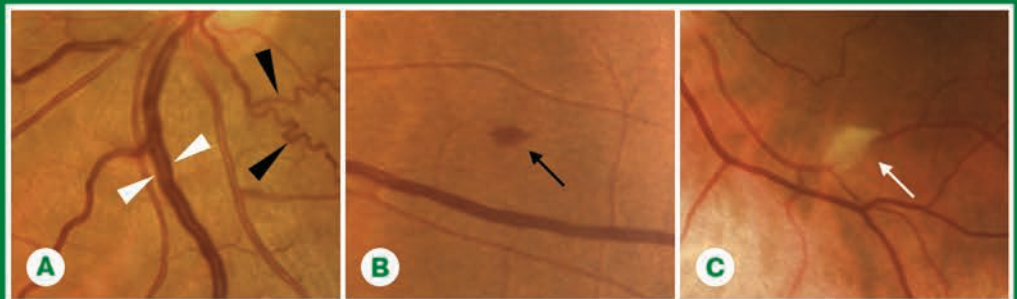


Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Донецький національний медичний університет МОЗ України
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація дитячих офтальмологів
і оптометристів України»

Том 9,
№ 1,
2021

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ



Бездітко П.А.

ОЧНІ ПРОЯВИ COVID-19.
КРОК ПЕРШИЙ

(с. 34–42)



www.mif-ua.com

ПОСИЛЕНА ФОРМУЛА

АНТИОКСИДАНТНОГО
ЗАХИСТУ СІТКІВКИ



Омега-3
ПНЖК

АСТАКСАНТИН

ВІТАМІН D

ЛЮТЕЇН

ВІТАМІН C

ЗЕАКСАНТИН

ВІТАМІН E

КОЕНЗИМ
Q 10

КУРКУМИН

МІДЬ

ЦИНК



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

ТУ У 10.8-35251822-015:2020

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Донецький національний медичний університет МОЗ України
Всеукраїнська громадська організація
«Асоціація дитячих офтальмологів і оптометристів України»

**АРХІВ
ОФТАЛЬМОЛОГІЇ
УКРАЇНИ**

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

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у лютому 2013 року

Періодичність виходу: до 4 разів на рік

Том 9, № 1, 2021

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 9, № 1, 2021

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Передплатний індекс: 98063



Спізасновники:

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика,

Донецький національний медичний університет
МОЗ України,

Всеукраїнська громадська організація
«Асоціація дитячих офтальмологів і оптометристів України»

Адреса редакції:

вул. Зоологічна, 3Г, м. Київ, 03065, Україна,
КМКОЛ «Центр мікрохірургії ока»,
кафедра офтальмології НМАПО 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 (044) 223-27-42; +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 робіт
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 21.04.2021 року, протокол № 4

Підписано до друку 21.04.2021

Українською та англійською мовами

Свідчення про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації: серія КВ № 23277-12117ПР.
Видано Міністерством юстиції України 24.05.2018 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 6,51
Тираж 2000 прим. Зам. 2021-аоу-19.

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

Друк: ТОВ «Ландпрес»
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

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.

© Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 2021

© Донецький національний медичний університет МОЗ України, 2021

© Всеукраїнська громадська організація «Асоціація дитячих офтальмологів і оптометристів України», 2021

© Заславський О.Ю., 2021

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Arhiv oftal'mologії Ukraїni
Archive Of Ukrainian Ophthalmology
*Specialized Reviewed Practical
Scientific Journal*

Volume 9, № 1, 2021

ISSN 2309-8147 (print)
ISSN 2311-2999 (online)
Subscription index: 98063 (in Ukraine)



Co-founders:
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,
Donetsk National Medical University of the Ministry
of Public Health of Ukraine

All-Ukrainian Public organization
"Association of pediatric ophthalmologists and optometrists"

Editorial office address:
Zoologychna st., 3G, Kyiv, 03065, Ukraine,
KCOH "Eye Microsurgery Center",
Department of ophthalmology, Shupyk NMAPE,
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 (044) 223-27-42; +38 (067) 325-10-26

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

*The journal is included in the new List of scientific publications of the
Higher attestation Commission, which can publish results of disserta-
tions 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 University of Pub-
lic Health of Ukraine dated 21/04/2021, Protocol № 4*

Signed for print 21/04/2021

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 23277-12117П.
Issued by State Registration Service of Ukraine 24.05.2018

Folio 60×84/8. Printer's sheet 6,51
Circulation 2000. Order 2021-aou-19.

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

Print: Landpress Ltd.
Alchevskykh str., 2, Kharkiv, 61002

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. Lavrik

(Kyiv, Ukraine)

S. Mogilevskiy

(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 Medical Academy of Postgraduate Education, 2021
© Donetsk National Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine, 2021
© All-Ukrainian Public organization "Association of pediatric ophthalmologists and optometrists", 2021
© Zaslavsky O.Yu., 2021

Зміст

Клінічна офтальмологія

Бездітко П.А., Пархомець Р.О.
Вплив діаметра зіниць
на осьову довжину ока
в дітей із міопією,
які користуються
ортокератологічними лінзами 6

Заволока О.В.
Етіологічні особливості
бактеріального кератиту
у хворих на цукровий діабет 10

Могілевський С.Ю., Гудзенко К.А.
Поширеність і характеристика
первинної відкритокутової глаукоми
у пацієнтів з діабетичною ретинопатією
при цукровому діабеті 2-го типу 14

Риков С.О., Коробов К.В.,
Могілевський С.Ю.
Ураження парних очей
на початкових стадіях
непроліферативної діабетичної
ретинопатії у пацієнтів
із цукровим діабетом 2-го типу 21

Обмін досвідом

Новак Л.П., Туманова О.В.
Застосування цитиколіну
в офтальмологічній практиці:
нейропротекція при ішемічній
оптичній нейропатії,
діабетичній ретинопатії
та амбліопії 28

Бездітко П.А.
Очні прояви COVID-19.
Крок перший 34

Contents

Clinical Ophthalmology

P.A. Bezditko, R.O. Parkhomets
The effect of pupil diameter
on the axial length
of the eye in children
with myopia using
orthokeratology lenses 6

O.V. Zavaloka
Etiological features
of bacterial keratitis in patients
with diabetes mellitus 10

S.Yu. Mogilevskyy, K.A. Hudzenko
Prevalence and characteristics
of primary open-angle glaucoma
in patients with diabetic retinopathy
in type 2 diabetes mellitus 14

S.O. Rykov, K.V. Korobov,
S.Yu. Mogilevskyy
Lesions of paired eyes
at the initial stages
of non-proliferative diabetic
retinopathy in patients
with type 2 diabetes mellitus 21

Exchange of Experience

L.P. Novak, O.V. Tumanova
Citicoline in ophthalmologic
practice:
neuroprotection in ischemic
optic neuropathy,
diabetic retinopathy
and amblyopia 28

P.A. Bezdetko
Eye manifestations of COVID-19.
Step one 34

Офтальмохірургія

Ophthalmosurgery

Поліщук М.Є., Гудим М.С., Щеглов Д.В.,
Гончарук О.М., Обливач А.А.,
Усатов С.А., Виваль М.Б.
Хірургічне лікування пухлин орбіти
та краніоорбітальної ділянки 43

M.E. Polishchuk, M.S. Gudym, D.V. Shcheglov,
O.M. Goncharuk, A.A. Oblyvach,
S.A. Usatov, M.B. Vyval
Surgical treatment of tumors
of the orbit and cranio-orbital region 43

Вимоги до оформлення статей 49
Медична книга 51

Requirements for the articles 49
Medical book 51

УДК 617.7-053.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.1.2021.229517>

Бездітко П.А., Пархомець Р.О.

Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, Україна

Вплив діаметра зіниці на осьову довжину ока в дітей із міопією, які користуються ортокератологічними лінзами

Резюме. *Актуальність.* Останнім часом найбільшу популярність серед ефективних методів контролю міопії набуває метод рефракційної терапії ортокератологічними лінзами (ОКЛ). На ефективність методу впливає низка початкових показників пацієнта, одним з яких є діаметр зіниці. **Мета:** вивчити вплив діаметра зіниці на осьову довжину ока в пацієнтів із міопією, які користуються ОКЛ. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 120 дітей, які були розподілені на 2 групи. І група використовувала ОКЛ, II група — окуляри з повною корекцією. **Результати.** У I групі виявлено обернений кореляційний зв'язок між діаметром зіниці та градієнтом прогресування міопії, у групі порівняння зв'язок відсутній. **Висновки.** При прогресуючій формі міопії та базовому розмірі зіниці менше 4,52 мм найбільш ефективним методом контролю є призначення рефракційної терапії ортокератологічними лінзами.

Ключові слова: міопія; лінзи; діаметр зіниці

Вступ

Міопія сьогодні є найчастішою аномалією рефракції серед дітей та підлітків. За останні 10 років значно поширилась дана аномалія рефракції в усьому світі [1–3]. Останнім часом найбільшу популярність серед ефективних методів контролю міопії набуває метод рефракційної терапії ортокератологічними лінзами (ОКЛ) [4–6]. Щодо літературних даних на ефективність методу впливає низка початкових показників пацієнта, такі як вік, рівень асферичності рогівки, розмір діаметра зіниці, хвильовий фронт аберацій [7–12]. На противагу цьому в дослідженні Bingjie Wang результати не продемонстрували суттєвих зв'язків між статтю, кератометрією, торичністю, діаметром рогівки та розміром зіниці з подовженням аксіальної довжини ока після використання ОКЛ [13]. Тому питання вивчення так званих предикторів контролю міопії підлягає подальшому вивченню.

Так, розмір зіниці визначає, скільки світла дійсно потрапляє в око. Вузька зіниця переважно блокує периферичні світлові промені. Минулі дослідження показали, що ОКЛ викликають зміщення периферичного дефокусу в міопічну сторону в більш віддаленій периферії (тобто ± 30 градусів). Із цієї точки зору розмір зіниці може впливати на відносний вклад периферичного мі-

опічного дефокусу в ефективність рефракційної терапії ОКЛ. У роботах іноземних авторів досліджували вплив діаметра зіниці на приріст осьової довжини в пацієнтів із міопією після використання ОКЛ. Так, Zhi Chen зі співавторами оцінювали тільки розмір скотопічної зіниці, що, на думку авторів, був більш стабільним для вимірювання. Але фотопічний стан імітує умови повсякденного життя, тому інші дослідники робили дослідження в саме таких умовах. Автори дійшли висновку, що більший діаметр зіниці збільшує ефективність ОКЛ та уповільнює осьовий приріст довжини ока при міопії [9]. На противагу цьому L.E. Downie, R. Lowe, навпаки, винайшли, що не було значного зв'язку між розміром зіниці та ступенем послаблення прогресування міопії в дітей, що користувались ОКЛ, але в цих дослідженнях етнічні групи, метод визначення діаметра зіниці були відмінними, тому дослідження складно порівняти [12].

Також М. Faria-Ribeiro зі співавторами вивчали вплив розміру зіниці на хвильовий фронт аберацій при використанні ОКЛ. Було зазначено, що центральна та периферична рефракція в міопічних очах на тлі використання ОКЛ може змінюватись залежно від змін діаметра зіниці. Результати даних досліджень показали, що ефект контролю міопії під впливом ОКЛ, можливо, за-

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за розміром зіниці в обох групах, n (кількість очей)

Групи дослідження	Підгрупи залежно від діаметра зіниці, мм			
	A — 2,78–3,90	B — 3,91–4,51	C — 4,52–4,95	D — 5,02–6,3
I (117 очей)	15 (28)	15 (29)	15 (30)	15 (30)
II (120 очей)	15 (30)	15 (30)	15 (30)	15 (30)

лежить від розміру зіниці. Хоча фовеальна рефракція не змінюється помітно зі збільшенням діаметра зіниці, але ж високі рівні позитивної сферичної аберації призведуть до погіршення низьких просторових частот, що матиме суттєве значення при низькому рівні освітлення [13, 14].

Мета: вивчити вплив діаметра зіниці на осьову довжину ока в пацієнтів із міопією, які користуються ортокератологічними лінзами.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 120 дітей (237 очей) віком від 6 до 15 років із неускладненою міопією слабкого та середнього ступеня від $-0,75$ до $-5,0$ дптр за сфероеквівалентом. Досліджувані були розподілені на 2 групи залежно від призначеного способу корекції. До досліджування ввійшли діти, чий батьки дали згоду на участь у дослідженні. Строк спостереження становив 1 рік. Дослідження проводилось на базі центра дитячої офтальмології м. Краматорська.

I групу становили 60 дітей (117 очей), яким були підібрані ОКЛ комбінованого дизайну Moonlens компанії SkyOptix за ліцензією KATT Design Group (Канада). Діаметр оптичної зони — 6,0 мм. ОКЛ були підібрані відповідно до протоколу підбору з обов’язковою централізацією лінзи. Лінзи використовувались пацієнтами кожного дня під час нічного сну. Тривалість сну оговорювалась із батьками, що повинна була становити не менше 8 годин.

II група — порівняльна, до неї увійшли 60 дітей (120 очей), яким для корекції міопії призначалась повна корекція монофокальними окулярами для постійного носіння.

Усім дітям на початку дослідження проводилось традиційне офтальмологічне обстеження, що включало візометрію, авторефрактокератометрію з вузькою зіницею та в стані циклоплегії з використанням розчину циклопентолату, визначення довжини ока (передньозадня вісь, ПЗВ). Біометрія виконувалась за допомогою ультразвукового сканера (A-scan, ECHO-SON S.A. PIROP, Польща). Біометрія проводилась перед початком рефракційної терапії чи призначенням окулярів кожні 6 місяців спостереження. Також здійснювалась корнеотопографія рогівки з одночасною пупілометрією (кератотопограф, Oculus Easygraph, Німеччина). Це автоматична система вимірювання й аналізу топографії рогівки за допомогою програмного забезпечення Easygraph. При цьому умови освітлення для всіх обстежуваних були однакові. Для вірогідності отриманих даних пупілометрія проводилась кожного разу при плановому візиті пацієнтів: а саме групі, що використовувала ОКЛ, діаметр зіниці вимірювали на 1, 7, 14-й день, 1-й місяць та кожні три місяці (усього 8 візитів), щоб в кожного пацієнта отримати середнє числове значення. Порівняльній групі виконували 8 вимірювань зіниці в одних й тих самих умовах із підрахунком середньої величини.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного забезпечення Statistica 10.0. Відповідність аналізованих параметрів закону нормального розподілу оцінювали за значеннями тестів Колмогорова — Смирнова, Ліллієфорса і W-критерієм Шапіро — Уїлка. Оскільки здебільшого розподіл не відповідав нормальному розподілу, дані наведені у вигляді кількості спостережень у групі, медіани й інтерквартильного розмаху. Оцінку статистичної значущості відмінностей показників у порівнюваних групах проводили з використанням непараметричного критерію для незалежних груп — рангового критерію Манна — Уїтні. Величину рівня значущості p приймали за 0,05, що відповідає критеріям, прийнятим у медико-біологічних дослідженнях. Якщо показник p був меншим за 0,001, то p вказували у форматі $p < 0,001$.

Результати та їх обговорення

Початковий діаметр зіниць визначався від 2,78 до 6,30 мм. Середній діаметр зіниці становив $4,52 \pm 0,62$ мм.

За діаметром зіниці обстежувані були розподілені на підгрупи (табл. 1).

Для загальної оцінки в підгрупах ми також виділили показники діаметра зіниці нижче середнього, до яких віднесли підгрупи А, В (2,78–4,51 мм), та вище середнього — С, D (4,52–6,3).

Річний градієнт прогресування (РГП) вираховували за формулою $РГП = (ПЗВ\ 1 - ПЗВ\ 2)/1$, де ПЗВ 1 — аксіальна довжина до призначення корекції, ПЗВ 2 — ак-

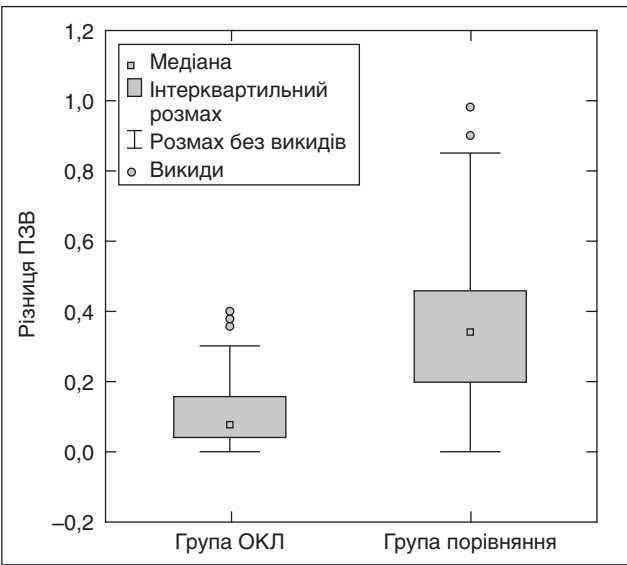


Рисунок 1. Загальний РГП ПЗВ в обох групах

сіальна довжина через рік, 1 — термін спостереження в роках. Так, за рік спостереження осьова довжина збільшилась у I групі на 0,08 [0,04; 0,16] мм, у групі порівняння, де призначались монофокальні окуляри, — на 0,34 [0,21; 0,47] мм (рис. 1).

У результаті дослідження в I групі (ОКЛ) зі слабким ступенем міопії базовий діаметр зіниці мав сильний обернений кореляційний зв'язок із РГП, тобто чим менший діаметр зіниці, тим більше значення в різниці ПЗВ за рік ми отримали, та навпаки: чим більший розмір зіниці, тим менше прогресування міопії (табл. 2).

У цій же групі, але зі середнім ступенем міопії, результати були схожі, найбільш сильний обернений ко-

реляційний зв'язок визначили в групах А + В із розмірами зіниці менше середнього, де коефіцієнт кореляції становив $-0,94$ ($p < 0,001$) (табл. 3).

Отримані результати ми пояснюємо тим, що чим більший розмір зіниці, тим більше світла проникає на периферію сітківки. Припускаючи, що ОКЛ викликають зміщення периферичного дефокусу в міопічну сторону в більш віддаленій периферії, то розмір зіниці може впливати на відносний внесок у формування периферичного міопічного дефокусу. Також з урахуванням ролі аберацій вищого порядку в гальмуванні міопії саме при більшому діаметрі зіниці ці викликані аберації на тлі використання ОКЛ матимуть значення.

Таблиця 2. Кореляційний зв'язок між базовим діаметром зіниці та РГП у I групі зі слабким ступенем міопії

Очі (OD + OS)	Коефіцієнт кореляції	Рівень значущості
Діаметр А (11)	0,03	$p = 0,926$
В (25)	0,17	$p = 0,423$
С (25)	-0,14	$p = 0,494$
Д (24)	-0,12	$p = 0,523$
А + В	-0,53	$p = 0,001$
С + D	-0,48	$p = 0$ $p < 0,001$

Таблиця 4. Кореляційний зв'язок між базовим діаметром зіниці та РГП у II групі зі слабким ступенем міопії

Очі (OD + OS)	Коефіцієнт кореляції	Рівень значущості
Діаметр А (11)	0,05	$p = 0,883$
В (20)	-0,15	$p = 0,539$
С (19)	-0,05	$p = 0,841$
Д (33)	-0,26	$p = 0,148$
А + В	-0,09	$p = 0,617$
С + D	0,01	$p = 0,948$

Таблиця 3. Кореляційний зв'язок між базовим діаметром зіниці та РГП у I групі із середнім ступенем міопії

Очі (OD + OS)	Коефіцієнт кореляції	Рівень значущості
Діаметр А (7)	-0,76	$p = 0,048$
В (5)	-0,8	$p = 0,104$
С (5)	-0,56	$p = 0,322$
Д (10)	-0,49	$p = 0,145$
А + В	-0,94	$p = 0$ $p < 0,001$
С + D	-0,7	$p = 0,004$

Таблиця 5. Кореляційний зв'язок між базовим діаметром зіниці та РГП у II групі із середнім ступенем міопії

Очі (OD + OS)	Коефіцієнт кореляції	Рівень значущості
Діаметр А (6)	0,37	$p = 0,468$
В (13)	-0,18	$p = 0,558$
С (8)	0,31	$p = 0,456$
Д (10)	0,31	$p = 0,385$
А + В	0,004	$p = 0,986$
С + D	0,43	$p = 0,077$

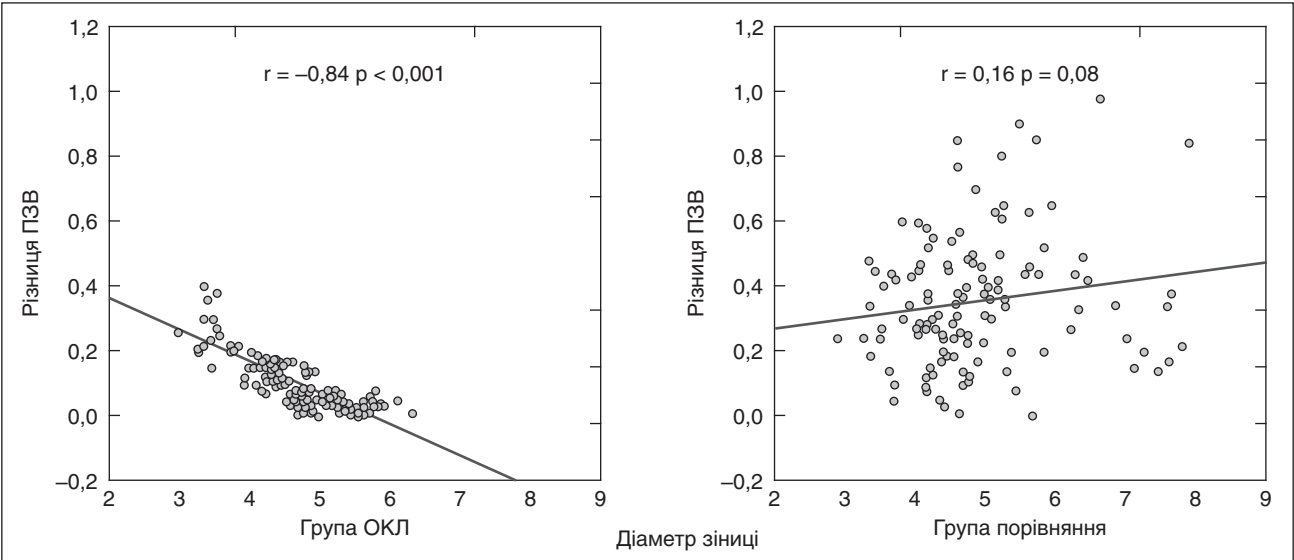


Рисунок 2. Порівняльний аналіз збільшення РГП у двох групах дослідження

У групі порівняння отримані коефіцієнти кореляції визначались із низьким рівнем статистичної значущості, що свідчить про відсутній зв'язок між розміром зіниці та РГП при використанні монофокальних окулярів як при слабкому, так і при середньому ступені міопії (табл. 4, 5).

Так, при порівнянні кореляційної залежності річного градієнта прогресії від початкового діаметра зіниці у двох досліджуваних групах пацієнтів визначається суттєва різниця ($p < 0,001$, $p = 0,08$ відповідно) за рівнем збільшення аксіальної довжини в пацієнтів, які використовують ортокератологічні лінзи (рис. 2).

Висновки

1. При обстеженні дитини з прогресуючою міопією важливо звертати увагу на діаметр зіниці у фотопічних умовах, тому що це може бути предиктором прогресування та впливати на вибір корекції індивідуально.

2. Діти з діаметром зіниці менше середнього мають більшу тенденцію до збільшення ПЗВ та, відповідно, до прогресування міопії.

3. Діти, які користувались окулярами, мали більший приріст ПЗВ за рік, але кореляційний зв'язок між РГП та базовим діаметром зіниці в цій групі дослідження відсутній.

4. При прогресуючій формі міопії та базовому розмірі зіниці менше 4,52 мм найбільш ефективним методом контролю є призначення рефракційної терапії ортокератологічними лінзами.

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

Список літератури

1. Смирнова И.Ю., Ларшин А.С. Современное состояние зрения школьников: проблемы и перспективы. Глаз. 2011. Т. 79. № 3. С. 2-8.
2. Катаргина Л.А., Тарутта Е.П. Медико-социальное значение нарушений аккомодации. Аккомодация: Руководство для врачей. Москва: Апрель, 2012. С. 9-12.
3. Либман Е.С. Инвалидность вследствие патологии органа зрения. Офтальмология: Национальное руководство. Под ред. С.Э. Аветисова [и др.]. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 24.

4. Мирсаяфов Д.С., Хурай А.Р., Дьяковинова Е.А. Торможение прогрессирования близорукости при ортокератологии. 131 Невские горизонты — 2010: Материалы юбилейной конф. Санкт-Петербург, 2010. Т. 2. С. 113.

5. Нагорский П.Г., Белкина В.В. Клиническое обоснование применения ортокератологических линз для оптической коррекции и лечения прогрессирующей миопии у детей и подростков. Невские горизонты — 2010: Материалы юбилейной конф. Санкт-Петербург, 2010. Т. 2. С. 123.

6. Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю. Возможные механизмы тормозящего влияния ортокератологических линз на прогрессирование миопии. Российский офтальмологический журнал. 2008. № 2. С. 26-30.

7. Carkeet N.L., Mountford J.A., Carney L.G. Predicting success with orthokeratology lens wear: a retrospective analysis of ocular characteristics. Optom. Vis. Sci. 1995. Vol. 72. № 12. P. 892-898.

8. Charman W.N., Whitefoot H. Pupil diameter and depth of field of the human eye as measured by laser speckle. Optica Acta. 1977. Vol. 24. P. 1211-1216.

9. Chen Z., Lingling N., Xue F., Qu X. Impact of pupil diameter on axial growth in orthokeratology. Optom. Vis. Sci. 2012 Nov. 89(11). 1636-1640.

10. Bingjie Wang, Rajeev K. Naidu, Xiaomei Qu Factors related to axial length elongation and myopia progression in orthokeratology practice. PLoS One. 2017. 12(4). e0175913.

11. Alfonso J.F., Ferrer-Blasco T., Gonzalez-Mejome J.M., Garcia-Manjarres M., Peixoto-de-Matos S.C., Montes-Mico R. Pupil size, white-to-white corneal diameter, and anterior chamber depth in patients with myopia. J. Refract. Surg 2010. 26. 891Y8.

12. Downie L.E., Lowe R. Corneal Reshaping Influences Myopic Prescription Stability (CRIMPS): an analysis of the effect of orthokeratology on childhood myopic refractive stability. Eye Contact Lens. 2013. 39. 303-310.

13. Santodomingo-Rubido J., Villa-Collar C., Gutiérrez-Ortega R., Suzuki A. The effects of entrance pupil centration and coma aberrations on myopic progression following orthokeratology. Clin. Exp. Optom. 2015 Nov. 98(6). 534-540.

14. Santodomingo-Rubido J., Villa-Collar C., Gilmartin B., Gutiérrez-Ortega R. Factors preventing myopia progression with orthokeratology correction. Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry. 2013. 90(11). 1225-1236.

Отримано/Received 02.02.2021

Рецензовано/Revised 25.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.03.2021 ■

P.A. Bezditko, R.O. Parkhomets

Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The effect of pupil diameter on the axial length of the eye in children with myopia using orthokeratology lenses

Abstract. Background. In recent years the refractive therapy with orthokeratology lenses (OKL) has become the most popular among the effective ones. The efficiency of the method is determined by several initial parameters of a patient, including the diameter of the pupil. The purpose was to study the influence of pupil diameter on the eye axial length in patients with myopia who use orthokeratology lenses. **Materials and methods.** The examination involved 120 children divided into 2 groups. The group I

used OKL, group II used glasses with total correction. **Results.** Group I demonstrated a strong correlation between the diameter of the pupil and myopia progression gradient; group II showed no correlation. **Conclusions.** The most effective method of control for an advanced form of myopia and baseline dimension of the lens less than 4.52 mm is an application of refractive therapy with orthokeratology lenses.

Keywords: myopia; lenses; pupil diameter

УДК 617.713-002-02:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.1.2021.229518>

Заволока О.В.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Етіологічні особливості бактеріального кератиту у хворих на цукровий діабет

Резюме. Мета роботи: вивчити етіологічні особливості бактеріального кератиту у хворих на цукровий діабет 1-го типу. **Матеріали та методи.** Аналіз здійснювався на основі даних обстеження 62 хворих на бактеріальний кератит та цукровий діабет 1-го типу та 43 хворих на бактеріальний кератит без цукрового діабету відповідного віку контрольної групи. Крім стандартних, методи офтальмологічного дослідження включали флюоресцеїновий тест, оптичну когерентну томографію переднього відрізка ока, безконтактне дослідження чутливості рогівки, бактеріологічне дослідження: посів культури з кон'юнктивальної порожнини на щільні поживні середовища (5% кров'яний агар та середовище для контролю стерильності), мікроскопічне дослідження мазка з кон'юнктиви із забарвленням за Романовським — Гімзою та Паппенгеймом. **Результати.** У хворих на цукровий діабет виявили особливості етіології бактеріального кератиту: грампозитивна мікрофлора була збудником у 1,5 раза частіше, а грамнегативна — у 3,1 раза рідше, ніж у хворих без цукрового діабету контрольної групи ($p < 0,05$). Крім того, *Staphylococcus epidermidis* був збудником бактеріального кератиту у хворих на цукровий діабет у 1,9 раза частіше, а *Pseudomonas aeruginosa* — у 6,3 раза рідше, ніж у хворих контрольної групи ($p < 0,05$). **Висновки.** У хворих на цукровий діабет відмічаються етіологічні особливості бактеріального кератиту, а саме переважання серед збудників грампозитивної мікрофлори за рахунок *Staphylococcus epidermidis*.

Ключові слова: цукровий діабет; бактеріальний кератит; етіологія

Вступ

На думку багатьох авторів, цукровий діабет (ЦД) є фактором ризику запальних захворювань рогівки [1–5], що характеризуються більш тяжким перебігом та частіше призводять до сліпоты [2]. Група авторів на чолі з Amani Badawi виявили, що на ЦД хворіли 15,1 % з усіх хворих на інфекційний кератит, які звернулися за допомогою до Офтальмологічного центру Мансури в Єгипті в період із 2013 по 2015 рік [3]. Тайванськими науковцями на чолі з Yuh-Shin Chang у 2020 році було опубліковано результати масштабного національного ретроспективного дослідження, які показали, що ризик розвитку кератиту у хворих на ЦД у 1,27 раза перевищує такий в осіб без ЦД [4]. Проте автори не визначили етіологічні особливості кератитів у хворих на ЦД.

Група авторів із Китаю на чолі з Bin Wang у 2018 році виявили, що ЦД є фактором ризику бактеріальних кератитів, проте не впливає на частоту захворюваності на грибові та акантамебні кератити [5]. Проте автори не виявили, які саме бактерії є збудниками бактеріального кератиту у хворих на ЦД.

Мета роботи: вивчити етіологічні особливості бактеріального кератиту у хворих на цукровий діабет 1-го типу.

Матеріали та методи

Аналіз здійснювався на основі даних обстеження усіх хворих на бактеріальний кератит та ЦД 1-го типу, які звернулись до поліклінічного та офтальмологічного відділень КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»

з 2010 по 2020 рік (62 хворі). Для порівняння використали дані обстеження 43 хворих на бактеріальний кератит без ЦД віком 18–50 років, які становили контрольну групу. Діагноз бактеріального кератиту був установлений на основі характерної клінічної картини та підтверджений бактеріологічно. Обстеження проводили при першому зверненні до лікаря. Критерії виключення: глаукома, аномалії рефракції середнього та високого ступенів, оперативні втручання на очі в анамнезі.

Дослідження виконувалось відповідно до Гельсінської декларації, дозвіл на його проведення отримали на засіданні комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету від 5 грудня 2018 року (протокол № 11).

Серед хворих на ЦД та бактеріальні кератити жінки становили 43,5 % (27 осіб), чоловіки — 56,5 % (35 осіб). Вік хворих на ЦД коливався від 18 до 49 років, у середньому становив $30,9 \pm 8,4$ року. Тривалість ЦД до 5 років відзначалася у 12,9 % хворих (8 осіб), від 5 до 10 років — у 45,2 % (28 осіб), понад 10 років — у 41,9 % хворих (26 осіб). У 19,4 % хворих (12 осіб) ЦД був компенсований ($HbA1c < 7,1$ %), у 29 % (18 осіб) — субкомпенсований ($HbA1c = 7,1\text{--}7,5$ %), у 51,6 % хворих (32 осіб) — декомпенсований ($HbA1c > 7,5$ %). У всіх пацієнтів із ЦД неврологом було діагностовано діабетичну полінейропатію: асимптоматичну стадію — у 27,4 % хворих (17 осіб), симптоматичну — у 33,9 % (21 особа) та стадію з порушенням працездатності — у 38,7 % (24 особи).

Серед хворих контрольної групи частка жінок становила 41,9 % (18 осіб), чоловіків — 58,1 % (25 осіб). Вік хворих контрольної групи коливався від 18 до 50 років, у середньому становив $32,7 \pm 8,4$ року. Таким чи-

ном, група хворих на бактеріальні кератити та ЦД була зіставленою з контрольною групою хворих на бактеріальні кератити без ЦД за статтю та віком.

Крім стандартних (візометрія, тонометрія, біомікроскопія переднього та заднього відділів ока за допомогою щілинної лампи), методи офтальмологічного дослідження включали флюоресцеїновий тест, ОКТ переднього відрізка ока на апараті TOPCON 3D OCT-2000, безконтактне дослідження чутливості рогівки, бактеріологічне дослідження: посів культури з кон'юнктивальної порожнини на щільні поживні середовища (5% кров'яний агар та середовище для контролю стерильності), мікроскопічне дослідження мазка з кон'юнктиви із забарвленням за Романовським — Гімзою та Паппенгеймом.

Результати та їх обговорення

У хворих на ЦД виявили особливості етіології бактеріального кератиту (табл. 1). Серед хворих на бактеріальні кератити та ЦД монокультура була виявлена у 87,1 % очей. Грампозитивну мікрофлору виділили в 75,8 % очей: за рахунок *Staphylococcus epidermidis* — 38,7 % очей, *Staphylococcus aureus* — 16,1 % очей, *Staphylococcus saprophyticus* — 3,23 % очей, *Streptococcus viridans* — 8,1 % очей, *Streptococcus pneumoniae* — 3,23 % очей, *Enterococcus* — 3,23 % очей, дифтероїдів — 3,23 % очей; грамнегативну мікрофлору виявили в 11,3 % очей, а саме: *Pseudomonas aeruginosa* — 4,8 % очей, *Moraxella species* — 3,23 % очей, *Escherichia coli* — 3,23 % очей. Змішана флора була виявлена в 12,9 % очей: у 11,3 % випадків за рахунок асоціації *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus aureus*, у 1,6 % випадків — *Staphylococcus epidermidis* та *Streptococcus viridans*.

Таблиця 1. Етіологія бактеріального кератиту залежно від наявності цукрового діабету

Моно-/змішана культура	Гр+/Гр–	Збудник	Хворі на ЦД, n = 62, % (n очей)	Контрольна група хворих без ЦД, n = 43, % (n очей)
Монокультура	Гр+	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	38,7 (24)*	20,9 (9)
		<i>Staphylococcus aureus</i>	16,1 (10)	16,3 (7)
		<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3,2 (2)	2,3 (1)
		<i>Streptococcus viridans</i>	8,1 (5)	4,7 (2)
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3,2 (2)	2,3 (1)
		<i>Enterococcus</i>	3,2 (2)	2,3 (1)
		Дифтероїди	3,2 (2)	2,3 (1)
	Гр–	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,8 (3)*	30,2 (13)
		<i>Moraxella species</i>	3,2 (2)	2,3 (1)
		<i>Escherichia coli</i>	3,2 (2)	2,3 (1)
Змішана	Гр+	<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	11,3 (7)	14,0 (6)
		<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptococcus viridans</i>	1,6 (1)	0

Примітка: * — оцінка статистичної значущості відмінностей між групами, $p < 0,05$.

Серед хворих на бактеріальні кератити без ЦД монокультура була виявлена у 86 % очей. Грампозитивну мікрофлору виділили в 51,2 % очей за рахунок *Staphylococcus epidermidis* — 20,9 % очей, *Staphylococcus aureus* — 16,3 % очей, *Staphylococcus saprophyticus* — 2,32 % очей, *Streptococcus viridans* — 4,7 % очей, *Streptococcus pneumoniae* — 2,32 % очей, *Enterococcus* — 2,32 % очей, дифтероїдів — 2,32 % очей; грамнегативну мікрофлору виявили в 34,8 % очей, а саме: *Pseudomonas aeruginosa* — 30,2 % очей, *Moraxella species* — 2,32 % очей, *Escherichia coli* — 2,32 % очей. Змішана флора була виявлена в 14,0 % очей за рахунок асоціації *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus aureus*.

Таким чином, у хворих на ЦД грампозитивна мікрофлора була збудником бактеріальних кератитів у 1,5 раза частіше, а грамнегативна — у 3,1 раза рідше, ніж у хворих без ЦД ($p < 0,05$). Крім того, *Staphylococcus epidermidis* був збудником бактеріальних кератитів у хворих на ЦД у 1,9 раза частіше, а *Pseudomonas aeruginosa* — у 6,3 раза рідше, ніж у хворих без ЦД ($p < 0,05$).

Серед хворих на ЦД чутливими до антибіотика офлоксацину виявились збудники бактеріального кератиту у 83,9 % хворих (52 ока), що вірогідно не відрізнялось від показника групи хворих без ЦД — 86,0 % хворих (37 очей), $p > 0,05$.

Підвищений ризик бактеріального запалення рогівки та етіологічні особливості бактеріальних кератитів у хворих на ЦД, а саме збільшення вмісту грампозитивних культур за рахунок *Staphylococcus epidermidis*, можуть бути пов'язані зі зміною мікрофлори кон'юнктивальної порожнини в цієї групи хворих.

Було проведено низку досліджень щодо особливостей кон'юнктивальної флори у хворих на ЦД без симптомів запалення переднього відрізка ока, які установили підвищену частоту виявлення мікроорганізмів [6] та збільшення вмісту грампозитивних культур у кон'юнктивальній флорі хворих на ЦД порівняно з показником пацієнтів без ЦД, здебільшого — коагулазонегативного стафілококу [7, 8]. Зміну кон'юнктивальної флори у хворих на ЦД деякі автори пов'язують із підвищенням рівня глюкози в слізній рідині та частим використанням антибіотиків даною групою населення [9, 10].

Особливості етіології бактеріального кератиту у хворих на ЦД можуть обумовлювати перебіг захворювання та необхідність призначення адекватного лікування.

Висновки

У хворих на ЦД відмічаються етіологічні особливості бактеріального кератиту: найчастіше (87,1 % очей) бактеріальні кератити спричиняються монокультурою, серед збудників переважає грампозитивна мікрофлора (75,8 % очей), а саме *Staphylococcus epidermidis* (38,7 % очей), *Staphylococcus aureus* (16,1 % очей) і *Streptococcus viridans* (8,1 % очей); чутливими до антибіотика офлоксацину є більшість (83,9 %) збудників бактеріального кератиту; частота виявлення грампозитивної мікро-

флори в 1,5 раза вище, а грамнегативної — у 3,1 раза нижче, ніж у хворих без ЦД; зокрема *Staphylococcus epidermidis* виділяють у 1,9 раза частіше, а *Pseudomonas aeruginosa* — у 6,3 раза рідше, ніж у хворих без ЦД.

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

Список літератури

1. Almizel A., Alsuhaibani F.A., Alkaff A.M., Alsaleh A.S., Al-Mansouri S.M. Bacterial Profile and Antibiotic Susceptibility Pattern of Bacterial Keratitis at a Tertiary Hospital in Riyadh. *Clin. Ophthalmol.* 2019, Dec 20. 13. 2547-2552. doi: 10.2147/OPTH.S223606. PMID: 31908410; PMCID: PMC6929922.
2. Zagon I.S., Sassani J.W., Carroll M.A., McLaughlin P.J. Topical application of naltrexone facilitates reepithelialization of the cornea in diabetic rabbits. *Brain Res. Bull.* 2010. 81. 248-255.
3. Badawi A.E., Moemen D., El-Tantawy N.L. Epidemiological, clinical and laboratory findings of infectious keratitis at Mansoura Ophthalmic Center, Egypt. *Int. J. Ophthalmol.* 2017, Jan 18. 10(1). 61-67. doi: 10.18240/ijo.2017.01.10. PMID: 28149778; PMCID: PMC5225350.
4. Chang Y.S., Tai M.C., Ho C.H., Chu C.C., Wang J.J., Tseng S.H., Jan R.L. Risk of Corneal Ulcer in Patients with Diabetes Mellitus: A Retrospective Large-Scale Cohort Study. *Sci. Rep.* 2020, Apr 30. 10(1). 7388. doi: 10.1038/s41598-020-64489-0. PMID: 32355281; PMCID: PMC7193550.
5. Wang B., Yang S., Zhai H.L., Zhang Y.Y., Cui C.X., Wang J.Y., Xie L.X. A comparative study of risk factors for corneal infection in diabetic and non-diabetic patients. *Int. J. Ophthalmol.* 2018, Jan 18. 11(1). 43-47. doi: 10.18240/ijo.2018.01.08. PMID: 29375989; PMCID: PMC5767656.
6. Bilen H., Ates O., Astam N., Uslu H., Akcay G., Baykal O. Conjunctival flora in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Adv. Ther.* 2007 Sep-Oct. 24(5). 1028-1035. doi: 10.1007/BF02877708. PMID: 18029329.
7. Martins E.N., Alvarenga L.S., Höfling-Lima A.L., Freitas D., Zorat-Yu M.C., Farah M.E., Mannis M.J. Aerobic bacterial conjunctival flora in diabetic patients. *Cornea.* 2004 Mar. 23(2). 136-142. doi: 10.1097/00003226-200403000-00006. PMID: 15075882.
8. Karimsab D., Razak S.K. Study of aerobic bacterial conjunctival flora in patients with diabetes mellitus. *Nepal. J. Ophthalmol.* 2013 Jan-Jun. 5(1). 28-32. doi: 10.3126/nepjoph.v5i1.7818. PMID: 23584643.
9. Kruse A., Thomsen R.W., Hundborg H.H., Knudsen L.L., Sørensen H.T., Schønheyder H.C. Diabetes and risk of acute infectious conjunctivitis — a population-based case-control study. *Diabet Med.* 2006 Apr. 23(4). 393-397. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01812.x. PMID: 16620267.
10. Grzybowski A., Kanclerz P., Huerva V., Ascaso F.J., Tuuminen R. Diabetes and Phacoemulsification Cataract Surgery: Difficulties, Risks and Potential Complications. *J. Clin. Med.* 2019, May 20. 8(5). 716. doi: 10.3390/jcm8050716. PMID: 31137510; PMCID: PMC6572121.

Отримано/Received 05.02.2021

Рецензовано/Revised 20.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021 ■

O.V. Zavaloka

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Etiological features of bacterial keratitis in patients with diabetes mellitus

Abstract. Background. The purpose was to study etiological features of bacterial keratitis in patients with type 1 diabetes mellitus.

Materials and methods. The analysis was performed on the basis of survey data of 62 patients with bacterial keratitis and type 1 diabetes mellitus and 43 individuals with bacterial keratitis without diabetes mellitus of the corresponding age (control group). In addition to standard ones, ophthalmic methods included fluorescein test, anterior segment optical coherence tomography, non-contact corneal aesthesiometry, bacteriological examination: culture from the conjunctival cavity to dense nutrient media (5% blood agar and medium for sterility control), microscopic examination of conjunctival smear with Romanowsky-Giemsa and Pappenheim stain. **Re-**

sults. Etiological features of bacterial keratitis were found in patients with diabetes mellitus: Gram-positive microflora was the causative agent 1.5 times more often, and Gram-negative — 3.1 times less often than in patients without diabetes mellitus from the control group ($p < 0.05$). In addition, *Staphylococcus epidermidis* was the causative agent of bacterial keratitis in patients with diabetes mellitus 1.9 times more often, and *Pseudomonas aeruginosa* — 6.3 times less often than in patients of the control group ($p < 0.05$). **Conclusions.** There are etiological features of bacterial keratitis in patients with diabetes mellitus, namely predominance of the Gram-positive microflora among the pathogens due to *Staphylococcus epidermidis*.

Keywords: diabetes mellitus; bacterial keratitis; etiology

УДК 617.7-007.681:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.1.2021.229519>Могілевський С.Ю.¹, Гудзенко К.А.²¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика*, м. Київ, Україна² Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

Поширеність і характеристика первинної відкритокутової глаукоми у пацієнтів з діабетичною ретинопатією при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. *Актуальність.* Чисельні літературні дані дозволяють встановити залежність виникнення первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) у пацієнтів з діабетичною ретинопатією (ДР) при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2). *Мета:* визначити поширеність і характеристику первинної відкритокутової глаукоми у пацієнтів з діабетичною ретинопатією при цукровому діабеті 2-го типу. *Матеріали та методи.* Було обстежено 1450 пацієнтів з ЦД2, у яких за класифікацією Американської академії офтальмології (2002) встановлювали стадію ДР. Стадію ПВКГ встановлювали за класифікацією А.П. Нестерова й А.Я. Буніна (1976 р.) і класифікацією периметричних змін за стадіями глаукоми. Пацієнти були віком від 45 до 75 років, серед них 970 (66,9 %) чоловіків і 480 (33,1 %) жінок. Тривалість ЦД2 становила від 2 до 15 років. Для статистичних досліджень використано програми MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). *Результати.* У пацієнтів з ЦД2 та ДР різних стадій поширеність ПВКГ становила 20,8 %, що у 4–6 разів вище, ніж у загальній популяції. Серед пацієнтів з I стадією ДР (no retinopathy) 71,6 % мали I та II стадії ПВКГ, серед пацієнтів із непроліферативною ДР 87,6 % — II і III стадії, а серед пацієнтів з проліферативною ДР 78,4 % — III і IV стадії. Серед усіх пацієнтів з ДР та ПВКГ частка нормотензивної глаукоми становила 18,6 %, що не відрізнялося від такого показника при ПВКГ без ЦД2. У 42,9 % в анамнезі спочатку відзначали розвиток ЦД2, до якого через 1–7 років долучалася ПВКГ, а 57,1 % мали спочатку ПВКГ, до якої через 1–8 років долучався ЦД2. Залежно від тривалості захворювання достеменно зростала тяжкість як ДР, так і ПВКГ, що вказувало на залежність тяжкості ДР і ПВКГ від тривалості захворювання та пришивидження їх розвитку за умов взаємного сполучення. *Висновки.* Результати дослідження підтвердили більш високу поширеність та взаємне обтяження перебігу ДР при ЦД2 та ПВКГ, що обґрунтовує необхідність вивчення спільних механізмів їх патогенезу.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; первинна відкритокутова глаукома; цукровий діабет 2-го типу; поширеність

Вступ

Серед неінфекційних захворювань цукровий діабет (ЦД) за поширеністю впевнено виходить на четверте місце в світі після серцево-судинних, онкологічних і хронічних респіраторних та на перше місце серед ендокринних захворювань [1, 2]. Ризик розвитку сліпоти у пацієнтів з ЦД в 2,4 раза більше, ніж у людей без діабету. На сьогодні майже 94 млн осіб мають ураження

очей, що викликане діабетом [3, 4]. Частка ЦД 2-го типу (ЦД2) становить 90 % [5]. Це захворювання розглядається як порушення вуглеводного та інших видів обміну з перевагою метаболічного компонента у патогенезі [6].

Іншим захворюванням, що часто призводить до втрати зору, є глаукома, від якої страждає понад 75 млн людей, з них більше 75 % має первинну відкри-

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

токутову глаукому (ПВКГ) [7]. Основним механізмом розвитку глаукомної оптичної нейропатії, як і діабетичної ретинопатії (ДР), є ішемічні та метаболічні порушення [8].

За даними S. Dharmadhikari et al. (2015), поширеність глаукоми у хворих на ЦД2 становила 15,6 %, при цьому наявність глаукоми була пов'язана з тривалістю діабету [9]. Метааналіз Y.X. Zhao, X.W. Chen (2017) показав, що ЦД збільшує частоту глаукоми на 36 % [10]. Дослідження J. Thakuria et al. (2017) показали, що поширеність ПВКГ при ЦД2 була у 5–6 разів вище, ніж у загальній популяції [11]. Ці та чисельні інші дані дозволили встановити залежність виникнення глаукоми від ДР та ЦД2.

Мета: дослідити поширеність та визначити характеристики первинної відкритокутової глаукоми у пацієнтів з діабетичною ретинопатією при цукровому діабеті 2-го типу.

Матеріал та методи

Дослідження проведено у період 2016–2020 рр. Усього було обстежено 1450 пацієнтів з ЦД2 віком від 45 до 75 років, серед них 970 (66,9 %) чоловіків і 480 (33,1 %) жінок. Тривалість ЦД2 становила від 2 до 15 років. Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, рефрактометрію, тонометрію, статичну комп'ютерну периметрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk Super/Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана. Також пацієнтам виконували спектрально-моментну оптичну когерентну томографію (ОСТ) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (використовували протоколи Retina 3D, Retina Raster, Retina Angio, Retina Angio Wide); за необхідності виконували дослідження переднього відрізка ока — протокол Anterior Raster; застосовували режим Follow up; досліджували структуру та рефлексивність шарів сітківки, центральну товщину сітківки, товщину макули, макулярний об'єм; досліджували параметри фовеолярної аваскулярної зони та площі судинного кровотоку; показники шару нервових волокон сітківки; комплексу гангліозних клітин; досліджували показники площі та об'єму нейроретинального поясу, екскавації, максимальну та мінімальну глибину екскавації, асиметрію пошкоджень, співвідношення екскавація/диск за параметрами площі, вертикаллю та горизонталлю, а також шкалу вірогідності пошкодження диска зорового нерва. За необхідності дослідження очного дна проводили на фундус-камері, іноді із фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак Airlie House [12].

Для визначення стадії ДР використано Міжнародну клінічну шкалу тяжкості діабетичної ретинопатії Американської академії офтальмології (2002) [13]. ДР I стадії (no retinopathy) встановлювали у пацієнтів з рівнем

ДР за підсумковою шкалою балів ETDRS 10, 14, 15. Ці пацієнти були об'єднані у 1-шу групу. У 2-гу групу було віднесено пацієнтів з непроліферативною ДР (НПДР) з рівнем ДР за шкалою балів ETDRS від 20 до 53 (ДР II–IV стадії). У 3-тю групу було віднесено пацієнтів з проліферативною ДР (ПДР) з рівнем ДР за шкалою балів ETDRS 61 та більше (ДР V стадії).

Для встановлення стадії ПВКГ використовували класифікацію первинної глаукоми А.П. Нестерова й А.Я. Буніна (1976 р.) і класифікацію периметричних змін за стадіями глаукоми [14]. Виділяли початкову (I стадія); розвинену (II стадія); ту, що далеко зайшла (III стадія), та термінальну (IV стадія).

У крові глюкозооксидазним методом визначали вміст глюкози та хроматографічним методом — глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Для статистичних досліджень використано програми MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). Після проведення тестів Колмогорова — Смірнова, Андерсона — Дарлінга і χ^2 -квадрат був встановлений відмінний від нормального характер розподілу варіаційних рядів ($p < 0,05$). У зв'язку з цим для описової статистики кількісних даних використовували медіану (Me) та перший і третій квартилі (Q1–Q3) варіаційних рядів. Для порівняння категоріальних змінних використовували таблиці сполучення і непараметричний критерій χ^2 Пірсона. У всіх випадках статистичного оцінювання значення $p < 0,05$ вважали вірогідним.

Результати та обговорення

Із загального числа обстежених, які мали ЦД2 ($n = 1450$), ДР I стадії (no retinopathy) була виявлена у 330 (22,8 %) пацієнтів, НПДР — у 635 (43,8 %) і ПДР — у 485 (33,4 %) пацієнтів. Серед усіх цих пацієнтів у 1149 (79,2 %) глаукоми встановлено не було. У решти 301 пацієнта (20,8 %) була встановлена ПВКГ.

Для подальшого аналізу було відібрано дані цих пацієнтів (301 особа). Як контроль були залучені пацієнти із загального числа обстежених — 164 особи, які мали ЦД2 та ДР різних стадій, але ПВКГ не мали (контроль для ПВКГ). Крім того, були залучені 81 пацієнт, які мали ПВКГ різних стадій, але не мали ЦД2 (контроль для ДР), а також 103 пацієнти, які не мали ні ЦД2, ні ПВКГ, які проходили обстеження з приводу вікової катаракти. Це наведено в табл. 1.

Серед пацієнтів 1-ї групи (I стадія ДР) ПВКГ I стадії мали 19 осіб (6,3 % від кількості пацієнтів, які мали ПВКГ та ЦД2), II стадії — 29 (9,6 %), III стадії — 15 (5,0 %) і IV стадії — 4 (1,3 %).

У пацієнтів 2-ї групи (з НПДР — ДР II–IV стадії) ПВКГ I стадії не була встановлена в жодній особі (0 %), II стадія ПВКГ була встановлена у 54 (17,9 %), III стадія — у 66 (21,9 %) і IV стадія — у 17 (5,6 %).

У пацієнтів 3-ї групи (з ПДР — ДР V стадії) ПВКГ I стадії також не була встановлена в жодній особі (0 %), II стадія — у 21 (7,0 %), III стадія — у 53 (17,6 %) і IV стадія — у 23 (7,6 %).

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за групами (за стадіями ДР) та стадіями ПВКГ (n = 649)

Стадія ПВКГ		Контроль ДР, n = 184	Групи			Множинні міжгрупові порівняння
			1-ша (ДР I), n = 107	2-га (ДР II–IV), n = 205	3-тя (ДР V), n = 153	
0 (контроль ПВКГ)		103 56,0 ± 3,7 %	40 37,4 ± 4,7 %	68 33,2 ± 3,3 %	56 36,6 ± 3,9 %	$\chi^2 = 162,47$; $p < 0,001$
I		0 –	19 17,8 ± 3,7 %	0 –	0 –	
II		42 22,8 ± 3,1 %	29 27,1 ± 4,3 %	54 26,3 ± 3,1 %	21 13,7 ± 2,8 %	
III		39 21,2 ± 3,0 %	15 14,0 ± 3,4 %	66 32,2 ± 3,3 %	53 34,6 ± 3,8 %	
IV		0 –	4 3,7 ± 1,8 %	17 8,3 ± 1,9 %	23 15,1 ± 2,9 %	
ПП	Контроль ДР	–	$\chi^2 = 47,70$; $p < 0,001$	$\chi^2 = 31,56$; $p < 0,001$	$\chi^2 = 43,54$; $p < 0,001$	–
	1-ша група		–	$\chi^2 = 47,89$; $p < 0,001$	$\chi^2 = 51,01$; $p < 0,001$	
	2-га група			–	$\chi^2 = 10,67$; $p = 0,014$	

Примітки: χ^2 — критерій Пірсона; ПП — парні міжгрупові порівняння.

Таблиця 2. Загальноклінічні показники хворих за групами ДР

Показник		Контроль ДР	Групи			Множинні міжгрупові порівняння
			1-ша	2-га	3-тя	
Вік, роки		72 (64–76)	68 (61–74)	71 (62–74)	63 (55–66)	$H = 91,08$; $p < 0,001$
ПП	Контроль	–	0,056	0,240	$< 0,001$	–
	1-ша група		–	1,000	$< 0,001$	
	2-га група			–	$< 0,001$	
Стать	Ч	110 59,8 ± 3,6 %	78 72,9 ± 4,3 %	131 63,9 ± 3,3 %	102 66,7 ± 3,8 %	$\chi^2 = 5,42$; $p = 0,144$
	Ж	74 40,2 ± 3,6 %	29 27,1 ± 4,3 %	74 36,1 ± 3,3 %	51 33,3 ± 3,8 %	
Тривалість ЦД2, роки		0 (0–0)	4 (2–7)	7 (3–11)	12 (8–15)	$H = 471,46$; $p < 0,001$
ПП	Контроль	–	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	–
	1-ша група		–	0,003	$< 0,001$	
	2-га група			–	$< 0,001$	
Тривалість ПВКГ, роки		0 (0–6)	2 (0–5)	4 (0–9)	5 (0–16)	$H = 38,34$; $p < 0,001$
ПП	Контроль	–	1,000	$< 0,001$	$< 0,001$	–
	1-ша група		–	0,127	0,003	
	2-га група			–	0,806	
Стадія ПВКГ		0 (0–II)	I (0–II)	II (0–III)	II (0–III)	$H = 41,09$; $p < 0,001$
ПП	Контроль	–	1,000	$< 0,001$	$< 0,001$	–
	1-ша група		–	0,021	0,004	
	2-га група			–	1,000	

Примітки: формат зображення для дискретних даних — Me (Q1–Q3), для номінальних — n, %; H — критерій Крускала — Уолліса для множинних порівнянь; χ^2 — критерій Пірсона; ПП — парні порівняння (виконуються за умови встановленої вірогідності відмінностей множинних міжгрупових порівнянь; наведено двосторонні рівні значущості з поправкою Бонферроні).

Отже, серед пацієнтів з I стадією ДР максимальна кількість (48 осіб із 67, 71,6 %) мала I та II стадії ПВКГ, серед пацієнтів з НПДР більшість (120 осіб із 137, 87,6 %) мали II і III стадії ПВКГ, а серед пацієнтів з ПДР — III і IV стадії ПВКГ (76 осіб із 97, 78,4 %). Різниці за критерієм χ^2 Пірсона були статистично значущими ($p < 0,01$). Отже, можна сказати, що загальною тенденцією була відповідність прогресії стадій ДР та ПВКГ.

У табл. 2 наведені загальноклінічні показники хворих за групами ДР. За віком пацієнти контрольної, 1-ї і 2-ї груп суттєво не відрізнялися (наведено Ме (перший та третій квартилі — QI–QIII)): 72 (64–76), 68 (61–74) і 71 (62–74) рік, тоді як пацієнти 3-ї групи, які мали ПДР, були молодшими — 63 (55–66) роки ($p < 0,001$). За статтю розподіл пацієнтів усіх трьох груп не відрізнявся: чоловіків було 59,8–72,9 %, жінок — 27,1–40,2 % ($p = 0,144$).

Тривалість ЦД2 за групами достеменно зростала і становила, відповідно, 4 (2–7) роки, 7 (3–11) років і 12 (8–15) років ($p < 0,001$). Тривалість глаукоми також зростала і становила за групами, відповідно, 2 (0–5) роки, 4 (0–9) роки і 5 (0–16) років ($p < 0,001$). Це вказувало на залежність тяжкості ДР та ПВКГ від тривалості патологічного процесу та пришвидшення їх розвитку за умов їх поєднання.

За стадіями ПВКГ: пацієнти 1-ї групи мали переважно I, а пацієнти 2-ї і 3-ї груп — переважно II стадію. Для конкретизації цього питання був проведений аналіз глаукомного статусу у відібраній когорті пацієнтів з ДР ($n = 465$). Розподіл пацієнтів за глаукомним статусом за групами ДР наведено в табл. 3.

Як видно з табл. 3, пацієнти розподілилися таким чином: без глаукоми — 164 (35,3 %), з глаукомою — 301 (64,7 %) пацієнт; серед останніх з ПВКГ були 245 осіб (81,4 %) і з нормотензивною глаукомою (НТГ) — 56 (18,6 %). При цьому пацієнти із поєднанням ДР та ПВКГ мали таку особливість: 105 осіб (34,9 % від кіль-

кості пацієнтів з ЦД2 та ПВКГ) у анамнезі спочатку відзначали розвиток ЦД2, до якого через 1–7 років долучалася ПВКГ (у табл. 3 позначено ЦД2 + ПВКГ), а 140 осіб (46,5 %) мали спочатку розвиток ПВКГ, а згодом (через 1–8 років) — ЦД2 (у табл. 3 позначено ПВКГ + ЦД2). Серед пацієнтів з НТГ також тривалість ЦД2 і ПВКГ була різною: у 57,1 % довше тривала НТГ, а у 42,9 % — ЦД2. З урахуванням такої особливості необхідно відзначити, що від усіх пацієнтів з ЦД2 та ПВКГ у 42,9 % спочатку розвивався ЦД2, а у решти 57,1 % — ПВКГ.

На наш погляд, така особливість клінічного поєднання мала значення, оскільки дозволяла виявити первинний патологічний процес, а аналіз таких випадків окремо мав вказати на певні особливості патогенезу, діагностики та лікування.

На останнє було проаналізовано показники вуглеводного обміну та ОСТ у пацієнтів за групами. Вуглеводний обмін і результати офтальмологічного обстеження наведено в табл. 4.

Уміст глюкози та HbA1c у крові пацієнтів з ЦД2 та ДР був суттєво збільшеним порівняно з контролем (відповідно в 1,9–2,1 та 1,4–1,5 раза; $p < 0,001$), тоді як за групами статистичної значущої різниці не було визначено ($p > 0,3$). Розподіл отриманих даних показав, що майже в усіх пацієнтів вміст HbA1c був більшим за 7 %, що наведено в табл. 4 (значення QI). Отже, пацієнти, які були залучені до дослідження, мали стійку некомпенсовану гіперглікемію.

Таким чином, у пацієнтів з різними стадіями ДР за умов ЦД2 поширеність ПВКГ становила 20,8 %. У світі поширеність глаукоми серед осіб віком від 40 до 80 років становить 3,54 % [7]. За даними 2009 року, поширеність глаукоми серед населення України — 4,43 % [15, 16]. Отже, отриманий нами результат щодо поширеності ПВКГ серед пацієнтів з ЦД2 показав, що її частота збільшена порівняно з популяційними даними у 4–6 разів, що також узгоджується з даними [11].

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів за глаукомним статусом за групами ДР

Глаукомний статус		Групи			Множинні міжгрупові порівняння
		1-ша	2-га	3-тя	
Контроль ПВКГ (ЦД2 без ПВКГ)		40 37,4 ± 4,7 %	68 33,2 ± 3,3 %	56 36,6 ± 3,9 %	$\chi^2 = 28,59$; $p < 0,001$
ЦД2 + ПВКГ		25 23,3 ± 4,1 %	52 25,4 ± 3,0 %	28 18,3 ± 3,5 %	
ПВКГ + ЦД2		31 29,0 ± 4,4 %	57 27,8 ± 3,1 %	52 34,0 ± 3,8 %	
ЦД2 + НТГ		11 10,3 ± 2,9 %	28 13,6 ± 2,4 %	17 11,1 ± 2,5 %	
ПП	1-ша група	—	$\chi^2 = 1,15$; $p = 0,765$	$\chi^2 = 1,34$; $p = 0,720$	—
	2-га група		—	$\chi^2 = 3,81$; $p = 0,283$	

Примітки: χ^2 — критерій Пірсона; ПП — парні міжгрупові порівняння.

В Україні поширеність глаукоми нормального (низького) тиску у 40 років становить 0,2 % і 16 % усіх випадків ПВКГ [15]. У країнах Євросоюзу поширеність НТГ становить від 11 до 30 % від усіх випадків глаукоми [17]. У нашому дослідженні поширеність НТГ — 18,6 %, що не відрізнялося від популяційних досліджень. З цього можна дійти висновку, що частка НТГ серед усіх випадків ПВКГ за умов ЦД2 змінена не була.

Також у наших дослідженнях була встановлена відповідність тривалості захворювання та стадій ДР та ПВКГ, які паралельно збільшувалися. Загалом це вказувало на залежність тяжкості цих захворювань від тривалості патологічного процесу та пришвидшення їх розвитку за умов взаємного сполучення. У дослідженні M. Voigt et al. (2018) показано, що поширеність ДР залежно від тривалості діабету становила 1,1 % при постановці діагнозу, 6,6 % — через 0–5 років, 12 % — через 5–10 років, 24 % — через 10–15 років, 39,9 % — через 15–20 років, 52,7 % — після 20–25 років, 58,7 % — після 25–30 років і 63 % — після 30 років [18]. У наших дослідженнях також було встановлено, що стадія ДР залежить від тривалості захворювання: при ДР І стадії вона становила 4 (2–7) роки, при НПДР — 7 (3–11) років і при ПДР — 12 (8–15) років. Отже, згодом у хворих на ЦД2 збільшується не тільки частота ДР, але й її тяжкість.

Також нами було встановлено, що наявність глаукоми була значимо пов'язана з тривалістю діабету ($p = 0,001$), а тривалість діабету була незалежним фактором глаукоми [9]. За результатами метааналізу, су-

купний показник зв'язку між ПВКГ та діабетом, заснований на оцінках ризику семи когортних досліджень, становив 1,36 (95% довірчий інтервал 1,24–1,50) [10]. Ці дані також підтверджують думку про існування механізмів взаємообтяження ДР та глаукомної оптичної нейропатії.

Серед 1200 пацієнтів з ЦД ПВКГ була виявлена у 7,0 %, очна гіпертензія — у 3,33 % та НТГ — у 2,33 %, а поширеність ПВКГ у 5–6 разів перевищувала цей показник серед загальної сукупності мешканців південно-східної Індії [11]. Також, за даними цього дослідження, у всіх пацієнтів з НТГ була виявлена ПДР. Згідно з нашими результатами, відсоток пацієнтів з ПВКГ був більшим (20,8 %), а серед 56 пацієнтів із поєднанням НТГ та ЦД2 тільки 17 (30,4 %) мали ПДР, що можна пояснити різницею дизайну дослідження. Так, за даними невеликого індійського дослідження (75 хворих на ЦД), 20 % мали глаукому [19].

За даними ретроспективного датського дослідження, за період з 1996 по 2012 р. серед 6 343 747 людей загальний коефіцієнт захворюваності на глаукому становив 0,07 на 1000 людино-років для контрольної популяції порівняно з 36 на 1000 людино-років для всіх діагностованих випадків ЦД. При цьому пацієнти, які отримували препарати від ЦД, мали приблизно в 2 рази вищий відносний ризик розвитку глаукоми. Наявність ДР окремо або в поєднанні з нефропатією збільшувала ризик розвитку глаукоми. Автори також наполягають на наявності сильного зв'язку між ЦД та глаукомою для всієї датської популяції [20].

Таблиця 4. Вуглеводний обмін і результати офтальмологічного обстеження

Показник		Контроль ДР	Групи			Множинні міжгрупові порівняння
			1-ша	2-га	3-тя	
Глюкоза, ммоль/л		4,85 (4,50–5,50)	10,03 (6,30–9,50)	7,90 (6,70–10,0)	8,50 (7,20–10,5)	H = 353,3; $p < 0,001$
ПП	Контроль	–	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	–
	1-ша		–	$p = 1,000$	$p = 0,385$	
	2-га			–	$p = 0,455$	
HbA1c, %		5,30 (5,10–5,63)	7,60 (7,00–8,30)	7,70 (7,00–8,90)	8,20 (7,10–9,00)	H = 354,4; $p < 0,001$
ПП	Контроль	–	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	–
	1-ша		–	$p = 1,000$	$p = 0,932$	
	2-га			–	$p = 0,712$	
ВОТ, мм рт.ст.		17,5 (14,0–27,5)	22,0 (15,0–26,0)	22,0 (17,0–29,0)	27,0 (18,0–33,0)	H = 36,5; $p < 0,001$
ПП	Контроль	–	$p = 0,263$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	–
	1-ша		–	$p = 1,000$	$p = 0,009$	
	2-га			–	$p = 0,095$	

Примітки: χ^2 — критерій Пірсона; H — критерій Крускала — Уолліса; ПП — парні міжгрупові порівняння, наведено двосторонні рівні значущості з поправкою Бонферроні.

Таким чином, можна вважати встановленими більш високу поширеність та взаємне обтяження перебігу ДР при ЦД2 та ПВКГ, що обумовлено спільними механізмами їх патогенезу та обґрунтовує подальшу необхідність вивчення таких механізмів.

Висновки

1. У пацієнтів з ЦД2 та ДР різних стадій поширеність ПВКГ становила 20,8 %, що було у 4–6 разів вище, ніж у загальній популяції.
2. Серед пацієнтів з I стадією ДР 71,6 % мали I та II стадії ПВКГ, серед пацієнтів з НПДР 87,6 % — II та III стадії ПВКГ, а серед пацієнтів з ПДР 78,4 % — III і IV стадії ПВКГ.
3. Серед усіх пацієнтів з ДР та ПВКГ частка НТГ становила 18,6 %, що не відрізнялося від такого показника при ПВКГ без ЦД2.
4. У 42,9 % в анамнезі спочатку відзначали розвиток ЦД2, до якого через 1–7 років долучалася ПВКГ, а 57,1 % мали спочатку ПВКГ, до якої через 1–8 років долучався ЦД2.
5. Залежно від тривалості захворювання достеменно зростала тяжкість як ДР, так і ПВКГ, що вказувало на залежність тяжкості ДР та ПВКГ від тривалості патологічного процесу та пришвидшення їх розвитку за умов взаємного сполучення.

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

Список літератури

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 8th Edition [Internet]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017 [cited 2019 March 21]. Available from: www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html.
2. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Zimmet P., Alberti G. *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 2 Volume Set. 4th Edition. New York: Wiley-Blackwell, 2015. 1203 p.
3. 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 Nov. 157. 107840. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107840.
4. Cheloni R., Gandolfi S.A., Signorelli C., Odone A. *Global prevalence of diabetic retinopathy: protocol for a systematic review and meta-analysis*. *BMJ Open*. 2019 Mar 3. 9(3). e022188. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022188.
5. Holman N., Young B., Gadsby R. *Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK*. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 2015. 32. 1119–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12791>.
6. Eshaq R.S., Aldalati A.M.Z., Alexander J.S., Harris N.R. *Diabetic retinopathy: Breaking the barrier*. *Pathophysiology*. 2017 Dec. 24(4). 229–241. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.07.001.
7. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. *Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis*.

Ophthalmology. 2014 Nov. 121(11). 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24974815.

8. Grzybowski A., Och M., Kanclerz P., Leffler C., Moraes C.G. *Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019*. *J. Clin. Med.* 2020 Mar 11. 9(3). 761. doi: 10.3390/jcm9030761.
9. Dharmadhikari S., Lohiya K., Chelkar V., Kalyani V.K.S., Dole K., Deshpande M., Khandekar R., Kulkarni S. *Magnitude and determinants of glaucoma in type II diabetics: A hospital based cross-sectional study in Maharashtra, India*. *Oman. J. Ophthalmol.* 2015 Jan-Apr. 8(1). 19–23. doi: 10.4103/0974-620X.149858.
10. Zhao Y.X., Chen X.W. *Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies*. *Int. J. Ophthalmol.* 2017. 10(9). 1430–5. doi: 10.18240/ijo.2017.09.16.
11. Thakuria J., Deka D.C., Sarma S. *Prevalence of glaucoma amongst diabetic patients attending a tertiary health care in North Eastern India*. *IJHRMLP*. 2017 Jan. 3(1). 96–101. doi: 10.1017/17271752.
12. 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.
13. Balashevich L.I., Izmailov A.S. *Diabetic ophthalmopathy*. Spb.: Man, 2012. 396 [in Russian].
14. Nesterov A.P. *Glaucoma*. Moscow: LTD “Medical Information Agency”, 2014. 360 [in Russian].
15. Rykov S.O., Medvedovskaya N.V., Troyanov D.P. *Current state and dynamics of glaucoma prevalence among the adult population of Ukraine*. *Ukraine. The health of the nation*. 2012. 2(22). 119–21 [in Russian].
16. Unified clinical protocol of medical care. Primary open-angle glaucoma. Primary and secondary medical care. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated “23” November 2011 № 816. Available on: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/816dod2_1.pdf [in Ukrainian].
17. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 4th Edition. European Glaucoma Society. Available on: www.eugs.org.
18. 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). 570–576. doi: 10.1055/s-0043-120570.
19. Bhutia L., Dhakal S., Bhutia S.C. *To find the prevalence of glaucoma in patients with diabetes mellitus attending tertiary care hospital, east Sikkim*. *Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018. 4(4). 447–9. doi: 10.18231/2395-1451.2018.0100.
20. Horwitz A., Petrovski B.É., Torp-Pedersen C., Kolko M. *Danish Nationwide Data Reveal a Link between Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, and Glaucoma*. *J. Diabetes Res.* 2016. 2016. 2684674. doi: 10.1155/2016/2684674.

Отримано/Received 03.02.2021

Рецензовано/Revised 25.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021 ■

S.Yu. Mogilevskyy¹, K.A. Hudzenko²

¹ Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Prevalence and characteristics of primary open-angle glaucoma in patients with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Numerous literature data made it possible to establish the dependence of primary open-angle glaucoma (POAG) in patients with diabetic retinopathy (DR) on type 2 diabetes mellitus (DM2). The purpose was to determine the prevalence and characteristics of primary open-angle glaucoma in patients with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. One thousand four hundred and fifty patients with DM2 were examined, in whom the stage of DR was determined according to the classification of American Academy of Ophthalmology (2002). POAG stage was established according to the classification of A.P. Nesterov and A.Ya. Bunin (1976) and classification of perimetric changes by glaucoma stages. The age of patients, 970 (66.9 %) men and 480 (33.1 %) women, was from 45 to 75 years. The duration of DM2 was from 2 to 15 years. For statistical studies, MedStat and MedCalc v.15.1 (Medcalc Software bvba) were used. **Results.** In patients with DM2 and DR of different stages, the prevalence of POAG amounted to 20.8 %, which is 4–6 times higher than in the general population. Among

individuals with DR stage I (no retinopathy), 71.6 % had POAG stage I and II, among patients with non-proliferative DR, 87.6 % had stages II and III, and among those with proliferative DR, 78.4 % had stages III and IV. Among all patients with DR and POAG, the proportion of normal tension glaucoma was 18.6 %, which did not differ from that in POAG without DM2. 42.9 % of patients initially had the development of DM2 in past medical history, joined by POAG in 1–7 years, and 57.1 % first had POAG, joined by DM2 in 1–8 years. Depending on the duration of the disease, the severity of both DR and POAG increased, which indicated the dependence of DR and POAG severity on disease duration and acceleration of their development if they combined. **Conclusions.** The results of the study confirmed the wider prevalence and mutual burden of DR course in DM2 and POAG, which justifies the need to study the general mechanisms of their pathogenesis.

Keywords: diabetic retinopathy; primary open-angle glaucoma; type 2 diabetes mellitus; prevalence

УДК 616.379-008.64:616.153.454

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

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

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

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

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

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

Вступ

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

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

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

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

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

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

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

Матеріали та методи

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

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

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

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

У дослідженні застосували Міжнародну клінічну шкалу тяжкості діабетичної ретинопатії Американської академії офтальмології (2002). У всіх пацієнтів, включених до дослідження, на момент першого обстеження ДР виявлено не було (стадія по retinopathy) [20]. При цьому у більшості пацієнтів (66 осіб; 72,5 %) будь-яких змін судин на очному дні виявлено не було (рівень балів за шкалою ETDRS 10 на обох очах). У решти пацієнтів (25 осіб; 27,5 %) на одному оці змін не було, тоді як на іншому були відмічені одиничні зміни калібру судин, розширення та звивистість вен, ІРМА або поодинокі МГ. Це дало нам підставу розподілити очі на три групи. У 1-шу ввійшли парні очі без ознак ДР ($n = 132$), у 2-гу — очі без ДР ($n = 25$), парні до очей з наявністю змін судин сітківки. У 3-тю групу ввійшли парні очі з ознаками початкової ДР ($n = 25$). Відповідно, у 1-шу групу спостереження ввійшли 132 парних ока з рівнем балів за шкалою ETDRS 10; у 2-гу групу — 25 очей з рівнем балів за шкалою ETDRS 10 і у 3-тю — 25 парних до них очей з рівнями балів за шкалою ETDRS 14, 15.

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

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

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

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

Результати та обговорення

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

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

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

Прогресія ДР	Група			P _(ТМФ)
	1-ша	2-га	3-тя	
Є	41,7 ± 4,3 %	88,0 ± 6,5 %	60,0 ± 9,8 %	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ = 0,124 P ₂₋₃ = 0,051
Немає	58,3 ± 4,3 %	12,0 ± 6,5 %	40,0 ± 9,8 %	
χ² = 19,08; p < 0,001				

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

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

лою ETDRS — 35, 43, 47). Більш тяжких стадій ДР протягом 1 року дослідження виявлено не було. Таким чином, у 58,3 % випадків стан ока був стабільним, тоді як у решти 41,7 % відбувалася прогресія, причому НПДР була визначена на 28,8 % очей.
Із 25 очей 2-ї групи без судинних змін лишилося 3 ока (12,0 %), на 5 очах (20,0 %) розвинулися зміни судин сітківки, на 17 (68,0 %) — НПДР, причому з їх числа на 5 (20,0 %) — початкова і на 12 (48,0 %) — помірна.

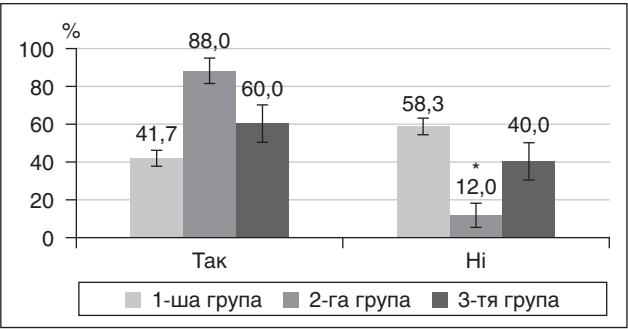


Рисунок 1. Розподіл очей за прогресією ДР протягом 1 року в групах (%). 1-ша, 2-га, 3-тя — групи дослідження. «Так» — відсоток очей з прогресією; «Ні» — відсоток очей без прогресії; * — вірогідні відмінності в розподілі очей за наявністю прогресії ДР (p < 0,001)

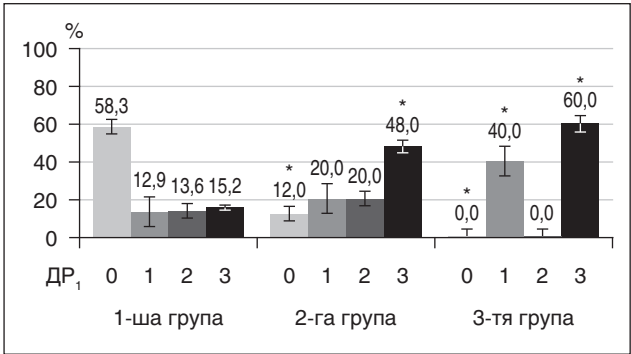


Рисунок 2. Розподіл очей за стадіями ДР через 1 рік (ДР₁). Стадії ДР: 0 — ДР немає, 1 — зміни судин сітківки, 2 — початкова НПДР, 3 — помірна НПДР; * — вірогідні відмінності розподілу очей порівняно з відповідною стадією ДР₁ 1-ї групи (p < 0,001)

Таблиця 2. Прогресія ДР через 1 рік по групах спостереження

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примітки: формат відображення даних — $M \pm SD$; F — критерій Фішера для дисперсійного аналізу (ANOVA); у рядках Post-hoc 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 $p < 0,05$).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Висновки

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

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

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

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

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

Список літератури

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

22. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified airle house classification: ETDRS report № 10. *Ophthalmology*. 2020 Apr. 127(4S). 99-119. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.030.

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

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

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

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

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

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

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

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

Отримано/Received 20.01.2021

Рецензовано/Revised 10.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2021 ■

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

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

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

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

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes mellitus

УДК 617.7-007.681-085:617.735

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.1.2021.229521>

Новак Л.П., Туманова О.В.

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

Застосування цитиколіну в офтальмологічній практиці: нейропротекція при ішемічній оптичній нейропатії, діабетичній ретинопатії та амбліопії

Резюме. Зниження та втрата зору є вкрай важливими проблемами, адже є досить поширеними станами і призводять до інвалідності. Найбільш частими їх причинами є ішемічна оптична нейропатія, діабетична ретинопатія та амбліопія. Патогенезу цих захворювань притаманні нейродегенерація, втрата структури та функції нейронів. З метою нейропротекції препаратом вибору в таких клінічних ситуаціях може бути цитиколін. Цитиколін притаманні антиоксидантні та протизапальні властивості, він послаблює перекисне окиснення ліпідів, запобігає утворенню вільних радикалів, справляє антиапоптотичний та мембранопротекторний ефекти. Препарат має нейромодуючу дію, а також сприяє збереженню сфінгомієліну, який забезпечує передачу сигналу в нервових клітинах. При ішемічній оптичній нейропатії пероральний прийом цитиколіну сприяє зменшенню втрат нервових волокон та функціональному покращенню гангліонарних клітин сітківки та зорових шляхів. При діабетичній ретинопатії цитиколін запобігає втраті синапсів та покращує функцію гангліонарних клітин макули та сітківки. При амбліопії під впливом цитиколіну відбувається стимуляція функції нейромеридіаторів та нейромодуляторів, у тому числі посилення активності ендogenous дофаміну та водночас покращення судинних аспектів неврологічної функції. Аксобрекс — зручна форма цитиколіну в таблетках для перорального застосування. При застосуванні всередину біодоступність цитиколіну перевищує 90 %, Аксобрекс є нетоксичним та дуже добре переноситься. Режим застосування Аксобрексу є простим, що сприяє задовільній прихильності пацієнтів до лікування. Застосування Аксобрексу у хворих з ішемічною оптичною нейропатією, діабетичною ретинопатією та амбліопією має оптимальний баланс користі й безпеки та є доцільним з метою нейропротекції.

Ключові слова: цитиколін; нейродегенерація; нейропротекція; ішемічна оптична нейропатія; діабетична ретинопатія; амбліопія

Зниження зору та його повна втрата є вкрай актуальною медико-соціальною проблемою, адже в наш час щонайменше 2,2 млрд людей у світі страждають від цього порушення. У 2020 році в Україні кількість людей із порушеннями зору становила 8,3 мільйона, 170 000 з них, на жаль, є незрячими [1]. Проблеми зору стосуються і дорослих, і дітей. Діти раннього

віку з порушеннями зору мають ризик затримки моторного, мовленнєвого, емоційного, соціального та когнітивного розвитку, у дітей шкільного віку може спостерігатися знижена академічна успішність. Для дорослих осіб зниження зору має серйозний негативний вплив на працездатність та якість життя і обумовлює більшу частоту депресивних та тривожних розла-

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

дів. Зниження зору у людей похилого віку спричинює посилення соціальної ізоляції, викликає труднощі з ходьбою, підвищує ризик падінь і переломів кісток та створює передумови для більш раннього поміщення в заклади догляду за літніми людьми. Некореговані аномалії рефракції, як і раніше, залишаються однією з головних причин порушення зору у дітей. У дорослих до зниження зору призводять катаракта, глаукома, діабетична ретинопатія, вікова макулодистрофія, патологія зорового нерва. У наш час очікується зростання кількості хворих з вадами зору через підвищення захворюваності на цукровий діабет та збільшення тривалості життя людей. На думку експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, майже у половини хворих (у 1 млрд з 2,2 млрд хворих) порушенням зору можна було запобігти або їх ще можна скорегувати [2, 3].

Зоровий аналізатор є найважливішим джерелом інформації про навколишній світ людини, що забезпечує вагомі аспекти не тільки працездатності, побуту, соціальної і суспільної взаємодії, але й самообслуговування та безпеки життєдіяльності [4]. З огляду на те, що повна втрата зору призводить до інвалідизації, у пацієнтів з ризиком зниження або втрати зору мають бути вжиті всі заходи і використані всі доступні можливості з його збереження. Великою мірою втрата зору пов'язана з нейродегенеративними ураженнями сітківки ока і зорового нерва, тому обґрунтовані сподівання у питаннях збереження зору покладаються на нейропротектори.

Нейродегенерація є загальною рисою захворювань головного мозку та очей, що характеризується персистуючою патологічною втратою структури та функції нейронів з подальшою загибеллю клітин внаслідок апоптозу, некрозу або некроптозу. Дегенерація гангліонарних клітин сітківки (retinal ganglion cell, RGC) та їх волокон, що утворюють зоровий нерв, може виникати як при безпосередньо очних захворюваннях, так і при патології центральної нервової системи [5].

Незалежно від причини та природи пошкодження нейрона (або його частини) патологічний процес поширюється не тільки на інші частини ураженої клітини, але й за її межі, у позаклітинне середовище. У процесі вторинної дегенерації сусідніх нейронів, які уникли первинного ураження, бере участь багато сполук. Нейротоксичні речовини включають амінокислоти міжнейронних синаптичних зв'язків (у тому числі глутамат), вільні радикали, оксид азоту, продукти перекисного окиснення ліпідів (поліненасичені жирні кислоти), ейкозаноїди, катіони, моноаміни, опіоїди та інші. Метою нейропротекторної терапії є мінімізація вторинної дегенерації (для зменшення морфологічного і функціонального дефекту) та максимальне відновлення нервової тканини [3].

Цитиколін (цитидин дифосфохолін, cytidine diphosphocholine, CDP-choline) — мононуклеотид, що складається з рибози, цитозину, пірофосфату та холі-

ну. Холін є складовою харчових продуктів і в невеликих кількостях синтезується в головному мозку. Через низьку ендogenous продукцію він вважається незамінною поживною речовиною і класифікується серед вітамінів групи В. Холін виконує кілька важливих функцій у фізіології людини, серед яких підтримка структурної цілісності та передача сигналів клітинних мембран, синтез ацетилхоліну та бетаїну. Як ендogenous сполука, цитиколін є важливим проміжним продуктом синтезу структурних фосфоліпідів клітинної мембрани, а саме фосфатидилхоліну (основного мембранного ліпиду) з холіну. Уведення екзогенного цитиколіну зберігає системні запаси холіну та гальмує розпад мембранних фосфоліпідів [6].

При пероральному прийомі цитиколін гідролізується в кишковому тракті з утворенням холіну та цитидину, які надходять у системний кровотік та проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Холін використовується для синтезу фосфоліпідів та ацетилхоліну, а цитидин — для синтезу нуклеотидів [6].

Цитиколіну притаманні антиоксидантні властивості, він послаблює активацію фосфоліпази A2 та перекисне окиснення ліпідів, запобігає накопиченню вільних жирних кислот та утворенню вільних радикалів і таким чином зменшує запалення в нервовій тканині. Прямий антиоксидантний ефект цитиколін справляє через стимуляцію синтезу глутатіону та підвищення активності ферменту глутатіонредуктази. Цитиколін стимулює відновлення активності Na/K-АТФази та має антиапоптотичний ефект [6, 7].

У випадках ішемії, коли спостерігається значне вивільнення прозапальної арахідонової кислоти, гліцеринів та вільних жирних кислот, спричинене розпадом нейрональних мембран, цитиколін запобігає прогресуванню прозапального каскаду. В експериментальних моделях церебральної ішемії при введенні цитиколіну відбувається збільшення синтезу фосфатидилхоліну (основного компонента мембран нейронів), посилення синтезу ацетилхоліну та зменшення симптомів, що виникають у результаті ішемічної втрати холінергічних нейронів. Цитиколін сприяє синтезу кількох інших мембранних фосфоліпідів, у тому числі фосфатидилетаноламіну та фосфатидилсерину, що призводить до відновлення та регенерації аксонів і синапсів, тобто нейрорепарації [6]. Індуковане ішемією вивільнення глутамату є результатом значного виснаження рівнів аденозин-5-трифосфату, спричиненого ішемією. При введенні цитиколіну зменшуються втрати трифосфату як *in vivo*, так і *in vitro*, завдяки чому відбувається зменшення рівня позаклітинного глутамату та нейропротекція після ішемії [7].

Дослідження показують, що мембранопротекторні властивості цитиколіну охоплюють внутрішній компонент мітохондріальної мембрани кардіоліпін, що є важливим регуляторним фактором для збереження функції мітохондрій. Цитиколін також сприяє збереженню сфінгомеліну, який бере участь у передачі сигналу в нервових клітинах [6].

Експериментальні дослідження свідчать про захисну роль та нейромодуючу дію цитиколіну на гангліонарні клітини сітківки завдяки мембранному захисному потенціалу та здатності стимулювати синтез нейромедіаторів, включаючи дофамін, які, як відомо, значною мірою експресуються як у сітківці, так і в зорових шляхах. Дофамін — важливий нейромодулятор, що бере участь у регуляції світлової адаптації, циркадних ритмів сітківки та рефракційному розвитку, дефіцит якого спостерігається при деяких патологічних станах органа зору. Цитиколін збільшує рівні та швидкість синтезу таких нейромедіаторів, як ацетилхолін, норадреналін та серотонін, у певних ділянках мозку [5, 6].

Фармакокінетика у людей вивчалася за допомогою цитиколіну, міченого ^{14}C . Було встановлено майже повне всмоктування речовини при пероральному введенні, два хроматографічних піки радіоактивності в плазмі (перший через 1 годину, другий, більший пік — через 24 години після прийому). Основним шляхом виведення цитиколіну є дихальний (через вуглекислий газ), також його виведення відбувається із сечею. Протягом 5 днів спостереження екскретується 16 % введеної дози, решта 84 % надходить у тканини або є доступною для біосинтетичних процесів [6].

За допомогою фосфорної магнітно-резонансної спектроскопії було показано, що після перорального прийому цитиколіну здоровими добровольцями у дозі 500 мг на добу протягом 6 тижнів відбувається підвищення рівня фосфодієфірів гліцерофосфохоліну та гліцерофосфоетаноеламіну в тканині мозку. При цьому має місце значне збільшення метаболітів фосфору, пов'язане з прийомом цитиколіну, у лобній частці, що надає додаткову клінічну перевагу лікування у вигляді покращення когнітивних функцій (пам'яті та уваги) та зменшення розумової втоми [6].

Застосування нейропротекторів у медикаментозній терапії офтальмологічних захворювань поширюється на патологію сітківки (вікові та інші форми дегенерації, діабетична ретинопатія, артеріальні та венозні оклюзії, травми, набряк та ішемія сітківки) та зорового нерва (глаукоматозна нейропатія, ішемічна зорова нейропатія, травми та хірургічні втручання на зоровому нерві, неврит зорового нерва та його пошкодження від підвищеного внутрішньочерепного тиску) [3].

У даному огляді буде розглянуто місце цитиколіну в лікуванні неартеріїтної ішемічної оптичної нейропатії, діабетичної ретинопатії та амбліопії.

Неартеріїтна ішемічна нейропатія зорового нерва

Ішемічна оптична нейропатія є, по суті, інсультом зорового нерва. Майже у всіх випадках ішемічне ураження відбувається на рівні головки зорового нерва і має назву передньої ішемічної оптичної нейропатії (ПІОН). Існує два типи ПІОН. Неартеріїтна передня ішемічна оптична нейропатія (НАПІОН) є ідіопатич-

ною і, як правило, зустрічається у пацієнтів середнього та старшого віку. Другий тип ПІОН — це артеріїтна передня ішемічна зорова нейропатія, яка зазвичай асоціюється з гігантоклітинним (скроневим) артеріїтом. Задня ішемічна оптична нейропатія (яка зустрічається набагато рідше), за якої пошкодження відбувається позаду головки зорового нерва, може бути пов'язана і з гігантоклітинним артеріїтом, і з ішемією, і з опроміненням [8].

Механізми ішемічної зорової нейропатії вивчені недостатньо. При НАПІОН існує синдром компартменту, коли початкова ішемія зорового нерва в тісному склеральному каналі викликає набряк, а при набряку, обмеженому склеральним кільцем, виникає подальше посилення ішемії. Цей цикл набряків та травм аксонів повторюється, що призводить до серйозних втрат зору (зниження гостроти та дефектів полів зору) [8]. Структурні та функціональні порушення нейронів призводять до дисфункції сітківки, порушення нейронної провідності вздовж зорових шляхів, зменшення товщини шару нервових волокон сітківки (retinal nerve fiber layer thickness, RNFL) і порушення кровотоку судин сітківки [5]. В 15 % випадків НАПІОН протягом 5 років відбувається ураження другого ока [9].

Лікування НАПІОН включає корекцію параметрів системного кровообігу та нейропротекцію і направлене на запобігання прогресуванню зорового дефіциту та профілактику втрати нейронів. V. Parisi зі співавторами провели дослідження у хворих на НАПІОН з метою оцінки впливу цитиколіну на зорову функцію, функцію гангліонарних клітин сітківки та нервової провідності вздовж зорових шляхів, а також на збереження волокон RGC [5].

У дослідженні взяли участь 40 хворих на НАПІОН, які були поділені на 2 групи. Хворі основної групи приймали оральну суспензію цитиколіну 500 мг на добу протягом 6 місяців, хворі контрольної групи лікування не отримували. Результати цього дослідження дозволяють пояснити, чи впливає виключно пероральний прийом цитиколіну на зменшення втрат нервових волокон та функціональне покращення гангліонарних клітин сітківки та зорових шляхів. З метою вивчення, чи зберігаються морфологічно-функціональні ефекти цитиколіну після відміни лікування, учасники дослідження обстежувалися через 3 місяці після закінчення 6-місячної терапії [5].

Результати дослідження продемонстрували, що через 6 місяців лікування у хворих основної групи (групи цитиколіну) спостерігалася вірогідне порівняно з контрольною групою збереження вихідного рівня гостроти зору, вірогідне покращення полів зору за результатами периметрії (Humphrey 24–2 visual field mean deviation, HFA MD) щонайменше на 1,0 dB порівняно з вихідним рівнем у 14 із 19 (73,68 %) обстежених очей. У контрольній групі у 12 із 17 (70,59 %) хворих відмічалася погіршення полів зору. Також в основній групі вірогідно покращилися показники (амплітуда) патерну елек-

тропоретинограми (Pattern Electroretinogram, PERG), що характеризує функції гангліонарних клітин сітківки, та зорових викликаних потенціалів (Visual Evoked Potentials, VEP). Покращення показників VEP свідчить, що цитиколін може посилювати нервову провідність по аксонах зорових шляхів. Такі результати можна пояснити, виходячи з нейромодуляторного ефекту цитиколіну та його дофамінергічно-подібної активності [5]. Схожі результати з покращення нервової провідності по зорових шляхах отримані в дослідженні ефективності застосування цитиколіну у хворих з НАПІОН та глаукомою [10].

Товщина шару нервового волокна сітківки (retinal nerve fiber layer thickness, RNFL-T) — це морфологічний показник, що використовується для оцінки цілісності волокон RGC, які утворюють зоровий нерв. На початку дослідження в обох групах спостереження мало місце значне зниження рівня RNFL-T у всіх секторах, що свідчить про надзвичайну втрату нервових волокон та характеризує хронічну стадію НАПІОН. Таке виснаження RNFL може виникнути вже через один або два місяці від гострого початку. Через 6 місяців лікування цитиколіном показник RNFL-T був або незмінний у 84,21 %, або покращився у 15,79 % хворих очей. Через 9 місяців з незмінним RNFL-T було 78,95 %, з покращенням — 21,05 % очей. Погіршення RNFL-T виявлено не було (0 % очей). У контрольній групі було виявлено поступове витончення загальної RNFL-T як ознака прогресування патології [5].

Через 9 місяців від початку дослідження (протягом 3 місяців спостереження після відміни цитиколіну) електрофізіологічні показники та параметри полів зору зберігалися на тому ж рівні, як і після 6 місяців лікування. У контрольній групі мало місце погіршення VEP, зниження амплітуди PERG, тобто прогресування патологічного процесу. Морфологія волокон RGC (оцінена за товщиною RNFL) стабілізувалася або покращилася у групі хворих, які приймали цитиколін, та ще більше погіршилася у контрольній групі [5].

У пілотному дослідженні з оцінки впливу цитиколіну на перебіг НАПІОН 26 пацієнтів, які мали принаймні 6-місячний анамнез цієї недуги, були розділені на 2 групи: одна отримувала 1600 мг цитиколіну на добу всередину протягом 60 днів, друга група лікування не отримувала. Після 60-денного курсу препарат відмінявся на 120 днів, після чого розпочинався другий період лікування цитиколіном протягом 60 днів в основній групі. Наприкінці лікування було відмічено статистично значуще покращення гостроти зору, показників VEP та параметрів електроретинограми у групі цитиколіну порівняно зі значеннями до лікування, тоді як у контрольній групі хворих таких змін не спостерігалось. Таким чином, цитиколін відіграє корисну роль у поліпшенні функції RGC та нейронної провідності в осіб з ішемічною нейропатією зорового нерва [11].

Діабетична ретинопатія

Діабетична ретинопатія є одним із мікросудинних ускладнень цукрового діабету. За даними ВООЗ, діабетична ретинопатія обумовлює 4,8 % із 37 мільйонів випадків повної втрати зору у світі. Зміни сітківки при діабетичній ретинопатії є наслідком пошкодження мікросудин з ураженням ендотеліальних клітин та нейронів. За даними останніх досліджень встановлено, що ураження нейронів є більш раннім процесом, ніж ушкодження судин. Нейрональний апоптоз при діабетичній ретинопатії відбувається шляхом ішемії, окиснювального стресу, ексайтотоксичності глутамату, запалення та підвищеної активності альдозоредуктази. Гангліонарні клітини внутрішнього шару сітківки є найбільш задіяними клітинами в патологічному процесі при цукровому діабеті. Лікування діабетичної ретинопатії спрямоване на контрольовані фактори ризику, такі як гіперглікемія, гіпертонія та дисліпідемія. Гіперглікемія активує низку прозапальних механізмів, що діють навіть після нормалізації рівня глюкози в крові (гіперглікемічна пам'ять), тому нейропротекторна терапія діабетичної ретинопатії є доцільною на всіх стадіях патологічного процесу [12].

У дослідженні A.N. Utami et al. вивчався вплив лікування цитиколіном (1000 мг цитиколіну на день протягом 4 тижнів) на показники електроретинограми (Pattern Electroretinogram, PERG) у хворих з діабетичною ретинопатією. PERG може надати інформацію про функцію гангліонарних клітин макули та сітківки. Було проаналізовано динаміку перебігу діабетичної ретинопатії у 34 очах (18 очей у групі цитиколіну та 16 — у групі плацебо). Через 4 тижні після лікування у групі цитиколіну мало місце вірогідне покращення всіх параметрів PERG. У групі плацебо вірогідних покращень параметрів PERG не спостерігалось [12].

В експерименті на клітинних моделях, коли нейрони сітківки розмішували у середовищі з високою концентрацією глюкози, було встановлено, що додавання цитиколіну сприяло зменшенню проапоптотичних ефектів та запобіганню втрати синапсів. Ці дані можуть свідчити, що цитиколін має нейропротекторний потенціал при діабетичній ретинопатії [13].

Амбліопія

Амбліопія — це одностороннє або, рідше, двостороннє зниження гостроти зору при оптимальній корекції, яке зазвичай трапляється в умовах нормального ока. Це порушення розвитку центральної нервової системи, яке виникає в результаті некоректної обробки зорових зображень, що призводить до зниження гостроти зору. Рідше амбліопія виникає у зв'язку зі структурною патологією ока або зорового шляху, у таких очах також може бути дефіцит контрастної чутливості та акомодатії, але часто структурні та функціональні дефекти є незначними [14].

Окрім особливостей самого ока, амбліопії притаманні структурні зміни бічного колінчастого ядра та потиличної кори головного мозку. Амбліопія пов'язана з ранніми змінами білої речовини, зокрема в аксонах зорової променистості та екстрастріарної ділянки зорової кори. Ці зміни призводять до гальмування сигналів амбліопічного ока та подальшого підкріплення кортикального погіршення зору, яке, як правило, виникає в дитинстві, у критичний період розвитку нервової системи. За різними даними, так званий критичний період розвитку може тривати до 9 років або навіть не мати точної межі віку, та чим раніше був порушений розвиток нервової системи, тим сильніше страждає зорова функція. Відповідно чим більш раннім буде втручання з лікування амбліопії, тим кращим буде результат, у деяких випадках навіть із повним відновленням зорових функцій [15].

Основою лікування амбліопії є посилення зорової стимуляції амбліопічного ока шляхом оклюзивної терапії або оптичної пеналізації. Результати цих заходів залежать від зусиль пацієнта та його родини і не завжди є оптимальними, майже у чверті пацієнтів відбуваються рецидиви. З огляду на це, а також на центральні механізми патогенезу амбліопії, фармакологічна терапія нейропротекторами є актуальною [15, 16].

Для оцінки можливих переваг терапії цитиколіном у пацієнтів з амбліопією було проведене випробування цитиколіну у дітей віком від 5 до 9 років. Сорок п'ять учасників були розділені на 3 групи лікування: група А отримувала 500 мг цитиколіну внутрішньом'язово щодня протягом 10 днів кожні 6 місяців; група В отримувала той самий режим прийому цитиколіну у поєднанні з 1 годиною оклюзії здорового ока на день; група С отримувала лише щоденну оклюзивну терапію. Хоча в кінці періоду лікування гострота зору покращувалась у всіх групах спостереження, було встановлено, що лікування цитиколіном посилює ефект оклюзивної терапії. Гострота зору покращилася у 73 % учасників групи А, 86,6 % групи В та 66,6 % групи С [6].

Також було проведене відкрите випробування, у якому пероральний прийом цитиколіну на додаток до оклюзивної терапії порівнювали лише з оклюзивною терапією. Шістдесят одну дитину віком 5–10 років рандомізували у 2 групи: діти групи А отримували 800–1200 мг цитиколіну на добу відповідно до маси тіла разом із 2 годинами щоденної оклюзивної терапії, діти групи В отримували лише 2 години щоденної оклюзивної терапії. Лікування тривало 30 днів, обстеження проводили в кінці лікування та через 60 днів після його припинення. Хоча в цьому дослідженні терапія цитиколіном не призвела до статистично вірогідних переваг, ніж лише терапія оклюзією, цитиколін сприяв стабілізації результату, отриманого протягом періоду лікування, коли його оцінювали на 60-денному контрольному візиті після лікування. Пацієнти, які отримували оклюзивну терапію, продемонстрували зменшення досягнутої після лікування гостроти зору протягом 60-денного спостереження, тоді як

діти, що отримували цитиколін, мали збереження приросту гостроти зору, досягнутого при оклюзивній терапії [17].

Ще одне відкрите випробування з подальшим підлужним подвійним сліпим дослідженням окрім дітей включало й дорослих пацієнтів з амбліопією. 50 пацієнтів віком 9–37 років отримували щоденну дозу 1000 мг цитиколіну внутрішньом'язово протягом 15 днів. Для подвійно сліпої частини дослідження 10 пацієнтів були розділені на 2 групи; одна група отримувала цитиколін (1000 мг на добу внутрішньом'язово), інша група отримувала плацебо. У результаті лікування цитиколіном гострота зору покращилася у 92 % пацієнтів відкритого дослідження. Покращення відбувалися як у здоровому, так і в амбліопічному очах і були статистично вірогідними. У подвійному сліпому дослідженні в групі хворих, що приймали цитиколін, була вища гострота зору зі статистично вірогідною різницею між групами спостереження [6].

Припускається, що покращення гостроти зору при амбліопії під впливом цитиколіну відбувається завдяки здатності стимулювати функцію нейромедiatorів та нейромодуляторів, у тому числі посилення активності ендogenous дофаміну та водночас покращення судинних аспектів неврологічної функції [5, 18].

Аксобрекс — зручна форма цитиколіну в таблетках для перорального застосування у дорослих. Завдяки добрій розчинності у воді біодоступність цитиколіну при пероральному застосуванні перевищує 90 %, що знімає потребу в ін'єкційному введенні препарату. При застосуванні всередину Аксобрекс є нетоксичним та дуже добре переноситься. Історія медичного використання цитиколіну починається з 1971 року, коли його вперше застосували при хворобі Паркінсона, і за весь цей час немає сумнівів щодо безпечності препарату. Звичайна добова терапевтична доза цитиколіну у людей становить 500–2000 мг, тобто 7–28 мг/кг у людини із середньою масою тіла (70 кг). Експериментально було встановлено, що середня летальна доза (LD50) гострого одноразового внутрішньовенного введення цитиколіну становить 4600 та 4150 мг/кг у мишей та шурів відповідно. LD50 для цитиколіну при прийомі всередину навіть вища і становить приблизно 8 г/кг як у мишей, так і у шурів, що свідчить про широкий терапевтичний індекс. Дані клінічних випробувань підтверджують доклінічні токсикологічні дані, що демонструють сприятливий профіль безпеки. Зареєстровані лише поодинокі повідомлення про побічні явища, здебільшого пов'язані з легкими порушеннями травлення після прийому цитиколіну всередину [19, 20]. Режим застосування Аксобрексу є простим, що сприяє задовільній прихильності пацієнтів до лікування. Таким чином, застосування Аксобрексу у хворих з ішемічною оптичною нейропатією, діабетичною ретинопатією та амбліопією має оптимальний баланс користі та безпеки і є доцільним з метою нейропротекції.

Список літератури

1. Country Map & Estimates of Vision Loss. Available from: <https://www.iapb.org/learn/vision-atlas/magnitude-and-projections/countries/ukraine/> (last accessed 15.03.2021).
2. WHO. Blindness and vision impairment. Key facts. 26 February 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> (last accessed 15.03.2021).
3. Barkana Y., Belkin M. Neuroprotection in Ophthalmology: A Review. In: *Stem Cell and Gene-Based Therapy*. London: Springer, 2006. https://doi.org/10.1007/1-84628-142-3_17.
4. Hutmacher F. Why Is There So Much More Research on Vision Than on Any Other Sensory Modality? *Front Psychol.* 2019. 10. 2246. doi:10.3389/fpsyg.2019.02246.
5. Parisi V., Barbano L., Di Renzo A., Coppola G., Ziccardi L. Neuroenhancement and neuroprotection by oral solution citicoline in nonarteritic ischemic optic neuropathy as a model of neurodegeneration: A randomized pilot study. *PLoS ONE.* 2019. 14(7). e0220435. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220435>.
6. Qureshi I., Endres J.R. Citicoline: A Novel Therapeutic Agent with Neuroprotective, Neuromodulatory, and Neuroregenerative Properties. *Natural Medicine Journal.* 2010. 2(6). 5-27.
7. Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.Á. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke.* 2011 Jan. 42 (1 Suppl). S33-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597435.
8. Levin Leonard A. Neuroprotection in Optic Neuropathy. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology.* 2018. 7(4). 246-250. doi: 10.22608/APO.2018299.
9. Chang M.Y., Keltner J.L. Risk Factors for Fellow Eye Involvement in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *J. Neuroophthalmol.* 2019 Jun. 39(2). 147-152. doi: 10.1097/WNO.0000000000000715.
10. Parisi V., Manni G., Centofanti M., Angrisani A., Ricci B., Bucci M.G. Oral Treatment With Cytidine-5'-Diphosphocholine (Citicoline) Improves Visual Evoked Cortical Responses in Patients With Optic Nerve Diseases. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007. 48(13). 4817.
11. Parisi V. et al. Cytidine-5'-diphosphocholine (Citicoline): a pilot study in patients with non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *European Journal of Neurology.* 2008. 15(5). 465-474. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02099.x>.
12. Utami A.N. et al. The Effect of Citicoline on Electroretinography Abnormalities in Patients with Non-proliferative Diabetic Retinopathy. *International Journal of Retina.* 2019. 2(1). 1-6. DOI: <https://doi.org/10.35479/ijretina.2019.vol002.iss001.53>.
13. Matteucci A. Neuroprotective Effects of Citicoline in in Vitro Models of Retinal Neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. 15(4). 6286-6297. <https://doi.org/10.3390/ijms15046286>.
14. Amblyopia Preferred Practice Pattern®. By the American Academy of Ophthalmology. Available from: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/amblyopia-ppp-2017> (last accessed 17.03.2021).
15. Vagge A., Desideri L.F., Traverso C.E. An update on pharmacological treatment options for amblyopia. *International Ophthalmology.* 2020. 40(4). 1-7. DOI: 10.1007/s10792-020-01535-w.
16. Siddiqui A.P., Lennerstrand G., Pansell T., Rydberg A. Citicoline Treatment of Children with Visual Impairment; a Pilot Study. *Pak. J. Ophthalmol.* 2012. 28(4). 172-178.
17. Fresina M., Dickmann A., Salerni A., et al. Effect of oral CDP-choline on visual function in young amblyopic patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008. 246. 143-150. <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0621-6>.
18. Pawar P.V., Mumbare S.S., Patil M.S., Ramakrishnan S. Effectiveness of the addition of citicoline to patching in the treatment of amblyopia around visual maturity: a randomized controlled trial. *Indian J. Ophthalmol.* 2014. 62(2). 124-129. doi:10.4103/0301-4738.128586.
19. Rajguru M., et al. An overview of clinical and therapeutic implications of citicoline. *Narayana Medical Journal.* 2014. 3(2). 54-60.
20. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs.* 2014. 28(3). 185-93. doi: 10.1007/s40263-014-0144-8.

Отримано/Received 04.03.2021

Рецензовано/Revised 17.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2021 ■

L.P. Novak, O.V. Tumanova
Shupyk National University of Public Health, Kyiv, Ukraine

Citicoline in ophthalmologic practice: neuroprotection in ischemic optic neuropathy, diabetic retinopathy and amblyopia

Abstract. Decrease and loss of vision are extremely important problems, quite common conditions that lead to disability. The most common causes are ischemic optic neuropathy, diabetic retinopathy, and amblyopia. The pathogenesis of these diseases is characterized by neurodegeneration, loss of structure and function of neurons. Citicoline may be considered for neuroprotection as the drug of choice in these clinical situations. Citicoline has antioxidant and anti-inflammatory properties, it reduces lipid peroxidation and the formation of free radicals, has anti-apoptotic and membrane-protective effects. The drug has a neuromodulatory effect and also contributes to the preservation of sphingomyelin, which ensures signal transmission in nerve cells. In ischemic optic neuropathy, oral citicoline can reduce nerve fiber loss and improve retinal ganglion cell function and visual tract function. In diabetic retinopathy, citicoline

prevents synapse loss and improves macular and retinal ganglion cell function. In amblyopia, citicoline stimulates the function of neurotransmitters and neuromodulators, including an increase in the activity of endogenous dopamine and, at the same time, an improvement in the vascular aspects of neurological function. Axobrex is a convenient oral form of citicoline. With oral administration, the bioavailability of citicoline exceeds 90 %, Axobrex is non-toxic and very well-tolerated. The dosage regimen of Axobrex is simple, which contributes to satisfactory patient adherence to treatment. The use of Axobrex in patients with ischemic optic neuropathy, diabetic retinopathy, and amblyopia has an optimal balance of benefits and safety and is advisable for neuroprotection.

Keywords: citicoline; neurodegeneration; neuroprotection; ischemic optic neuropathy; diabetic retinopathy; amblyopia

УДК 578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.1.2021.229522>

Бездітко П.А.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Очні прояви COVID-19. Крок перший

Резюме. Медична практика за останні кілька місяців змінилася більше, ніж за останні кілька десятиліть. Це сталося через пандемію коронавірусної хвороби (COVID-19). Очні прояви виявилися найбільш вираженими в пацієнтів з тяжкою пневмонією. Частота кон'юнктивіту в пацієнтів з COVID-19 коливається від 0,8 до 31,6 %. Оптична когерентна томографія продемонструвала гіперрефлективні ураження на рівні гангліозних клітин і внутрішніх плексиформних шарів, більш виражені в папіломакулярному пучку обох очей. Крововиливи в сітківку були виявлені як мінімум в одному оці в п'яти пацієнтів (9,25 %), ватоподібні вогнища були виявлені в чотирьох пацієнтів (7,4 %), друзи спостерігалися в шести пацієнтів (11,1 %). При огляді очного дна розширені вени спостерігалися в 15 пацієнтів (27,7 %), звиті судини — у 7 пацієнтів (12,9 %). У літературі є повідомлення про пацієнтів, яким був поставлений діагноз COVID-19 після виявлення диплопії і офтальмопарезу. Частота очних ускладнень у пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії в різних дослідженнях коливається від 3 до 60 %. Найбільш частими проявами є порушення очної поверхні, підвищення внутрішньоочного тиску, а також порушення переднього й заднього сегментів.

Ключові слова: COVID-19; кон'юнктивіт; офтальмоскопія; ватоподібні вогнища; геморагії; оптична когерентна томографія; диплопія; офтальмопарез; очні ускладнення в пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії; глаукома; поверхня ока; перфузійний тиск; Теалоз® Дуо

Вступ

Медична практика за останні кілька місяців змінилася більше, ніж за останні кілька десятиліть. Це сталося через пандемію коронавірусної хвороби (COVID-19). COVID-19 поширилася принаймні в 124 країнах і територіях і стала глобальною загрозою здоров'ю. З огляду на ситуацію, що склалася, розуміння вірусу, його епідеміології, передачі й значення для офтальмології постійно розвивається. Причиною COVID-19 є недавно виявлений вірус, названий коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2). Коронавіруси стали відомими в суспільстві після спалаху коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-1) у 2003 році й коронавірусу близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) у 2012 році. Коронавіруси належать до підродини *Coronavirinae* в сімействі *Coronaviridae* ряду *Nidovirales* з чотирма відомими родами: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* і *Deltacoronavirus*. Назва ко-

ронавірусу є похідною від латинського слова *corona*, що описує характерну структуру виступів на поверхні вірусної оболонки, які надають йому вигляду корони. SARS-CoV-2 являє собою вірус з одинарною позитивною смисловою одноланцюговою РНК з геномом довжиною близько 30 т.п.н., що робить його найбільшим з відомих РНК-вірусів [5]. Показано, що послідовність SARS-CoV-2 на 75–80 % ідентична SARS-CoV-1 і на 40 % ідентична MERS-CoV.

SARS-CoV-2 і SARS-CoV-1 мають один і той же рецептор хазіяїна — людський ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) 2 (ACE2), що є основною мішенню вірусу. На поверхні клітин епітелію дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту шипоподібний S-білок оболонки вірусу зв'язується з ACE2 з подальшим розвитком цитопатичних реакцій, що лежать в основі клінічних проявів COVID-19 або безсимптомного перебігу [9]. Клітини очної поверхні, включно з кон'юнктивою, можуть бути сприйнятливими щодо

SARS-CoV-2 і служити вхідним порталом і резервуаром передачі вірусу від людини до людини. У всіх зразках, отриманих з очей помертло, під час операцій або рефракційної хірургії, імуногістохімічно виявлена експресія ACE2 (рецептор SARS-CoV-2) і TMPRSS2 (фермент, що активує SARS-CoV-2) у кон'юнктиві, лімбі й рогівці, особливо в епітелії і substantia propria. Рецептор ACE2 широко експресується в багатьох органах, включно із сітківкою, що є продовженням центральної нервової системи. Рецептор ACE2 бере участь у патогенезі системних судинних захворювань, що викликають очні прояви, таких як діабетична й гіпертонічна ретинопатія [20].

Коронавіруси в цілому можуть викликати гетерогенні стани очей у тварин, такі як кон'юнктивіт, передній увеїт, ретиніт і неврит зорового нерва. Однак це відбувається за допомогою механізмів, які сильно відрізняються від тих, що в даний час спостерігаються в коронавірусів людини [1]. Очні симптоми у хворих з SARS-CoV-2 були найбільш тяжкими в пацієнтів з тяжкою пневмонією. Вірус був виявлений у 18 % пацієнтів, яким брали мазки з кон'юнктиви (2 з 11). У більшому ретроспективному дослідженні були зібрані дані про 1099 випадків захворювання за перші два місяці спалаху COVID-19 в Ухані, у результаті чого було виявлено, що «зацікавленість кон'юнктиви» була зареєстрована в 0,8 % пацієнтів [37]. Ретроспективні дослідження показують, що менше за 1 % пацієнтів страждають від кон'юнктивіту, пов'язаного з COVID-19. Однак проспективні дослідження показують, що цей показник є вищим і становить приблизно 6 %. Точна частота кон'юнктивіту в пацієнтів з COVID-19 досі не визначена й коливається від 0,8 до 31,6 % [9, 30, 34]. На думку D.M. Dockery і співавт. (2020), дані про ураженні очей при COVID-19 занижені, тому що лікарі швидкої допомоги й стаціонарів, як правило, не звертають увагу на очні симптоми, які на тлі загального стану пацієнта здаються незначними, і не фіксують їх. Вірусна РНК була виявлена в сльозах і секреті кон'юнктиви в пацієнтів з активним кон'юнктивітом, а також у безсимптомних випадках. У цілому мазки з кон'юнктиви позитивні в 2,5 % випадків. Зразки, взяті на ранній стадії захворювання, з більшою ймовірністю будуть позитивні щодо вірусу. Вищезазначені дослідження підтверджують, що SARS-CoV-2 може бути в сльозах або кон'юнктивальному мішку, але зараження SARS-CoV-2 через очі залишається невизначеним. Передача вірусу через тканини ока не підтверджена [39].

Механізм появи вірусу в сльозах залишається неясним, і питання про можливість передачі вірусу через інфіковану тканину ока або рідину залишається суперечливим. Одна з гіпотез полягає в тому, що носослізна система діє як канал, яким віруси переміщуються з верхніх дихальних шляхів в очі. Але є й інша точка зору. Епітелій кон'юнктиви піддається безпосередньому впливу зовнішнього середовища, що може включати аерозолі, які містять вірусні частки. Пряма інюкуляція кон'юнктиви з інфікованих крапель при-

зводить до деякої абсорбції рогівкою, кон'юнктивою і, в кінцевому підсумку, склерою, але більша частина стікає в носослізну систему, а слізний проток транспортує сльози до нижнього ходу носа або в носоглотку. Отже, очна тканина й рідина можуть являти собою потенційне джерело і шлях зараження COVID-19, хоча роль кон'юнктиви в передачі вірусу в даний час залишається неясною [3, 9]. Ще один теоретичний шлях, яким SARS-CoV-2 може проникати через тканини ока, — рецептори ACE2. SARS-CoV-2 вимагає доступу до клітин-хазяїв через рецептор ACE2. Рецептор ACE2 був ідентифікований на поверхні ока як частина локальної автокринної функції ренін-ангіотензинової системи. Крім того, рецептор ACE2 був виявлений у водянистій волозі й сітківці. Однак на сьогодні експресія ACE2 у таких тканинах, як кон'юнктива або рогівка, повністю не вивчена. Отже, незважаючи на підтверджену присутність рецепторів ACE2 у тканинах ока, не встановлено, чи забезпечує цей шлях реплікацію вірусу. На сьогодні недостатньо даних, що дозволяють визначити вплив системних інгібіторів АПФ на ризик зараження для пацієнтів [16, 33, 35].

Ознаки кон'юнктивіту COVID-19 аналогічні проявам інших вірусних форм. У пацієнтів зазвичай спостерігаються двостороння гіперемія кон'юнктиви, хемоз, фолікулярна реакція кон'юнктиви, епіфора, водянисті виділення, легкий набряк повік і збільшення передвужних і підщелепних лімфатичних вузлів. L. Chen і співавт. (2020) при обстеженні 534 пацієнтів з COVID-19 виявили кон'юнктивальну гіперемію в 4,7 %, у 12 % з них це була найбільш рання клінічна ознака. Гіперемія зберігалася протягом приблизно 5 днів і з інтервалом 2–10 днів асоціювалася із симптомами сухого ока (21 %), затуманенням зору (13 %) і відчуттям стороннього предмета (12 %). У більшості пацієнтів очні скарги поєднувалися з гарячкою і респіраторними симптомами, включно із сухим кашлем і задишкою. У літературі описаний тільки один випадок, коли монолатеральний кератокон'юнктивіт був відзначений як перший прояв COVID-19. В одного хворого були виявлені псевдодендрити в нижній частині рогівки, невеликі субепітеліальні інфільтрати й дефекти епітелію. Є роботи, що свідчать про незначне зниження чутливості рогівки у хворих на COVID-19. З огляду на вищенаведені факти у хворих часто виникають питання до офтальмологів. Д-р Анні Нгуєн, доцент клінічної офтальмології і помічник директора з рефракційної хірургії в очному інституті USC Roski, спробувала відповісти на найбільш поширені питання щодо того, чи вразливі наші очі для нового коронавірусу. Ось частина цих відповідей.

Якщо краплі COVID-19 потрапили вам в око, чи схильні ви до інфекції?

Докази окулярної передачі вивчені недостатньо. Однак слизові оболонки, що вистилають багато порожнин і органів тіла, включно з дихальними шляхами, найбільш сприйнятливі до нового коронавірусу й

вірусів у цілому. Поверхня очей і внутрішня поверхня повік також вистелені слизовою оболонкою. Отже, якщо інфіковані краплі потрапляють вам в око, ви, можливо, сприйнятливі до інфекції. Вважається, що передача COVID-19 в основному відбувається через респіраторні краплі від людини до людини. Однак вірус також може жити на поверхні до декількох днів; тому дотик до інфікованої поверхні, а потім дотик до очей, носа або рота без миття рук може призвести до зараження.

Чи може промивання очей водою або безрецептурними краплями знизити ймовірність зараження?

Якщо з'являється подразнення очей, використання безрецептурних штучних сліз може допомогти полегшити ваші симптоми. Якщо симптоми не зникнуть, зверніться до офтальмолога.

Чи правда, що в користувачів контактних лінз більш високий ризик зараження COVID-19?

При дотриманні правил гігієни немає доказів того, що носіння контактних лінз саме по собі збільшує ризик зараження COVID-19. Однак люди, які носять контактні лінзи, торкаються очей частіше, ніж звичайні люди. Якщо ви схильні доторкатися до очей або терти їх, можливо, краще тимчасово перейти на окуляри через ризик передачі інфекції через тертя без належної гігієни рук. Крім того, окуляри мінімізують ризик подразнення від носіння контактних лінз, а також служать бар'єром, який змушує вас зупинитися, перш ніж доторкнутися до очей. Хоча це й не найкращий захист, окуляри також можуть служити частковим захистом від крапель з дихальних шляхів. Якщо ви продовжуєте носити контактні лінзи, ретельно дотримуйтеся правил гігієни й мийте руки. Якщо у вас з'явилося почервоніння або подразнення, припиніть носити контактні лінзи й зверніться до окуліста.

Передбачається, що, як і у випадку з іншими вірусними інфекціями, очні прояви COVID-19 минають самостійно й можуть контролюватися за допомогою симптоматичної терапії, що включає сльозозамінники. Перевагу слід віддати препаратам безконсервантним, що містять гіалуронову кислоту, а також біопротектор і осмопротектор (трегалозу). Усім цим параметрам відповідає Теалоз® Duo (Laboratoires Thea). Застосовується по 1 краплі за необхідності. Іноді при приєднанні бактеріальної інфекції доводиться вдаватися до інстиляції крапель, що містять антибіотики. У даному аспекті загальним визнанням при застосуванні у хворих з COVID-19 користується азитроміцин. У вигляді очних крапель азитроміцин в Україні представлений препаратом Азитер® (Azyter®) з дуже зручною схемою застосування — всього по 1 краплі 2 рази на день 3 дні, і він випускається в унідозах без консервантів.

Висока ймовірність ураження заднього відрізка ока, і особливо сітківки, спонукала низку офтальмологів провести відповідні дослідження. Тим більше що

рецептор ACE2 є не тільки мішенню для первинного впливу COVID-19, але й первинним ферментом вазопротекторної осі ренін-ангіотензинової системи. А діабетична ретинопатія пов'язана з порушенням балансу ретиальної осі «ренін — ангіотензин — альдостерон». Пригнічення ACE2 може відігравати важливу роль в індукції розвитку ішемії сітківки й навіть діяти як маркер ендотеліального захворювання.

Для того, щоб з'ясувати взаємини SARS-CoV2 і сітківки ока, були проведені дослідження в померлих пацієнтів з підтвердженим коронавірусним захворюванням (COVID-19). 14 очей 14 померлих пацієнтів з підтвердженим COVID-19 були енуклеювані при розтині. Була проведена ланцюгова реакція зворотної транскриптази-полімерази (ЗТ-ПЦР) у реальному часі для виявлення трьох різних вірусних послідовностей РНК (ген RdRp, ген E і ген Orf1) SARS-CoV-2. Результати: у трьох із 14 очей вірусна РНК SARS-CoV-2 була виявлена в сітківці померлих пацієнтів з COVID-19. Оскільки аналіз трьох різних послідовностей (ген RdRp, ген E і ген Orf1) показав позитивні результати в ЗТ-ПЦР, існування вірусної РНК SARS-CoV-2 у сітківці ока людини доведено відповідно до стандартів Всесвітньої організації охорони здоров'я [4].

Крім того, на підставі нещодавніх даних припускають, що COVID-19 може пов'язуватись зі змінами в імунній і коагуляційній системах і можливим поширенням вірусу через гематоенцефалічний бар'єр. Однак наслідки цих змін на оці, особливо щодо залучення заднього сегмента, повністю не з'ясовані [29]. Недавня стаття Zhang et al. передбачає, що провідним фактором патогенезу мікроциркулярного ураження в пацієнтів з COVID-19 є опосередкована комплексом тромботична мікроангіопатія. Описано, що активація системи комплексу безпосередньо відповідальна за пошкодження очних судин, з рідкісними випадками атипового гемолітико-уремічного синдрому, що призводить до оклюзії артерій і вен сітківки. Також варто враховувати, що високі рівні фактора комплексу C3 у сироватці також пов'язані з підвищеним ризиком розвитку діабетичної ретинопатії, нефропатії і нейропатії через ендотеліальну дисфункцію і тромбоз.

Імуногістохімічний аналіз, проведений на людському оці, показав, що циліарне тіло, судинна оболонка, сітківка і пігментний епітелій сітківки експресують значущі рівні рецепторів АПФ.

Оскільки COVID-19 здатний впливати на перичити судин, що експресують ACE2, вірусна інфекція може призводити до дисфункції ендотеліальних клітин, опосередкованої комплексом, пошкодження мікросудин і, отже, залучення очного кровообігу [38].

Коагулопатія, пов'язана з COVID-19, може сприяти цілій низці тромбоемболічних подій. Описано численні випадки тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії і ішемічного інсульту великих судин у пацієнтів з COVID-19.

На даний час був опублікований тільки один випадок ізольованої оклюзії центральної артерії сітківки, вторинної щодо COVID-19, у той час як про підвищення частоти оклюзії вен сітківки не повідомлялося. Майбутні дослідження можуть виявити можливий вплив COVID-19 на судинну патологію сітківки й збільшення частоти оклюзій судин сітківки під час пандемії COVID-19 [12, 27, 32, 38].

Виходячи з цих передумов, логічно було припустити наявність ретинальних змін у хворих з COVID-19. Нещодавній звіт передбачає зміни сітківки, пов'язані з COVID-19. Серія випадків з 11 пацієнтів, яким було виконано оптичну когерентну томографію (ОКТ), продемонструвала, що в усіх пацієнтів спостерігалися гіперрефлексивні ураження на рівні гангліозних клітин і внутрішніх плексиформних шарів, більш виражені в папіломакулярному пучку обох очей. Це не було пов'язано з будь-якою зоровою дисфункцією або змінами в ОКТ-ангіографії або комплексному аналізі гангліозних клітин. У чотирьох пацієнтів спостерігалися ватоподібні вогнища й мікрокрововиливи уздовж аркади сітківки (рис. 1). З 54 пацієнтів, включених в аналіз, 50 (92,5 %) мали зображення доброї якості на обох очах, у той час як чотири (7,5 %) оцінювалися на єдиному доступному оці. Крововиливи в

сітківку були виявлені як мінімум в одному оці в п'яти пацієнтів (9,25 %), ватоподібні вогнища були виявлені в чотирьох пацієнтів (7,4 %), друзи спостерігалися в шести пацієнтів (11,1 %). При огляді очного дна розширені вени спостерігалися у 15 пацієнтів (27,7 %), звиті судини — у 7 пацієнтів (12,9 %) [19] (рис. 2). Середній діаметр артерій становив $98,3 \pm 15,3$ мкм у пацієнтів з COVID-19 і $91,9 \pm 11,7$ мкм у суб'єктів без вірусного ураження. При цьому різниця була статистично значущою ($p = 0,006$). Аналогічно середній діаметр вен був більшим у пацієнтів з COVID-19 ($138,5 \pm 21,5$ мкм) порівняно зі здоровими суб'єктами ($123,2 \pm 13,0$ мкм), і різниця була статистично значущою. Слід зазначити, що лікування, яке включає різні типи подачі кисню, а також системні препарати (антикоагулянти, антиагреганти, гідроксихлорохін, ремдесивір, лопінавір/ритонавір, тоцилізумаб, стероїди), не справило значного впливу на діаметр ретинальних артерій і вен. З огляду на вищесказане фармакологічна підтримка сітківки у хворих на COVID-19 буде корисна при легких і середніх формах цього захворювання. Згідно з результатами сучасних наукових досліджень і даними публікацій, саме нутрицевтики мають властивості, що покращують морфологічний і функціональний стан пігментного епітелію сітківки. Найбільш ви-

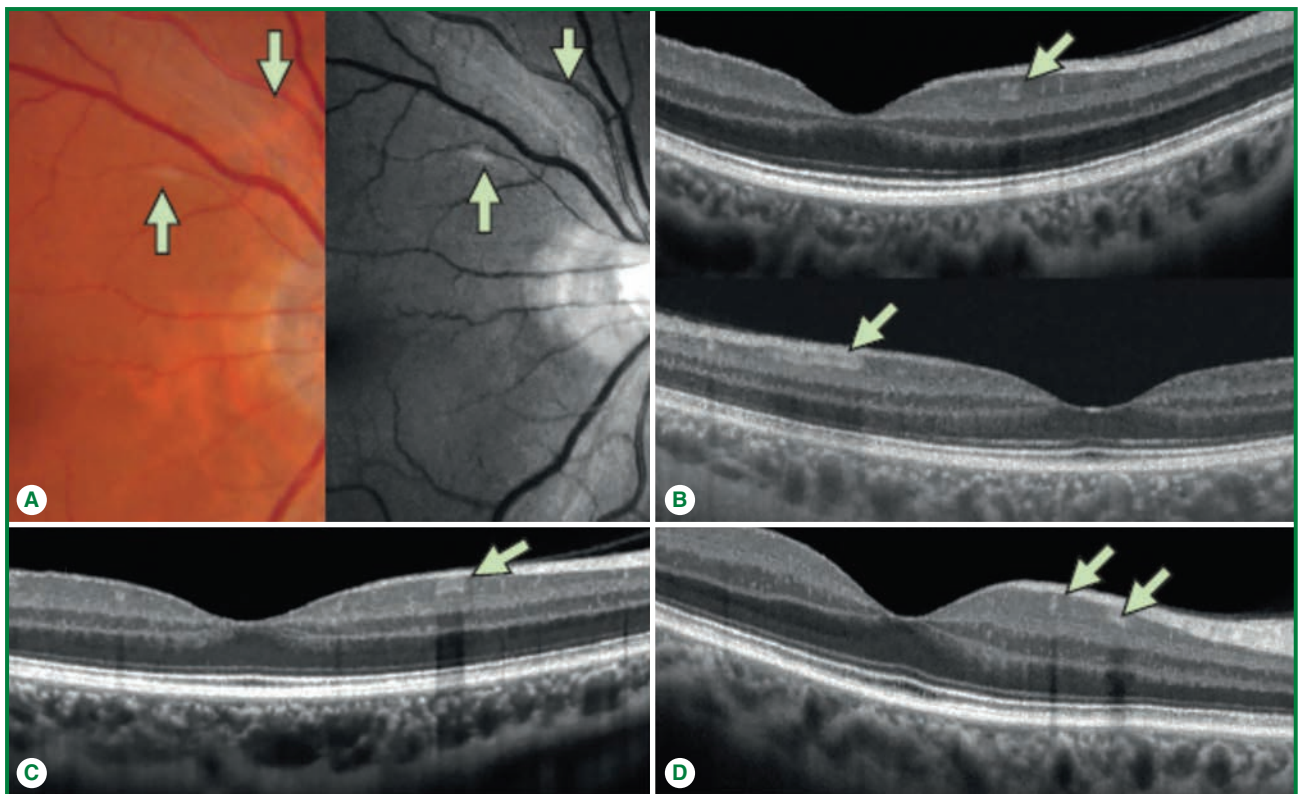


Рисунок 1. Результати дослідження сітківки в чотирьох пацієнтів з COVID-19: А) кольорова фотографія очного дна і зображення в безчервоному світлі показують ватоподібне вогнище на верхній аркаді сітківки з тонким мікрокрововиливом; В-Д) поперечний В-скан ОКТ у трьох пацієнтів показує гіперрефлексивне ураження на рівні внутрішніх плексиформних шарів і гангліозних клітин, що спостерігається в усіх пацієнтів з COVID-19 (Marinho P.M., Marcos A.A.A., Romano A.C. et al. Retinal findings in patients with COVID-19. Lancet. 2020. 395. 1610. www.thelancet.com. Published online May 12, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X))

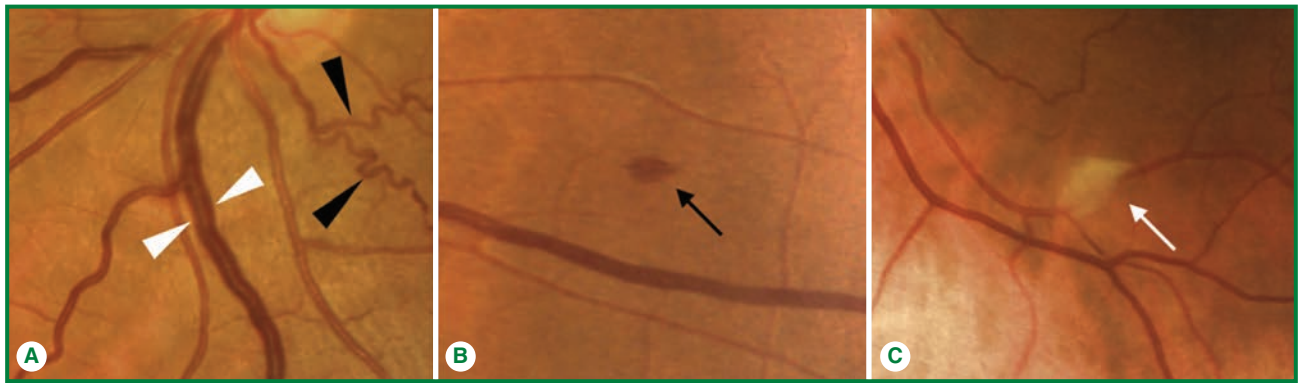


Рисунок 2. Результати дослідження сітківки в пацієнтів з COVID-19: А) розширені вени (білі наконечники стрілки) і звивисті судини (чорні наконечники стрілки); В) крововилив у сітківку; С) ватоподібні вогнища (Invernizza A., Torred A., Parrullia S., Zicarellia F. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine*. 2020. 27. 100550)

знаними у світінутрицевичними компонентами, що застосовуються з цією метою, є антиоксиданти формули AREDS, каротиноїди, омега-3 жирні кислоти, ресвератрол, вітамін D. Ресвератрол і омега-3 жирні кислоти мають додаткові корисні судинні властивості — вони покращують тонус судин, реологію крові, знижують згортання й тромбоутворення, мають протиішемичну дію. Тому доцільне застосування Нутроф® Форте (Laboratoires Thea), що містить усі ці компоненти, для профілактики ретинальних порушень у хворих на COVID-19. Особливо важливе застосування цього препарату в людей старшої вікової групи.

У літературі описаний 67-річний пацієнт з хоріоретинітом, госпіталізований до відділення інтенсивної терапії з приводу COVID-19, у якого було відзначено помутніння склоподібного тіла й хоріоретинальне вогнище значних розмірів. Відповідно до стандартного протоколу була проведена етіологічна діагностика для виключення можливих патогенів, у тому числі SARS-CoV-2. Крім підтвердження SARS-CoV-2, був поставлений діагноз імовірного грибкового ретиніту, і до лікування була додана системна протигрибкова терапія з внутрішньовенним введенням амфотерицину. Незважаючи на тяжкий перебіг SARS-CoV-2, запальні зміни на сітківці поступово зменшувалися. Очікуваної активізації хоріоретиніту на тлі COVID-19 не виявлено.

Нейроофтальмологічні ускладнення

Неврологічні ускладнення COVID-19 включають поліневрит, синдром Гієна — Барре, менінгіт, енцефаломієліт і енцефалопатії. У літературі є повідомлення про пацієнтів, яким був поставлений діагноз COVID-19 після виявлення диплопії і офтальмопарезу, а також аномальних результатів магнітно-резонансної томографії периневральних або черепних нервів. Параліч окоорухового нерва може бути викликаний прямою вірусною інвазією або запальними факторами, пов'язаними з вірусною інфекцією, або може бути вторинним щодо неврологічних ускладнень. Хоча експериментальні моделі припускають, що ураження очей

можуть включати неврит зорового нерва, у літературі поки не повідомляється про підвищення частоти випадків ішемічної або запальної нейропатії зорового нерва, пов'язаної з COVID-19 [8].

Поширеність гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) серед пацієнтів з COVID-19 становить 17 %. ГРДС — це небезпечний для життя стан, що вимагає респіраторної підтримки у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). У нещодавно опублікованому дослідженні 1591 пацієнта з COVID-19, госпіталізованого у відділення інтенсивної терапії регіону Ломбардія (Італія), показник госпіталізації становить 9 %, у той час як інші дослідження повідомляють про ще більш високі показники — до 32 %. Слід зазначити, що ті пацієнти, які потребують респіраторної підтримки у відділенні інтенсивної терапії, мають високу схильність до розвитку очних ускладнень. Частота очних ускладнень у пацієнтів у ВІТ у різних дослідженнях коливається від 3 до 60 %. Найбільш частими проявами є порушення очної поверхні, підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ), а також порушення переднього й заднього сегментів [18, 22, 28].

Пацієнти відділення інтенсивної терапії мають кілька факторів ризику поверхневих захворювань, деякі з яких пов'язані з лікуванням, а інші — із самим навколишнім середовищем у ВІТ. Наприклад, це вплив багатьох потенційно мультирезистентних бактерій. Дані про захворюваність на інфекційний кератит і кон'юнктивіт у пацієнтів на штучній вентиляції легенів відсутні. Проте дослідження 134 пацієнтів без раніше існуючих захворювань очної поверхні, яким проводилися седация і респіраторна підтримка, показує, що 77 % пацієнтів були колонізовані принаймні одним видом бактерій, відмінних від нормальної флори, і 40 % — декількома видами. Найбільш поширеними ізолятами були *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. і *Staphylococcus* [22]. У пацієнтів з механічною вентиляцією легенів порушені основні захисні механізми очної поверхні. Міорелаксанти й седативні засоби зменшують тонічне скорочення orbicularis oculi, що призводить до лагофталму. Крім того, вони пригнічують рефлекс

морганія і феномен Белла, а також зменшують вироблення сльози. У результаті може розвинути екс-позиційна кератопатія різного ступеня тяжкості [23]. Експозиційна кератопатія вражає до 42 % пацієнтів інтенсивної терапії і 60 % пацієнтів, які перебувають під седативною дією понад 48 годин. Крім прямого ушкодження, експозиційна кератопатія може також призвести до вторинних інфекцій, таких як кон'юнктивіт і кератит. На додаток до цього постійний тиск у дихальних шляхах і кисневі маски сушать поверхню ока. Сьогодні доведено, що неправильно підібрані маски Вентурі можуть викликати ерозії рогівки при терті очей [14, 15]. Хемоз кон'юнктиви зазвичай спостерігається в пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, і в особливо тяжких випадках він може сприяти розвитку лагофталму й зниженню змащування поверхні ока. Фактори ризику розвитку хемозу кон'юнктиви включають зниження венозного відтоку з ока (через вентиляцію з позитивним тиском або щільну перев'язку ендотрахеальної трубки) і підвищення гідростатичного тиску (в основному через тривале лежання, особливо на животі). При лікуванні тяжкої форми COVID-19 доведено, що положення лежачи на животі знижує смертність у пацієнтів з ГРДС, і деякі автори рекомендують його мінімум 12 годин на день. Оскільки воно збільшує венозний тиск у голові, теоретично воно також може викликати субкон'юнктивальний крововилив — стан зазвичай абсолютно доброякісний, хоча він може привести до поверхневих порушень. У пацієнтів з механічною вентиляцією легенів позитивний тиск у кінці видиху може також привести до субкон'юнктивального крововиливу через підвищення внутрішньогрудного тиску і, як наслідок, центрального венозного тиску [11, 13]. Вентиляція в положенні лежачи на животі рідко може приводити до гострої ішемічної оптичної нейропатії, що викликає необоротну втрату зору. Відомо, що перфузія ока залежить від рівня очного кровообігу, який, у свою чергу, залежить від артеріального й венозного тиску, а також від судинного опору. Положення лежачи може істотно знизити перфузію ока, діючи з двох причин. З одного боку, це збільшує венозний тиск, а з іншого — збільшує ВОТ. ВОТ у положенні вниз головою може значно підвищуватися й досягати цифр 40 мм рт.ст. після 320 хвилин у положенні лежачи. Крім того, системні стани, такі як діабет, артеріальна гіпертензія і атеросклероз, можуть визначати підвищення судинного опору, тим самим додатково знижуючи очний кровотік. Звідси випливає, що пацієнти, які потрапляють у відділення інтенсивної терапії з приводу COVID-19 через супутні захворювання, також мають більш високий ризик розвитку гіпоперфузії очей [2, 6, 24].

Потенційно небезпечним для зору ускладненням у пацієнтів у ВІТ може бути офтальмогіпертензія і декомпенсація відкритокутової глаукоми, тому що ВОТ у положенні вниз головою може значно підвищуватися — до 40 мм рт.ст. після 320 хвилин. При визначенні в анамнезі глаукоми хворим необхідно продовжити інстиляції гіпотензивних крапель і проконтролювати

виконання призначень. Для зниження внутрішньоочного тиску доцільно використовувати препарати, що дозволяють ефективно контролювати ВОТ протягом доби. Аналоги простагландину максимально й найбільш стабільно зменшують ВОТ протягом 24-годинного циклу. Як показали дослідження, простагландини забезпечують кращий 24-годинний контроль за всіма параметрами, за ними йдуть інгібітори карбоангідрази, потім альфа-агоністи і, нарешті, бета-блокатори. Латанопрост викликає значне збільшення перфузійного тиску ока в усіх 24-годинних тимчасових точках порівняно з вихідним рівнем. Латанопрост не дає системних ускладнень, його інстилюють всього 1 раз, що дуже зручно за даних клінічних умов. З урахуванням ураження очної поверхні, збільшення частоти і тяжкості сухого ока при COVID-19, слід віддавати перевагу безконсервантним препаратам. У цій ситуації викликає інтерес використання Монопрост — безконсервантної форми латанопросту, до складу якої входить карбомер з функцією зволоження. Особливо небезпечна глаукома з можливістю розвитку гострого нападу в положенні вниз головою. Ризик розвитку гострого нападу глаукоми може бути підсилений застосуванням системних препаратів, таких як холінолітики (атропін, іпратропію бромід, трициклічні антидепресанти й антигістамінні препарати), симпатоміметики (адреналін, норадреналін, дофамін, ефедрин, салбутамол, тербуталін) та інші (похідні сульфонамідів і топірамат) [26, 31].

Ретинопатія Вальсальви — це стан, що характеризується раптовим початком односторонніх або двосторонніх макулярних преретинальних кровотеч у результаті розриву дрібних поверхневих капілярів через підвищений венозний тиск. Зазвичай це пов'язано з діяльністю, що викликає раптове підвищення внутрішньогрудного або внутрішньочеревного тиску. Повідомлялося, що ретинопатія Вальсальви також може виникати через інтубацію або високий позитивний тиск у кінці видиху [10, 17].

Інтенсивна терапія, і особливо інвазивна штучна вентиляція легенів, може бути пов'язана з декількома очними ускладненнями. Персонал інтенсивної терапії повинен знати про них і за необхідності направляти хворого до офтальмолога. Ускладнення, загрозливі щодо зору, зустрічаються рідко, але дуже важливо їх діагностувати й лікувати до того, як відбудеться необоротне погіршення. З іншого боку, порушення очної поверхні надзвичайно поширені, і кілька досліджень показали, що застосування належного протоколу може значно знизити їх частоту. Французька академія офтальмології (CNPO-AFO) і Французьке товариство офтальмології (SFO) опублікували рекомендації з догляду за очима пацієнтів з COVID-19 у стаціонарі. Перед перевертанням на живіт рекомендується закапати в обидва ока антисептик, наприклад піклоксидин. У нашому випадку препаратом вибору може стати азитроміцин Азітер® (Azyter®) з огляду на його широку антибактеріальну дію. Як сльозозамінник рекомендується безконсервантна пролонгована форма — Теалоз® Duo,

що містить як гіалуронову кислоту, так і біопротектор і осмопротектор трегалозу. Крім того, цей препарат має додаткову протизапальну дію і прискорює регенерацію. Після обробки ока при незмиканні повік рекомендується заклеїти повіки вертикальною смужкою гіпоалергенного пластиру. Слід уникати компресії очних яблук для профілактики гострої ішемічної оптиконейропатії. При повороті на спину необхідно зняти лейкопластир, рясно промити очі фізіологічним розчином з одноразового флакона й очистити повіки нетканою серветкою або одноразовою стерильною серветкою Блефаклін®, повторно закапати антисептик, сльозозамінник і при незмиканні повік знову заклеїти їх гіпоалергенним пластиром.

Висновки

— Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) стала глобальною загрозою здоров'ю. Розуміння вірусу, його епідеміології, передачі й значення для офтальмології постійно розвивається.

— Точна частота кон'юнктивіту в пацієнтів з COVID-19 досі не з'ясована, вона коливається від 0,8 до 31,6 %. Однак дані про ураження очей при COVID-19 занижені, тому що лікарі швидкої допомоги і стаціонарів, як правило, не звертають увагу на очні симптоми, які на тлі загального стану пацієнта здаються незначними, і не фіксують їх.

— Дослідження підтверджують, що SARS-CoV-2 може бути в сльозах або кон'юнктивальному мішку, але зараження SARS-CoV-2 через очі залишається невизначеним. Передача вірусу через тканини ока не підтверджена.

— Клінічно в пацієнтів з COVID-19 виявляється кон'юнктивальна гіперемія в 4,7 %, у 12 % — це була найбільш рання клінічна ознака. Гіперемія зберігається у середньому протягом 5 днів (від 2 до 10 днів) і асоційована із симптомами сухого ока (21 %), затуманюванням зору (13 %) і відчуттям стороннього предмета (12 %). У більшості пацієнтів очні скарги поєднувалися з гарячкою і респіраторними симптомами.

— Лікування кон'юнктивіту проводиться за допомогою симптоматичної терапії, що включає гігієну повік (Блефаклін®), сльозозамінники. Перевагу слід віддати препаратам безконсервантним, що містять гіалуронову кислоту в комбінації з біопротектором і осмопротектором (Теалоз® Duo).

— Серед топічних антибіотиків загальним визнанням при застосуванні у хворих з COVID-19 користується азитроміцин (Азитер®).

— Ретинальні зміни у хворих з COVID-19 включають, за даними ОКТ, наявність гіперрефлексивних уражень на рівні гангліозних клітин і внутрішніх плексиформних шарів, більш виражені в папіломакулярному пучку обох очей. Офтальмоскопічно виявляються ватоподібні вогнища й мікрокрововиливи уздовж аркади сітківки.

— При легких і середніх формах цього захворювання буде корисна фармакологічна підтримка сітківки.

Доцільне застосування Нутроф® Форте для профілактики ретинальних порушень у хворих на COVID-19. Особливо важливе застосування цього препарату в людей старшої вікової групи.

— Пацієнти з гострим респіраторним дистрес-синдромом мають високу схильність до розвитку очних ускладнень. Частота очних ускладнень у цих пацієнтів коливається від 3 до 60 %. Найбільш частими проявами є порушення очної поверхні, підвищення внутрішньоочного тиску.

— Персонал інтенсивної терапії повинен знати про очні ускладнення й за необхідності проводити консультацію з офтальмологом. Ускладнення, загрозливі щодо зору, зустрічаються рідко, але дуже важливо їх діагностувати і лікувати до того, як відбудеться необоротне погіршення.

— Для зниження внутрішньоочного тиску у хворих з ГРДС доцільно використовувати препарати, що дозволяють ефективно контролювати ВОТ протягом доби. Аналоги простагландину максимально і найбільш стабільно зменшують ВОТ протягом 24-годинного циклу. Безконсервантні препарати, такі як Монопрост, — це кращий вибір.

— Для корекції порушень очної поверхні у хворих із ГРДС як сльозозамінники рекомендується застосовувати безконсервантні препарати, що містять трегалозу з осмо- і біопротекторними властивостями в поєднанні з гіалуроновою кислотою (Теалоз® Duo), антибіотик азитроміцин (Азитер®). Гігієну повік проводити серветками Блефаклін®.

— З огляду на патогенетичні особливості дії SARS-CoV-2 у постковідний період слід очікувати на гаму специфічних і неспецифічних офтальмологічних порушень, які потребують своїх рішень. Але це буде крок 2.

Список літератури

1. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020. 26(4). 450-452. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
2. Atwater B.I., Wahrenbrock E., Benumof J.L., Mazzei W.J. Pressure on the face while in the prone position: proneview versus prone positioned. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2004. Vol. 16. № 2. P. 111-116. Publisher Site | Google scholar.
3. Belser J.A., Rota P.A., Tumpey T.M. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2013. 77(1). 144-156. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
4. Casagrande M., Fitzek A., Püschel K. et al. Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 20. 28(5).
5. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020. 92(4). 418-423. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
6. Cheng M.A., Todorov A., Tempelhoff R., McHugh T., Crowder C.M., Lauryssen C. The effect of prone positioning on intraocular pressure in anesthetized patients. *Anesthesiology.* 2001. Vol. 95. № 6. P. 1351-1355. Publisher Site | Google scholar.

7. Danesh-Meyer H.V., McGhee C.N.J. Implications of Coronavirus Disease 2019 for Ophthalmologists. *Am. J. Ophthalmol.* 2021 Mar. 223. 108–118. Published online 2020 Sep 22. doi: 10.1016/j.ajo.2020.09.027.
8. Dinkin M., Gao V., Kahan J. et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology.* 2020. Vol. 95. № 5. P. 221–223. Publisher Site | Google Scholar.
9. Wu P., Duan F., Luo C. et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmology.* 2020. Vol. 138. № 5. P. 575–578. Publisher Site | Google Scholar.
10. Duane T.D. Valsalva hemorrhagic retinopathy. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 1972. Vol. 70. P. 298–313. [Google Scholar].
11. Gelichkhani P., Esmaily M. Addiction to COVID-19 Patient Management; Commentary. *Archives of Academic Emergency Medicine.* 2020. Vol. 8. P. e48. [Google Scholar].
12. Greenwood G. Case report of atypical hemolytic uremic syndrome with retinal arterial and venous occlusion treated with eculizumab. *International Medical Case Reports Journal.* 2015. Vol. 8. P. 235–239. Publisher Site | Google Scholar.
13. Guerin K., Reigner J., Richard J.-C. et al. Stomach Positioning for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2013. Vol. 368. № 23. P. 2159–2168. Publisher's site | Google scholar.
14. Herbert L. Ophthalmology in Anesthesia and Intensive Care. *Anesthesia and Intensive Care Medicine.* 2004. Vol. 5. № 9. S. 304–307. Publisher's site | Google scholar.
15. Hernandez E.V., Mannis M.J. Superficial Keratopathy in Intensive Care Unit Patients. *American Journal of Ophthalmology.* 1997. Vol. 124. № 2. P. 212–216. Publisher's site | Google scholar.
16. Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system — focus on eye. *Open Ophthalmol. J.* 2017. 11. 122–142. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
17. Hönemann C., Brandt L. Valsalva retinopathy. A & A Case Reports. 2015. Vol. 5. № 12. P. 231–233. Publisher Site | Google scholar.
18. Huang K., Wang Yu, Li X. et al. Clinical Features of 2019 Novel Coronavirus Patients in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020. Vol. 395. № 10223. P. 497–506. Publisher's site | Google scholar.
19. Invernizzi A., Torred A., Parrullia S. et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine.* 2020. 27. 100550.
20. Li W., Sui J., Huang I.-C. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology.* 2007. 367(2). 367–374. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
21. Marinho P.M., Marcos A.A.A., Romano A.C. et al. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020. 395. 1610.
22. Mela E.K., Drimtzia E.G., Christofidou M.K., Filos K.S., Anastassiou E.D., Gartaganis S.P. Bacterial colonization of the ocular surface in sedated ICU patients. *Anesthesia and intensive.* 2010. 38(1). 190–3.
23. Mercieca F., Suresh P., Morton A., Tullo A. Ocular Surface Disorders in Intensive Care Unit Patients. *Eye.* 1999. Vol. 13. № 2. P. 231–236. Publisher's site | Google scholar.
24. Panchabhai T., Bandyopadhyay D., Kapoor A. et al. Acute ischemic optic neuropathy with extended ventilation in the supine position in a lung transplant recipient. *International Journal of Critical Illness and Trauma.* 2016. Vol. 6. № 1. S. 45–47. Publisher's site | Google Scholar.
25. Pereira L.A. et al. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br. J. Ophthalmol.* 2020. 0. 1–4. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-31757.
26. Petsas A., Chapman G., Stewart R. Acute angle closure glaucoma — a potential blind spot in critical care. *Journal of the Intensive Care Society.* 2017. Vol. 18. № 3. P. 244–246. Publisher Site | Google scholar.
27. Rasmussen K.L., Nordestgaard B.G., Nielsen S.F. Complement C3 and risk of diabetic microvascular disease: a cohort study of 95202 individuals from the general population. *Clinical Chemistry.* 2018. Vol. 64. № 7. P. 1113–1124. Publisher Site | Google Scholar.
28. Saritas T.B., Bozkurt B., Simsek B. et al. Ocular Surface Disorders in Intensive Care Patients. *Scientific World Journal.* 2013. Vol. 2013. Article ID 182038. Publisher's site | Google scholar.
29. Sea I., Agrawal R. Can Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect Eyes? An overview of coronaviruses and eye effects in humans and animals. *Ocular Immunol. Inflammation.* 2020. 28(3). 391–395.
30. Seah I.Y.J., Anderson D.E., Kang A.E.Z. et al. Assessment of viral shedding and infectivity of tears in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ophthalmology.* 2020. Vol. 127. № 7. P. 977–979. Publisher's site | Google scholar.
31. Singer M.S., Salim S. Bilateral acute angle-closure glaucoma as a complication of facedown spine surgery. *The Spine Journal.* 2010. Vol. 10. № 9. P. e7–e9. Publisher Site | Google scholar.
32. Strain W.D., Chaturvedi N. Review: the renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2002. Vol. 3. № 4. P. 243–246. Publisher Site | Google Scholar.
33. Sun Y., Liu L., Pan X. Binding action between SARS-CoV S666 protein and ACE2 receptor in eyes. *Rec. Adv. Ophthalmol.* 2007. 27(4). 250–253. [Google Scholar].
34. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine.* 2020. Vol. 382. № 18. P. 1708–1720. Publisher Site | Google Scholar.
35. Wan Y., Shang J., Graham R. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J. Virol.* 2020. 94(7). e00127–e001220. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
36. Wu P., Duan F., Luo C. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020. 138(5). 575–578. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
37. Xia J., Tong J., Liu M. et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Virol.* 2020. 92. 589–94.
38. Zhang Y., Xia M., Zhang S. et al. Coagulopathy and anti-phospholipid antibodies in patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine.* 2020. Vol. 382. № 17. P. e3–8. Publisher Site | Google Scholar.
39. Zhou Y., Zeng Y., Tong Y., Chen C. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.11.20021956. [CrossRef] [Google Scholar].

Отримано/Received 29.01.2021

Рецензовано/Revised 10.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 21.02.2021 ■

P.A. Bezdetko

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Eye manifestations of COVID-19. Step one

Abstract. In the past few months, medical practice has changed faster than in the past few decades. This was due to the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Ophthalmic problems are most significant in patients with severe pneumonia. The exact incidence of conjunctivitis in COVID-19 patients ranges from 0.8 to 31.6 %. Optical coherence tomography demonstrated hyperreflective lesions at the level of ganglion cells and inner plexiform layers, more pronounced in the papillomacular bundle of both eyes. Retinal hemorrhages were found in at least one eye in five patients (9.25 %), cotton wool spots were detected in four people (7.4 %), and drusen was observed in six patients (11.1 %). On examination of the fundus, dilated veins were revealed in 15 patients (27.7 %),

tortuous vessels — in 7 individuals (12.9 %). The literature reports describe patients who were diagnosed with COVID-19 after the detection of diplopia and ophthalmoparesis. The incidence of ocular complications in patients of the intensive care units in different studies ranges from 3 to 60 %. The most common manifestations are ocular surface diseases, increased intraocular pressure, and disorders of the anterior and posterior segments.

Keywords: COVID-19; conjunctivitis; ophthalmoscopy; cotton wool spots; hemorrhages; optical coherence tomography; diplopia; ophthalmoparesis; ocular complications in patients of the intensive care unit; glaucoma; eye surface; perfusion pressure; Thealoz® Duo

УДК 617.76:616.714+617.75]-006-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.1.2021.229523>Поліщук М.Є.¹, Гудим М.С.², Щеглов Д.В.², Гончарук О.М.¹,
Обливач А.А.³, Усатов С.А.¹, Виваль М.Б.²¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика*, м. Київ, Україна² ДУ «Науково-практичний Центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», м. Київ, Україна³ КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», м. Київ, Україна

Хірургічне лікування пухлин орбіти та краніоорбітальної ділянки

Резюме. Актуальність. Хірургічне лікування об'ємних утворень орбіти та краніоорбітальної ділянки (КОД) є актуальним у зв'язку з особливостями діагностики та хірургічного етапу лікування, що обумовлено щільним розташуванням у невеликому просторі орбіти нервово-судинних та м'язових структур. **Мета:** визначити особливості хірургічного лікування пухлин орбіти та КОД. **Матеріали та методи.** Проведений ретроспективний аналіз 102 хворих (76 жінок, 26 чоловіків) із пухлинами орбіти та КОД у відділенні нейрохірургії № 2 Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги з 2000 по 2016 рік. **Результати.** 86 (84,3 %) пацієнтів мали доброякісні пухлини, 16 (15,7 %) — злоякісні. Птеріональна краніотомія з орбітотомією проведена в 72 (70,6 %) випадках, бічний орбітальний доступ — у 20 (19,6 %), передня орбітотомія — у 10 (9,8 %). Тотального видалення пухлин вдалося досягти в 71 (69,6 %) випадку. При пухлинах передніх 2/3 орбіти та верхівки відмінного, задовільного та доброго результату досягнуто в 93,9 та 92,4 % пацієнтів відповідно. Гірші результати отримані після хірургічного лікування пухлин задньої третини орбіти, які знаходилися інтра- та екстраконально, — по 37,5 % незадовільних результатів (II і III групи). Уранньому післяопераційному періоді у 18 (17,6 %) хворих виникли ускладнення, найбільш частими були зниження зору — у 8,8 %, окоорухові порушення — 8,8 %, птоз — у 5,9 % пацієнтів, у 6 вони регресували до моменту виписки. Ризик ускладнень був вищим при видаленні інтракональних утворень задньої третини орбіти (ВІШ 5,71 (95% ДІ 1,28–25,55), $p = 0,012$) та не залежав від гістоструктури. **Висновки.** Вибір хірургічного доступу при видаленні пухлин краніоорбітальної ділянки й орбіти залежить від розташування пухлини щодо площини зорового нерва, м'язового конусу, каналу зорового нерва, верхньої орбітальної щілини. Результати лікування пухлин КОД та орбіти залежали передусім від локалізації утворення та поширеності процесу на момент звернення. Погіршення симптомів після хірургічного лікування виявлене переважно в пацієнтів із пухлинами задньої третини орбіти. **Ключові слова:** орбіта; краніоорбітальна ділянка; пухлини; латеральна орбітотомія; транскраніальна орбітотомія

Вступ

Захворюваність на онкологічні захворювання та їх поширеність зростають у зв'язку із постарінням населення та можливостями сучасної діагностики. Пухлини орбіти становлять 60–70 % від усіх захворювань очної ямки [1, 2]. Вони є одними з найбільш складних розділів офтальмоонкології. Враховуючи поліморфізм пухлин, топографоанатомічну локалізацію, особливу групу пухлин становлять пухлини краніоорбітальної ділянки [4]. Нерідко трапляються випадки неадекватного

або двохетапного видалення краніоорбітальних пухлин після простих орбітотомій, що доводить доцільність застосування транскраніальних доступів [5, 6]. При деяких локалізаціях пухлин в орбіті саме вони дозволяють відносно безпечно та максимально радикально проводити хірургічне видалення новоутворень цієї локалізації.

Загальноприйнятим є підхід до пухлини орбіти, що не перетинає площину зорового нерва (ЗН): утворення латеральніше від ЗН оперують за допомогою латераль-

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

ної орбітотомії, а медіальні пухлини — медіальної орбітотомії. Медіальні доступи можуть проводитися як із зовнішніх підходів (передня медіальна мікроорбітотомія або трансфасціальний доступ), так і ендоназальних [7, 8].

Ю.А. Зозуля і Р.М. Трош, проаналізувавши результати хірургічного лікування 218 хворих із краніоорбітальними пухлинами різної гістологічної структури, рекомендували трепанацію черепа як метод вибору при видаленні не тільки менінгіом крила основної кістки, а й при первинних менінгіомах орбіти, гліомах і менінгіомах оболонки ЗН (МОЗН), остеомах, нейрофібромах орбіти, вроджених новоутвореннях (дермоїдах і епідермоїдах) [9]. Інші автори вважають розширення показань для транскраніальних доступів до орбіти не виправданим [1].

Лікування пухлин краніоорбітальної ділянки (КОД) та орбіти полягає в аналізі результатів хірургічного видалення пухлин цієї локалізації на основі вивчення основних клінічних, нейровізуалізуючих характеристик, які впливають на вибір способу та методу хірургічного лікування, та обґрунтуванні можливості радикального видалення пухлин.

Матеріали та методи

Дослідження ґрунтується на аналізі результатів діагностики та хірургічного лікування 102 пацієнтів (26 чоловіків та 76 жінок) із пухлинами КОД і орбіти. Усі пацієнти лікувались у відділенні нейрохірургії № 2 Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги з 2000 по 2016 рік.

Основні критерії включення в дослідження: пухлини КОД та орбіти, вікова група — дорослі (згідно з класифікацією ВООЗ, 1963), операція — видалення пухлини (або її частини), гістологічна верифікація процесу — гістологічний варіант пухлини КОД та орбіти, терміни спостереження — час перебування в стаціонарному відділенні (із моменту надходження хворого до моменту виписки, переведення до іншого лікувального закладу).

Клініко-неврологічне обстеження. Усі пацієнти були оглянуті офтальмологом і нейрохірургом до й після операції. Оцінка офтальмологічного статусу проводилася за стандартними для нейроофтальмологічного дослідження методиками (візометрія, периметрія, офтальмоскопія, зорові порушення, екзофтальмометрія).

Нейровізуалізація була проведена всім хворим. Спіральна комп'ютерна томографія проведена 67 (65,6 %) хворим, магнітно-резонансна томографія проведена 82 (80,3 %) хворим, із контрастним підсиленням — 45 (44,1 %). Аналіз новоутворення на МРТ проводився за такими ознаками: інтенсивність сигналу (гіпер-, гіпо-, ізоінтенсивний), ступінь однорідності структури, розміри, форма, чіткість меж, стан оточуючих структур (зміщення, стиснення, проростання).

Методи хірургічних втручань при пухлинах КОД і орбіти. У 102 хворих були проведені 106 хірургічних втручань. 102 втручання — із приводу видалення пухлин, 4

операції — повторно, з приводу ранніх післяопераційних ускладнень. Пухлини з латеральним внутрішньочерепним поширенням видаляли шляхом птеріональної краніотомії з орбітотомією. Орбітальні новоутворення латеральніше від площини зорового нерва видаляли, використовуючи латеральну орбітотомію, а при видаленні пухлин в передніх 2/3 орбіти застосовували передню орбітотомію. Хірургічні втручання проводилися за загальноприйнятими та описаними методиками [10].

Враховуючи класифікацію, засновану на анатомо-топографічному принципі [12], а також розташування пухлин щодо м'язового конуса, спостереження були розділені на 4 основні клініко-діагностичні групи (рис. 1).

Оцінка результатів лікування хворих із пухлинами КОД та орбіти. Радикальність видалення пухлин визначали інтраопераційно та аналізуючи дані післяопераційних КТ, МРТ у зіставленні з доопераційними. Найближчі результати оцінювали окремо в кожній із виділених клініко-діагностичних груп, що було обумовлене як відмінністю груп за клінічними проявами захворювання, так і особливостями хірургічної техніки при видаленні новоутворення. Результати хірургічного лікування пацієнтів оцінювали за модифікованою шкалою, з урахуванням шкали N. Hejazi et al. для оцінки результатів лікування пацієнтів лише із солітарними лімфомами орбіти [13].

Статистичний аналіз. Описова статистика подана у вигляді розподілу результатів в абсолютних значеннях та у відсотках. Порівняння між групами проводили з використанням критерію χ^2 -квадрат (χ^2). Для аналізу вірогідності розвитку ускладнень в групах пацієнтів за наявності окремих клінічних характеристик визнача-

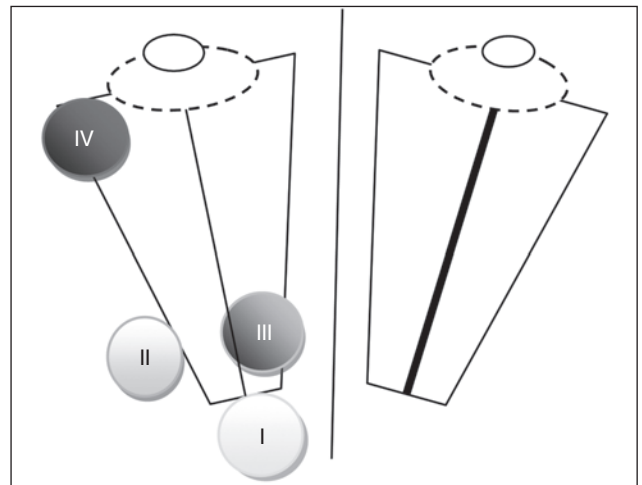


Рисунок 1. Розподіл пухлин КОД та орбіти залежно від розташування щодо м'язового конуса очного яблука (Закондирін Д., 2010, авторська модифікація) [12]: I — локалізація пухлин із поширенням у канал ЗН, верхню очну щілину; II — локалізація пухлин поза межами м'язового конуса задньої третини орбіти та інтракраніально; III — локалізація пухлин у межах м'язового конуса задньої третини орбіти та інтракраніально; IV — локалізація в передніх 2/3 орбіти та інтракраніально

ли відношення шансів (ВШ) та 95% довірчі інтервали (ДІ). Для всіх випадків максимальний рівень похибки прийнятий на рівні не вище від 5 % ($p < 0,05$). Статистична обробка результатів проводилася за допомогою статистичного пакета Stata 12.

Результати та обговорення

Клінічний матеріал включав утворення різної гістологічної структури та локалізації (табл. 1).

Середній вік у пацієнтів із злоякісними пухлинами — 66,30 ± 15,90 року, при доброякісних — 44,1 ± 18,5 року. Розподіл пухлин на групи за класифікацією, заснованою на анатомо-топографічному принципі, поданий у табл. 2.

52 (98,1 %) пацієнти I групи оперовані транскраніальним доступом, в 1 (1,9 %) випадку проведена латеральна орбітотомія. У 6 (75 %) пацієнтів II групи застосовували транскраніальний доступ. Екстракраніальні доступи застосовані у 2 (25 %) випадках: латеральні орбітотомії при видаленні гемангіом. Усі 8 (100 %) хворих III групи оперовані транскраніальним доступом з орбітотомією. У 17 (51,5 %) пацієнтів IV групи доступ до пухлини проведений через латеральну орбітотомію, у 10 (30,3 %) — через передню орбітотомію, у 6 (18,2 %) хворих застосовували інтракраніальний доступ.

Тотального видалення пухлин, за даними післяопераційної неройвізуалізації, вдалося досягти в 71 (69,6 %) випадку.

Таблиця 1. Гістологічна структура, доступ та радикальність видалення пухлин КОД та орбіти

Вид новоутворення	Доступ	Радикальність видалення
КОМ 30 жінок та 5 чоловіків. Середній вік — 51,6 року	35 хворих оперовані через птеріональну краніотомію	Тотальне видалення пухлини за Simpson (I, II та III ступінь) — 22 (63 %) хворі. Субтотальна резекція за Simpson (IV ступінь) — 13 (37 %) хворих
МОЗН 6 жінок і 2 чоловіки. Середній вік — 42,1 року	У 8 пацієнтів проведена птеріональна краніотомія	Тотальне видалення — 5 (62,5 %) хворих. Субтотальне видалення — 3 (37,5 %) хворі
Гліома ЗН 7 чоловіків і 4 жінки. Середній вік — 22,1 року	В 11 випадках — птеріональна краніотомія із верхньою орбітотомією	Тотальне видалення — 4 (36,4 %) хворі. Субтотальне видалення — 7 (63,6 %) хворих
Гемангіома 13 жінок та 6 чоловіків. Середній вік — 47 років	16 випадків — латеральна орбітотомія. 3 — передня орбітотомія	Тотальне видалення — 18 (94,7 %) хворих. Субтотальне видалення — 1 (5,3 %) хворий
Гемангіоперицитома Жінка 46 років	Латеральна орбітотомія	Видалена тотально
Шванома та нейрофіброма (5 пацієнтів) У 4 хворих орбітальні шваноми. В 1 хворого нейрофіброма. Середній вік — 45,3 року	У 4 пацієнтів проведений передній доступ, в 1 пацієнта — латеральна орбітотомія	Пухлини видалені тотально
Пухлини слізної залози 8 жінок, 4 чоловіки. Середній вік — 47 років	У 10 випадках пухлини оперували через передню орбітотомію. У 2 випадках — латеральна орбітотомія	Тотальне видалення — 10 (87,5 %) хворих. Субтотальне видалення — 2 (12,5 %) хворі
Лімфома орбіти Один чоловік і дві жінки, віком 48, 52 та 60 років відповідно	В 1 випадку проведена птеріональна краніотомія. У 2 випадках проводили латеральну орбітотомію	Пухлини видалені субтотально (100 %)
Метастази злоякісних новоутворень в орбіту 5 чоловіків, 3 жінки. Середній вік — 62 роки	У 3 пацієнтів проведена птеріональна краніотомія, у 5 — латеральна орбітотомія	У 6 (75 %) хворих пухлина була видалена по перифокальній зоні тотально. У 2 (25 %) — субтотально

Таблиця 2. Розподіл пухлин КОД та орбіти згідно з анатомо-топографічним варіантом

I група	II група	III група	IV група
31 КОМ 6 гемангіом 7 гліом зорового нерва 5 МОЗН 1 гемангіоперицитома 1 лімфома орбіти 2 метастази	4 КОМ 2 гемангіоми 2 метастази	1 гемангіома 4 гліоми зорового нерва 3 МОЗН	10 гемангіом 8 поліморфних аденом 4 метастази 4 шваноми 2 злоякісні лімфоми 1 нейрофіброма

Відмінного, доброго та задовільного клінічного результату досягнуто в 90 (88,2 %) випадках. У післяопераційному періоді в переважній більшості пацієнтів настало клінічне поліпшення у вигляді регресу симптоматики. Вісімнадцять (17,6 %) пацієнтів після хірургічного видалення мали ускладнення. Результати хірургічного лікування подані на рис. 2.

Обговорення

Результати хірургічного лікування пухлин КОД та орбіти залежали передусім від локалізації утворення та поширеності процесу на момент звернення, що впливало і на вибір хірургічного доступу до пухлин. Пухлини верхівки орбіти та інтраканальні новоутворення оперували шляхом лобово-скроневої краніотомії з орбітотомією (птеріональний доступ) (рис. 3), при ін-

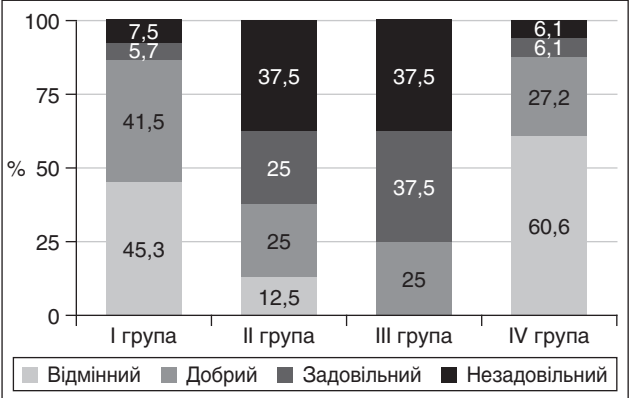


Рисунок 2. Результати лікування в окремих групах. Різниця за розподілом результатів лікування в окремих групах статистично значуща ($\chi^2 = 29,3; p = 0,001$)

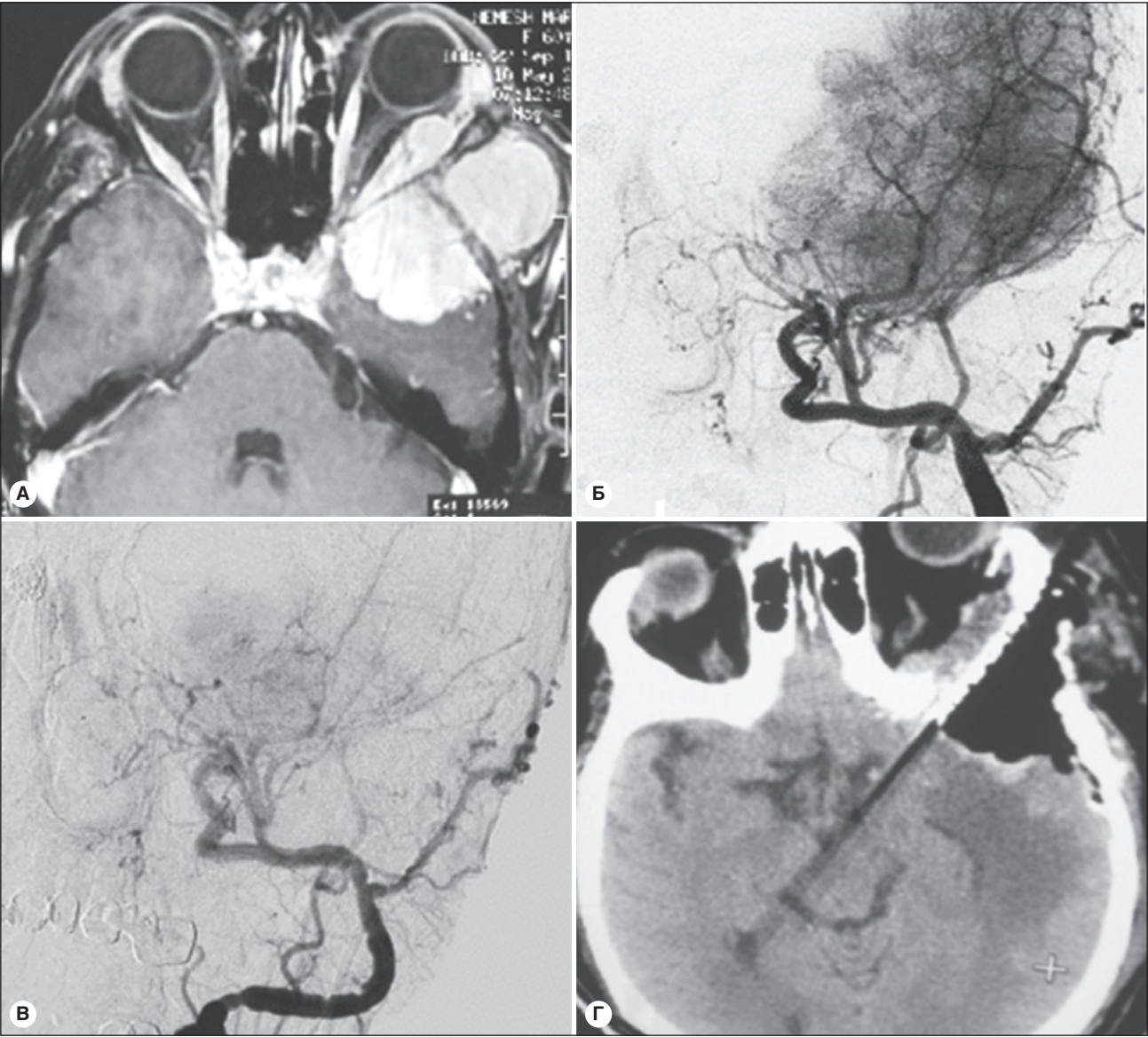


Рисунок 3. Хвора Н., 60 років. Госпіталізована зі скаргами на вип'ячування лівого ока та наявність додаткового утворення в скроневій ділянці зліва, що поступово збільшувалося та згодом перетворилося на косметичний дефект. Магнітно-резонансна томографія голови виявила краніоорбітальну пухлину (менінгіому) зліва (А). Проведена передопераційна емболізація (Б, В) та видалення утворення з пластикою орбіти титановою пластиною (Г)

Таблиця 3. Оцінка співвідношення анатомо-топографічного розподілу, характеру процесу та часової періодизації в ризику розвитку післяопераційних ускладнень

Критерій	Кількість випадків (n = 102)	Кількість хворих із ускладненнями (n = 18)	%	ВШ	95% ДІ	P
Клінічна група						
I група	53	7	13,2	0,53	0,19–1,49	0,221
II група	8	3	37,5	3,16	0,68–14,65	0,125
III група	8	4	50,0	5,71	1,28–25,55	0,012*
IV група	33	4	12,1	0,54	0,16–1,80	0,311
Доброякісний процес						
Так	86	14	16,3	0,58	0,2–2,1	0,401
Ні	16	4	25,0			
Випадки до 2008 р.	55	10	18,2	1,08	0,4–3,0	0,878
Випадки після 2008 р.	47	8	17,0			

Примітка: * — різниця між підгрупами статистично значуща (p < 0,05, оцінка за критерієм хі-квадрат).

траорбітальних екстракональних пухлинах вибір хірургічного підходу залежав від локалізації пухлини щодо площини (осі) зорового нерва. Латеральне розміщення пухлини є показанням до застосування латеральної орбітотомії, медіальне — до краніотомії з орбітотомією, при пухлинах передніх 2/3 орбіти можливе застосування передньої орбітотомії або лобово-скроневої.

У ранньому післяопераційному періоді у 18 (17,6 %) оперованих хворих розвинулися ускладнення. У 7 пацієнтів з'явилися кілька різних ускладнень після видалення, що були пов'язані з ушкодженнями різних нервових структур. Вони виникали у хворих усіх груп. У 4 хворих у післяопераційному періоді діагностована ретроорбітальна гематома, що видалена. Дисфункція МПВП клінічно виявлялася птозом. Таке ускладнення спостерігалось у 6 пацієнтів і частіше зустрічалося у хворих I і III груп, що пояснюється використанням

міжм'язового підходу в зону м'язового конуса. В одному випадку КОМ ми спостерігали появу глибокого геміпарезу, який пов'язуємо з ушкодженням передньої артерії судинного сплетення, яка була залучена в товщу пухлинного вузла. Післяопераційна гіпестезія в зоні іннервації трійчастого нерва (1-ша — 2-га гілка) спостерігалася в 6 пацієнтів. В 1 пацієнта відмічена офтальмоплегія в перші 3 доби після операції. У 2 пацієнтів частковий парез окорухових м'язів. Дисфункція ЗН виявлялася клінічно зниженням гостроти зору й навіть розвитком амаврозу в 1 пацієнта. Проте в цьому випадку на момент звернення гострота зору була 0,05. Дане ускладнення мало місце в 9 пацієнтів.

Диплопію виявили в 4 випадках безпосередньо після операції. Розподіл пацієнтів із післяопераційними ускладненнями по групах за характером утворень та часовою періодизацією поданий у табл. 3 та на рис. 4.

Дані прогностичного аналізу свідчать, що ризик ускладнень був вищим при видаленні інтракональних утворень задньої третини орбіти (ВШ 5,71 (95% ДІ 1,28–25,55), p = 0,012) та не залежав від гістоструктури та часової періодизації, оскільки більшість злоякісних пухлин розташовувалися в передній третині орбіти й оперувалися шляхом передньої орбітотомії. До 2008 року було проведене субтотальне видалення у 67,7 % від усіх випадків. При застосуванні сучасних методів та технологій мікрохірургії субтотальне видалення пухлин було в 33,3 % випадків.

Хірургічне лікування пухлин КОД та орбіти залишається проблемою як нейрохірургів, так і офтальмологів. Індивідуалізований підхід до хірургічного видалення пухлин КОД та орбіти заснований на урахуванні гістоструктури, анатомічної локалізації, використання мікрохірургічної техніки дозволяє досягти ефективного, безпечного видалення пухлин, мінімізувати інтраопераційні ускладнення, запобігти рецидивам захворювання та забезпечити позитивний клінічний результат зі збереженням високої якості життя пацієнтів.

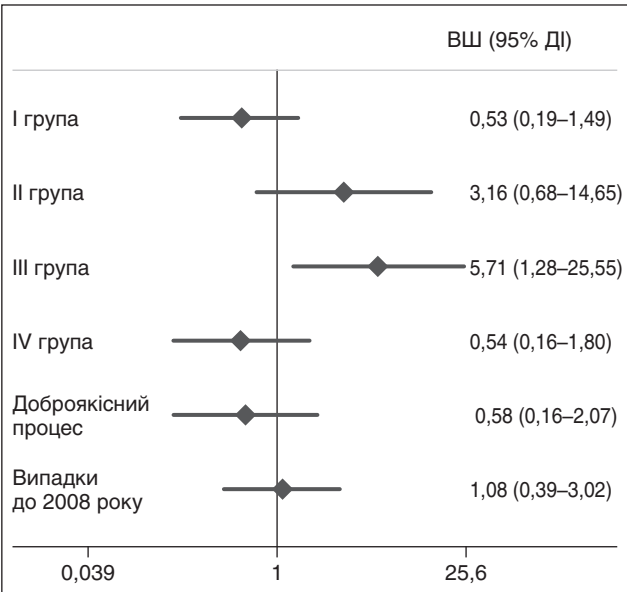


Рисунок 4. Прогностична оцінка ризику ускладнень за окремими параметрами

Висновки

Вибір хірургічного доступу при видаленні пухлин краніоорбітальної ділянки й орбіти залежить від розташування пухлини щодо площини зорового нерва, м'язового конусу, каналу зорового нерва, верхньої орбітальної щілини. Результати лікування пухлин КОД та орбіти залежали передусім від локалізації утворення та поширеності процесу на момент звернення. Погіршення симптомів після хірургічного лікування виявлене переважно в пацієнтів із пухлинами задньої третини орбіти.

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

Список літератури

1. Бровкіна А.Ф. Новообразования орбиты. Москва: Медицина, 1974. 256 с.
2. Терентьева Л.С. Диагностика и хирургическое лечение новообразований орбиты. Офтальмол. журн. 2000. № 3. С. 4-8.
3. Трош Р.М. Диагностика и хирургическое лечение кранио-орбитальных менингиом [диссертация]. Киев: Киевский НИИ нейрохирургии МЗ УССР, 1984. 41 с.
4. Dandy W.E. Prechiasmal intracranial tumors of the optic nerves. Am. J. Ophthalmol. 1922. 5(3). 169-188. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(22\)90261-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(22)90261-2)
5. Margalit N., Ezer H., Fliss D.M., Naftaliyev E., Nossek E., Kesler A. Orbital tumors treated using transcranial approaches: surgical technique and neuroophthalmological results in 41 patients. Neurosurg Focus. 2007. 23(5). E11. doi: 10.3171/FOC-07/11/E11.

6. Pai S.B., Nagarjun M.N. A neurosurgical perspective to approaches to the orbit: A cadaveric study. Neurol. India [serial online]. 2017. 65. 1094-101. Available from: <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2017/65/5/1094/214068>

7. Патент 33359 А України, МПК 6А 61В 17/00. Спосіб доступу до пухлин орбіти. Петренко Н.Е., Поліщук Н.Є., Сергієнко М.М., заявл. № 99020844 від 15.02.1999 р., опубл. 15.02.2001 р. Бюл. № 1.

8. Paluzzi A., Gardner P.A., Fernandez-Miranda J.C. et al. Round-the-Clock Surgical Access to the Orbit. J. Neurol. Surg. B. Skull Base. 2015 Feb. 76(1). 12-24. doi: 10.1055/s-0033-1360580. PMID: 25685644. Central PMCID: PMC4318736.

9. Зозуля Ю.А., Трош Р.М. Кранио-орбитальные опухоли. Киев: Здоров'я, 1988. 152 с.

10. Cockerham K., Bejjani G., Kennerdell J., Maroon J. Surgery for orbital tumors. Part 2: transorbital approaches. Neurosurg. Focus. 2001.

11. Youmans J.R., Winn H.R. Youmans neurological surgery. Philadelphia, PA: Saunders, 2011.

12. Закондырин Д.Е. Хирургическое лечение новообразований краниоорбитальной области и глазницы [диссертация]. Санкт-Петербург: ГУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН, 2010. 210 с.

13. Hejazi N. Intraorbital lymphomas: neurosurgical experiences and management strategies. Neurosurg. Rev. 2006 Apr. 29(2). 123-9. PMID: 16397817. doi: 10.1007/s10143-005-0008-2.

Отримано/Received 02.03.2021

Рецензовано/Revised 15.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.03.2021 ■

M.E. Polishchuk¹, M.S. Gudym², D.V. Shcheglov², O.M. Goncharuk¹, A.A. Oblyvach³, S.A. Usatov¹, M.B. Vyval²

¹ Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² State Institution "Scientific Practical Center of Endovascular Neuroradiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³ MNPE "Kyiv City Clinical Emergency Hospital", Kyiv, Ukraine

Surgical treatment of tumors of the orbit and cranio-orbital region

Abstract. Background. Surgical treatment of space-occupying orbital masses and cranio-orbital tumors is relevant due to the features of the diagnosis and surgical stage of treatment because of the dense arrangement of neurovascular and muscular structures in a small orbital space. The purpose was to determine the features of the surgical treatment of orbital and cranio-orbital tumors. **Materials and methods.** A retrospective analysis of 102 patients (76 women, 26 men) with orbital and cranio-orbital tumors who were treated at the Department of Neurosurgery 2 at Kyiv City Clinical Emergency Hospital from 2000 to 2016 was carried out. **Results.** Eighty-six (84.3 %) patients had benign tumors, 16 (15.7 %) — malignant. Pterional craniotomy with orbitotomy was performed in 72 (70.6 %) cases, lateral orbital approach was used in 20 (19.6 %) patients, and anterior orbitotomy — in 10 (9.8 %). Total tumor resection was achieved in 71 (69.6 %) cases. After the removal of tumors located in the anterior 2/3 of the orbit and orbital apex, a satisfactory and good result was achieved in 93.9 and 92.4 %, respectively. The worst results were obtained after surgical treatment of tumors located in the posterior third of the orbit,

which were intra- and extraconal, unsatisfactory results was observed in 37.5 % of cases in each group (II and III). In the early postoperative period, 18 (17.6 %) patients had complications, the most frequent were: visual impairment — 8.8 %, oculomotor disorders — 8.8 %, and ptosis — 5.9 %. However, in 6 patients they regressed by the time of discharge. The risk of complications was higher after the removal of intraconal tumors of the posterior third of the orbit (odds ratio 5.71 (95% confidence interval 1.28–25.55), $p = 0.012$), and did not depend on histological structure. **Conclusions.** The choice of a surgical approach for removing orbital and cranio-orbital tumors depends on the relation of the tumor to the plane of optic nerve, muscular cone, optic canal, superior orbital fissure. The results of the treatment for orbital and cranio-orbital tumors depended primarily on the location and spread of the process at the time of surgery. Worsening of symptoms after surgical treatment was found mainly in patients with tumors of the posterior third of the orbit.

Keywords: orbit; cranio-orbital region; tumor; lateral orbitotomy; transcranial orbitotomy

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам» / «Вимоги до оформлення статей у журнали»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файла, що містить всі необхідні елементи (титульний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного

сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПISУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаючись до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»;

«Висновок» — і 4 рубрики в англomовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне на одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам» / «Вимоги до оформлення статей у журнали»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфлікт інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристайний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам» / «Вимоги до оформлення статей у журнали»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні

роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристайного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

archivophthalmukr@gmail.com ■

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Офтальмологія		
T01280	Актуальні питання офтальмології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Риков С.О. — 258 с.	180,00
O04007	Анестезія в офтальмології: Руководство / Х.П. Тахчиди, С.Н. Сахнов, В.В. Мясникова, П.А. Галенко-Ярошевский. — 552 с.	296,00
O04016	Атлас глазных болезней / Б.М. Могутин. — 168 с.	364,00
O04018	Атлас по ангиографии глазного дна / Х. Хайман. — 192 с.	672,00
O04077	Атлас по гониоскопии+DVD / Уоллес Л.М. Олвэрд, Рейд А. Логмуа. — 120 с.	342,00
O04019	Атлас по клинической офтальмологии (3-е изд.) / Д.Дж. Спэлтон, Р.А. Хитчинг, П.А. Хантер. — 724 с.	1232,00
O04083	Атлас по офтальмологии / Шлоте Т. — 264 с.	594,00
O04008	Атлас по офтальмологии. Гриф УМО / Г.К. Криглстайн, К.П. Ионеску-Сайперс, М. Северин. — 432 с.	407,00
O04009	Болезни орбиты: руководство для врачей (2-е изд.) / А.Ф. Бровкина. — 256 с.	347,00
O04044	Болезни слезных органов и способы их лечения: руководство для врача / Н.И. Бастриков. — 256 с.	123,00
O04010	Внутриглазная раневая инфекция: Руководство для врачей / А.М. Южаков. — 240 с.	116,00
O04090	Возрастная катаракта. Современные аспекты патогенеза: монография. Корсакова Н.В. — 88 с.	186,00
O04056	Возрастная макулярная дегенерация: руководство / Алпатов С.А., Щуко А.Г., Урнева Е.М., Малышев В.В. — 112 с.	95,00
O04065	Воспалительные заболевания век. Монография / Г.И. Дрожжина. — 86 с.	140,00
O04052	Глаз и побочное действие лекарств. Справочное пособие / И.Л. Ферфильфайн, Т.Д. Числова. — 240 с.	50,00
O04060	Глазные болезни: учебник для медицинских училищ и колледжей / Егоров Е.А., Епифанова Л.М. — 160 с.	165,00
O04001	Глазные болезни: учебник / Э.Д. Рубан. 7-е изд. — 432 с.	75,00
O04049	Глазодвижения и взор (паралич, акинез, насильственность) / Я.Ю. Попелянский. — 184 с.	50,00
O04012	Глаукома (2-е изд.) / А.П. Нестеров. — 360 с.	462,00

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

O04028	Глаукома / Дуглас Дж. Ри. Пер. с англ. под ред. С.Э. Аветисова, В.П. Еричева. — 472 с.	772,00
O04047	Глаукома. Посібник для пацієнтів. Вступний матеріал для лікарів та медичного персоналу. Реферативно-інформаційний довідник / Фламмер Й. — 464 с.	170,00
O04011	Глаукома открытоугольная / В.В. Волков. — 352 с.	296,00
O04071	Глаукома. Иллюстрированное руководство / Чоплин Н.Т.	1018,00
O04020	Глаукома: Информация для пациентов; Руководство для мед.работников / Дж. Фламмер. — 448 с.	364,00
O04021	Глаукомная оптическая нейропатия / Н.И. Курышева.	290,00
O04043	Детская офтальмология / Д. Тейлор, К. Хойт. — 248 с.	193,00
O04101	Диабетическая глаукома. Практическое руководство для врачей / Д.В. Липатов. — 192 с.	300,00
O04054	Діабетична ретинопатія. Патогенез, клініка, лікування / М.В. Сидорова. — 156 с.	60,00
O04050	Заболевания глазного дна - 2-е изд. / Джек Дж. Кански и др. — 424 с.	1290,00
O04062	Заболевания зрительного пути: Клиника. Диагностика. Лечение / Морозов В.И., Яковлев А.А.	419,00
O04055	Заболевания слезного аппарата: пособие для практикующих врачей (2-е изд., исправ. и доп.) / В.В. Бржеский. — 108 с.	216,00
O04110	Зрение человека: проблемы и их решение / Коваленко В.В. — 100 с.	80,00
O04029	Избранные лекции по детской офтальмологии / Под ред. В.В. Нероева. — 184 с.	117,00
O04097	Избранные лекции по офтальмологии / Е.И. Сидоренко. — 192 с.	294,00
O04051	Катаракта / Под ред. З.Ф. Веселовской. — 208 с.	270,00
O04022	Клиническая анатомия органа зрения человека. 3-е изд., перераб. и доп. / Е.Е. Сомов. — 136 с.	140,00
O04023	Клиническая офтальмология (2-е изд.) / Е.Е. Сомов. — 400 с.	594,00
O04002	Клиническая офтальмология: учеб.пособие для вузов / Под ред. Е.Н. Комаровских. — 176 с.	50,00
O04072	Клиническая офтальмология. Глаукома / Джек Кански.	218,00
O04073	Клиническая офтальмология. Систематизированный подход / Джек Кански.	2040,00
O04046	Клинические задачи по офтальмологии: Учебное пособие для интернов / В.М. Малов, Е.С. Пшеницына. — 64 с.	50,00
O04030	Клинический атлас патологии глазного дна / Л.А. Кацнельсон. — 120 с.	464,00
O04053	Клінічна офтальмологія. Кольоровий атлас / М.В. Сидорова. — 192 с.	300,00
O04103	Лекарственные средства, применяемые в офтальмологии. Методическое пособие для врачей / Токинова Р.Н. — 82 с.	120,00
O04102	Медикаментозное лечение глаукомы / под ред. Ю.С. Астахова. — 384 с.	285,00

004078	Микроинвазивная хирургия переднего отрезка глаза: руководство / Шантурова М.А., Сташкевич С.В., Щуко А.Г., Малышев В.В. — 128 с.	312,00
004084	Микрохирургия стекловидного тела и сетчатки / Чарльз С. — 400 с.	1040,00
004045	Мой ребенок носит очки! Профилактика и коррекция зрения у детей / Э.Д. Рубан, Л.Г. Шереминская. — 288 с.	50,00
004036	Наглядная офтальмология / Д. Олвер, Л. Кессиди. Пер. с англ. Т.Е. Егоровой. Под ред. Е.А. Егорова. — 128 с.	234,00
004066	Национальное руководство по глаукоме: руководство (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко. — 280 с.	264,00
004037	Нейроофтальмология: руководство / А.С. Никифоров, М.Р. Гусева. — 624 с.	438,00
004105	Новые стандарты оказания офтальмологической помощи амбулаторно, ч. 3 / Токинова Р.Н. — 84 с.	112,00
004106	Новые стандарты оказания офтальмологической помощи стационарно, ч. 4 / Токинова Р.Н. — 88 с.	112,00
004098	Ожоги глаз: руководство / Нероев В.В., Гундорова Р.А., Макаров П.В. и др. — 224 с.	420,00
004092	Окклюзии вен сетчатки / С.Н. Тульцева. — 112 с.	105,00
004031	Окулопластика / Роберт Б. Пенн. — 288 с.	438,00
004093	Орбитальные переломы. Руководство для врачей / В.П. Николаенко. — 436 с.	210,00
004079	Офтальмологические проявления общих заболеваний: руководство для врачей / Егоров Е.А., Ставицкая Т.В., Тутаева Е.С. — 592 с.	318,00
004085	Офтальмология / Элерс Дж.П. — 544 с.	965,00
004081	Офтальмология в вопросах и ответах: учебное пособие / Гаврилова Н.А., Гаджиева Н.С., Иванова З.Г. и др. — 336 с.	202,00
004013	Офтальмология, гриф УМО / Е.Е. Сомов. — 376 с.	162,00
004061	Офтальмология. Атлас-справочник / Д.Д. Кански, Б. Боулинг. — 178 с.	300,00
004017	Офтальмология. Карманный справочник-атлас. Пер. с англ. / Г.К. Ланг. — 837 с.	554,00
004024	Офтальмология. Справочник практического врача (2-е изд.) / В. Хаппе. — 352 с.	220,00
004087	Офтальмология: иллюстрированный словарь-справочник терминов офтальмопластической хирургии. Пособие для высших учебных заведений / Г.Д. Жабоедов, О.В. Петренко. — 168 с.	160,00
004032	Офтальмология: клинические рекомендации / Под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. — 352 с.	204,00
004063	Офтальмология: национальное руководство / Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. — 944 с.	825,00
004107	Офтальмология: национальное руководство, краткое издание / Под ред. С.Э. Аветисова. — 736 с.	640,00

004003	Офтальмология: пособие для офтальмологов / Г.И. Должич, Р.Р. Должич. — 288 с.	50,00
004004	Офтальмология: придаточные образования глаза / О.А. Короев. — 424 с.	96,00
004038	Офтальмология: учебник (2-е изд., испр.) / Гундорова Р.А., Гусева М.Р., Джамирзе Ш.Х., Дубовская Л.А. и др. — 408 с.	350,00
004080	Офтальмология: учебник / Под ред. Е.А. Егорова. — 240 с.	413,00
004091	Офтальмология: учебник / Под ред. Е.И. Сидоренко. — 640 с.	358,00
004068	Офтальмология: учебник / Тахчиди Х.П., Ярцева Н.С. и др. — 544 с.	736,00
004108	Офтальмология: Учебник для мед. вузов IV ур. аккред. Жабоедов Г.Д. — 448 с.	256,00
004089	Офтальмологія: практикум / Г.Д. Жабоедов, В.В. Кіреєв. — 280 с.	152,00
004074	Офтальмология: признаки, причины, дифференциальная диагностика / Джек Кански.	761,00
004040	Офтальмопатология при общих заболеваниях: руководство / Х.П. Тахчиди, Н.С. Ярцева, Н.А. Гаврилова и др. — 240 с.	235,00
004094	Офтальмоскопия. Пособие для врачей-интернов и клинических ординаторов / Ю.С. Астахов. — 48 с.	84,00
004039	Офтальмофармакология: руководство для врачей (3-е изд., испр. и доп.) / Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. — 592 с.	467,00
004064	Офтальмохирургия с использованием полимеров / В.В. Волков. — 568 с.	377,00
004070	Очний ішемічний синдром. Сучасні принципи діагностики та лікування / навчально-методичний посібник / Н.Г. Завгородня. — 240 с.	140,00
004048	Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему. Монография / Н.Г. Завгородня, Н.В. Пасечникова. — 192 с.	200,00
004057	Пигментная абитрофия сетчатки: руководство / Жукова С.И., Щуко А.Г., Малышев В.В. — 112 с.	155,00
004104	Порядок и стандарты оказания офтальмологической помощи детям / Токинова Р.Н. — 96 с.	96,00
004109	Практическая оптометрия для офтальмологов / Коваленко В.В. — 124 с.	50,00
004041	Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Рук-во для практикующих врачей / Под ред. Е.А. Егорова. — 954 с.	668,00
004075	Роговица. Атлас / Джей Крачмер.	440,00
004058	Роговица: атлас / Рапуано К. Дж., Хенг В. — 320 с.	540,00
004025	Секреты офтальмологии (2-е изд.) / Дж.Ф. Вэндер.	258,00
004005	Сестринское дело в офтальмологии / Э.Д. Рубан, И.К. Гайнутдинов. — 352 с.	58,00
004033	Сетчатка / Аллен К. — 352 с.	393,00
004082	Сетчатка / Хо А.К. — 352 с.	393,00
004069	Сліпота та слабкозорість: шляхи профілактики в Україні / За редакцією С.О. Рикова. — 268 с.	99,00

O04015	Словарь офтальмологических терминов и понятий / Е.Н. Байдо. — 96 с.	51,00
O04042	Способы повышения эффективности лечения глазных заболеваний: экстраокакулярная ирригационная терапия, инфразвук / Е.И. Сидоренко. — 128 с.	67,00
O04099	Травма глаза / Банта Дж.Т.	870,00
O04076	Травматология глазного яблока / Ф. Кун.	440,00
O04034	Травмы глаза / Под общей ред. Р.А. Гундоровой. — 560 с.	350,00
O04095	Туберкулез глаз и сходные с ним заболевания. Руководство для врачей / Е.И. Устинова. — 420 с.	210,00
O04026	Тупые травмы органа зрения / Е.Е. Сомов.	193,00
Терапія, сімейна медицина		
T01102	2668 клинических симптомов и синдромов (4-е изд., перераб. и доп.) / И.Р. Лазовскис. — 296 с.	164,00
T01248	30 невідкладних станів у терапії, 3-тє видання, доповнене / Мостовий Ю.М. — 112 с.	97,00
T01127	Антибактериальная терапия в амбулаторно-поликлинической практике: карманный справочник / Под ред. Ю.Ю. Белоусова. — 256 с.	119,00
T01128	Антибактериальная терапия в клинической практике: карманный справочник. Франк У. / Перевод с нем. Яковлев С.В. — 448 с.	169,00
T01013	Атеросклероз: диагностика, лечение, профилактика: руководство для врачей первичного звена здравоохранения/ Ю.И.Нестеров. — 256 с.	50,00
T01129	Безопасность пациента: руководство. Перевод с англ. / Под ред. Е.Л. Никонова. — 184 с.	175,00
T01211	Введение в гепатологию: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 704 с.	405,00
T01087	Внутренние болезни в вопросах и задачах: учебное пособие / Л.И. Волкова, Е.Б. Букреева, Н.А. Животыгина и др. — 208 с.	50,00
T01063	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 5. Болезни пищеварительной системы. Болезни иммунной системы, соединительной ткани и суставов / Т.Р. Харрисон. — 491 с.	304,00
T01065	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 7. Нервные болезни. Вредные факторы окружающей среды / Т.Р. Харрисон. — 445 с.	304,00
T01154	Внутренние болезни. Клинические разборы. Том 1 (2-е изд.) / Под ред. Н.А. Мухина. — 576 с.	360,00
T01088	Внутренние болезни: учеб. пособие для вузов (3-е изд., перераб. и доп.) / М.В. Малишевский. — 864 с.	338,00
T01089	Внутренние болезни: учебник (5-е изд., доп. и перераб.) / Н.И. Федюкович. — 576 с.	95,00
T01168	Внутренняя медицина: В 3 т. — Т. 1. Учебник для мед. вузов III-IV ур. аккред. Рекомендовано МЗ / Под ред. Е.Н. Амосовой. — 1064 с.	270,00
T01169	Внутренняя медицина: В 3 т. — Т.2. Учебник для мед. вузов III-IV ур. аккред. Рекомендовано МЗ / Под ред. Е.Н. Амосовой. — 1128 с.	456,00
T01119	Внутрішні хвороби / І.І. Сахарчук та ін. — 408 с.	135,00

T01074	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III-IV рів. акред. У 3 т. — Т. 2. Рекомендовано МОЗ / За ред. К.М. Амосової. — 1088 с.	392,00
T01075	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III-IV рів. акред. Допущено МОЗ / Н.М. Середюк. — 1104 с.	400,00
T01076	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III-IV рів. акред. У 3 т. — Т. 1. Рекомендовано МОЗ / За ред. К.М. Амосової. — 1056 с.	250,00
T01117	Внутрішня медицина: Терапія: Підруч. для мед. ВНЗ. — 3-тє вид., стер. Допущено МОЗ / Н.М. Середюк, І.П. Вакалюк. — 688 с.	192,00
T01260	Военно-полевая терапия. Национальное руководство / Быков И.Ю. — 415 с.	100,00
T01084	Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. — 240 с.	88,00
T01014	Восстановительная медицина: учеб.пособие/ под ред. В.Г.Лейзерман, О.В.Бугровой, С.И.Красикова. — 416 с.	68,00
T01030	Депрессии в общей медицине / А.Б. Смулевич. — 256 с.	111,00
T01022	Депрессия в терапевтической клинике (патопсихологические, психотерапевтические и психофармакотерапевтические аспекты): руководство для врачей / С.Л. Соловьева, Ю.П. Успенский, Е.В. Балуква. — 206 с.	129,00
T01170	Диагноз по внешним признакам. Атлас-справочник по клинической и дифференциальной диагностике / Франк В.Тишендорф. — 320 с.	560,00
T01137	Диагностика болезней внутренних органов: Т.1. Диагностика болезней органов пищеварения / А.Н. Окорочков. — 552 с.	140,00
T01136	Диагностика болезней внутренних органов: Т.10. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окорочков. — 370 с.	104,00
T01138	Диагностика болезней внутренних органов: Т.2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний / А.Н. Окорочков. — 568 с.	140,00
T01139	Диагностика болезней внутренних органов: Т.3. Диагностика болезней органов дыхания / А.Н. Окорочков. — 454 с.	104,00
T01141	Диагностика болезней внутренних органов: Т.5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек / А.Н. Окорочков. — 498 с.	104,00
T01231	Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б.М.Липовецкий. — 80 с.	132,00
T01223	Дифференциальный диагноз внутренних болезней. Алгоритмический подход / Хили П. — 280 с.	300,00
T01077	Догляд за хворими і медична маніпуляційна техніка: Навч. посіб. для мед. ВНЗ I-III рів. / Л.С. Савка, Л.І. Разінкова. — 480 с.	120,00
T01085	Заболевания внутренних органов в амбулаторной практике (2-е изд., перераб. и допол.) / Под ред. В.Г. Радченко. — 440 с.	94,00
T01190	Загальна практика - сімейна медицина / Общая практика - семейная медицина / За ред. О.В.Синяченка. — 672 с.	200,00

Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВAMEД» на сайті:
WWW.BOOKVAMED.COM.UA



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

ДИВИСЬ

ГЛИБШЕ

на захворювання очей!



ПЕРЕВАГОЮ ПЕРОРАЛЬНОГО
ЗАСТОСУВАННЯ
ЦИТИКОЛІНУ Є СИСТЕМНА
НЕЙРОПРОТЕКТОРНА
ТА НЕЙРОПРОВІДНА ДІЯ¹

ХВОРОБИ ОРГАНА ЗОРУ НЕ ЛИШЕ
ВРАЖАЮТЬ ОЧНЕ ЯБЛУКО, АЛЕ Й
МОЖУТЬ ВИКЛИКАТИ ПОРУШЕННЯ
ЦІЛІСНОСТІ ЗОРОВИХ ШЛЯХІВ^{1*}

ЦИТИКОЛІН при

- діабетичній ретинопатії,
- амбліопії,
- глаукомі,
- неартеріальній ішемічній
нейропатії зорового нерва

позитивно впливає на:

- поля зору²,
- гостроту зору^{3,4},
- функції сітківки⁵⁻⁹,
- морфологію сітківки¹⁰⁻¹²,
- контрастну чутливість ока¹³,
- провідність по зорових
шляхах^{5-9,14}

Дія цитиколіну після
перорального прийому

**АКСОБРЕКС – найдоступніший
таблетований цитиколін європейського
виробництва від міжнародної
фармацевтичної компанії****

* Діабетична ретинопатія, амбліопія, неартеріальна ішемічна нейропатія зорового нерва, глаукома.

** Під найдоступнішим таблетованим цитиколіном європейського виробництва мається на увазі, що в перерахунку на вагість 1 мг цитиколіну АКСОБРЕКС має найнижчу середню вартість серед усіх дієтичних добавок і лікарських засобів, які реалізувалися в аптеках на території України впродовж 2021 року, за даними аналітичної системи дослідження ринку PharmXplorer / «Фармстандарт» компанії Proxima Research. Доступ 03. 2021. 1. Gandolfi S., Marchini G., Caporossi A., Scuderi G., Tomasso L., Brunato A. Cytidine 50-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma. Nutrients. 2020; 12: 793. 2–14. Повний список літератури знаходиться в Представництві «Юніфарм Лабораторія Лімітед» і може бути наданий відповідно до запиту за електронною адресою info@unipharm.ua. Зображення упаковки може відрізнятися від оригінальної упаковки дієтичної добавки. АКСОБРЕКС, таблетки масою 1,1 г (30 таблеток у 3 блистерах по 10 таблеток). Склад (на 1 таблетку): цитиколін – 250 мг, кальцій фосфат, мікрокристалічна целюлоза, полівінілпіпілідон, магнієві солі жирних кислот, тальк, діоксид кремнію. Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Перед вживанням рекомендується проконсультуватися з лікарем і ознайомитися з інформацією про застосування. Застереження до вживання: індивідуальна чутливість до компонентів. Не застосовувати разом із ліками, які містять центрофенксин. АКСОБРЕКС рекомендуємо вживати дорослим по 1 таблетці 1–2 рази на день під час їди. Тривалість прийому становить 15–30 днів. Більш тривале застосування потребує узгодження з лікарем. Не перевищувати рекомендовану дозу. Не застосовувати дітям і жінкам під час вагітності й годування груддю. Зберігати в недоступному для дітей місці. Виробник: ТОВ «СЕНСІЛІАБ» Польща – С.К.А.» (вул. Маріана Лангевича, 58, Константінів-Лодзький, Польща, 95-050) для «Юніфарм, Інк.» (Unipharm, Inc.) (юридична адреса: 350 Пята авеню, 6701, Нью-Йорк, 10118, США). Адреса представництва заявника в Україні: м. Київ, вул. Пимоненка, 13, 4А/31, тел.: +38 (044) 594-70-00 (вартість дзвінків згідно з тарифами оператора). 2-24-АКСОБРЕКС-0421.



30 таблеток



UNIPHARM
баланс здоров'я