of polymorphisms of the nitric oxide pathway between Caucasian normal and high tension glaucoma patients. *Mol. Vis.* 2012. 18. 2174–2181. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22919264; PMCID: PMC3425578.

18. Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit. Care Clin.* 2020. 36(2). 307–321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.

19. Emam W.A. et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and susceptibility to high-tension primary open-angle glaucoma in an Egyptian cohort. *Mol. Vis.* 2014. 20. 804–811. PMID: 24940036; PMCID: PMC4057245.

20. Xiang Y., Dong Y., Li X., Tang X. Association of Common Variants in eNOS Gene with Primary Open Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. *J. Ophthalmol.* 2016. 2016. 1348347. doi: 10.1155/2016/1348347.

21. Kang J.H., Wiggs J.L., Haines J., Abdrabou W., Pasquale L.R. Reproductive factors and NOS3 variant interactions in primary open-angle glaucoma. *Mol. Vis.* 2011. 17. 2544–51. Epub 2011 Sep 30. PMID: 22025889; PMCID: PMC3198482.

22. Kang J.H., Wiggs J.L., Rosner B.A., Haines J., Abdrabou W., Pasquale L.R. Endothelial nitric oxide synthase gene variants and primary open-angle glaucoma: interactions with hypertension, alcohol intake, and cigarette smoking. *Arch. Ophthalmol.* 2011 Jun. 129(6). 773–80. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.118.

23. McMonnies C.W. Glaucoma history and risk factors. *J. Optom.* 2017. 10(2). 71–8. doi: 10.1016/j.optom.2016.02.003.

Отримано/Received 23.01.2022

Рецензовано/Revised 10.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 14.02.2022 ■

Information about author

Oleksiy Isaev, PhD student at the Department of ophthalmology, Dnipro State Medical University, Dnipropetrovsk Regional Ophthalmological Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: oleksiisaev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6737-677X>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.A. Isaev

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Public Utility "Dnipropetrovsk Regional Clinical Ophthalmologic Hospital", Dnipro, Ukraine

Relationship between rs1799983 and rs2070744 polymorphism of the NOS3 gene with primary open-angle glaucoma

Abstract. Background. The development of endothelial dysfunction (EDF) significantly impacts the development of primary open-angle glaucoma (POAG) due to its ability to provoke vasoconstriction and ischemia of the optic nerve, which accelerates the progression of glaucomatous optic neuropathy. Patients with a hereditary predisposition to the development of EDF due to polymorphism of the endothelial NO-synthase (*NOS3*) genes may also be prone to the development of POAG. The study was aimed to establish the relationship of the rs1799983 and rs2070744 polymorphisms of the *NOS3* gene with primary open-angle glaucoma. **Material and methods.** The data of 153 patients (153 eyes) with POAG and 47 controls were analyzed. The age of the patients was 65.0 ± 13.1 years; the duration of the disease was 4.9 ± 5.3 years. A real-time polymerase chain reaction was performed in the blood of patients (Gene Amp® PCR System 7500 Amplifier; USA) using the TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology test system (USA). Statistica 10 software (StatSoft, Inc., USA) was used for statistical processing of the obtained results. **Results.** In POAG patients, an increase in the frequency of the minor *TT* homozygote rs1799983 (2.8 times; $P_{\text{Fet}} = 0.023$) and a decrease in the frequency of the minor *TT* homozygote rs2070744 (1.9 times;

$P_{\text{Fet}} = 0.049$) were found when compared with the control. The effect of rs1799983 genotypes on the distribution of patients was statistically significant for stages III and IV ($p < 0.02$), and the effect of rs2070744 genotypes was only for stage IV ($p = 0.006$). A relationship with POAG of alleles *T* rs1799983 ($p = 0.016$) and *C* rs2070744 ($p = 0.025$) was established, which, when stratified by stages, remained for III and IV ($p < 0.025$). Carriers of genotype *TT* rs1799983, in comparison with carriers of other genotypes, had higher intraocular pressure, worse perimetry results, less RNFL and GCC thickness, and higher Cup/Disk Area Ratio. Carriers of the *CC* rs2070744 genotype, in comparison with carriers of the *TT* genotype, had worse results of the perimetric examination and a smaller thickness of RNFL and GCC. **Conclusions.** The results obtained confirmed the presence of a relationship between the rs1799983 and rs2070744 polymorphisms of the *NOS3* gene with POAG in patients of the Ukrainian population. The mechanism of realization of the influence of polymorphisms can be considered a tendency to develop EDF, which can accelerate the progression of glaucomatous optic neuropathy.

Keywords: primary open-angle glaucoma; endothelial dysfunction; *NOS3* gene; rs1799983; rs2070744

Прогресування початкових стадій діабетичної непроліферативної ретинопатії та маркери глікування при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Актуальність. В розвитку та прогресуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії (НПДР) при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2) важлива роль належить активності процесу глікування білків та утворення досконалих кінцевих продуктів глікації (Advanced Glycated End Products, AGE). **Мета:** встановити зв'язок маркерів глікування — карбоксиметил-лізину (AGE-CML) і циркулюючого рецептора AGE (sRAGE) із прогресією початкових стадій непроліферативної діабетичної ретинопатії в пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. **Матеріали та методи.** Був обстежений 91 пацієнт (182 ока) з ЦД2 віком від 42 до 80 років. До контрольної групи було залучено 25 осіб відповідного віку. На момент первинного обстеження та через 1 рік була встановлена стадія НПДР відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак Airlie House. Вміст маркерів глікування визначали імуноферментним методом у плазмі крові. Для статистичних досліджень використані програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). **Результати.** Початкові прояви діабетичного ураження сітківки проявлялися у 27,5 % пацієнтів, починалися через $7,16 \pm 1,11$ року та супроводжувалися більшою гікемією. Вміст AGE-CML при ЦД2 був суттєво збільшеним порівняно з контролем, що було більш вираженим за наявності початкових змін сітківки — він був у 1,3 раза більшим, ніж у пацієнтів без таких змін ($p = 0,015$). Вміст sRAGE багаторазово зменшувався, що також було пов'язано з наявністю діабетичних змін сітківки — за їх наявності він був у 2,2 раза нижчим ($p < 0,001$). Вміст AGE-CML був суттєво більшим (в 1,5 раза; $p < 0,001$) за наявності прогресії НПДР протягом 1 року спостереження, ніж без неї. Вміст sRAGE за наявності прогресії був у 1,6 раза ($p < 0,001$) нижчим. **Висновки.** Початкові прояви діабетичного ураження сітківки відзначались у 27,5 % пацієнтів, починалися через $7,16 \pm 1,11$ року та супроводжувалися більшою гікемією. Вміст AGE-CML при ЦД2 був збільшеним порівняно з контролем, що було більш вираженим за наявності початкових змін сітківки — він був у 1,3 раза більшим, ніж у пацієнтів без таких змін ($p = 0,015$). Вміст sRAGE зменшувався, що також було пов'язано з наявністю змін сітківки, і був у 2,2 раза нижчим ($p < 0,001$). Прогресування НПДР було пов'язано з початковим вмістом маркерів глікування протягом 1 року спостереження. Вміст AGE-CML був більшим у 1,5 раза ($p < 0,001$) за наявності прогресії діабетичної ретинопатії, ніж без неї. Вміст sRAGE за наявності прогресії був у 1,6 раза ($p < 0,001$) нижчим, ніж без неї. Через 1 рік була встановлена залежність вираженості НПДР від початкового вмісту продуктів глікування, і найбільші зміни відзначалися при помірній НПДР: приріст AGE-CML був максимальним, а sRAGE сягав мінімальних значень.

Ключові слова: Advanced Glycated End Products; AGE-CML; sRAGE; непроліферативна діабетична ретинопатія; прогресування; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) — група метаболічних захворювань, які характеризуються хронічною гіперглікемією [1, 2]. На сьогодні ЦД є неінфекційною епідемією XX–XXI століть [3]. Загальна кількість пацієнтів, хворих на ЦД, у світі за останні 40 років збільшилася в чотири рази [4, 5]. Згідно з глобальною доповіддю

експертів ВООЗ із діабету, в 2018 році 422 млн осіб хворіли на ЦД, а згідно з даними Міжнародної федерації діабету, прогнозована захворюваність на ЦД в 2045 році становитиме 629 млн осіб [6]. Згідно з наявною в Україні статистикою захворюваності, в 2017 році було зареєстровано 1,27 млн хворих на ЦД, а у 2019 році — вже 1,5 млн [7]. Ризик розвитку сліпоти

в пацієнтів з ЦД в 2,4 раза більший, ніж в осіб без діабету [8]. Майже 94 млн осіб мають ураження очей, викликане діабетом [9].

Відомо, що відсоткова частка ЦД 2-го типу (ЦД2) є сталою та сягає 90 % [6, 7, 9]. ЦД2 розглядається як порушення вуглеводного обміну, основою якого є інсулінорезистентність і відносна недостатність інсуліну або порушення його секреції на фоні хронічної гіперглікемії [5, 6]. Саме хронічна гіперглікемія виступає в ролі промотора розвитку мікро- та макроваскулярних ускладнень [8, 10].

Одним із ранніх та найбільш поширених мікроваскулярних ускладнень є мікроангіопатія сітківки, що на фоні прогресуючого пошкодження нервово-судинної системи ока є ключовим фактором у розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) [11, 12].

Рівень ДР, згідно з модифікованою шкалою ETDRS, визначають за кольоровими фотографіями очного дна під час його дослідження на фундус-камері в 7 стандартних полях у системі клінічних ознак Airlie House [13]. Оцінювання клінічних ознак при непроліферативній діабетичній ретинопатії (НПДР) включає такі уніфіковані клінічні прояви: мікроаневризми (МА) та мікрогеморагії (МГ), інтратетинальні мікросудинні аномалії (ІРМА), ретинальні венозні аномалії та неперфузію сітківки. Найбільш ранніми проявами НПДР є МА — патологічне місцеве розширення просвіту судин, що при флуоресцентній ангіографії реєструються у вигляді яскравих ділянок. Існують два шляхи подальшого їх розвитку: або регресія дрібних утворень, або фіброз більш стійких, з акумуляцією ліпідів у базальній мембрані. Характер і швидкість цього процесу залежить від кількості досконалих кінцевих продуктів глікації (Advanced Glycated End Products, AGE) в організмі, найбільш відомим серед яких є глікований гемоглобін [14].

Існує більше 20 форм AGE, які розподіляють на дві групи: флуоресцентні і нефлуоресцентні. До найбільш важливих представників першої групи відносять карбоксиметил-лізін (AGE-CML), карбоксиетил-лізін і пірралін. Друга група представлена димером метилгліоксаль-лізину та пентозидину [14]. Наявність лізину в молекулярній структурі є загальною ознакою всіх AGE. Конденсація аміногрупи лізину з глюкозою призводить до перегрупування Амадори продуктів з їх окисненням. Продуктом реакції є карбоксиметил-лізін — найбільш поширений AGE *in vivo*, його рівень у крові є специфічним маркером накопичення AGE [15].

Дія AGE на структури клітин ініціює сигнальні каскади, що збільшують експресію NF-κB, VEGF з активацією міжклітинних молекул адгезії, цитокінів, MAPK, збільшенням активності НАДФ-оксидази. На фоні зниження біодоступності оксиду азоту модифіковані білки пошкоджують ендотелій судин, сприяють апоптозу перичитів сітківки, що є першочерговими факторами ризику розвитку НПДР [16].

Рецептор AGE (RAGE) — полілігандний трансмембранний білок, який належить до надродини рецепторів імуноглобулінів. У структурі ока RAGE експресується на мікроглії, перичитах, клітинах Мюллера, пігментному епітелію, що стає підґрунтям розвитку

хронічного запального процесу [17]. Його дію можна охарактеризувати наступним чином: трансмембранний домен здійснює адгезію рецептора безпосередньо на мембрані клітини, внутрішньоклітинний домен зв'язується з лігандами RAGE, а цитозольний хвіст забезпечує передачу сигналу [18, 19]. Існують і циркулюючі розчинні ізоформи RAGE: esRAGE — продукти альтернативного сплайсингу і cRAGE, що генерується протеолізом, пов'язаним з мембраною RAGE (FL-RAGE). Разом esRAGE та cRAGE утворюють розчинний рецептор (sRAGE), який конкурує з RAGE і запобігає зв'язуванню FL-RAGE/лігандів [20].

Мета дослідження: встановити зв'язок маркерів глікування — карбоксиметил-лізину та циркулюючого рецептора AGE з прогресією початкових стадій непроліферативної діабетичної ретинопатії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали та методи

Дослідження було проспективним, когортним, типу «випадок — контроль».

Був обстежений 91 пацієнт (182 ока) з ЦД2 віком від 42 до 80 років. До контрольної групи було залучено 25 осіб віком від 45 до 79 років. Пацієнти контрольної групи не мали ЦД та проходили планове офтальмологічне обстеження. У всіх обстежених була отримана інформована згода на участь у дослідженні.

Всім пацієнтам на момент первинного обстеження та через 1 рік були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, рефрактометрію, тонометрію, статичну периметрію, гоніоскопію, біомікроскопію, офтальмоскопію. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk Super/Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана. Також усім хворим виконували спектрально-доменну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі Optical Coherence Tomography 3D OCT-1000 (протокол Retina3D, RetinaRaster); також використовували ОКТ в ангіорежимі (протокол RetinaAngio, wide 6 × 6 mm). Дослідження очного дна проводили на фундус-камері, при необхідності — з фотографуванням у 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак Airlie House [13]. На фотографіях вивчали такі уніфіковані клінічні ознаки ДР: МА та МГ, ІРМА, ретинальні венозні аномалії та неперфузію сітківки.

Вміст маркерів глікування визначали імунферментним методом із застосуванням наборів реактивів R&D System (США) у плазмі крові. Забір крові здійснювали з ліктьової вени натще у кількості 3 мл однократно на момент первинного обстеження. Вміст маркерів глікування (AGE-CML та sRAGE) у плазмі крові виражали у нг/мл.

Для статистичних досліджень використані програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). Розраховували середню (М) та її стандартне відхилення (SD). Для якісних характеристик використовували частоту (%) та її стандартну похибку (SE, %). У всіх випадках відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Згідно з класифікацією Американської академії офтальмології (2002), в усіх пацієнтів на момент першого обстеження ДР виявлено не було (стадія I — по retinopathy). У більшості пацієнтів (72,5 %) рівень ДР за підсумковою шкалою ETDRS становив 10 на обох очах. У решти пацієнтів (27,5 %) на одному оці рівень ETDRS становив 10, а на іншому оці були відмічені одиничні зміни калібру судин, розширення та звивистість вен, ІРМА або МГ, що відповідало рівню за ETDRS 14, 15.

Згідно з таким спостереженням пацієнти були розподілені на дві групи (табл. 1): 1-ша — особи, в яких на початку дослідження ДР не було на обох очах, і 2-га — особи, в яких на одному оці ДР не було, а на іншому були відмічені поодинокі судинні зміни (рівень за ETDRS становив 14 або 15).

За віком та статтю різниці між контролем і групами пацієнтів, що були виділені, не виявлено. Тривалість ЦД2 була більшою в осіб 2-ї групи: ці пацієнти хворіли в середньому на три роки довше, ніж ті, які не мали діабетичних змін на очному дні ($p < 0,001$). Аналіз стану вуглеводного обміну показав гірші показники в пацієнтів 2-ї групи, які мали більш високий рівень глікемії ($9,34 \pm 1,86$ проти $7,87 \pm 2,15$ ммоль/л у 1-й групі; $p = 0,016$). Отже, початкові прояви діабетичного ураження сітківки відзначались у 27,5 % пацієнтів, починались через $7,16 \pm 1,11$ року та супроводжувались більшою глікемією.

З огляду на ці дані, обґрунтованим здавалося з'ясування стану патологічного глікування та встановлення його зв'язку з прогресуванням ДР.

Вміст AGE-CML при ЦД2 був суттєво збільшеним порівняно з контролем (табл. 2): в 1,9 раза в пацієнтів без змін сітківки і в 2,4 раза в пацієнтів з початковими проявами діабетичного ураження сітківки ($p < 0,001$). Різниця між останніми також була вірогідною: у 2-й групі вміст AGE-CML перевищував такий у 1-й в 1,3 раза ($p = 0,015$).

На відміну від цього вміст sRAGE при ЦД2 багаторазово зменшувався, що також було пов'язано з наявністю діабетичних змін сітківки. Так, у пацієнтів 1-ї групи він був менше контрольного в 2,6 раза, а в 2-й групі — у 5,7 раза ($p < 0,001$). Різниця між групами була вірогідною: у 2-й групі вміст sRAGE був у 2,2 раза нижчим, ніж у 1-й ($p < 0,001$).

Результати, що були встановлені, наочно демонструє рис. 1, з якого чітко витікає залежність наявності діабетичного пошкодження сітківки від вмісту у крові маркерів глікування.

На другому етапі дослідження було проаналізовано наявність зв'язку прогресії діабетичних змін сітківки протягом 1 року спостереження з вмістом маркерів глікування. Під прогресією ми розуміли зміну картини очного дна у бік погіршення з розвитком діабетичних судинних змін там, де їх не було, або початкової (рівень за ETDRS 20) чи помірної (рівень за ETDRS 35, 43, 47) НПДР. Всього пацієнтів з прогресією змін сітківки було 56 (61,5 %). У 1-й групі пацієнтів прогресія була відмічена у 50,0 % осіб, тоді як у 2-й групі — у 92,0 % ($p < 0,001$), що вказувало на суттєву схильність до прогресування за наявності попереднього пошкодження сітківки (табл. 3).

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів по групах

Група пацієнтів	Вік, роки	Стать, %		Тривалість захворювання, роки
		Чоловіки	Жінки	
Контрольна	$65,12 \pm 9,02$	$40,0 \pm 9,8$	$60,0 \pm 9,8$	—
1-ша	$68,41 \pm 7,78$	$30,3 \pm 5,7$	$69,7 \pm 5,7$	$4,20 \pm 2,23$
2-га	$66,76 \pm 7,39$	$32,0 \pm 9,3$	$68,0 \pm 9,3$	$7,16 \pm 1,11$
Міжгрупові порівняння	$F = 1,62$; $p = 0,201$	$\chi^2 = 0,78$; $p = 0,676$		$t = 6,35$; $p < 0,001$

Примітки: формат відображення даних: кількісні — $M \pm SD$; номінальні — $\% \pm SE$; F — критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); χ^2 — критерій Пірсона для порівняння частот розподілу даних; t — критерій Стьюдента для незалежних вибірок; p — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 2. Вміст AGE-CML та sRAGE у групах пацієнтів ($M \pm SD$)

Показники	Контроль	Групи пацієнтів		Порівняння між групами
		1-ша	2-га	
AGE-CML, нг/мл	$363,90 \pm 74,00$	$685,0 \pm 267,4$	$875,7 \pm 263,2$	$F = 29,78$; $p < 0,001$
Post-hoc	Контроль	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
	1-ша група		$p = 0,015$	
sRAGE, нг/мл	$1,322 \pm 0,298$	$0,513 \pm 0,188$	$0,233 \pm 0,128$	$F = 196,72$; $p < 0,001$
Post-hoc	Контроль	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
	1-ша група		$p < 0,001$	

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

Відповідно до такого розподілу була з’ясована наявність зв’язку початкового вмісту у крові продуктів глікування з прогресією ДР (табл. 4).

Вміст AGE-CML був суттєво більшим (в 1,5 раза; $p < 0,001$) за наявності прогресії діабетичних змін сітківки, ніж без них. Вміст sRAGE за наявності прогресії був у 1,6 раза ($p < 0,001$) нижчим, ніж без неї. Вірогідну різницю між групами демонструє рис. 2.

У зв’язку з даними, отриманими при розподілі по пацієнтам, які мали або не мали прогресію, виникало закономірне питання: чи пов’язаний вміст маркерів глікування з прогресією діабетичних змін сітківки по окремих очах? Для цього випадки були згруповані відповідно до очних змін. У нашому дослідженні взяв участь 91 пацієнт (182 ока). Пацієнти були розподілені на три підгрупи. До 1-ї були включені парні очі

без будь-яких ознак ДР ($n = 132$), до 2-ї — очі без ДР ($n = 25$), парні до очей з наявністю судинних аномалій. Останні увійшли до 3-ї підгрупи ($n = 25$). Відповідно, до 1-ї підгрупи спостереження були включені 132 парних ока з рівнем за ETDRS 10; до 2-ї підгрупи — 25 очей з рівнем за ETDRS 10 і до 3-ї — 25 парних до них очей з рівнем за ETDRS 14, 15.

Через 1 рік спостереження кількість очей з прогресією ДР становила 92 (50,5 %). По підгрупах вони розподілилися таким чином: у 1-й підгрупі очей з прогресією було 55 (59,8 %), у 2-й — 22 (23,9 %) і в 3-й — 15 (16,3 %). Співвідношення кількості очей з прогресією та очей без такої надане у табл. 5.

Відмінність розподілу очей за наявності прогресії в підгрупах, що була виділена, була вірогідною ($p < 0,001$) тільки при порівнянні 1-ї підгрупи з 2-ю. У 2-й підгрупі

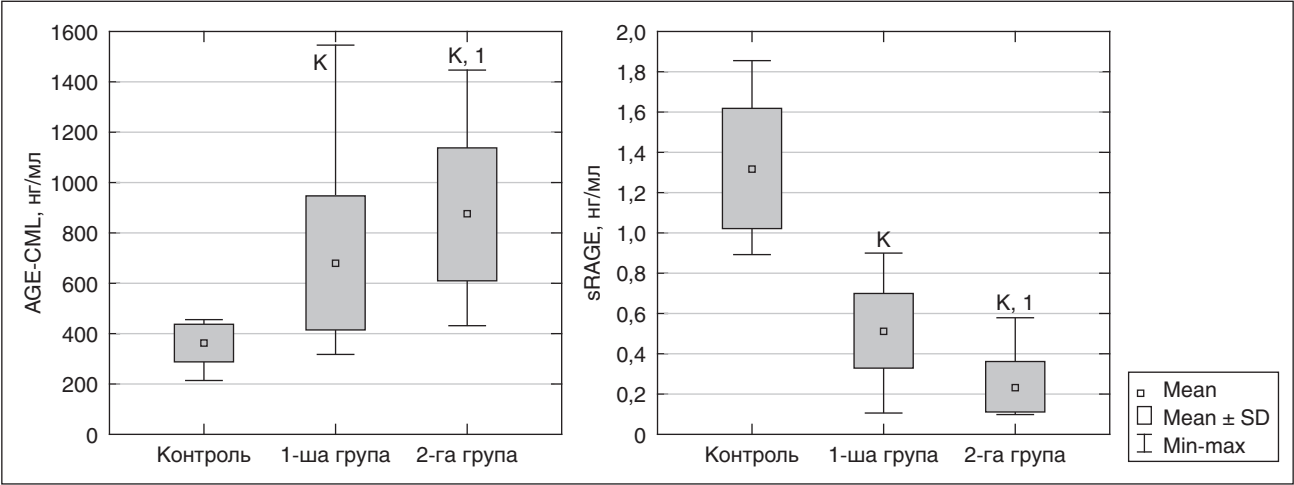


Рисунок 1. Вміст маркерів глікування у крові пацієнтів у групах. Вірогідні відмінності позначені над стовпчиками діаграм: К — з контрольною; 1 — з 1-ю групою (у всіх випадках $p < 0,02$)

Таблиця 3. Прогресія ДР у групах пацієнтів через 1 рік

Прогресія ДР	Групи пацієнтів, %		Порівняння між групами
	1-ша	2-га	
Є ($n = 56$)	$50,00 \pm 6,15$	$92,00 \pm 5,43$	$\chi^2 = 13,52; p < 0,001$
Немає ($n = 35$)	$50,00 \pm 6,15$	$8,00 \pm 5,43$	

Примітки: формат відображення даних: $\% \pm SE$; χ^2 — критерій Пірсона для порівняння частот розподілу даних; p — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 4. Вміст маркерів глікування за наявності прогресії діабетичних змін сітківки протягом 1 року ($M \pm SD$)

Показники	Контроль	Прогресія		Порівняння між групами
		Є	Немає	
AGE-CML, нг/мл	$363,90 \pm 74,00$	$863,7 \pm 300,2$	$608,2 \pm 176,4$	$F = 86,00; p < 0,001$
Post-hoc	Контроль	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
	Є		$p < 0,001$	
sRAGE, нг/мл	$1,322 \pm 0,298$	$0,336 \pm 0,208$	$0,538 \pm 0,166$	$F = 351,4; p < 0,001$
Post-hoc	Контроль	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
	Є		$p < 0,001$	

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

пі прогресія була визначена на переважній більшості очей — 88,0 %. Їх кількість у 2,1 раза перевищувала таку в 1-й підгрупі (88,0 проти 41,7 % відповідно; $p < 0,001$).

Таким чином, очі, що були парними до очей з початковими судинними аномаліями, протягом 1 року спостереження мали найбільший рівень прогресії, нібито наздоганяючи око, що вже зазнало змін. Необхідно зазначити, що вміст маркерів глікування у 2-й і 3-й підгрупах фактично був однаковим, оскільки це були ті ж самі пацієнти (відповідає групі 2 у табл. 3). Це міркування може обґрунтувати значення процесу глікування для прогресії ДР: підвищення його активності призводить до розвитку діабетичного пошкодження сітківки спочатку на одному оці, а протягом року — й у більшості парних очей.

На останньому етапі дослідження була проаналізована залежність ступеня прогресії діабетичних змін сітківки від вмісту маркерів глікування на початку обстеження. Для цього дані були згруповані наступним чином (табл. 6). Через 1 рік спостереження серед усіх випадків з прогресією судинних змін сітківки ($n = 92$) очей з наявністю поодиноких судинних аномалій (EDTRS 14/15) було 22 (23,9 % від кількості очей з прогресією), очей з наявністю початкової НПДР (ETDRS 20) — 23 (25,0 %) і очей з помірною НПДР (ETDRS 35, 43, 47) — 47 (51,1 %).

Вміст AGE-CML і sRAGE у перших трьох групах пацієнтів за наявності вже встановлених тенденцій до змін статистично значуще не відрізнявся ($p > 0,33$). У пацієн-

тів з помірною НПДР вміст AGE-CML був значно вищим (в 1,4–1,7 раза; $p < 0,001$), а вміст sRAGE — значно нижчим (в 1,8–2,3 раза; $p < 0,005$), ніж в інших групах.

Отже, стратифікація за ступенем НПДР через 1 рік спостереження показала певну залежність вираженості діабетичних змін від початкового вмісту продуктів глікування: найбільші зміни були відзначені при помірній НПДР, і саме в цих випадках приріст AGE-CML був максимальним, а sRAGE сягав мінімальних значень.

Вплив AGE на білки проявляється в їх ковалентному зшиванні з біохімічною модифікацією, що призводить до порушення структури та функції клітини. Цей процес справляє вплив також на сусідні клітини, змінюючи структуру функціонування білка, та опосередковано активує сигнальний шлях RAGE [21]. Специфічні AGE-зв'язуючі протеїни в міжклітинному матриксі здатні розпізнавати та захоплювати саме модифіковані білки. Також їх рівень визначає ступінь ендотеліальної дисфункції [22].

Отже, процес патологічного глікування білків та активації шляху AGE-RAGE є одним із найперших патологічних чинників пошкодження клітин при хронічній гіперглікемії. Згідно з нашими дослідженнями, вміст AGE при ЦД2 був суттєво збільшеним, причому як у пацієнтів без діабетичних змін сітківки, так і за їх наявності. При цьому вміст AGE в пацієнтів 2-ї групи (при наявності первинних діабетичних змін сітківки на одному оці), які мали стаж захворювання $7,16 \pm 1,11$ року, був у 1,3 раза вищим, ніж у 1-й групі (відсутність змін

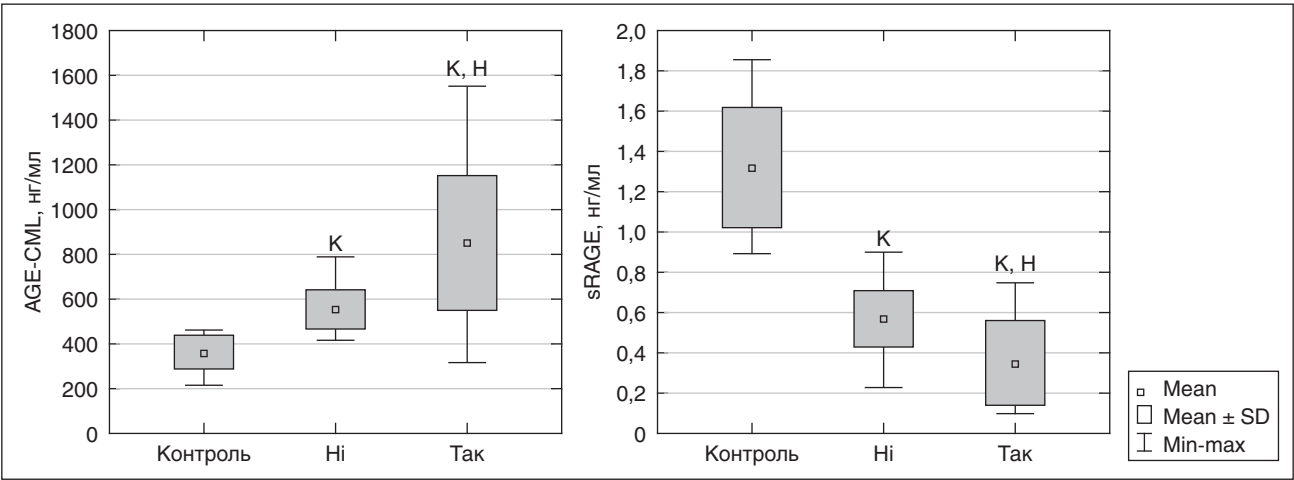


Рисунок 2. Вміст маркерів глікування у крові пацієнтів контрольної групи («контроль») та у пацієнтів з відсутністю («ні») та наявністю («так») прогресії. Вірогідні відмінності позначені над стовпчиками діаграм: К — з контрольною групою; Н — з пацієнтами без прогресії (в усіх випадках $p < 0,001$)

Таблиця 5. Прогресія діабетичних змін сітківки по очах через 1 рік

Прогресія	Підгрупи очей			P _(ТМФ)
	1-ша (n = 132)	2-га (n = 25)	3-тя (n = 25)	
Є (n = 92)	41,7 ± 4,3 % (n = 55)	88,0 ± 6,5 % (n = 22)	60,0 ± 9,8 % (n = 15)	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ = 0,124 P ₂₋₃ = 0,051
Немає (n = 90)	58,3 ± 4,3 % (n = 77)	12,0 ± 6,5 % (n = 3)	40,0 ± 9,8 % (n = 10)	
χ² = 19,08; p < 0,001				

Примітки: формат відображення даних — % ± SE; χ² — критерій Пірсона для порівняння частот розподілу даних; P_(тмф) — вірогідність відмінностей за двостороннім точним методом Фішера: P₁₋₂, P₁₋₃, P₂₋₃ — вірогідність відмінностей при парному порівнянні вибірок у відповідних групах; p — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

на обох очах) зі стажем $4,20 \pm 2,23$ року. В обох групах вміст маркера суттєво перевищував контрольний (в 1,9 та 2,4 раза відповідно).

З цього порівняння витікає, що активність глікування збільшується до того, як починається діабетичне пошкодження сітківки, можливо, відразу після початку захворювання, але його вплив на розвиток ДР починається в середньому через 4 роки після захворювання, а через 7 років охоплює 27,5 % пацієнтів. Через 1 рік спостереження зміни сітківки спостерігалися вже в 50,5 % пацієнтів, з максимальною швидкістю прогресії на очах, парних до тих, що вже зазнали діабетичних змін.

Ще однією причиною активації шляху AGE-RAGE є зменшення пулу циркулюючих рецепторів — sRAGE. Більша їх частина генерується протеолізом пов'язаних з мембраною RAGE [20]. sRAGE функціонують як рецептори-приманки та запобігають мембранному зв'язуванню AGE. В наших дослідженнях визначено зменшення вмісту циркулюючого пулу рецептора, що також було пов'язано зі ступенем прогресії НПДР.

Щодо встановленої більш швидкої прогресії ДР через 1 рік на очах, парних до тих, що мали пошкодження, можна зазначити, що активація шляху AGE-RAGE тісно пов'язана з іншими факторами патогенезу ДР. Важливе місце в підтримці хронічного запалення має ядерний фактор NF-κB, активатором якого є RAGE. В умовах підвищеної кількості останніх ефект NF-κB має позитивний зворотний зв'язок, що й обумовлює хронічний характер запалення [23]. Отже, вже почавшись, патологічний процес набуває характеру самопідтримки та прогресування за типом порочного кола.

Виходячи з цих даних, можна також пояснити отриманий результат зі стратифікацією за стадією ДР через 1 рік. Найбільші діабетичні прояви з ETDRS 35, 43, 47, що відповідало помірній НПДР, були визначені в пацієнтів з максимальним початковим вмістом AGE-CML і мінімальним — sRAGE. Підсилення шляху AGE-RAGE знімає заборонний сигнал на проліфера-

цію ендотеліальних клітин, активує утворення VEGF і полегшує ангиогенез, призводить до загибелі перицитів, що й є вирішальними чинниками в розвитку судинних аномалій при НПДР [24].

Патологічна дія AGE у структурах ока реалізується опосередковано через сорбітол [25]. Останній є 6-атомним гідрофільним спиртом, що акумулюється в цитоплазмі та призводить до розвитку гіперосмолярного стану. Він пошкоджує ендотелій судин дрібного калібру з потовщенням базальної мембрани; в сітківці посилюється втрата перицитів і пігментного епітелію сітківки [26, 27]. У наших попередніх дослідженнях був встановлений зв'язок активації поліолового шунта та розвитку ДР [28].

Накопичення AGE-RAGE в перицитах опосередковане через вплив на механізми оксидативного стресу, який індукує кумуляцію активних форм кисню в сітківці [14]. Паралельна активація комплексу «фосфатидил-холінова фосфоліпаза С-сфінгомеліназа — фактор некрозу пухлини α (TNF-α)» призводить до переміщення NF-κB до ядра, що створює умови для активації проапоптотичних білків [29]. Внаслідок ядерної активації NF-κB стабільна α-субодиниця модулює транскрипцію генів безпосередньо в ядрі клітини, наслідком чого є апоптоз перицитів [30].

Таким чином, неферментативне глікування в умовах ЦД2 призводить до синтезу AGE, що мають високу глікуючу здатність, кумулятивний ефект, погіршуючи мікроциркуляцію, стан ендотелію та перицитів у структурах ока. Стан хронічної гіперглікемії, оксидативного стресу, хронічного запалення створює всі умови для взаємодії AGE зі специфічними рецепторами — RAGE. Опосередковано комплекс AGE-RAGE запускає патологічний механізм, результатом чого є накопичення TNF-α, NF-κB з активацією проапоптотичних білків. Ці процеси обумовлюють встановлену динаміку наростання діабетичних судинних змін і розвиток початкових стадій НПДР.

Таблиця 6. Вміст маркерів глікування за наявності прогресії діабетичних змін сітківки по очах через 1 рік спостереження (M ± SD)

Показники		Діабетичних змін немає (n = 90)	Діабетичні зміни є (n = 92)			Порівняння між групами
			Поодинокі судинні аномалії (n = 22)	Початкова НПДР (n = 23)	Помірна НПДР (n = 47)	
			1	2	3	
AGE-CML, нг/мл		608,2 ± 176,4	677,4 ± 221,1	716,6 ± 271,5	1022,9 ± 259,7	F = 37,75; p < 0,001
Post-hoc	1		p = 0,721	p = 0,335	p < 0,001	
	2			p = 0,866	p < 0,001	
	3				p < 0,001	
sRAGE, нг/мл		0,538 ± 0,166	0,417 ± 0,214	0,463 ± 0,210	0,236 ± 0,147	F = 31,11; p < 0,001
Post-hoc	1		p = 0,099	p = 0,460	p < 0,001	
	2			p = 0,687	p = 0,004	
	3				p < 0,001	

Примітки: формат відображення даних — M ± SD; F — критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); в рядках Post-hoc наведена вірогідність відмінностей для парних (апостеріорних) порівнянь між зазначеними групами (1, 2, 3, 4) за тестом Тьюкі (Tukey HSD) для нерівних за розміром вибірок; p — вірогідність відмінностей (приймається при p < 0,05).

Висновки

1. Початкові прояви діабетичного ураження сітківки проявлялись у 27,5 % пацієнтів, починалися через $7,16 \pm 1,11$ року та супроводжувались більшою глікемією.

2. Вміст AGE-CML при ЦД2 був суттєво збільшеним порівняно з контролем, що було більш вираженим за наявності початкових змін сітківки (він був у 1,3 раза більшим, ніж у пацієнтів без таких змін; $p = 0,015$). Вміст sRAGE багаторазово зменшувався, що також було пов'язано з наявністю діабетичних змін сітківки (за їх наявності він був у 2,2 раза нижчим; $p < 0,001$).

3. Прогресування НПДР було пов'язано з початковим вмістом маркерів глікування протягом 1 року спостереження. Вміст AGE-CML був суттєво більшим (в 1,5 раза; $p < 0,001$) за наявності прогресії ДР, ніж без неї. Вміст sRAGE за наявності прогресії був у 1,6 раза ($p < 0,001$) нижчим, ніж без неї.

4. Через 1 рік була встановлена залежність вираженості НПДР від початкового вмісту продуктів глікування. Найбільші зміни були відзначені при помірній НПДР: приріст AGE-CML був максимальним, а sRAGE сягав мінімальних значень.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Ulyte A., Bähler C., Schwenkglens M., von Wyl V., Gruebner O., Wei W., Blozik E., Brügger B., Dressel H. Measuring diabetes guideline adherence with claims data: systematic construction of indicators and related challenges. *BMJ Open*. 2019 Apr 24. 9(4). e027138. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027138.
2. Kowall B., Rathmann W., Stang A., Bongaerts B., Kuss O., Herder C., Roden M., Quante A., Holle R., Huith C., Peters A., Meisinger C. Perceived risk of diabetes seriously underestimates actual diabetes risk: The KORA FF4 study. *PLoS One*. 2017 Jan 31. 12(1). e0171152. doi: 10.1371/journal.pone.0171152.
3. Heidemann C., Paprott R., Stühmann L.M., Baumert J., Mühlenbruch K., Hansen S., Schiborn C., Zahn D., Gellert P., Scheidt-Nave Ch. Perceived diabetes risk and related determinants in individuals with high actual diabetes risk: results from a nationwide population-based survey. *BMJ. Open Diabetes Res Care*. 2019 Jun 21. 7(1). e000680. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000680.
4. Khan R.M., Chua Z.J., Tan J.C., Yang Y., Liao Z., Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. *Medicina*. Kaunas. 2019 Aug 29. 55(9). 546. doi: 10.3390/medicina55090546.
5. Lotfy M., Adeghate J., Kalasz H., Singh J., Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. *Curr. Diabetes Rev*. 2017. 13(1). 3-10. doi: 10.2174/1573399812666151016101622.
6. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G., Rossing P., Tsapas A., Wexler D.J., Buse J.B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec. 41(12). 2669-701. doi: 10.2337/dci18-0033.

7. Tronko M.D. Priority issues of diabetology in Ukraine at the present stage and ways to solve them. 2020 [Internet]. [cited 20.10.2020]. Available on: http://iem.net.ua/endocrinology_task/ [in Ukrainian]
8. Nowak M.S., Grzybowski A. Review of the epidemiology of diabetic retinopathy [Internet]. *Modern Retina. Ophthalmology Times*. 2018 June 11. Available from: <https://www.modernretina.com/diabetic-retinopathy/review-epidemiology-diabetic-retinopathy>
9. International Diabetes Federation and The Fred Hollows Foundation. Diabetes eye health: A guide for health care professionals. Brussel, Belgium: International Diabetic Federation [Internet], 2015 [cited 15.07.20]. P. 10. Available from: <https://idf.org/our-activities/care-prevention/eye-health/eye-health-guide.html#sub-content-tab-nav>
10. Kirsch S., Iroku-Malize T. Eye conditions in older adults: diabetic retinopathy. *FP Essent*. 2016 Jun. 445. 29-37. 38-9.
11. Safi H., Safi S., Ali H.-M., Hamid A. Early detection of diabetic retinopathy. *Survey of Ophthalmology*. 2018 Apr. 63(5). 601-8. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.003.
12. Voigt M., Schmidt S., Lehmann T., Köhler B., Kloos C., Voigt U.A., Meller D., Wolf G., Müller U.A., Müller N. Prevalence and Progression Rate of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients in Correlation with the Duration of Diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2018 Sep. 126(9). 570-6. doi: 10.1055/s-0043-120570.
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified Airle house classification: ETDRS report № 10. *Ophthalmology*. 2020 Apr. 127(4S). 99-119. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.030.
14. Perrone A., Giovino A., Benny J., Martinell F. Advanced glycation end products (AGEs): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects [Internet]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020 Mar 18. 2020. doi.org/10.1155/2020/3818196.
15. Yang P., Feng J., Peng Q., Liu X., Fan Z. Advanced glycation end products: potential mechanism and therapeutic target in cardiovascular complications under diabetes [Internet]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. 2019. 12. doi.org/10.1155/2019/9570616. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/9570616/>
16. Fishman S.L., Sonmez H., Basman C., Singh V., Poretsky L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol. Med*. 2018 Nov 23. 24(1). 59. doi: 10.1186/s10020-018-0060-3.
17. Altmann C., Schmidt M.H.H. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci*. 2018 Jan 1. 19(1). 110. doi: 10.3390/ijms19010110.
18. Egaña-Gorroño L., López-Díez R., Yepuri G., Ramirez L.S., Reverdatto S., Gugger P.F., Shekhtman A. et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and mechanisms and therapeutic opportunities in diabetes and cardiovascular disease: insights from human subjects and animal models [Internet]. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020 March 10. doi.org/10.3389/fcvm.2020.
19. Kay A.M., Simpson C.L., Stewart J.A. The role of AGE/RAGE signaling in diabetes-mediated vascular calcification. *J. Diab. Res. Complic of diab*. 2016. 2016. 6. doi.org/10.1155/2016/6809703.
20. Scavell F., Zeni F., Tedesco C.C., Mensà E., Veglia F., Procopio A.D., Bonfigli A.R. et al. Modulation of soluble receptor for advanced glycation end-products (RAGE) isoforms and their ligands in healthy aging. *Aging (Albany NY)*. 2019 Mar 23. 11(6). 1648-63. doi: 10.18632/aging.101860.

21. Zhuoshi W., Xiaxia Y., Ling Xu, Wei He. Relationship of lens advanced glycosylation end products with diabetic retinopathy [Internet]. *Chin. J. Exp. Ophthalmol.* 2017. 35(1). 64-8. Available from: <https://cjeo-journal.org/relationship-of-lens-advanced-glycosylation-end-products-with-diabetic-retinopathy/>
22. Ahmad S., Khan H., Siddiqui Z., Khan M.Y. et al. AGEs, RAGEs and s-RAGE; friend or foe for cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2018 Apr. 49. 44-55. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.07.001.
23. Saleh I., Maritska Z., Parisa N., Hidayat R. Inhibition of Receptor for Advanced Glycation End Products as new promising strategy treatment in Diabetic Retinopathy. *Open Access Maced. J. Med Sci.* 2019 Oct 14. 7(23). 3921-4. doi: 10.3889/oamjms.2019.759.
24. Khan R., Ooi X.Y., Parvus M., Valdez L., Tsin A. Advanced glycation end products: formation, role in diabetic complications, and potential in clinical applications [Internet]. *IntechOpen.* 2019 Oct 3. doi: 10.5772/intechopen.89408. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/advanced-glycation-end-products-formation-role-in-diabetic-complications-and-potential-in-clinical-a>.
25. Iqbal Z., Morahan G., Arooj M., Sobolev A.N., Hameed S. Synthesis of new arylsulfonylspiroimidazolidine-2',4'-diones and study of their effect on stimulation of insulin release from MIN6 cell line, inhibition of human aldose reductase, sorbitol accumulations in various tissues and oxidative stress. *Eur. J. Med. Chem.* 2019 Apr 15. 168. 154-75. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.02.036.
26. Liu C., Ge H.-M., Liu B.-H. et al. Targeting pericyte-endothelial cell crosstalk by circular RNA-cPWWP2A inhibition aggravates diabetes-induced microvascular dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019 Apr 9. 116(15). 7455-64. doi: 10.1073/pnas.1814874116.
27. Moemen L.A., Abdel-Hamid M.A., Wahab S.A., Kenawy M., Abuelela M.H., Hassanin O.A., Fouly M.A., Abdelazeem A.A. et al. Role of advanced glycation end products and sorbitol dehydrogenase in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Bull. Natl. Res. Cent.* 2020 Apr 19. 58. 44. doi: 10.1186/s42269-020-00304-0.
28. Mogilevskyy S.Iu., Bushuieva O.V., Ziablitsiev S.V., Natrus L.V. Relationship of the AKR1B1 rs759853 and rs9640883 with the development of diabetic retinopathy. *J. ophthalmol. (Ukraine).* 2017. 2. 3-7. doi: 10.31288/oftalmolzh2017237.
29. Chuang P.Y., Dai Y., Liu R., He H., Kretzler M., Jim B., Cohen C.D., He J.C. Alteration of forkhead box O (foxo4) acetylation mediates apoptosis of podocytes in diabetes mellitus. *PLoS One.* 2011. 6(8). e23566. doi: 10.1371/journal.pone.0023566.
30. Xu J., Chen L.J., Yu J., Wang H.J., Zhang F., Liu Q., Wu J. Involvement of Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. 48(2). 705-717. doi: 10.1159/000491897.

Отримано/Received 03.02.2022

Рецензовано/Revised 14.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 16.02.2022 ■

Information about author

K. Korobov, Department of ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

K.V. Korobov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Progression of the initial stages of non-proliferative diabetic retinopathy and glycation markers in type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. In the development and progression of non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) with type 2 diabetes mellitus, an important role belongs to the activity of the protein glycation process and the formation of advanced glycation end-products (AGE). The purpose was to establish a correlation between glycation markers — carboxymethyl lysine (AGE-CML) and circulating soluble receptor for AGE (sRAGE) — with the progression of initial stages of non-proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. **Material and methods.** Ninety-one patients (182 eyes) with diabetes mellitus aged 42 to 80 years were examined. The control group included 25 people of the corresponding age. At the time of primary assessment and one year later, the NPDR stage was established according to the modified ETDRS system of clinical signs Airline House. The content of glycation markers was determined by enzyme-linked immunosorbent assay in the blood plasma. MedStat and MedCalc v.15.1 (MedCalc Software byba) software packages were used for statistical processing. **Results.** The initial manifestations of diabetic retinal lesions occurred in 27.5 % of patients, began after 7.16 ± 1.11 years and were accompanied by higher glycemia. The content of AGE-CML in diabetes mellitus was increased significantly compared to controls that was more pronounced in the presence of initial retinal changes — it was 1.3 times higher than in patients without such changes ($p = 0.015$). The level of sRAGE decreased several times, which was also associated with diabetic retinal changes — in their presence, it was 2.2 times lower ($p < 0.001$). The content of AGE-

CML was significantly higher (1.5 times; $p < 0.001$) in NPDR progression during one year of observation than without it. The level of sRAGE in the presence of progression was 1.6 times ($p < 0.001$) lower. **Conclusions.** 1. The initial manifestations of diabetic retinal lesions were detected in 27.5 % of patients, began after 7.16 ± 1.11 years and were accompanied by higher glycemia. 2. The content of AGE-CML in diabetes mellitus was significantly increased compared to controls that was more pronounced in the presence of initial changes in the retina (1.3 times higher than in patients without such changes; $p = 0.015$). The level of sRAGE decreased several times, which was also associated with diabetic retinal changes (in their presence, it was 2.2 times lower; $p < 0.001$). 3. The progression of NPDR was associated with the initial content of glycation markers during one year of follow-up. The level of AGE-CML was significantly higher (1.5 times; $p < 0.001$) in diabetic retinopathy progression than without it. The content of sRAGE in the presence of progression was 1.6 times ($p < 0.001$) lower than without it. 4. Stratification by the stage of retinopathy after one year of observation showed the dependence of the severity of diabetic changes on the initial content of glycation products — the most significant changes were observed in moderate NPDR. In these cases, an increase in AGE-CML was highest, and sRAGE reached lowest values.

Keywords: advanced glycation end-products; AGE-CML; sRAGE; non-proliferative diabetic retinopathy; progression; type 2 diabetes mellitus

Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. *Актуальність.* Пошкодження судин, що розвивається при діабетичній ретинопатії (ДР), є прямим наслідком стійкої гіперглікемії за умов цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) та супроводжується як спонтанним гемофтальмом, так і гемофтальмом після виконання сучасних вітреоретинальних втручань з приводу ДР та діабетичної макулопатії. **Мета:** оцінити ризики виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 118 пацієнтів (118 очей) з ЦД2 та ДР, які були розподілені на три групи: 1-ша — з початковою непроліферативною ДР (НПДР; 28 очей), 2-га — з помірною або тяжкою НПДР (49 очей) та 3-тя — з проліферативною ДР (ПДР; 41 око). Вік пацієнтів становив від 44 до 84 років, чоловіків було 52 (44,1 %), жінок — 66 (55,9 %). Усім пацієнтам була виконана закрита субтотальна вітректомія 25+ з тампонадою газоповітряною сумішшю, пілінгом внутрішньої пограничної мембрани та панретинальною лазерною коагуляцією. Пацієнтів обстежували за стандартним протоколом клінічних та офтальмологічних досліджень. Для побудови математичних моделей використано пакет EZR v. 1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v. 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія). **Результати.** Протягом трьох місяців після вітректомії післяопераційний гемофтальм розвинувся у 33,1 % пацієнтів. Шляхом побудови однофакторних моделей логістичної регресії було встановлено, що на ризик виникнення післяопераційного гемофтальму позитивно впливали ($p < 0,05$): вік (ВШ = 1,18; 95% ВІ 1,10–1,26), тривалість ЦД2 (ВШ = 1,06; 95% ВІ 1,01–1,18), наявність доопераційного гемофтальму (ВШ = 5,66; 95% ВІ 1,05–30,6) та рівень HbA1c у крові (ВШ = 1,40; 95% ВІ 1,20–1,64). Також була побудована багатофакторна логістична регресійна модель прогнозу післяопераційного гемофтальму, до якої увійшли вік, стадія ДР, а також ступінь компенсації ЦД2 за рівнем HbA1c у крові та вміст HbA1c у крові. Поріг прийняття рішення моделі становив $Y_{crit} = 0,296$, при цьому чутливість дорівнювала 89,7 % (95% ВІ 75,8–97,1 %), специфічність — 84,8 % (95% ВІ 75,0–91,9 %). **Висновки.** 1. Установлено, що на ризик виникнення гемофтальму після сучасних вітреоретинальних втручань у пацієнтів з ДР, діабетичною макулопатією та ЦД2 позитивно впливали ($p < 0,05$): вік (ВШ = 1,18; 95% ВІ 1,10–1,26), тривалість ЦД2 (ВШ = 1,06; 95% ВІ 1,01–1,18), наявність доопераційного гемофтальму (ВШ = 5,66; 95% ВІ 1,05–30,6) та вміст у крові HbA1c (ВШ = 1,40; 95% ВІ 1,20–1,64). 2. До багатофакторної логістичної регресійної моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму увійшли чотири факторні ознаки: вік, стадія ДР, а також ступінь компенсації ЦД2 за вмістом у крові HbA1c та вміст у крові HbA1c. Поріг прийняття рішення моделі становив $Y_{crit} = 0,296$, при цьому чутливість дорівнювала 89,7 % (95% ВІ 75,8–97,1 %), специфічність — 84,8 % (95% ВІ 75,0–91,9 %).

Ключові слова: закрита субтотальна вітректомія; післяопераційний гемофтальм; прогноз; діабетична ретинопатія; діабетична макулопатія; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) займає четверте місце у світі за поширеністю після серцево-судинних, онкологічних та хронічних респіраторних захворювань [1, 2]. За оцінками дослідників, до 2030 року близько 440 мільйонів осіб у віковій групі 20–79 років будуть страждати на ЦД у всьому світі (поширеність 7,7 %), тоді як у 2010 році хворих на ЦД було 285 мільйонів (поширеність 6,4 %) [3]. Відомо, що 9 з 10 людей, які хворіють на ЦД, мають ЦД 2-го типу (ЦД2), особливістю якого є відносна недостатність інсуліну на фоні інсулінорезистентності, що призводить до стійкої хронічної гіперглікемії [4].

Одним з найчастіших ускладнень ЦД2 є діабетична ретинопатія (ДР), поширеність якої у світі сягає 27 %, з яких на частку непроліферативної діабетичної ретинопатії (НПДР) припадає 25,2 %, на частку проліферативної ДР (ПДР) — 1,8 % [5, 6]. Необхідно зазначити, що найпоширенішими причинами виникнення нетравматичного гемофтальму є ПДР (43,3 %) [7]. Оклюзія вен сітківки призводить до розвитку набряку, що підвищує її чутливість до гіпоксії з пошкодженням нейросенсорного шару та його потовщенням [8].

Наявність інтравітреальних геморагій ускладнює динамічне спостереження за станом очного дна в післяопераційному періоді та гальмує репаративні процеси [9, 10]. Частота ранніх геморагій знаходиться в межах 21,6–25,7 %, а кровотеча, що виникає через три роки після вітректомії, відноситься до пізніх кровотеч і зустрічається у 8,2–8,6 % осіб [11].

Мета: оцінити ризики виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали та методи

Обстежено 118 пацієнтів (118 очей) з ДР та ЦД2, яких згідно зі стадією ДР було розподілено на групи: 1-ша — з початковою НПДР (28 очей), 2-га — з помірною або тяжкою НПДР (49 очей) та 3-тя — з проліферативною ДР (41 око). Вік пацієнтів становив від 44 до 84 років, у середньому $63,8 \pm 8,9$ року. Чоловіків було 52 (44,1 %), жінок — 66 (55,9 %).

Тривалість ЦД2 у пацієнтів значно варіювала, становивши від 4 до 45 років, по групах: у 1-й групі — від 4 до 21 року (Me 10; Q1–Q3 5,5–14,5); у 2-й — від 4 до 45 років (Me 15; Q1–Q3 10–20); у 3-й — від 10 до 35 років (Me 20; Q1–Q3 15–20,25). Легкий перебіг ЦД2 не було виявлено в жодного пацієнта; середній ступінь тяжкості з такими ускладненнями, як полінейропатія та нефропатія 1-го ступеня, — у 73 (61,9 %) і тяжкий перебіг ЦД2 з наявністю нефро- та нейропатії 2–3-го ступеня та макроангіопатії — у 45 (38,1 %).

Внутрішньоочний тиск знаходився у межах норми та становив від 16 до 25 мм рт.ст. (у середньому $19,50 \pm 1,25$ мм рт.ст.).

Пацієнти пройшли стандартні лабораторні обстеження з визначенням рівнів у крові глюкози та глікованого гемоглобіну (HbA1c), консультацію ендокринолога з визначенням ступенів компенсації ЦД2 за рівнем глікемії і глікованого гемоглобіну та тяжкості ЦД2 відповідно до клінічних протоколів [13]. Ступінь компен-

сації ЦД2 за рівнем HbA1c оцінювали за трибальною шкалою: 1 — повна компенсація (уміст HbA1c до 7 %), 2 — задовільна компенсація (уміст HbA1c від 7 до 8 %) і 3 — декомпенсація (уміст HbA1c більше за 8 %).

До оперативного втручання гемофтальм був визначений на 7 очах (5,9 %) пацієнтів 3-ї групи (з ПДР). Тривалість гемофтальму до операції становила від 1 до 3 місяців.

До оперативного втручання, а також протягом перших трьох місяців усім пацієнтам проводили загальноприйнятні офтальмологічні дослідження, що включали візіометрію, тонометрію, периметрію, кератометрію, рефрактометрію, біомікроскопію, гоніоскопію. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk Super/Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана. Спектрально-нодоміну оптичну когерентну томографію (ОКТ) проводили на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (протокол Retina3D, RetinaRaster); також використовували ОКТ у режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, wide 6×6 mm). Дослідження очного дна проводили на фундус-камері з фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак AirleHouse [12].

Усім пацієнтам була виконана закрита субтотальна вітректомія 25G з етапом панретинальної лазерної коагуляції та тампонадою газоповітряною сумішшю 18% C3F8 або залишали у вітреальній порожнині розчин BSS plus.

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

Досліджували фактори ризику розвитку гемофтальму після вітреоретинальних втручань.

Аналіз результатів дослідження проводився в пакеті EZR v. 1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v. 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія) [14]. Для виявлення факторних ознак, пов'язаних з ризиком виникнення гемофтальму, використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Адекватність логістичних моделей оцінювали за площею під ROC-кривою моделі (AUC — Area under the ROC curve), розраховували 95% вірогідний інтервал показника (95% BI). Модель вважали адекватною при статистично значимій відмінності величини AUC від 0,5. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% BI. При проведенні статистичного аналізу використані критерії з двосторонньою критичною ділянкою, критичний рівень значимості прийнятий рівним 0,05.

Результати та обговорення

Протягом трьох місяців після операції післяопераційний гемофтальм розвинувся у 33,1 % пацієнтів. Частота гемофтальму була дещо більшою у пацієнтів з

Таблиця 1. Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику виникнення післяопераційного гемофтальму

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p відмінності коефіцієнта моделі від 0	Відношення шансів (95% BI)
Вік	0,162 $\pm$ 0,035	< 0,001	1,18 (1,10–1,26)
Стать (чол. vs жін.)	0,13 $\pm$ 0,39	0,749	–
Тривалість ЦД2	0,060 $\pm$ 0,026	0,023	1,06 (1,01–1,18)
Ступінь компенсації ЦД2 за рівнем глікемії	0,24 $\pm$ 0,27	0,371	–
Ступінь компенсації ЦД2 за рівнем HbA1c	0,48 $\pm$ 0,29	0,104	–
Ступінь тяжкості ЦД2	0,34 $\pm$ 0,40	0,392	–
Стадія ДР	0,25 $\pm$ 0,26	0,340	–
ETDRS	0,020 $\pm$ 0,011	0,052	–
Доопераційний гемофтальм (є vs немає)	1,73 $\pm$ 0,86	0,044	5,66 (1,05–30,6)
Максимально коригована гострота зору	–1,35 $\pm$ 1,14	0,235	–
Центральна товщина сітківки	0,000 $\pm$ 0,001	0,969	–
Рівень глюкози у крові	0,068 $\pm$ 0,077	0,376	–
Рівень HbA1c у крові	0,34 $\pm$ 0,08	< 0,001	1,40 (1,20–1,64)

ПДР (39,0 %), але ця відмінність не мала статистичної значущості ($p = 0,593$).

На першому етапі аналізу було побудовано однофакторні моделі логістичної регресії для прогнозування ризику виникнення післяопераційного гемофтальму (табл. 1). Було з'ясовано, що статистично значущий вплив мали такі ознаки, як вік, тривалість ЦД2, наявність доопераційного гемофтальму та вміст HbA1c у крові.

Встановлено зростання ($p < 0,001$) ризику виникнення післяопераційного гемофтальму з віком пацієнта (ВШ = 1,18; 95% BI 1,10–1,26 на кожен рік). Виявлено також зростання ($p = 0,023$) ризику виникнення післяопераційного гемофтальму зі збільшенням тривалості ЦД2 (ВШ = 1,06; 95% BI 1,01–1,18 на кожен рік). Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму був вищим ($p = 0,044$) у пацієнтів з доопераційним

гемофтальмом порівняно з пацієнтами без такого (ВШ = 5,66; 95% BI 1,05–30,6). Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму також зростав ($p < 0,001$) при зростанні рівня HbA1c у крові (ВШ = 1,40; 95% BI 1,20–1,64 на кожен одиницю вимірювання HbA1c; %).

Для виявлення мінімального набору факторних ознак, які були сильно пов'язані із ризиком виникнення післяопераційного гемофтальму, нами було використано метод покрокового відкидання/додавання ознак (Stepwise із порогом відкидання $p > 0,2$ та порогом додавання $p < 0,1$) у багатофакторній моделі регресії з урахуванням всіх ознак [14]. У результаті відбору нами було виділено чотири факторні ознаки: вік, стадія ДР, а також ступінь компенсації ЦД2 за рівнем у крові HbA1c та рівень у крові HbA1c.

Логістична модель регресії, побудована на виділеному наборі ознак, була адекватною (хі-квадрат 75,1 при 4 ступенях свободи; $p < 0,001$). На рис. 1 наведено криву операційних характеристик побудованої моделі.

Площа під кривою операційних характеристик AUC = 0,93 (95% BI 0,86–0,97), що є свідченням відмінної узгодженості моделі прогнозування та сильного зв'язку набору обраних факторних ознак з прогнозованою змінною. У табл. 2 наведені результати цього багатофакторного аналізу.

У багатофакторній моделі виявлено зростання ($p < 0,001$) ризику виникнення післяопераційного гемофтальму з віком пацієнта (ВШ = 1,20; 95% BI 1,10–1,32 на кожен рік) та рівнем HbA1c у крові (ВШ = 4,25; 95% BI 2,17–8,32 на кожен відсоток HbA1c, при стандартизації за іншими факторами ризику). При цьому слід зазначити, що підвищення вмісту HbA1c відіграє більшу роль при повній та задовільній компенсації ЦД2, ніж при декомпенсації, коли коефіцієнт моделі за показником «ступінь компенсації за HbA1c» був менше 0. Виявлено також тенденцію до збільшення ($p = 0,098$) ризику виникнення гемофтальму при зростанні стадії ДР.

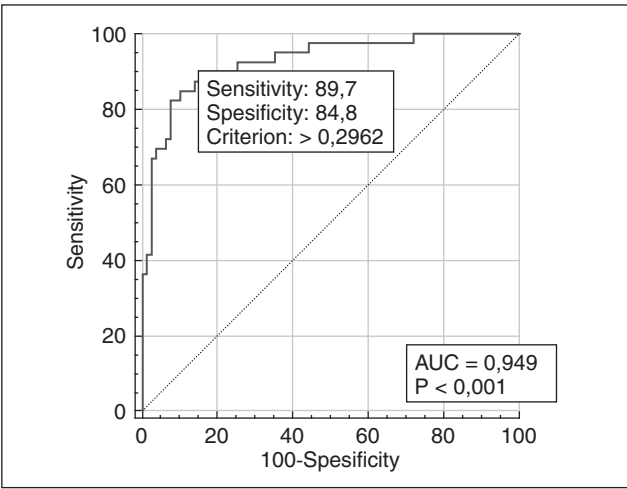


Рисунок 1. ROC-крива чотирифакторної логістичної моделі прогнозування виникнення післяопераційного гемофтальму

Таблиця 2. Коефіцієнти чотирифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику виникнення післяопераційного гемофтальму

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p відмінності коефіцієнта моделі від 0	Відношення шансів (95% ВІ)
Вік	0,186±	< 0,001	1,20 (1,10–1,32)
Ступінь компенсації за HbA1c	–5,58 ± 1,47	< 0,001	0,01 (0,00–0,07)
Стадія ДР	1,05 ± 0,63	0,098	–
Рівень HbA1c у крові	1,45 ± 0,34	< 0,001	4,25 (2,17–8,32)

Отримана чотирифакторна модель може бути виражена таким рівнянням:

$$\ln\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = -24,5 + 0,19 \times X1 - 5,59 \times X2 + 1,05 \times X3 + 1,45 \times X4,$$

де Y — ймовірність виникнення післяопераційного гемофтальму, $X1$ — вік пацієнта (роки), $X2$ — ступінь компенсації за HbA1c (1, 2 або 3), $X3$ — стадія ДР (відповідає групі — 1, 2 або 3), $X4$ — уміст у крові HbA1c (%).

При виборі оптимального (за Youden Index) порогу прийняття рішення моделі $Y_{crit} = 0,296$ її чутливість становила 89,7 % (95% ВІ 75,8–97,1 %), специфічність — 84,8 % (95% ВІ 75,0–91,9 %).

Значущими факторами у виникненні післяопераційного гемофтальму вважаються старечий вік (ВШ 1,03; 95 % ВІ 1,01–1,05) та низький рівень скоригованої гостроти зору вдаль (ВШ 1,52; 95% ВІ 1,14–2,03), а також прийом антитромбоцитарної терапії (ВШ 5,02, 95% ВІ 1,56–16,2; $p = 0,007$) [15]. За нашими даними (табл. 1), максимально коригована гострота зору не мала впливу на ризик післяопераційного гемофтальму ($p = 0,235$), тоді як вік пацієнтів такий вплив мав з ВШ = 1,18 (95% ВІ 1,10–1,26). За дизайном нашого дослідження пацієнти не отримували антитромбоцитарної терапії.

Поширеною причиною гемофтальму є ПДР, яка становить 43,3 % від усіх випадків нетравматичного гемофтальму [7]. З цими даними узгоджується отримана нами тенденція до зростання ($p = 0,098$) ризику виникнення гемофтальму при зростанні стадії ДР (табл. 2).

Цілком узгоджуються з отриманими нами даними щодо прямого впливу на ризик гемофтальму тривалості ЦД2 та вмісту у крові глікованого гемоглобіну, за сучасними уявленнями про роль тривалої гіперглікемії у виникненні судинних порушень при ДР та ЦД2. За рахунок процесів пасивної дифузії глюкоза та продукти її розпаду здатні проникати в структури ока з подальшим накопиченням [13]. Це стає причиною низки біохімічних порушень у судинах ока з ініціацією неферментативного гліколізу. Гемодинамічно значуще звуження капілярів сітківки з оклюзією їх просвіту стає причиною необоротних змін клітинного метаболізму, дисфункції ендотелію з розвитком універсальної діабетичної мікроангіопатії [16].

Велике значення має й хронічне запалення, що запускається постійною гіперглікемією і призводить до активації циклооксигенази-2 з накопиченням лейкотрієнів, синтази оксиду азоту і утворення токсичного пероксинітриту [17, 18]. Збільшення вмісту в крові

прозапальних цитокінів, факторів росту та згортання, молекул адгезії і вазоактивних молекул сприяє збільшенню проникності капілярів, зміні характеру кровообігу з проліферацією позаклітинного матриксу та потовщенням базальної мембрани [19, 20].

Стійка гіпоксія сітківки стимулює неоваскулогенез, який має патологічний характер [21]. Поряд з вогнищами хоріоїдальної неоваскуляризації у сітківці визначаються геморагії/мікроаневризми, чіткоподібність венул, фіброзна проліферація диска зорового нерва та/або сітківки [22]. Через підвищення проникності капілярів та активацію процесів полегшеної дифузії, накопичення продуктів глікування формуються набряк вен сітківки та їх стискання, розвивається оклюзія вен сітківки або хоріоїдальної вени сітківки з підвищенням венозного тиску [23]. Отже, суттєво збільшується ризик розриву новоутворених судин та гемофтальму [24].

Узагальнення сучасних даних дозволяє сформулювати основні фактори ризику пошкодження судин при ЦД2. Унаслідок утруднення просування крові крізь капіляри формуються локальна циркуляторна гіпоксія, що рефлекторно знижує тонус приносячих артерій і збільшує її кровонаповнення. Отже, при зменшенні об'єму ретинального кровообігу кровонаповнення артеріольної частини мікроциркуляторного русла збільшується, що збільшує ризик спонтанних крововиливів. Розвиток крововиливів у склоподібне тіло, як правило, розвивається після кровотечі з неоваскулярних кровеносних судин у сітківці або внаслідок розширення шарів під сітківкою [25, 26]. Такі наукові положення пояснюють суттєвий вплив доопераційного гемофтальму на ризик післяопераційного гемофтальму (ВШ = 5,66; 95% ВІ 1,05–30,6; табл. 1), що відповідає патологічному стану вазорегресії при ДР [21].

Таким чином, проведене дослідження дозволило конкретизувати й уточнити внесок таких факторів ризику післяопераційного гемофтальму у пацієнтів з ДР та ЦД2, як вік пацієнта, тривалість ЦД2, стадія ДР, уміст у крові глікованого гемоглобіну. Розроблені математичні моделі прогнозу доводять значення цих факторів у розвитку гемофтальму та, можливо, дозволять покращити його діагностику.

Висновки

1. У результаті проведеного дослідження було встановлено шляхом побудови однофакторних моделей логістичної регресії, що на ризик виникнення гемофтальму після сучасних вітреоретинальних втру-

чань у пацієнтів з ДР, діабетичною макулопатією та ЦД2 позитивно впливали ($p < 0,05$): вік (ВШ = 1,18; 95% ВІ 1,10–1,26), тривалість ЦД2 (ВШ = 1,06; 95% ВІ 1,01–1,18), наявність доопераційного гемофтальму (ВШ = 5,66; 95% ВІ 1,05–30,6) та вміст у крові HbA1c (ВШ = 1,40; 95% ВІ 1,20–1,64).

2. До багатофакторної логістичної регресійної моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму увійшли чотири факторні ознаки: вік, стадія ДР, а також ступінь компенсації ЦД2 за вмістом у крові HbA1c та вміст у крові HbA1c. Поріг прийняття рішення моделі становив $Y_{crit} = 0,296$, при цьому чутливість дорівнювала 89,7 % (95% ВІ 75,8–97,1 %), специфічність — 84,8 % (95% ВІ 75,0–91,9 %).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Kowall B., Rathmann W., Stang A., Bongaerts B., Kuss O., Herder C. et al. Perceived risk of diabetes seriously underestimates actual diabetes risk: The KORA FF4 study. *PLoS One*. 2017. 12(1). e0171152. doi: 10.1371/journal.pone.0171152.
2. Ulyte A., Bähler C., Schwenkglens M., von Wyl V., Gruebner O., Wei W. et al. Measuring diabetes guideline adherence with claims data: systematic construction of indicators and related challenges. *BMJ Open*. 2019. 9(4). e027138. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027138.
3. Nentwich M.M., Ulbig M.W. Diabetic retinopathy — ocular complications of diabetes mellitus. *World J. Diabetes*. 2015 Apr 15. 6(3). 489–99. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.489.
4. Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019. 62(1). 3–16. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2.
5. Thomas R.L., Halim S., Gurudas S., Sivaprasad S., Owens D.R. IDF diabetes atlas: a review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019. 157. 107840. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107840.
6. Nørgaard M.F., Grauslund J. Automated screening for diabetic retinopathy — a systematic review. *Ophthalmic Res*. 2018. 60(1). 9–17. doi: 10.1159/000486284.
7. Treumer F., Roeder J. Glaskörperblutung. Wie lange kann man abwarten? [Vitreous body hemorrhage. How long can one wait?]. *Ophthalmologie*. 2020. 117(9). 866–70. German. doi: 10.1007/s00347-020-01112-7.
8. Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Gerendas B.S., Mideña E., Sivaprasad S., Tadayoni R. et al. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the european society of retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019. 242(3). 123–62. doi: 10.1159/000502041.
9. Marques R.E., Sousa D.C., Leal I., Faria M.Y., Marques-Neves C. Complete ILM peeling versus inverted flap technique for macular hole surgery: a meta-analysis. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. 2020. 51(3). 187–A2. doi: 10.3928/23258160-20200228-08.
10. Taskintuna I., Elsayed M.E., Taskintuna K., Ahmad K., Khandekar R., Schatz P. et al. Comparison of outcomes of four different treatment modalities for diabetic vitreous haemorrhage. *Sci. Rep.* [Internet]. 2020. 10(3674). doi.org/10.1038/s41598-020-60378-8.
11. Ding Y., Yao B., Hang H., Ye Hui. Multiple factors in the prediction of risk of recurrent vitreous haemorrhage after sutureless vitrectomy for non-clearing vitreous haemorrhage in patients with diabetic retinopathy [Internet]. *BMC Ophthalmol*. 2020. doi.org/10.1186/s12886-020-01532-8.
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs — An Extension of the Modified Airlie House Classification: ETDRS Report Number 10. *Ophthalmology*. 2020 Apr. 127(4S). S99–S119. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.030.
13. Pankiv V.I. Cukrovyy diabet: diagnostichnyy kriteriy, etiologia i patogenez [Diabetes mellitus: diagnostic criteria, etiology and pathogenesis]. *International Journal of Endocrinology*. 2013. 8(56). 53–64.
14. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013. 48. 452–8.
15. Kim K.E., Yang P.S., Jang E., Kim S., Joung B. Antithrombotic medication and the risk of vitreous hemorrhage in atrial fibrillation: Korean national health insurance service national cohort. *Yonsei Med. J*. 2019. 60(1). 65–72. doi: 10.3349/ymj.2019.60.1.65.
16. Lin H.-C., Yang C.-M., Chen S.-N., Hsieh Y.-T. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus nonsurgical treatment for diabetic macular edema with massive hard exudates. *PLoS One*. 2020. 15(7). e0236867. doi.org/10.1371/journal.pone.0236867.
17. Forrester J.V., Kuffova L., Delibegovic M. The role of inflammation in diabetic retinopathy. *Front Immunol*. 2020. 11. 583687. doi: 10.3389/fimmu.2020.583687.
18. Kaštelan S., Orešković I., Biščan F., Kaštelan H., Gvero- vić A.A. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2020. 30(3). 030502. doi: 10.11613/BM.2020.030502.
19. Bappu R., Talahalli R., Zarini S., Samuels I., Murphy R., Gubitosi-Klug R. Montelukast prevents early diabetic retinopathy in mice. *Diabetes*. 2019. 68(10). 2004–15. doi: 10.2337/db19-0026.
20. Menini S., Iacobini C., Vitale M., Pugliese G. The inflammasome in chronic complications of diabetes and related metabolic disorders. *Cells*. 2020. 9(8). 1812. doi: 10.3390/cells9081812.
21. Gupta A., Bhatnagar S. Vasoregression: a shared vascular pathology underlying macrovascular and microvascular pathologies? *OMICS*. 2015. 19(12). 733–53. doi: 10.1089/omi.2015.0128.
22. Luty G.A. Diabetic choroidopathy. *Vision Res*. 2017. 139. 161–67. doi: 10.1016/j.visres.2017.04.011.
23. Williams D., Argáez C. Acute, sustained, intraocular pressure increases following anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a review of clinical evidence and guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545133/>
24. Senthil S., Dada T., Das T., Kaushik S., Puthuran G.V., Philip R. et al. Neovascular glaucoma — a review. *Indian J. Ophthalmol*. 2021. 69(3). 525–534. doi: 10.4103/ijo.IJO_1591_20.
25. Vaz-Pereira S., Morais-Sarmiento T., Esteves Marques R. Optical coherence tomography features of neovascularization in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review. *Int. J. Retina Vitreous*. 2020. 6. 26. doi: 10.1186/s40942-020-00230-3.
26. Mahalingam P., Topiwala T.T., Ganesan G. Vitreous rebleed following sutureless vitrectomy: Incidence and risk factors. *Indian J. Ophthalmol*. 2018. 66(4). 558–61. doi: 10.4103/ijo.IJO_770_17.

Отримано/Received 20.01.2022

Рецензовано/Revised 02.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2022 ■

Information about authors

S.O. Rykov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of ophthalmology, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3495-7471>
S. Lytvinenko, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

S.O. Rykov, S.S. Lytvinenko

Shupyk National Healthcare University, Kyiv, Ukraine

Risk of the development of postoperative hemophthalmos in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The vascular disruption, which develops in diabetic retinopathy (DR), is a direct consequence of the persistent hyperglycemia on the background of type 2 diabetes mellitus (DM2) and is accompanied both by an idiopathic hemophthalmos and a hemophthalmos after advanced vitreoretinal surgeries for DR or diabetic maculopathy. The study was aimed to assess risks of post-operative hemophthalmos emergence in cases of diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** The study included 118 patients (118 eyes) with DM2 and DR. They were divided into 3 groups. Group I consisted of patients with mild non-proliferative DR (NPDR; 28 eyes); II group included moderate to severe NPDR (49 eyes); group III included patients with proliferative DR (PDR; 41 eyes). The patients' age varied between 44 and 84 years; 52 men (44.1 %) and 66 women (55.9 %). All patients underwent 25+ closed subtotal vitrectomy with gas as air tamponade, internal limiting membrane peeling, and panretinal photocoagulation. EZR v.1.54 package was used to build mathematical models (graphic interface for R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). **Results.** Within 3 months after vitrectomy, a post-operative hemophthalmos developed in 33.1 % of cases. Through a one-factor logistic regression modelling, it was found that the risk of post-operative hemophthalmos was positively correlated ($p < 0.05$) with: age (OR = 1.18; 95% IR 1.10–1.26), DM2 dura-

tion (OR = 1.06; 95% IR 1.01–1.18), presence of pre-surgical hemophthalmos (OR = 5.66; 95% IR 1.05–30.6), and blood level of HbA1c (OR = 1.40; 95% IR 1.20–1.64). Moreover, a multi-factor logistic regression model for post-operative hemophthalmos prognosis was developed, which included age, DR stage, improvement ratio of the DM2 status as per blood level of HbA1c, and HbA1c blood level. The model decision threshold was $Y_{crit} = 0.296$, with sensitivity level of 89.7 % (95% IR 75.8–97.1 %), specificity level of 84.8 % (95% IR 75.0–91.9 %). **Conclusions.** 1. It was determined that the risk of hemophthalmos emergence after advanced vitreoretinal surgery for DR, DMP, and DM2 was positively correlated ($p < 0.05$) with: age (OR = 1.18; 95% IR 1.10–1.26), DM2 duration (OR = 1.06; 95% IR 1.01–1.18), presence of pre-surgical hemophthalmos (OR = 5.66; 95% IR 1.05–30.6), and blood level of HbA1c (OR = 1.40; 95% IR 1.20–1.64). 2. The multi-factor logistic regression model of hemophthalmos prognosis after vitreoretinal surgeries included four factor features: age and DR stage, as well as improvement ratio of the DM2 status as per blood level of HbA1c, and HbA1c blood level. The model decision threshold was $Y_{crit} = 0.296$, with sensitivity level of 89.7 % (95% IR 75.8–97.1 %), specificity level of 84.8 % (95% IR 75.0–91.9 %).

Keywords: closed subtotal vitrectomy; post-operative hemophthalmos; prognosis; diabetic retinopathy; diabetic maculopathy; type 2 diabetes mellitus

УДК 617.713.008.615.008

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.1.2022.289>Воскресенська Л.К., Ряднова В.В., Стебловська І.С.,
Максимук О.Ю., Воскресенська А.В.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Сучасні можливості лікування пацієнтів із синдромом сухого ока

Резюме. *Актуальність.* Останніми роками суттєво зростає частота виникнення синдрому сухого ока. Причинами такого росту є такі фактори, як стрес, хронічні захворювання (діабет, ревматизм тощо), вплив променевої енергії, вплив частих інстиляцій очних крапель. Одна з ключових причин у виникненні синдрому сухого ока пов'язана з процесами перекисного окиснення ліпідів, які виникають унаслідок багатьох несприятливих факторів, у результаті чого відбувається утворення вільних радикалів, що пошкоджують мембрани клітин. Антиоксидантна система запобігає регенерації вільних радикалів. Використання препаратів антиоксидантної дії значною мірою стабілізує ці процеси. **Мета:** оцінити ефективність застосування препаратів антиоксидантної дії в лікуванні пацієнтів із синдромом сухого ока. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 70 пацієнтів (140 очей) віком від 18 до 55 років із синдромом сухого ока. Всі пацієнти були розділені на 3 групи. 1-ша група (30 пацієнтів, 60 очей) отримувала у вигляді інстиляції 0,3% гіалуронову кислоту, 2-га група (10 пацієнтів, 20 очей) — інстиляції крапель, що містили вітаміни А, Е і 0,3% гіалуронову кислоту, 3-тя група (30 пацієнтів, 60 очей) — інстиляції антиоксиданту деларгін (1000 мг/л). Усім пацієнтам було проведено комплексне офтальмологічне обстеження (біомікроскопія, оцінка сльозопродукції, контроль стабільності слізної плівки та ін.). Усі пацієнти отримували лікування впродовж 3 тижнів, інстиляцію препаратів проводили 3 рази на день. **Результати.** Аналіз основних показників у хворих із синдромом сухого ока: показник тесту Норна після лікування у пацієнтів 1-ї групи — $10,2 \pm 0,2$ с, 2-ї групи — $12,2 \pm 0,01$ с, 3-ї групи — $12,8 \pm 0,01$ с ($p < 0,05$); дані проби Ширмера у пацієнтів 1-ї групи після лікування — $10,5 \pm 0,2$ мм, 2-ї групи — $13,5 \pm 0,1$ мм, 3-ї групи — $15,8 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$). Частота миготливих рухів суттєво знизилась і відповідала нормі. **Висновки.** Застосування у пацієнтів із синдромом сухого ока препаратів, до складу яких входять антиоксиданти, значною мірою сприяє нормалізації показників, що характеризують цей процес.

Ключові слова: синдром сухого ока; деларгін; вітаміни А і Е; гіалуронова кислота.

Вступ

Останніми роками значну актуальність для лікарів-офтальмологів набуває синдром сухого ока (ССО), який клінічно проявляється рогівково-кон'юнктивальним ксерозом різної вираженості.

Показник поширеності ССО в середньому, за даними багатьох авторів, варіює від 17 до 25 %. За останні 20 років частота виявлення його зростає в 3–4 рази і становить 12–15 % хворих офтальмологічного профілю віком 40–45 років і до 50–60 % пацієнтів понад 50 років [1, 2]. Значний вплив на збільшення поширеності синдрому сухого ока пов'язаний з

погіршенням екологічної ситуації, особливої значимості набувають так звані очний офісний та моніторний синдроми як результат впливу кондиціонованого повітря та електромагнітних випромінювань від офісної апаратури [12–14]. Одним із факторів виникнення ССО є систематичне застосування медикаментозних препаратів різної спрямованості, які значною мірою впливають на стан стабільності слізної плівки. До таких препаратів можна віднести засоби, що знижують артеріальний тиск, антиаритмічні препарати, антидепресанти, деякі очні краплі (антиглаукоматозні тощо) [4, 5].

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologii Ukraini»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Стебловська Ірина Сергіївна, к.м.н., асистент кафедри оториноларингології з офтальмологією, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 34, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: irunasteblovskaya@gmail.com; контактний телефон: +380666871079

For correspondence: Iryna Steblovska, PhD, Assistant at the Department of otorhinolaryngology and ophthalmology, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: irunasteblovskaya@gmail.com; contact phone: +380666871079

Full list of authors information is available at the end of the article.

У своїх роботах В.В. Бржеський приділяє особливу увагу ролі в генезі ССО оксидативного стресу, в основі якого лежать такі фактори, як зниження активності антиоксидантної системи, у тому числі таких антиоксидантних ферментів, як супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза і глутатіонпероксидаза, активність яких значною мірою знижується відповідно до тяжкості перебігу ксеротичного процесу [10, 11]. Показано, що однією з найважливіших причин розвитку ССО є оксидативний стрес, який розвивається на фоні гіперосмолярності передрогівкової слізної плівки [6–9]. Будь-які пошкодження тканин призводять до активізації перекисного окиснення ліпідів та зниження активності антиоксидантної системи. У деяких роботах показано доцільність застосування препаратів з антиоксидантними властивостями, таких як токоферол, кверцетин, вітаміни Е, А, вітамін В₁₂ тощо.

Відновлення водного компонента сльози є одним із основних напрямків медикаментозної терапії хворих на ССО. Як базові засоби призначають різні замінники слізної рідини («штучні сльози»), які мають особливу в'язкість. Їх ефективність у більшості випадків обумовлена дією на муциновий та водний шари передрогівкової слізної плівки. Полімери, що входять до їх складу, змішуючись з нативною сльозою, утворюють відповідну передрогівкову плівку. Основним компонентом сучасних сльозозамінників є гіалуронова кислота (ГК), вона є природним компонентом сльози та здатна покращувати стан епітелію рогівки [15, 16]. Зволожуючі властивості ГК залежать від її концентрації у складі сльозозамінників і її молекулярної ваги. Найбільш оптимальна концентрація становить від 0,1 до 0,5 %. Для збільшення сумісності сльозозамінників із природною сльозою до їх складу додають мікроелементи К, Са, Mg, антиоксиданти (вітаміни А, Е). Вітамін Е має виражену антиоксидантну активність і сприяє гальмуванню процесів вільнорадикального окиснення в рогівці та тканинах ока [15, 16]. Показано, що застосування препарату антиоксидантної дії — деларгіну в комплексній терапії ССГ значною мірою позитивно впливає на перебіг процесу.

Мета роботи: оцінити ефективність застосування препаратів антиоксидантної дії в лікуванні пацієнтів із синдромом сухого ока.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 70 пацієнтів (140 очей) віком від 18 до 55 років. Дослідження проводили на базі кафедри офтальмології ПДМУ.

Усі пацієнти були розділені на 3 групи. Перша група включала 30 пацієнтів (60 очей), які отримували загальноприйняте лікування — інстиляції препарату 0,3% гіалуронової кислоти. Друга група (10 пацієнтів, 20 очей) отримувала інстиляції крапель, що містять гіалуронову кислоту 0,3% та вітаміни А і Е, карбоксиметил бета-глюкан. Третій групі (30 пацієнтів, 60 очей) призначено лікування у вигляді інстиляцій антиоксиданту деларгіну (1000 мкг/л).

Усі препарати були застосовані у вигляді інстиляцій 3 рази на день упродовж 3 тижнів.

Контроль ефективності лікування проводили на основі біомікроскопічного дослідження з візуальною оцінкою стану переднього відділу очного яблука за такими параметрами: гіперемія і склад кон'юнктиви. Для оцінки сльозопродукції проводили пробу Ширмера, для контролю стабільності слізної плівки проводили пробу Норна. Також оцінювалися об'єктивні дані (зменшення або відсутність у країв повік слізних менісків; кон'юнктивальні виділення у вигляді слизистих нитей, локальний набряк бульбарної кон'юнктиви, частота миготливих рухів).

Статистична обробка здійснювалась із використанням коефіцієнтів Стюдента. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У результаті проведених досліджень усі пацієнти були розділені на 3 групи (табл. 1). Був проведений аналіз показників, які характеризують перебіг синдрому сухого ока, до початку лікування і після проведеного лікування.

У всіх пацієнтів до призначеного лікування відмічали зміни суб'єктивних відчуттів в оці (табл. 2).

Таблиця 1. Препарати, які застосовувались у пацієнтів із ССО

Група	Препарат	Доза
1-ша	Краплі з гіалуроновою кислотою 0,3%	3 рази на день
2-га	Краплі з гіалуроновою кислотою 0,3%, вітамінами А, Е	3 рази на день
3-тя	Краплі з деларгіном (1000 мг/л)	3 рази на день

Таблиця 2. Аналіз динаміки скарг у пацієнтів до і після проведеного лікування (відсоток пацієнтів)

Скарги		1-ша група	2-га група	3-тя група
Сльозоточивість	До лікування	14	13,3	14,6
	Після лікування	5	2	0
Погана переносимість кондиціонера	До лікування	24	17,5	16,5
	Після лікування	5,3	2,6	0
Сухість, печіння в оці	До лікування	10,5	9,3	5,3
	Після лікування	2,1	1,3	0,8

Таблиця 3. Порівняльна характеристика функціональних ознак ССО в групах пацієнтів до і після лікування

Параметр, що контролюється	1-ша група		2-га група		3-тя група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Проба Норна, с	7,5 ± 0,1	10,2 ± 0,2 (p < 0,05)	6,9 ± 0,3	12,02 ± 0,01 (p < 0,05)	7,8 ± 0,1	12,8 ± 0,01 (p < 0,05)
Проба Ширмера, мм	7,7 ± 0,1	10,5 ± 0,2 (p < 0,05)	8,2 ± 0,2 (p < 0,05)	13,5 ± 0,1	8,7 ± 0,1	15,8 ± 0,2 (p < 0,05)

Встановлено, що у пацієнтів із ССО відмічається збільшення частоти миготливих рухів (до $19,8 \pm 0,1$ за хвилину до проведеного лікування і $9,5 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) після курсу лікування. Відмічається зменшення або відсутність слізних менісків (29,3 %), з'являється локальний набряк кон'юнктиви з наповненням на вільний край повіки (24,4 %), млява гіперемія кон'юнктиви (15,5 %).

Дані функціональних проб також говорять про зниження показників і наявності ССО у пацієнтів до проведеного лікування (табл. 3).

У результаті проведеного лікування виявлено, що застосування 0,3% гіалуронової кислоти справляє значний ефект у лікуванні хворих із ССО. Однак найбільший ефект від проведеного лікування відмічається при використанні препаратів, до складу яких входять антиоксиданти (2-га і 3-тя група пацієнтів). Цей ефект пов'язаний з тим, що препарати антиоксидантної дії, які містять вітаміни А, Е, деларгін, мають виражену антиоксидантну активність у стабілізації процесів вільнорадикального окиснення, які значною мірою є причиною виникнення синдрому сухого ока, при якому активізуються процеси вільнорадикального окиснення, у тому числі перекисного окиснення ліпідів, і ослаблення антиоксидантних систем у тканинах, у тому числі і при ССО [9–11].

Аналізуючи дані, які подані в табл. 3, можна відмітити, що призначення пацієнтам препаратів антиоксидантної дії призводить до підвищення показників теста Норна: $6,9 \pm 0,3$ с і $7,8 \pm 0,1$ с у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп до лікування і $12,02 \pm 0,01$ с та $12,8 \pm 0,01$ с відповідно після лікування ($p < 0,05$). Величина сумарної сльозопродукції у пацієнтів 1-ї групи після проведеного лікування підвищилась до $10,2 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$), у 2-й групі підвищилась з $8,2 \pm 0,2$ мм до лікування до $13,5 \pm 0,1$ мм ($p < 0,05$) після проведеного лікування; у пацієнтів 3-ї групи з $8,7 \pm 0,1$ мм до лікування до $15,8 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$) після лікування. Таким чином, отримані нами дані показали, що використання препаратів, до складу яких входять антиоксиданти, достатньою мірою стабілізує процеси, які виникають у пацієнтів із синдромом сухого ока, у тому числі такі симптоми, як світлобоязнь, сухість, печіння в очі, гіперемія кон'юнктиви, частота миготливих рухів (табл. 2).

У роботах багатьох авторів показано, що виникнення ССО є багатофакторним процесом і використання в лікуванні препаратів антиоксидантної спрямованості є одним із перспективних шляхів стабілізації симптомів, які виникають у хворих із ССО [16, 17].

Висновки

1. Використання інстиляцій гіалуронової кислоти в комплексі з вітамінами А і Е у пацієнтів з синдромом сухого ока справляє виражений лікувальний ефект.

2. Доцільним є використання препаратів антиоксидантної дії у пацієнтів із синдромом сухого ока.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про внесок кожного автора. *Воскресенська Л.К.* — концепція і дизайн дослідження; *Максимук О.Ю., Ряднова В.В.* — збирання й обробка матеріалів; *Стебловська І.С., Воскресенська А.В.* — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Voskresenska L.K., Ryadnova V.V., Maksymuk O.Y., Steblovskaya I.S., Voskresenska A.V. Treatment of degenerative changes in the epithelium of the ocular surface in dry eye syndrome. Current issues of modern medicine. Visnyk Ukrainkoï medychnoi stomatologichnoï akademii. Poltava, 2020. T. 20. Vyp. 2(70). S. 19–21.
2. Bezkorovayna I.M., Nakonechnyi D.O., Dun Fan Hui, Bezkorovayna A.O. Qualitative assessment of the tear film in young adults. Journal of Ophthalmology (Ukraine). 2019. № 3. P. 20–22.
3. Bron A.J., de Paiva C.S., Chauhan S.K. TROS DEWS II pathophysiology report. Ocul. Surf. 2017. Vol. 15(3). P. 438–510.
4. Brzheshkiy V.V. "Glaznaya poverhnost" i drugie terminy [“Ocular surface” and others terms]. Vestnik oftalmologii. 2014. № 130(6). P. 108–109. (Russian)
5. Brzheshkiy V.V., Egorova G.B. Sindrom “suhogo glaza” i zabolevaniya glaznoj poverhnosti: kltnika, diagnostika, lechenie. GEOTAR-Media, 2016. 354 p. (Russian)
6. Li D.Q., Chen Z., Song X.J. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004. Vol. 45(12). P. 4302–11.
7. Kalinina N.M., Popov V.Y. Rol' citokinov sleznoj zhidkosti v razvitii sindroma “suhogo glaza” [The role of lacrimal fluid cytokines in the development of dry eye disease]. Citokiny i vospalenie. 2015. Vol. 14(1). P. 11–5. (Russian)
8. De Paiva C.S., Corrales R.M., Villarreal A.L. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression. MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. Exp. Eye Res. 2006. Vol. 83(3). P. 526–35.
9. Brzheshkiy V.V., Kalinina I.V. Rol' oksidativnogo stressa v patogeneze sindroma “suhogo glaza” i vozmozhnosti ego korrektsii [The role of oxidative stress in the pathogenesis of dry eye syndrome and the possibility of its correction]. Citokiny i vospalenie. 2016. Vol. 6(106). P. 9–15. (Russian)

10. Behndig A., Karlsson K., Johansson B. Superoxide dismutase i soenzymes in normal and disease human cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. Vol. 42(10). P. 2293-6.

11. Wakamatsu T.H. Evaluation of lipid oxidative stress status and inflammation in atopic ocular surface disease. *Mol. Vis.* 2010. Vol. 16. P. 2465-75.

12. Bezkorovayna I.M., Ryadnova V.V. Porivnyal'na harakteristika kristalografichnih zmin sl'ozu u pacientiv z diabetichnoyu retinopatiyu pri vikoristanni sl'ozozaminnih preparativ riznogo skladu [Comparative characteristics of crystallographic changes of tears in patients with diabetic retinopathy when using tear replacement drugs of different composition]. *Visnyk problem biologii i meduzunu.* 2016. Vol. 2(132). P. 11-7. (Ukrainian)

13. Voskresenska L.K., Bezkorovayna I.M. Primenenie emul'sii Kationorm v kompleksnom lechenii travmaticheskikh erozij rogovicy

[The use of Cationorm emulsion in the complex treatment of traumatic corneal erosion]. *Ophthalmology. Eastern Europe.* 2015. Vol. 1(24). P. 94-9. (Russian)

14. Voskresenska L.K., Bezkorovayna I.M. Effektivnost' polipeptidnykh preparatov v kompleksnoy terapii travmaticheskikh povrezhdeniy rogovicy [The effectiveness of polypeptide drugs in the treatment of traumatic injuries of the cornea]. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 2014. Vol. 3(112). P. 84-7. (Russian)

15. Nagorsky P.G. Profilaktika i lechenie sindroma suhogo glaza u pol'zovatelej kontaktnykh linz [Prevention and treatment of dry eye syndrome in contact lens users]. *New in ophthalmology.* 2012. Vol. 3. P. 46-9.

Отримано/Received 23.01.2022

Рецензовано/Revised 03.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 11.02.2022 ■

Information about authors

L.K. Voskresenska, MD, PhD, Professor at the Department of otorhinolaryngology and ophthalmology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6389-8928>
V.V. Ryadnova, MD, PhD, Associate professor at the Department of otorhinolaryngology and ophthalmology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: rvv.polt@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8815-7827>

I.S. Steblovska, PhD, Assistant at the Department of otorhinolaryngology and ophthalmology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: irunasteblovska@gmail.com; contact phone: +380666871079; <https://orcid.org/0000-0002-9151-2524>

O.Y. Maksymuk, MD, PhD, Associate professor at the Department of otorhinolaryngology and ophthalmology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: olgamaksymuk.plt@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1451-7997>

A.V. Voskresenska, Department of otorhinolaryngology and ophthalmology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Voskresenska L.K. — conception and design of the study; Ryadnova V.V., Maksymuk O.Yu. — collection and processing of the material; Steblovska I.S., Voskresenska A.V. — analysis of the data obtained, writing the text.

L.K. Voskresenska, V.V. Ryadnova, I.S. Steblovska, O.Yu. Maksymuk, A.V. Voskresenska
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Modern options of management of patients with dry eye syndrome

Abstract. Background. Over the last years, the incidence of dry eye syndrome has increased significantly due to numerous factors, such as stress, chronic diseases (diabetes, rheumatism, etc.), the influence of radiant energy, frequent instillation of eye drops. One of the main reasons for dry eye syndrome development is the process of lipid peroxidation (LPO), which results from multiple adverse factors. It is the process in which free radicals “steal” electrons from the lipids in cell membranes resulting in cell damage. The antioxidant system prevents the regeneration of free radicals. The use of drugs with antioxidant action significantly stabilizes these processes. The study was aimed to evaluate the effectiveness of antioxidant drugs in the treatment of patients with dry eye syndrome. **Materials and methods.** The study involved 70 patients (140 eyes) aged from 18 to 55 years with dry eye syndrome. All patients were divided into three groups. Group 1 included 30 patients (60 eyes) that received 0.3% hyaluronic acid by instillation; group 2 consisted of 10 patients (20 eyes) with instillation of drops

containing vitamins A, E, and 0.3% hyaluronic acid; and group 3 included 30 patients (60 eyes) which had instillation of the antioxidant delargin (1000 mg/l). All patients have completed a full ophthalmological examination (biomicroscopy, evaluation of tear production, control of tear film stability, etc.). All patients received treatment for three weeks, instillation of drugs was performed three times per day. **Results.** The benefits of this study show that the Norn test in group 1 after treatment was 10.2 ± 0.2 s, in group 2 — 12.20 ± 0.01 s, in group 3 — 12.80 ± 0.01 s ($p < 0.05$). Schirmer's test data in patients of group 1 after treatment was 10.5 ± 0.2 mm, group 2 — 13.5 ± 0.1 mm, group 3 — 15.8 ± 0.2 mm ($p < 0.05$). The frequency of blinking movements decreased significantly and corresponded to the norm. **Conclusions.** The use of antioxidant drops in patients with dry eye syndrome significantly contributes to the normalization of the function and reduction of complaints.

Keywords: dry eye syndrome; delargin; vitamin A and E; hyaluronic acid