

Том 9,
№ 2,
2021

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

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ



Цебрюлюкс™ НФ

НЕЙРОФАКТОР

СУЧАСНИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ ЦИТИКОЛІНУ (COGNIZIN™), ВІТАМІНІВ
ТА ЦИНКУ ДЛЯ ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗОРУ ПРИ ГЛАУКОМІ ТА ІНШИХ
ОПТИЧНИХ НЕЙРОПАТІЯХ ВІД СВІТОВОГО ЕКСПЕРТА В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ*



- Містить новітню форму цитиколіну (Cognizin™) з доведеною ефективністю при нейропатіях різного генезу^{1, 2, 6}
- Забезпечує нервові клітини поживними речовинами, сприяє їх захисту та відновленню^{2, 6}
- Підтримує функцію зору¹⁻⁷
- Зручне застосування – 1 саше на добу⁶

* 168 років турботи про здоровий зір. Data of Bausch+Lomb Incorporated. ** GRAS (generally recognized as safe) – загально визнаний безпечним. 1. Gandolfi S., Marchini G. et al. Cytidine 50-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma // Nutrients. – 2020. – V. 12. – P. 793. 2. Cognizin – for the evolution of your mind® // KYOWA HAKKO USA, INC. – 2020. www.cognizin.com. 3. Roberti G., Tanga L., Michelessi M., et al. Cytidine 5'-diphosphocholine (citicoline) in glaucoma: rationale of its use, current evidence and future perspectives // International J. of Molecular Sciences. – 2015. – V. 16. – P. 28401–28417. 4. Chitu I., Tudorescu R., Leasu-Branet C., Voinea L.M. Citicoline – a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease // Romanian J. of Ophthalmology. – 2017. – V. 61 (3). – P. 152–158. 5. Parisi V., Barbano L., Di Renzo A., et al. Neuroenhancement and neuroprotection by oral solution citicoline in non-arteritic ischemic optic neuropathy as a model of neurodegeneration: a randomized pilot study // PLoS ONE. – 2019. – V. 14 (7). 6. Цебрюлюкс™ НФ Нейрофактор. Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. Перед споживанням рекомендована консультація лікаря. Повну інформацію див. у листку-вкладці із застосування продукту. 7. Silveri M.M. et al. Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy // NMR Biomed. – 2008. – V. 21 (10). – P. 1066–1075.

Повна інформація про дієтичну добавку до раціону харчування знаходиться в листку-вкладці із застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на візитах та заходах з медичної тематики. ТОВ «БАУШ ХЕЛС»: 01103, м. Київ, вул. Професора Підвисоцького, 6-В. Тел.: (044) 459-04-84. RAF CEB-UA2108-172-01. Затверджено до друку 08.2021.

BAUSCH+Lomb Health

ВІЗУЛТА™

ОРИГІНАЛЬНИЙ ЛАТАНОПРОСТЕН БУНОД З ПОДВІЙНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОГО ЗНИЖЕННЯ ВОТ* ТА ПІДВИЩЕННЯ БЕЗПЕКИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГЛАУКОМОЮ ТА ОЧНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ



- ✓ Латанопростен бунод – новий аналог простагландинів, що метаболізується до латанопростової кислоти та бутандіолу мононітрату (донатор оксиду азоту)¹⁻⁵
- ✓ Доведено збільшує відтік внутрішньоочної рідини через трабекулярний та увеосклеральний шляхи¹⁻⁶
- ✓ Забезпечує значне та стійке зниження ВОТ²⁻⁶
- ✓ Покращує безпеку застосування^{1, 5, 6}



* ВОТ – внутрішньочинний тиск.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Візулта™, краплі очні, розчин 0,024% 5 мл, П.П. №UA/18307/01/01. 2. Weinreb R.N., Sforzolini B.S., Vittitow J., Liebmann J. Latanoprostene bunod 0,024% versus timolol maleate 0,5% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: the APOLLO study // Ophthalmology. – 2016. – V. 123 (5). – P. 965–973. 3. Medeiros F.A., Martin K.R., Peace J., Sforzolini B.S., Vittitow J.L., Weinreb R.N. Comparison of latanoprostene bunod 0,024% and timolol maleate 0,5% in open-angle glaucoma or ocular hypertension: the LUNAR study // Am J. Ophthalmol. – 2016. – V. 168. – P. 250–259. 4. Weinreb R.N., Ong T., Sforzolini B.S., Vittitow J.L., Singh K., Kaufman P.L. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0,005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study // Br J. Ophthalmol. – 2015. – V. 99 (6). – P. 738–745. 5. Weinreb R.N., Liebmann J.M., Martin K.R., Kaufman P.L., Vittitow J.L. Latanoprostene bunod 0,024% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: pooled phase 3 study findings // J. Glaucoma. – 2018. – V. 27(1). – P. 7–15. 6. Kawase K., Vittitow J.L., Weinreb R.N., Araie M.; for the JUPITER study group. Long-term safety and efficacy of latanoprostene bunod 0,024% in Japanese subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: the JUPITER study // Adv Ther. – 2016. – V. 33 (9). – P. 1612–1627.

Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на візитах та заходах з медичної тематики. ТОВ «БАУШ ХЕЛС»: 01103, м. Київ, вул. Професора Підвисоцького, 6-В. Тел.: (044) 459-04-84. RAF VYZ-UA2108-166-01. Затверджено до друку 08.2021.

BAUSCH+LOMB Health



П'ятий український
**РЕФРАКЦІЙНИЙ
ПЛЕНЕР'21**
**Fifth Ukrainian
Refraction Plein Air'21**
Перше повідомлення

Дорогі колеги!

Продовжуючи традицію проведення науково-практичних конференцій у столиці держави на засадах досконалості з неповторною українською гостинністю, в рік 150-річчя від дня народження Лесі Українки ми працюємо над підготовкою науково-практичної конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю **«РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР'21»**, яка відбудеться **28–30 жовтня 2021 року**. На конференції відбудеться нагородження медаллю ім. Н.І. Пільман за найкращу наукову роботу.

Доповіді та тренінги відомих українських та закордонних вчених міститимуть найсучаснішу інформацію:

- рефракційна хірургія рогівки: результати при ускладненнях після LASIK або PRK;
- перехід від хірургії катаракти до рефракційної хірургії катаракти;
- методи і пристрої для хірургічної реконструкції травматичних дефектів райдужної оболонки ока;
- поточний стан CXL: суперечки та рекомендації;
- сучасне лікування пресбіопії;
- рогівкова інтрастромальна та фемтосекундна рефракційна хірургія;
- скринінг та лікування захворювань очної поверхні у хірургічного пацієнта;
- оновлення в лікуванні глаукоми: клінічні проблеми та інновації;
- хвороба очної поверхні: проблеми та ідеї;
- подорож по заміні кришталика: розуміння потреб пацієнта в сьогоdnішній новій нормі;
- спрощення складнощів у хірургії катаракти;
- лікування пошкоджень рогівки;
- показання та строки проведення операції з видалення катаракти при ВМД;
- трансплантація рогівки в епоху COVID-19;
- закриття та відновлення вашої практики під час пандемії COVID-19: досвід приватної клініки;
- уроки з кризи COVID-19 в офтальмології;
- штучний інтелект: подорож від його основи до навчання для рідкісних патологій;
- виявлення екстазії рогівки та дефектів сітківки на основі штучного інтелекту;
- нові методи терапевтичного лікування різних форм глаукоми;
- гіалуринова кислота в офтальмології;
- травмована рогівка: трансплантація як варіант вибору лікування в українських реаліях;
- внутрішньоочні дитячі імпланти: коли, для чого, наслідки;
- порушення окорухового апарата;
- рефракційна патологія;
- медикаментозне лікування очних хвороб;
- різне.

Умови участі в конференції, тренінгах, конкурсах, публікаціях — на сайті: www.plener.kiev.ua. Реєстрація обов'язкова для всіх учасників конференції.

Тел. оргкомітету: + 38 067 967 47 07, + 38 097 944 01 77.

Реєстрація учасників конференції і тренінгів проводиться з **1 травня до 25 жовтня 2021 року** на сайті www.plener.kiev.ua

Тези доповідей надсилати на електронну пошту jannachuvalova@ukr.net до 10 жовтня 2021 року.

Організаційний комітет

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

Громадська організація
«Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України»

Громадська організація
«Асоціація фахівців з офтальмопластики та очного протезування»

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

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

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у лютому 2013 року

Періодичність виходу: до 4 разів на рік

Том 9, № 2, 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, № 2, 2021

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Передплатний індекс: 98063



Спізасновники:

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

Громадська організація «Асоціація дитячих офтальмологів
та оптометристів України»

Громадська організація «Асоціація фахівців
з офтальмопластики та очного протезування»

Адреса редакції:

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

Електронні адреси для звертань:

З питань публікацій статей
archivophthalmukr@gmail.com

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

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

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

Рекомендується до друку вченою радою
НУОЗУ імені П.Л. Шупика від 19.05.2021 року, протокол № 5

Підписано до друку 04.10.2021

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 10,23
Тираж 2000 прим. Зам. 2021-аоу-20.

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.

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2021
© Громадська організація «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України», 2021
© Громадська організація «Асоціація фахівців з офтальмопластики та очного протезування», 2021
© Заславський О.Ю., 2021

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Arhiv oftal'mologії Ukraїni
Archive Of Ukrainian Ophthalmology
*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 9, № 2, 2021

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Subscription index: 98063 (in Ukraine)



Co-founders:

Shupyk National Healthcare University of Ukraine
Public organization "Association of pediatric ophthalmologists
and optometrists"

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

Editorial office address:

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

Correspondence e-mails:

Department of publishing article
archivophthalmukr@gmail.com

Subscription department

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

Advertising and Drug Promotion Department
reclama@mif-ua.com, office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com, v_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 Healthcare Uni-
versity of Ukraine dated 19.05.2021, Protocol № 5*

Signed for print 04/10/2021

In Ukrainian and English

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

Folio 60×84/8. Printer's sheet 10,23
Circulation 2000. Order 2021-aou-20.

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

Print: Landpress Ltd.
Alchevskyykh 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. Lavryk

(Kyiv, Ukraine)

S. Mogilevskyy

(Kyiv, Ukraine)

O. Petrenko

(Kyiv, Ukraine)

V. Serdiuk

(Dnipro, Ukraine)

I. Shargorodska

(Kyiv, Ukraine)

N. Ulyanova

(Lutsk, Ukraine)

L. Venger

(Odesa, Ukraine)

Paul J. Harasymowycz

(Montreal, Canada)

Sudi Patel

(Zagreb, Croatia)

Stefan Seregard

(Stockholm, Sweden)

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2021
© Public organization "Association of pediatric ophthalmologists and optometrists", 2021
© Public organization "Association of specialists of ophthalmoplasty and ocular prosthetics", 2021
© Zaslavsky O.Yu., 2021

Зміст

Клінічна офтальмологія

Заволока О.В., Бездітко П.А.,
Абрамова Л.П., Векшин В.О.
Імунологічні аспекти
бактеріальних кератитів у хворих
на цукровий діабет 11

Фролова Т.В.
Оцінка церебрального кровотоку
в дітей із міопією в поєднанні
з недиференційованою дисплазією
сполучної тканини 17

Обмін досвідом

Коновалова Н.В., Храменко Н.І.,
Гузун О.В., Ковтун О.В.
Досвід використання
препаратів Брироза та Розаком
при вторинній глаукомі 23

Васильєва Л.С., Нестеренко О.В.,
Рилькова К.А.
Використання 0,4% гіалуронату натрію
в комплексному лікуванні пацієнтів
дитячого віку із синдромом сухого ока
на фоні алергічних захворювань
органа зору 30

Бушуєва Н.М., Коновалова Н.В.,
Храменко Н.І., Шакір Дхаєр, Ковтун О.В.
Профілактика порушень акомодациї
і міопії у дітей 34

Чистик Т.
Латанопростен бунод 0,024% краплі очні
(Візулта™) — нові можливості
в лікуванні первинної відкритокутової
глаукоми 38

Contents

Clinical Ophthalmology

O.V. Zavoloka, P.A. Bezditko,
L.P. Abramova, V.O. Vekshyn
Immunological aspects
of bacterial keratites in patients
with diabetes mellitus 11

T.V. Frolova
Assessment of cerebral blood flow
in children with myopia
in combination with undifferentiated
connective tissue dysplasia 17

Exchange of Experience

N.V. Konovalova, N.I. Khramenko,
O.V. Guzun, A.V. Kovtun
Experience in the use
of Brirosa and Rozacom
in secondary glaucoma 23

L.S. Vasilyeva, O.V. Nesterenko,
K.A. Rylkova
Usage of 0.4% sodium hyaluronate
in complex treatment of pediatric patients
with dry eye syndrome against the
background of allergic diseases
of the organ of vision 30

N.N. Buchueva, N.V. Konovalova,
N.I. Khramenko, Duchaer Chakir, O.V. Kovtun
Prevention of accommodation disorders
and myopia in children 34

T. Chistyuk
Latanoprosten bunod 0.024% eye drops
(Visulta™) — new opportunities
in the treatment of primary
open-angle glaucoma 38

ГІЛАЙС®

Природне зволоження очей!



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

(С.С. № UA 101. MD.3.0662-21.01)
Не є лікарським засобом.

Риков С.О., Туманова О.В., Петренко О.В., Косуба С.І. Форми удосконалення якості післядипломної освіти інтернів-офтальмологів	45	S.O. Rykov, O.V. Tumanova, O.V. Petrenko, S.I. Kosuba Forms to improve the quality of postgraduate training of ophthalmologists	45
---	----	---	----

Офтальмохірургія

Денисюк О.Ю. Факоемулсифікація катаракти і прогресування вікової макулярної дегенерації	48
Панченко Ю.О., Могілевський С.Ю., Лаврик Н.С., Риков С.О., Шаргородська І.В. Сучасні вітреоретинальні втручання в лікуванні діабетичної макулопатії: делікатність чи максималізм?	57
Усенко К.О. Нові фактори ризику виникнення та рецидивування птеригіуму після хірургічного лікування	66

Ophthalmosurgery

O.U. Denisyuk The relation of phacoemulsification and progression of age-related macular degeneration	48
Yu.O. Panchenko, S.Yu. Mogilevskyy, N.S. Lavryk, S.O. Rykov, I.V. Shargorodska Modern vitreoretinal interventions in the treatment of diabetic maculopathy: delicacy or maximalism?	57
K.O. Usenko New factors of pterygium occurrence and recurrence after surgical treatment	66

Огляд літератури

Петренко О.В., Григораш Н.В. Сучасний погляд на діагностику та лікування посттравматичних рубцевих деформацій періорбітальної ділянки.....	75
Бездітко П.А. Знову про інгібітори карбоангідрази: сучасні аспекти їх застосування в офтальмології	81

Literature Review

O.V. Petrenko, N.V. Hryhorash Modern approach to diagnosis and treatment of post-traumatic periorbital scarring	75
P.A. Bezdetko Again about carbonic anhydrase inhibitors: modern aspects of the use of ICA in ophthalmology	81

ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ВІДКРИТОКУТОВОЮ ГЛАУКОМОЮ

БРИРОЗА
бримонідин

Розамакс®
Латанопрол + Тимолол

Розаком
Дорзоламід + Тимолол

Розалін
Дорзоламід



Скорочена інструкція для лікарського засобу БРИРОЗА.

Показання. Підвищений внутрішньоочний тиск в пацієнтів з очною гіпертензією, відкритокутовою глаукомою; як монотерапія або при комбінованому лікуванні з іншими лікарськими засобами. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату; вік до 18 років; у пацієнтів, які проходили лікування інгібіторами моноаміноксидаз (MAO), а також антидепресантами, що впливають на норадренергічну передачу (наприклад, трициклічні антидепресанти і міансерин). Побічні реакції. Найчастіше виникають такі побічні дії, як сухість слизової оболонки ротової порожнини, гіперемія кон'юнктиви та відчуття печіння/поколювання очей. Перераховані вище симптоми зазвичай носять тимчасовий характер і не вимагають переривання лікування. У період вагітності або годування груддю слід застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері значно перевищує потенційний ризик для плода або дитини. У разі необхідності застосування препарату слід припинити годування груддю. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. UA/14388/01/01 від 17.12.2019. Виробник. АТ «Адамед Фарма», Польща, вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце.

Скорочена інструкція для лікарського засобу РОЗАМАКС.

Показання. Підвищений внутрішньоочний тиск в пацієнтів із відкритокутовою глаукомою, які недостатньо реагують на місцеве застосування β-адренолітиків або аналогів простагландинів місцевої дії. Протипоказання. Печерчутливість до активних або допоміжних речовин; БА (у тому числі в анамнезі), тяжке ХОЗЛ; синусова брадикардія, синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада II або III ст., застійна серцева недостатність, кардіогенний шок. Побічні реакції. Частіше із застосуванням препарату пов'язують такі побічні дії, як посилення пігментації райдужної оболонки, потемніння та збільшення об'єму вій, печіння та поколювання. Не слід застосовувати препарат під час вагітності та грудного вигодовування. Дітям не застосовують. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. UA/15147/01/01 від 18.05.2016. Виробник. АТ «Адамед Фарма», Польща, вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце.

Скорочена інструкція для лікарського засобу РОЗАКОМ.

Показання. Підвищений внутрішньоочний тиск в пацієнтів із відкритокутовою глаукомою або псевдоексfolіативною глаукомою, при неефективності монотерапії місцевим β-блокатором. Протипоказання. Печерчутливість до активних або допоміжних речовин; БА в анамнезі, тяжке ХОЗЛ; синусова брадикардія, атріовентрикулярна блокада II або III ст., застійна серцева недостатність, кардіогенний шок; тяжка ниркова недостатність (CrCl < 30 мл/хв) або гіперхлоремічний ацидоз. Побічні реакції. Описано побічну дію, пов'язану із застосуванням дорзоламіду та тимололу або лише однієї з цих діючих речовин. Не слід застосовувати препарат під час вагітності та грудного вигодовування. Дітям не застосовують. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. UA/14401/01/01 від 19.05.2015. Виробник. АТ «Адамед Фарма», Польща, вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце.

Скорочена інструкція для лікарського засобу РОЗАЛІН.

Показання. Підвищений внутрішньоочний тиск в пацієнтів з очною гіпертензією, відкритокутовою глаукомою, псевдоексfolіативною глаукомою; як додаткова терапія при лікуванні β-блокаторами або як монотерапія. Протипоказання. Печерчутливість до активної речовини препарату чи будь-якої допоміжної речовини; тяжке порушення функції нирок (CrCl < 30 мл/хв), гіперхлоремічний ацидоз. Побічні реакції. Найчастіше із застосуванням дорзоламіду пов'язують такі побічні дії як кон'юнктивіт та реакції з боку повік. Не слід застосовувати препарат під час вагітності та грудного вигодовування. Дітям не застосовують. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. UA/14388/01/01 від 15.05.2015. Виробник. Рафарм А.Т., Греція. Тезі Пуузі Ксатсі Агіоу Лоука, Паянія Аттікі, 19002.

www.adamed.com.pl

Повна інформація та повний перелік можливих побічних реакцій знаходиться в інструкціях для медичного застосування лікарських

засобів. Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я. Підлягає розповсюдженню на семінарах, кон-

ференціях, симпозиумах з медичної тематики або для індивідуальної відповіді на запит про лікарський засіб. Орф-01-0821.

Представництво «Адамед Фарма С.А.» в Україні: 01133, м. Київ, бул. Лесі Українки, 23, оф. 2. Тел.: +38 044 374 67 55

ПРОГРАМА



Програма «Я Бачу» розроблена для підвищення доступності лікування пацієнтів із очною гіпертензією та глаукомою, яким призначено відповідне лікування.

Скориставшись пластиковою картою «Я Бачу» в аптеках-партнерах, пацієнти можуть придбати призначений препарат за зниженою ціною (≈ 140 грн).

Картка багаторазового використання, термін її дії дорівнює терміну дії програми.

З більш детальною інформацією можна ознайомитися на сайті www.medicard.com.ua або по телефону безкоштовної гарячої лінії 0 800 21 21 96.

ADAMED
Для Родини

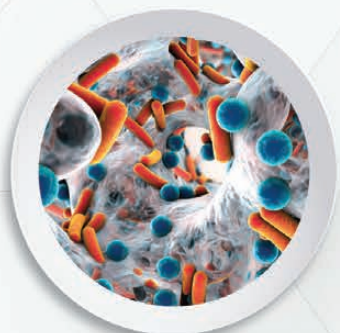




МОНАФОКС

Моксифлоксацин, краплі очні

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ЗОВНІШНІХ ОЧНИХ ІНФЕКЦІЙ**



Бактерицидний
ефект і широкий
спектр дії¹



Висока
проникність
в тканини ока^{2,3}



Добра переносимість
і адекватний
профіль безпеки^{1,2}

**Скорочена інструкція для медичного застосування
лікарського засобу МОНАФОКС.**

Показання. Місцеве лікування бактеріальних зовнішніх очних інфекцій, викликаних штамми, чутливими до моксифлоксацину. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини, інших хінолонів або до будь-якого з компонентів препарату. **Спосіб застосування.** По 1 краплі в уражене око (очі) 3 рази на добу протягом 5-8 днів. Немає необхідності корегувати дозування у дітей. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями були біль в оці та подразнення ока. Не слід застосовувати під час вагітності, за винятком тих випадків, коли по-

тенційна користь від застосування препарату перевищує потенційний ризик для плода. З обережністю призначати при лактації. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. UA/16906/01/01 від 30.08.2018. **Виробник.** Фамар А.В.Е. Алімос Планта, вул. Агіу Дімітріу, 63, Алімос Аттікі, 17456, Греція.

Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для індивідуальної відповіді на запит про лікарський засіб.

Oph-02-0821

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Монафокс.

2. Clin Ophthalmol. 2008 Mar; 2(1): 77-91. 3. Surv Ophthalmol. 2005 Nov; 50 Suppl 1: S32-45

ADAMED
Для Родини



УДК 617.713-002-022.7-078:57.083.3:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.2.2021.241501>Заволока О.В.¹, Бездітко П.А.¹, Абрамова Л.П.², Векшин В.О.²¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна² Центральна науково-дослідна лабораторія, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Імунологічні аспекти бактеріальних кератитів у хворих на цукровий діабет

Резюме. *Мета роботи:* провести аналіз цитокінового балансу слізної рідини у хворих на бактеріальний кератит і цукровий діабет (ЦД) при першому зверненні до лікаря та виявити імунологічні аспекти захворювання. *Матеріали та методи.* Був проведений аналіз концентрації про- та протизапальних цитокінів у слізній рідині 17 хворих на ЦД 1-го типу й бактеріальні кератити та 15 хворих на бактеріальні кератити без ЦД при першому зверненні до офтальмолога. Для порівняння використовували дані 14 здорових осіб. Крім стандартних, методи офтальмологічного дослідження включали бактеріологічне дослідження, флуоресцеїновий тест, оптичну когерентну томографію переднього відрізка ока, безконтактне дослідження чутливості рогівки. Рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-10 у слізній рідині хворого та контрлатерального ока визначали за допомогою кількісного колориметричного імуноферментного аналізу з використанням наборів ІФА. *Результати.* У хворих на ЦД і бактеріальний кератит концентрація ІЛ-1 β й ІЛ-6 у слізній рідині хворого ока перевищувала таку у здорових осіб ($p < 0,05$) та вірогідно не відрізнялась від показників хворих на бактеріальний кератит без ЦД ($p > 0,05$). У слізній рідині контрлатерального ока хворих на ЦД та бактеріальний кератит рівень ІЛ-1 β й ІЛ-6 перевищував відповідні показники хворих на бактеріальний кератит без ЦД та здорових осіб ($p < 0,05$). Концентрація ІЛ-10 у слізній рідині контрлатерального ока у хворих на ЦД і бактеріальний кератит перевищувала таку у здорових осіб ($p < 0,05$) та вірогідно не відрізнялась від показників хворих на бактеріальний кератит без ЦД ($p > 0,05$). *Висновки.* У хворих на ЦД і бактеріальний кератит відзначаються імунологічні особливості захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет; бактеріальний кератит; цитокіни; інтерлейкіни

Вступ

Бактеріальні кератити зустрічаються у хворих на цукровий діабет (ЦД) частіше, ніж у загальній популяції, та мають більш тяжкий перебіг [1–3]. Ключову роль у розвитку та регуляції запальної реакції відіграють цитокіни — група медіаторів міжклітинної взаємодії білкової природи, що є основним неспецифічним гуморальним фактором імунітету. За біологічною дією цитокіни умовно розподіляються на прозапальні та протизапальні [4]. При бактеріальному кератиті відзначається підвищення експресії прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 1 β

(ІЛ-1 β) й інтерлейкіну 6 (ІЛ-6)) у слізній рідині хворого ока [5, 6] та протизапальних (інтерлейкін 10 (ІЛ-10)) — у слізній рідині контрлатерального ока [5].

У хворих на ЦД доведена наявність хронічного системного запалення низької інтенсивності, що призводить до підвищення концентрації прозапальних факторів у плазмі крові та біологічних рідинах за відсутності імуностимулятора [7] та зміни відповіді організму при запальних захворюваннях [8–12]. Проте до сьогодні не виявлені імунологічні аспекти бактеріальних кератитів у хворих на ЦД.

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftalmologii Ukraïni»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Заволока Олеся Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри офтальмології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: olesya_zavoloka@yahoo.com

For correspondence: O.V. Zavoloka, PhD, Associate Professor at the Department of ophthalmology, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: olesya_zavoloka@yahoo.com

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

Мета роботи: провести аналіз цитокінового балансу слізної рідини у хворих на бактеріальний кератит та ЦД при першому зверненні до лікаря та виявити імунологічні аспекти захворювання.

Матеріали та методи

Імунологічні особливості бактеріальних кератитів у хворих на ЦД визначались за допомогою аналізу концентрації про- та протизапальних цитокінів у слізній рідині 17 хворих на ЦД 1-го типу й бактеріальні кератити та 15 хворих на бактеріальні кератити без ЦД до проведення лікування, при першому зверненні до офтальмолога. Для порівняння використовували дані 14 здорових осіб відповідного віку. Діагноз бактеріального кератиту був встановлений на основі характерної клінічної картини та підтверджений бактеріологічно. Критерії виключення: глаукома, аномалії рефракції середнього та високого ступеня, 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).

Вік хворих основної групи коливався від 19 до 46 років і в середньому становив $32,2 \pm 7,6$ року; тривалість ЦД до 5 років відзначалась у 11,8 % хворих, від 5 до 10 років — у 52,9 %, понад 10 років — у 35,3 % хворих. Вік хворих групи контролю коливався від 18 до 44 років і в середньому становив $32,5 \pm 8,7$ року, вік здорових осіб коливався від 18 до 42 років і в середньому становив $29,3 \pm 9,0$ року. Вік у всіх досліджуваних групах вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Крім стандартних, методи офтальмологічного дослідження включали бактеріологічне дослідження, флюоресцеїновий тест, оптичну когерентну томографію переднього відрізка ока на апараті TOPCON 3D OCT-2000, безконтактне дослідження чутливості рогівки (за допомогою розробленого нами приладу та методики [13]). Забір слізної рідини здійснювався до закапування будь-яких очних крапель, згідно з описаною раніше методикою [5]. За допомогою мікропіпетки 60 мкл стерильного сольового розчину закапували в нижнє склепіння кон'юнктивального мішка. Далі досліджуваних просили не моргаючи подивитися вліво, вправо, вгору і вниз чотири рази, щоб змішати вміст

слізної рідини. Потім розведену стерильним фізіологічним розчином слізну рідину збирали з нижнього склепіння за допомогою мікропіпетки, переносили в пробірку Еппендорфа та зберігали при температурі -20°C .

Визначали рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-10 у слізній рідині хворого та контрлатерального ока за допомогою кількісного колориметричного імуноферментного аналізу з використанням наборів ІФА фірми ANOGEN (Онтаріо, Канада) відповідно до інструкції з використання.

Результати та обговорення

У хворих на ЦД і бактеріальний кератит при першому зверненні до лікаря концентрація ІЛ-1 β й ІЛ-6 у слізній рідині хворого ока перевищувала таку у здорових осіб групи порівняння ($p < 0,05$) та вірогідно не відрізнялась від показників хворих на бактеріальний кератит без ЦД ($p > 0,05$) (табл. 1). Концентрація ІЛ-10 у слізній рідині хворого ока у хворих на ЦД та бактеріальний кератит вірогідно не відрізнялась від показників хворих на бактеріальний кератит без ЦД та здорових осіб групи порівняння ($p > 0,05$).

У слізній рідині контрлатерального ока хворих на ЦД і бактеріальний кератит рівень ІЛ-1 β й ІЛ-6 перевищував відповідні показники хворих на бактеріальний кератит без ЦД та здорових осіб групи порівняння при першому зверненні до лікаря ($p < 0,05$) (табл. 2). Концентрація ІЛ-10 у слізній рідині контрлатерального ока у хворих на ЦД і бактеріальний кератит перевищувала таку у здорових осіб групи порівняння ($p < 0,05$) та вірогідно не відрізнялась від показників хворих на бактеріальний кератит без ЦД ($p > 0,05$).

Таким чином, у хворих на бактеріальний кератит, як із ЦД, так і без нього, при першому зверненні до лікаря була підвищена концентрація прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β й ІЛ-6) у слізній рідині хворого ока та протизапальних цитокінів (ІЛ-10) у слізній рідині контрлатерального ока. Отримані нами відомості узгоджуються з даними Т. Yamaguchi зі співавт. [5] та А. Konstantopoulos зі співавт. [6], які відзначили високий рівень експресії ІЛ-1 β й ІЛ-6 у слізній рідині хворого ока та ІЛ-10 — контрлатерального ока при бактеріальному кератиті.

Згідно з проведенням нами дослідженням, концентрація ІЛ-1 β , ІЛ-6 у слізній рідині хворого ока та ІЛ-10 у слізній рідині контрлатерального ока у хворих на ЦД і бактеріальний кератит вірогідно не відрізнялась від

Таблиця 1. Концентрація цитокінів (пг/мл) у слізній рідині хворого на бактеріальний кератит ока на першому візиті залежно від наявності цукрового діабету

Група	ІЛ-1 β			ІЛ-6			ІЛ-10		
	М $\pm$ m	Діапазон	Медіана	М $\pm$ m	Діапазон	Медіана	М $\pm$ m	Діапазон	Медіана
Хворі на ЦД, n = 17	122,9 $\pm$ 61,2*	25–250	125	1539,8 $\pm$ 377,4*	730–2000	1654	47,0 $\pm$ 57,7	0–173	25
Хворі без ЦД, n = 15	106,3 $\pm$ 58,5*	20–243	95	1395,5 $\pm$ 394,6*	620–1913	1390	46,1 $\pm$ 59,2	0–175	20
Здорові особи, n = 14	13,1 $\pm$ 7,3	0–30	14,5	160,8 $\pm$ 54,0	0–256	169	20,1 $\pm$ 26,4	0–99	12

Примітка: * — оцінка статистичної значущості відмінностей між показником здорових осіб та іншими групами, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Концентрація цитокінів (пг/мл) у слізній рідині контрлатерального ока у хворих на бактеріальний кератит на першому візиті залежно від наявності цукрового діабету

Група	ІЛ-1β			ІЛ-6			ІЛ-10		
	М ± m	Діапазон	Медіана	М ± m	Діапазон	Медіана	М ± m	Діапазон	Медіана
Хворі на ЦД, n = 17	43,4 ± 19,5*,**	8–81	43	378,0 ± 201,7*,**	61–805	356	120,8 ± 65,4*	28–248	113
Хворі без ЦД, n = 15	20,1 ± 18,4	0–61	16	171,2 ± 102,5	0–316	187	95,1 ± 62,5*	11–224	77
Здорові особи, n = 14	13,1 ± 7,3	0–30	14,5	160,8 ± 54,0	0–256	169	20,1 ± 26,4	0–99	12

Примітки: * — оцінка статистичної значущості відмінностей між показником здорових осіб та іншими групами, $p < 0,05$; ** — оцінка статистичної значущості відмінностей між групами хворих на ЦД та хворих без ЦД, $p < 0,05$.

показників хворих на бактеріальний кератит без ЦД. Це узгоджується з даними S. Yende зі співавт. [11] та М.Е. Stegenga зі співавт. [12], які не виявили залежності цитокінового балансу в пацієнтів з запальними захворюваннями від наявності ЦД. Проте відрізняються відомості I. Bonyek-Silva зі співавт. [8] та Р. Mehta зі співавт. [9], які діагностували підвищення рівня запальних цитокінів у хворих на ЦД при запальних захворюваннях порівняно з хворими без ЦД, та S.E. Geerlings зі співавт. [10], які, навпаки, виявили їх зменшення.

Згідно з результатами нашого дослідження, концентрація прозапальних цитокінів ІЛ-1β й ІЛ-6 у слізній рідині контрлатерального ока у хворих на ЦД та бактеріальний кератит перевищувала відповідні показники хворих на бактеріальний кератит без ЦД та здорових осіб групи порівняння при першому зверненні до лікаря. Це може бути пов'язано з загальним підвищенням рівня прозапальних факторів у плазмі крові та біологічних рідинах у стані спокою за відсутності імуностимулятора у хворих на ЦД, на що вказували попередні дослідження [7].

Висновки

У хворих на ЦД та бактеріальний кератит відзначаються імунологічні особливості захворювання, а саме зміна цитокінового балансу слізної рідини хворого та контрлатерального ока за рахунок підвищення концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1β й ІЛ-6 та збільшення рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 у слізній рідині контрлатерального ока.

У хворих на бактеріальний кератит, як із ЦД, так і без нього, при першому зверненні до лікаря відзначається підвищення концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1β й ІЛ-6) у слізній рідині хворого ока та протизапальних цитокінів (ІЛ-10) у слізній рідині контрлатерального ока.

Концентрація ІЛ-1β й ІЛ-6 у слізній рідині контрлатерального ока у хворих на ЦД та бактеріальний кератит перевищує відповідні показники хворих на бактеріальний кератит без ЦД та здорових осіб групи порівняння при першому зверненні до лікаря.

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

Список літератури

1. 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.
2. 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.
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.
4. Rabinovitch A., Suarez-Pinzon W.L. Role of cytokines in the pathogenesis of autoimmune diabetes mellitus. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2003 Sep. 4(3). 291–9. doi: 10.1023/a:1025160614313.
5. Yamaguchi T., Calvacanti B.M., Cruzat A., Qazi Y., Ishikawa S., Osuka A., Lederer J., Hamrah P. Correlation between human tear cytokine levels and cellular corneal changes in patients with bacterial keratitis by in vivo confocal microscopy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014. 55(11). 7457–66. http://doi: 10.1167/iov.14-15411
6. Konstantopoulos A., Cendra M.D.M., Tsatsos M., Elabary M., Christodoulides M., Hossain P. Morphological and cytokine profiles as key parameters to distinguish between Gram-negative and Gram-positive bacterial keratitis. *Sci Rep.* 2020 Nov 18. 10(1). 20092. doi: 10.1038/s41598-020-77088-w. Erratum in: *Sci Rep.* 2021 Feb 26. 11(1). 5168.
7. Yao Y., Li R., Du J., Long L., Li X., Luo N. Interleukin-6 and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr. Eye Res.* 2019. 44(5). 564–74. http://doi: 10.1080/02713683.2019.1570274
8. Bonyek-Silva I., Nunes S., Santos R.L., Lima F.R., Lago A., Silva J., Carvalho L.P., Arruda S.M., Serezani H.C., Carvalho E.M., Brodskyn C.I., Tavares N.M. Unbalanced production of LTB4/PGE2 driven by diabetes increases susceptibility to cutaneous leishmaniasis. *Emerg. Microbes Infect.* 2020. 9(1). 1275–86. http://doi: 10.1080/22221751.2020.1773744
9. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. 395(10229). 1033–34. http://doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
10. Geerlings S.E., Brouwer E.C., Van Kessel K.C., Gastra W., Stolk R.P., Hoepelman A.I. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000. 30. 995–1001.

11. Yende S., van der Poll T., Lee M., Huang D.T., Newman A.B., Kong L., Kellum J.A., Harris T.B., Bauer D., Satterfield S., Angus D.C. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. *Thorax*. 2010. 65. 870-877.

12. Stegenga M.E., Vincent J.-L., Vail G.M., Xie J., Haney D.J., Williams M.D., Bernard G.R., van der Poll T. Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med*. 2010. 38. 539-545.

13. Заволока О.В., Бездітко П.А., Луханін О.О. Ефективність нового пристрою для безконтактної діагностики чутливості рогівки при визначенні її нейтрофічного стану у хворих на цукровий діабет I типу та бактеріальний кератит. *Офтальмол. журн.* 2019. 6. 29-33. <http://doi.org/10.31288/ofthalmolzh201962933>

Отримано/Received 02.04.2021

Рецензовано/Revised 15.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 21.04.2021 ■

Information about authors

O.V. Zavaloka, PhD, Associate Professor at the Department of ophthalmology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: olesya_zavaloka@yahoo.com

P.A. Bezditko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of ophthalmology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: pabpoul12@gmail.com

L.P. Abramova, PhD in biol., Head of the Sector (Biochemical) of the Central Research Laboratory, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: abramovabulita@gmail.com

V.O. Vekshyn, PhD in techn., Senior Researcher of the Central Research Laboratory, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: myposta2014@gmail.com

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

O.V. Zavaloka¹, P.A. Bezditko¹, L.P. Abramova², V.O. Vekshyn²

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² Central Research Laboratory, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Immunological aspects of bacterial keratitis in patients with diabetes mellitus

Abstract. Background. The purpose was to analyze the cytokine balance of lacrimal fluid in patients with bacterial keratitis and diabetes mellitus (DM) at the first visit and to identify the immunological aspects of the disease. **Materials and methods.** The analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine concentration in the lacrimal fluid was performed in 17 patients with type 1 DM and bacterial keratitis and 15 nondiabetic patients with bacterial keratitis at the first visit. Data from 14 healthy individuals were used for comparison. In addition to standard ones, ophthalmic examination methods included bacteriological examination, fluorescein test, anterior segment optical coherence tomography, non-contact corneal aesthesiometry. The levels of interleukin (IL) 1 β , IL-6 and IL-10 in the lacrimal fluid of the sick and the contralateral eye were determined by a quantitative colorimetric enzyme-linked immunosorbent assay using ELISA kits. **Results.** In DM patients with bacterial

keratitis, the concentration of IL-1 β and IL-6 in the lacrimal fluid of the sick eye exceeded that in healthy individuals ($p < 0.05$) and did not differ significantly from nondiabetic patients with bacterial keratitis ($p > 0.05$). In the lacrimal fluid of the contralateral eye of DM patients with bacterial keratitis, the level of IL-1 β and IL-6 exceeded the corresponding indicators of nondiabetic patients with bacterial keratitis and healthy individuals ($p < 0.05$). The concentration of IL-10 in the lacrimal fluid of the contralateral eye in DM patients with bacterial keratitis exceeded that in healthy individuals ($p < 0.05$) and did not significantly differ from those in nondiabetic patients with bacterial keratitis ($p > 0.05$). **Conclusions.** DM patients with bacterial keratitis have immunological features of the disease.

Keywords: diabetes mellitus; bacterial keratitis; cytokines; interleukins

Бриглау ЕКО

НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ БЕЗ КОНСЕРВАНТІВ



**Бримонідин 0,2% – контроль ВОТ
та нейропротекція**



Полівініловий спирт – профілактика ССО



Без консервантів та з цитратним буфером



**Система доставки Novelia® – точне
дозування, стерильність до 90 днів**



Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я та фармацевтичних працівників. Реклама лікарського засобу Бриглау Еко. РС. UA/18347/01/01 від 03.09.2020. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з інструкціями із використання. Інформацію про показання, побічні реакції та протипоказання зазначено в інструкції із використання. За додатковою інформацією щодо препаратів ви можете звернутися до Товариства з обмеженою відповідальністю «Польфарма ЮА», 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044)498-90-07, факс (044)498-93-87. Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препаратів ви можете до Товариства з обмеженою відповідальністю «Польфарма ЮА» 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044)498-90-07, факс (044)498-93-87 або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com.

Сімейство штучних сліз СуперОптік® – комплексний підхід до терапії синдрому сухого ока



**ПРИ ССО ЛЕГКОГО
СТУПЕНЯ**

**ЗВОЛОЖЕННЯ
ТА ЗНЕЗАРАЖЕННЯ
ОЧНОЇ ПОВЕРХНІ**

-  0,1% натрія гіалуронат
-  20% полігексанід



**ПРИ ССО СЕРЕДНЬОГО
СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ**

**ЗВОЛОЖЕННЯ
ТА РЕГЕНЕРАЦІЯ
ОЧНОЇ ПОВЕРХНІ**

-  0,2% натрія гіалуронат
-  2% декспантенол

Сертифікат відповідності СуперОптік Аква № PR.491-18 до 26-04-2018. Сертифікат відповідності СуперОптік Компліт № PR.491-18 до 27-12-2018. Перечислені назви препаратів є зареєстрованими торговими марками "Польфарма". Права на використання торгових марок належать "Польфарма". З інформацією про препарати ви можете ознайомитися в інструкціях для медичного використання. За додатковою інформацією щодо препаратів ви можете звернутися до ТОВ "Польфарма ЮА", 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87. Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препаратів ви можете до ТОВ "Польфарма ЮА", 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498 90 07, (066) 416 57 15 або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com.

Оцінка церебрального кровотоку в дітей із міопією в поєднанні з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

Резюме. Актуальність. У практичній роботі частіше зустрічаються пацієнти з численними недиференційованими формами дисплазії сполучної тканини. Що стосується поєднання міопії та синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (СНДСТ), то однією з ланок у механізмі походження цієї аномалії рефракції є зменшення товщини склери і зміна її пружно-еластичних параметрів. Короткозорість у дітей частіше виникає на тлі порушення кровопостачання зорового аналізатора, пов'язаного з патологією кровообігу в хребетних судинах. **Мета:** оцінити церебральний кровотік у дітей із міопією в поєднанні з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 86 (170 очей) дітей із діагнозом прогресуючої міопії. Усім дітям призначались консультації суміжних спеціалістів із метою виявлення СНДСТ та повне офтальмологічне дослідження. Діагностичний коефіцієнт вираженості фенотипових і клінічних ознак СНДСТ також визначався шляхом використання експертної таблиці Т. Кадуріної. **Результати.** Фенотипові й клінічні ознаки НДСТ серед обстеженого контингенту дітей мали місце в 100,0 % (41) випадків при оцінці за критеріями Т. Мілковської-Димитрової й Т. Кадуріної і у 83,0 % (34) дітей — при проведенні скринінгу на гіпермобільність суглобів за Бейтоном. Що стосується зростання аксіальної довжини ока в досліджуваних дітей із міопією при НДСТ, відмічено, що збільшення мало прямий кореляційний зв'язок зі ступенем вираженості НДСТ, при цьому найбільша кореляція була в дітей із вираженими фенотиповими проявами в кістково-м'язовій системі з коефіцієнтом кореляції 0,83. Хімічна регуляція тонуусу артерій каротидного басейну (проба із затримкою дихання) змінена в переважній більшості пацієнтів із міопією. **Висновки.** Усім дітям із прогресуючою міопією рекомендоване обстеження в суміжних спеціалістів із метою виявлення СНДСТ та порушень гемодинаміки. Тільки комплексний підхід до цієї аномалії рефракції може бути ефективним у боротьбі з її прогресуванням.

Ключові слова: міопія; дисплазія сполучної тканини; гемодинаміка; фенотипові ознаки; гіпермобільність суглобів

Вступ

Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) — генетично і нутриціально детермінований стан, обумовлений порушеннями метаболізму сполучної тканини, характеризується аномаліями структури компонентів позаклітинного матриксу з прогресивними морфофункціональними змінами різних систем та органів. Прийнято виділяти диференційовані й недиференційовані форми ДСТ [1, 2]. До диференційованих (синдромних) ДСТ відносяться хвороби монофакторного

характеру з установленим генним дефектом. У практичній роботі частіше зустрічаються пацієнти з численними недиференційованими формами ДСТ із мультифакторіальними механізмами розвитку, які становлять синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини (СНДСТ) [6, 7]. За даними літератури, НДСТ серед школярів зустрічається з частотою 74–85 % [1, 5].

Що стосується поєднання міопії та СНДСТ, однією з ланок у механізмі походження цієї аномалії рефракції є зменшення товщини склери і зміна її пружно-елас-

тичних параметрів, які найбільшою мірою визначаються зниженням умісту в ній глікозаміногліканів, загального колагену та послабленням поперечних зв'язків, що стабілізують колагенові волокна [8].

За даними різних авторів, одними з головних етіологічних факторів прогресування короткозорості в дітей є: генетична схильність, судинні порушення органа зору в результаті цервікальної недостатності, зміни функцій ЦНС, окисно-відновних процесів в організмі і порушення ферментативних процесів [6, 9, 10].

Короткозорість у дітей частіше виникає на тлі порушення кровопостачання зорового аналізатора, пов'язаного з патологією кровообігу в хребетних судинах і захворюваннями ЦНС [11].

Однак в літературі є поодинокі дослідження взаємозв'язку функціональних змін зорового аналізатора з показниками церебральної гемодинаміки й орбітального кровотоку та нейрофізіологічними параметрами кіркового відділу органа зору при прогресуванні міопії в дітей. Важливо відзначити, що такі дослідження дозволили б установити послідовність цих змін та їх причинний зв'язок. У зв'язку з цим розширення уявлень про патогенез зниження функції органа зору, вибір оптимальних прогностичних критеріїв оцінки показників орбітальної й церебральної гемодинаміки, нейрофізіологічних параметрів зорового аналізатора і їх терапевтична корекція є при прогресуванні короткозорості одними із перспективних напрямків охорони зору в дітей.

Мета роботи: оцінити церебральний кровотік у дітей із міопією в поєднанні з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 86 (170 очей) дітей із діагнозом прогресуючої міопії, із них 28 дівчат, 58 хлопців. Усім дітям призначались консультації суміжних спеціалістів із метою виявлення СНДСТ. Виявлення ознак СНДСТ проводили за критеріями Т. Мілковської-Димитрової та Т. Кадуріної, також оцінювали гіпермобільність суглобів за методом Бейтона. Указаний метод є дев'ятибальною шкалою, що оцінює здатність обстежуваного виконати п'ять рухів (чотири парних для кінцівок і один для тулуба і тазостегнових суглобів), далі за сумою отриманих балів оцінювався ступінь вираженості гіпермобільності суглобів. Діагностичний коефіцієнт вираженості фенотипових і клінічних ознак СНДСТ також визначався шляхом використання експертної таблиці Т. Кадуріної.

Хворим проводилось повне офтальмологічне обстеження: візометрія за допомогою проектора знаків (Huvitz, Корея), визначення суб'єктивної та об'єктивної рефракції, авторефрактометрію проводили за допомогою авторефрактометра (OptoChek plus, Reichert, США). Рефрактометрія проводилася в першій половині дня. Рефракція вимірювалася окремо для кожного ока до і після медикаментозної циклоплегії, якої досягали шляхом дворазової інстиляції

1% розчину циклопентолату відповідно до інструкції із застосування препарату. Біометрію очного яблука проводили за допомогою ультразвукового сканера (А-скан PIROP, ECHO-SON S.A., Польща), також виконували офтальмоскопію з лінзою 90 дптр та біомікроскопію переднього відрізка ока (ЩЛ CSO, Італія).

Усі отримані дані об'єктивних та суб'єктивних методів та дані допоміжних досліджень були занесені в реєстраційну карту обстеження пацієнта, яку було спеціально розроблено для даної роботи.

Результати та обговорення

За ступенем міопії досліджувані розподілились так: 15 дітей (30 очей, 17,4 %) мали міопію слабого ступеня, 51 дитина (100 очей, 59,3 %) — середнього ступеня, 20 дітей (40 очей) — високого ступеня.

Фенотипові й клінічні ознаки НДСТ серед обстеженого контингенту дітей мали місце в 100,0 % (41) випадків при оцінці за критеріями Т. Мілковської-Димитрової і Т. Кадуріної і у 83,0 % (34) дітей — при проведенні скринінгу на гіпермобільність суглобів за Бейтоном. Результати скринінгу за методом Бейтона трактувалися так: 1–2 бали — варіант норми, 3–4 бали — легка гіпермобільність суглобів, 5–8 балів — гіпермобільність середнього ступеня, 9 балів — виражена (генералізована) гіпермобільність суглобів.

Висновок про ступінь вираженості ДСТ робили так: ступінь 1 — за наявності двох головних ознак; ступінь 2 — за наявності 3 головних і 2–3 другорядних або 3–4 головних і 1–2 другорядних ознак; ступінь 3 — 5 головних і 3 другорядних ознаки.

Діагностичний коефіцієнт вираженості фенотипових та клінічних ознак НДСТ також визначався шляхом використання експертної таблиці Т. Кадуріної. При цьому I ступінь ДСТ визначався при сумі балів < 12, II ступінь — < 23 балів і III — > 24 балів.

Так, більш значимі фенотипові та клінічні ознаки СНДСТ у дітей із прогресуючою міопією наведені в табл. 1.

У 41,4 % дітей зі слабким ступенем міопії мала місце легка гіпермобільність суглобів. Діти із середнім ступенем міопії в 36,2 % випадків мали легку гіпермобільність суглобів і в 22,4 % — гіпермобільність середнього ступеня вираженості. У дітей із високим ступенем міопії у 28,6 % випадків мав місце виражений гіпермобільний синдром. Привертає увагу той факт, що в групах всіх ступенів міопії дітей із нормальною рухомістю суглобів була однакова кількість. При зіставленні результатів двох варіантів оцінки СНДСТ у хворих із різним ступенем міопії за критеріями Т. Мілковської-Димитрової і Т. Кадуріної значущих відмінностей не виявлено. При цьому зазначалося, що з підвищенням ступеня тяжкості міопії збільшувалася кількість дітей із тяжким (23 і 14,3 %) та середнім ступенем вираженості проявів НДСТ (54 і 50 % відповідно).

Розподіл досліджуваних за показниками візометрії, рефракції, ПЗР аксіальної довжини ока поданий у табл. 2.

Що стосується зростання аксіальної довжини ока в досліджуваних дітей із міопією при НДСТ, відмічено,

що збільшення мало прямий кореляційний зв'язок зі ступенем вираженості НДСТ, при цьому найбільша кореляція була отримана в дітей із вираженими фенотиповими проявами в кістково-м'язовій системі з коефіцієнтом кореляції 0,83 (порушення постави, сколіоз, деформація грудної клітки, гіпермобільність суглобів).

При ТК УЗДГ-дослідженні ознак гемодинамічно значущих оклюзійно-стенозуючих процесів в судинах головного мозку не виявлено. Однак у 100 % обстежуваних змінений тонус піально-капілярної судинної мережі, що свідчить на користь церебральної ангіодистонії. Наявні дисфункції регуляторних механізмів забезпечення мозкового кровотоку можуть істотно впливати на функцію центрального відділу зорового аналізатора (рис. 1).

У дітей із міопією тонус був знижений у 15 випадках (17,44 %), збільшений у 71 випадку при міопії середнього та високого ступеня (82,56 %).

Хімічна регуляція тонусу артерій каротидного басейну (проба з затримкою дихання) змінена в переважній більшості пацієнтів із міопією. Причому нормальні значення були лише в 7 дітей (8,13 %) зі слабким ступенем міопії. Це говорить про неадекватну реакцію регуляторних хеморецепторів на зміну газового складу крові, що, у свою чергу, свідчить про порушений механізм підтримки гомеостазу при будь-якому навантаженні.

Стан венозного відтоку в дітей із різним ступенем міопії такий: у 10,7 % дітей зі слабким ступенем міопії,

у 25,3 % — із середнім ступенем і у 23,3 % — із високим ступенем відзначається включення компенсаторних механізмів відтоку, що говорить про його порушення. У решти дітей венозний відтік не ускладнений або ж спостерігається легкий відтік по системі внутрішньої яремної вени (рис. 2).

При транскраніальній доплерографії у 38 % дітей із міопією виявлене статистично вірогідне збільшення V_{ps} (пікової систолічної швидкості кровотоку) по середній мозковій артерії до 150 ± 5 см/с, по передній мозковій артерії — до 98 ± 10 см/с, по основній артерії — до $120,0 \pm 5,8$ см/с; по очній артерії — до 75 ± 15 см/с. При дуплексному скануванні 28 % дітей мали S-деформацію внутрішньої сонної артерії; 40 % — деформації хребетних артерій; 50 % — 3-звивистість V2-сегмента, 10 % — S-деформації V1-сегмента.

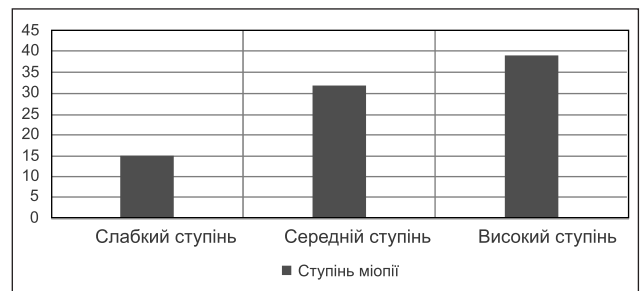


Рисунок 1. Розподіл дітей за зміною тонусом піально-капілярної судинної мережі залежно від ступеня міопії

Таблиця 1

Фенотипові маркери СНДСТ	Ступінь міопії		
	Слабкий	Середній	Високий
Патологія кістково-м'язової системи (порушення постави, сколіоз, деформація грудної клітки, гіпермобільність суглобів)	41,4 % — легка гіпермобільність	36,2 % — легка гіпермобільність 22,4 % — середній ступінь вираженості гіпермобільності	28,6 % — виражена гіпермобільність
Патологія ротової порожнини (хронічний карієс, флюороз, аномалії розташування зубів)	45,4 %	48,2 %	56,3 %
Патологія серцево-судинної системи (пролапс мітрального клапана, аномалія хорд)		26,8 %	32,3 %
Патологія травної системи (аномалії розвитку жовчного міхура)		15,3 %	18,5 %

Таблиця 2

Ступінь міопії		Візометрія	Суб'єктивна рефракція (дптр)	Аutoreфкератометрія (сфероеквівалент, дптр)	ПЗР ока (мм)
Слабкий	OD	$0,30 \pm 0,03$	$-1,25 \pm 0,30$	$-1,37 \pm 0,52$	$23,93 \pm 0,20$
	OS	$0,25 \pm 0,03$	$-1,50 \pm 0,03$	$-1,75 \pm 0,52$	$24,01 \pm 0,20$
Середній	OD	$0,10 \pm 0,03$	$-3,75 \pm 0,03$	$-3,8 \pm 0,58$	$24,35 \pm 0,20$
	OS	$0,12 \pm 0,03$	$-3,5 \pm 0,03$	$-3,45 \pm 0,58$	$24,56 \pm 0,20$
Високий	OD	$0,08 \pm 0,01$	$-6,30 \pm 0,03$	$-6,31 \pm 0,52$	$25,98 \pm 0,20$
	OS	$0,07 \pm 0,01$	$-6,5 \pm 0,03$	$-6,80 \pm 0,52$	$25,67 \pm 0,20$

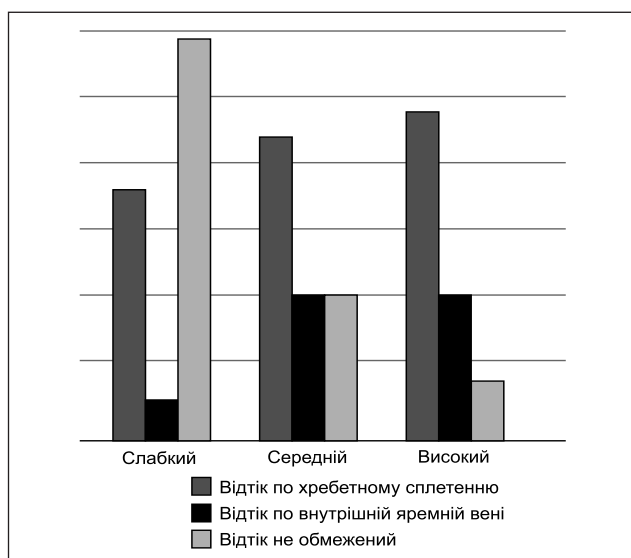


Рисунок 2. Стан венозного відтоку при різних ступенях міопії

Висновки

1. Фенотипові і клінічні ознаки НДСТ серед обстеженого контингенту дітей мали місце в 100,0 % (41) випадків при оцінці за критеріями Т. Мілковської-Димитрової і Т. Кадуріної і у 83,0 % (34) дітей при проведенні скринінгу на гіпермобільність суглобів за Бейтоном.

2. Прогресуюча міопія має прямий зв'язок із наявністю СНДСТ, особливо при середньому та високому ступені, що треба враховувати при осьових формах міопії з призначенням повного комплексу діагностичного обстеження та терапії із залученням суміжних фахівців.

3. При прогресуючій міопії відмічаються зміни в церебральній гемодинаміці при проведенні ТК УЗДГ, що також слід враховувати при активно прогресуючому перебігу.

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

Список літератури

1. Леженко Г.О., Волосовець О.П., Кривопустов С.П. та ін. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей та підлітків (поширеність, особливості діагностики та лікування). Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. 134 с.
2. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. 361 с.
3. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Мед. вестн. Северного Кавказа. 2008. № 2. С. 15-21.
4. Обрубов С.А., Румянцев А.Г., Чиненов И.М. и др. Близорукость, сочетающаяся с экстраокулярной патологией, как ассоциированное проявление синдрома соединительнотканной дисплазии. Российская педиатрическая офтальмология. 2008. № 4. С. 25-29.
5. Шиляев Р.Р., Шальнова Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2. № 5. С. 61-67.
6. Аветисов Э.С. Близорукость. М.: Медицина, 1999. 277 с.
7. Астрелин М.Н. Современный взгляд на роль склеры в патогенезе близорукости. Мед. вестн. Башкиростана. 2017. № 6 (72). С. 133-137.
8. Снытко С.В., Хейло Т.С. Миопия как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани. X съезд офтальмологов России, 2015. С. 127а.
9. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Ахмеджанова Е.В. Прогрессирующая миопия у детей: лечить или не лечить? Вестн. офтальмол. 2005. № 2. С. 5-8.
10. Шалькевич В.Б. Преходящие нарушения кровообращения в артериях вертебрально-базиллярной системы: Автореф. дис... канд. мед. наук. Минск, 1987. 20 с.
11. Чердынченко Л.П., Пашков В.А. О причинах прогрессирования миопии. Рефракционные и глазодвигательные нарушения. Труды международной конференции. М., 2007. С. 181-182.

Отримано/Received 04.05.2021

Рецензовано/Revised 15.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.05.2021 ■

T.V. Frolova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Assessment of cerebral blood flow in children with myopia in combination with undifferentiated connective tissue dysplasia

Abstract. Background. In practice, patients with numerous undifferentiated forms of connective tissue dysplasia are more common. With regard to the combination of myopia and undifferentiated connective tissue dysplasia, one of the links in the mechanism of origin of this refractive anomaly is decreased thickness of the sclera and a change in its elastic parameters. Myopia in children often occurs against the background of impaired blood supply to the visual analyzer associated with circulatory pathology in the vertebral vessels. The purpose was to evaluate cerebral blood flow in patients with myopia in combination with undifferentiated connective tissue dysplasia. **Materials and methods.** The study involved 86 children (170 eyes) diagnosed with progressive myopia. All patients were consulted by related specialists to detect undifferentiated connective tissue dysplasia and underwent a complete ophthalmological examination. The diagnostic coefficient of expression of phenotypic and clinical signs of undifferentiated connective tissue dysplasia was also determined using the expert table of T. Kadurina. **Results.** Phenotypic and clinical signs of undifferentiated connective tissue dysplasia were noted

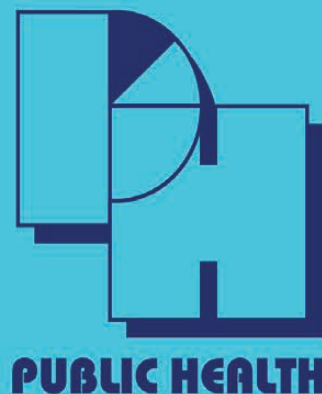
in 41 (100 %) cases when evaluating according to the criteria of T. Milkovskaya-Dimitrova and T. Kadurina, and in 34 (83.0 %) children during screening for joint hypermobility on Beighton score. As for increased axial length of the eye in the examined patients with myopia and undifferentiated connective tissue dysplasia, it was noted that an increase had a direct correlation with the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia, with the greatest correlation obtained in children with pronounced phenotypic manifestations in the musculoskeletal system (correlation coefficient was 0.83). Chemical regulation of carotid artery tone (respiratory failure test) is altered in the vast majority of patients with myopia. **Conclusions.** All children with progressive myopia are recommended to be examined by related specialists to identify undifferentiated connective tissue dysplasia and hemodynamic disorders. Only a comprehensive approach to this refractive anomaly can be effective in combating its progression.

Keywords: myopia; connective tissue dysplasia; hemodynamics; phenotypic features; joint hypermobility

30-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



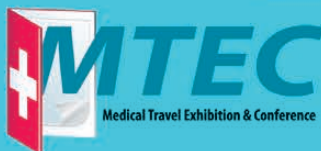
НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний виставковий центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



Міжнародна виставка
лабораторного обладнання,
інноваційних технологій
і рішень



International
Dental
Forum

VII Міжнародна виставка
стоматологічного обладнання
та матеріалів і серія науково-
практичних та бізнес-заходів

Організатор:

PREMIER

Тел.: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод ZASLAVSKYI

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

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

🌐 www.vivereclinic.com
📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



УДК 617.7-007.681

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.2.2021.241504>Коновалова Н.В.¹, Храменко Н.І.¹, Гузун О.В.¹, Ковтун О.В.²¹ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», м. Одеса, Україна²Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Досвід використання препаратів Брироза та Розаком при вторинній глаукомі

Резюме. Актуальність. Глаукома являє собою одну з найгостріших медико-соціальних проблем, які завдають величезних економічних збитків суспільству. Вторинна глаукома — результат ускладнень таких захворювань ока, як запалення судинної оболонки ока, тромбоз судин сітківки. **Мета:** визначити вплив використання препаратів Брироза та Розаком на стан зорового аналізатора у пацієнтів із вторинною глаукомою. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 58 хворих (58 очей) з монолатеральним процесом. Усіх пацієнтів було розділено на 3 групи: 1-ша і 2-га групи — пацієнти з вторинною глаукомою внаслідок переднього рецидивуючого іридоцикліту, 32 хворі (32 ока) у період ремісії та рецидиву відповідно; 3-тя група — пацієнти з вторинною (неоваскулярною) глаукомою, що виникла внаслідок тромбозу центральної вени сітківки та її гілок, 26 хворих (26 очей). Усім пацієнтам було проведено комплексне офтальмологічне обстеження, а саме візометрія, тонометрія (внутрішньоочний тиск, ВОТ), реоофтальмографія, проведено обстеження за фосфеном (порог електричної чутливості за фосфеном, ПЕЧФ). Хворі 1-ї та 2-ї групи отримували Брирозу 2 рази на добу протягом 2 місяців. Пацієнти 3-ї групи отримували Брирозу і Розаком 2 рази на добу протягом 2 місяців. **Результати.** У 1-й і 2-й групі під впливом препарату Брироза ВОТ знизився на 21,6 % ($p = 0,001$) та досягнув значення $21,0 \pm 3,5$ мм рт.ст. Після курсу лікування в 1-й і 2-й групах хворих ПЕЧФ значимо зменшився на 22,4 % ($p < 0,05$). Критична частота мерехтіння за фосфеном у режимі 3 і 1,5 підвищилася на 20,6 % ($p < 0,05$) і 47 % ($p < 0,05$), що свідчить про підвищення функціональної активності зорового аналізатора. Курс лікування з включенням препаратів Брироза та Розаком у пацієнтів з неоваскулярною глаукомою після тромбозу судин сітківки справляє гіпотензивний ефект (на 30 %), призводить до поліпшення гемодинаміки ока (на 17 %), що дозволяє підвищити зорові функції (на 11 %). **Висновки.** Включення в лікування хворих на вторинну глаукому препаратів Брироза і Розаком 2 рази на добу протягом 2 місяців є ефективним завдяки підвищенню функціональної активності зорового аналізатора і нормалізації ВОТ.

Ключові слова: вторинна глаукома; Брироза; Розаком

Вступ

Глаукома — хронічне нейродегенеративне багатofакторне захворювання. В Україні у загальній структурі первинна інвалідність унаслідок патології органа зору займає 7-ме місце та становить 4 % серед дорослого населення. Інвалідність унаслідок сліпоти, спричиненої глаукомою, займає провідне місце серед інших причин і становить 14–15 % [1]. Глаукома являє собою одну з найгостріших медико-соціальних проблем, які завдають величезних економічних збитків суспільству.

Вторинна глаукома — результат ускладнень таких захворювань ока, як запалення судинної оболонки

ока, тромбоз судин сітківки. Вторинна глаукома внаслідок увеїту має ознаки як відкритокутової, так і закритокутової через поширення запального процесу на дренажну систему ока при кератитах, склеритах та іридоциклітах. Запальний процес викликає набряк трабекули, дисфункцію ендотеліальних клітин трабекули, розвиток гоніосинехій, організацію ексудату, фіброзних плівок, новоутворених судин у куті передньої камери; зрощення зіниці, рубеоз райдужки і кута передньої камери, що призводить до підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ). Крім того, існує таке поняття, як гіпертензія ока — підвищення ВОТ неглаукомного

характеру. Від глаукоми гіпертензію ока відрізняє доброякісний перебіг, відсутність ураження зорового нерва. Гіпертензія ока може бути викликана різними захворюваннями місцевого або загального характеру: дисбалансом відтоку і продукції водянистої вологи, інтоксикацією організму, тривалим прийомом великих доз гормонів. При серозно-пластичному іридоцикліті тиск підвищується за рахунок зрощення зіниці із задніми синехіями, тобто виникає зіничний блок. Гіпертензія характерна для увеопатій: глаукомо-циклітичного кризу, гетерохромної увеопатії Фукса, мезодермальної дистрофії райдужки.

Неоваскулярна глаукома, що часто виникає як наслідок тромбозу судин сітківки, відноситься до найбільш тяжких форм захворювання з несприятливим прогнозом відносно зору пацієнтів [2]. Хронічна гіпоксія внутрішніх шарів сітківки відіграє важливу роль у патогенезі неоваскулярної глаукоми. У стані гіпоксії сітківка починає продукувати вазопроліферативний фактор, за певної концентрації якого починається неоваскулярна проліферація. З током внутрішньоочної рідини вазопроліферативний фактор через зіницю надходить у передню камеру, тому неоваскулярна райдужка починається по зіничному краю. Новоутворені судини і капіляри мають підвищену проникність.

З огляду на сучасні уявлення про патогенез вважається, що основну роль у прогресуючому пошкодженні гангліозних клітин і аксонів зорового нерва відіграє прискорення апоптозу за рахунок ішемічного чинника вільнорадикального стресу і цитотоксичного впливу. Розвиток дегенеративних змін спостерігається не тільки у гангліонарних клітинах сітківки та волокнах зорового нерва, але і у тканинах провідних шляхів зорового аналізатора та корі головного мозку. Також спільним для нейродегенеративних захворювань та глаукоми є вибіркова загибель нервових клітин певного типу шляхом апоптозу. Пошкоджені волокна діють як джерело токсичних медіаторів (глутамат, супероксид-аніон, оксид азоту), які шляхом підвищення токсичності міжклітинного простору викликають вторинну дегенерацію близько розташованих нейронів, що уникали первинного пошкодження. У зв'язку з цим проблема пошуку ефективних нейропротекторів для лікування глаукоматозної оптичної нейропатії не втрачає своєї актуальності. Однак слід звернути увагу, що не завжди підвищений ВОТ допомагає правильно діагностувати захворювання. Яскравий приклад цьому — Балтиморське дослідження, яке охопило 10 тисяч очей, у результаті якого було виявлено, що нормальний або знижений ВОТ зустрічається в 10 разів частіше, ніж підвищений, у пацієнтів з глаукомою. Тому ризик захворювання на глаукому в 1,5 раза вищий в осіб, які мають нормальний ВОТ [3].

Нейропротекція — комплекс терапевтичних дій, направлених на запобігання, зменшення, а в деяких випадках на оборотність процесів загибелі нейрональних клітин. Під нейропротекцією при глаукомі розуміють захист нейронів сітківки і нервових волокон зорового нерва (тобто гангліозних клітин сітківки і їх

аксонів) від шкідливої дії різноманітних факторів, а також нормалізацію нейронально-гліальної взаємодії і стимуляцію клітин макроглії до захисту нейронів від токсичної дії глутамату й інших патологічних агентів. Нейропротекція максимально ефективна тільки за умови зниження ВОТ до «тиску мети». Підвищений ВОТ є основним фактором ризику розвитку оптичної нейропатії та зниження зорових функцій у хворих на первинну глаукому [3–6].

Хоріоїдея забезпечує кровопостачання претамінарної зони зорового нерва, зовнішніх шарів сітківки, задовольняючи потреби у кисні й живильних речовинах пігментного епітелію і зовнішніх шарів сітківки, підтримуючи їх температуру і метаболізм; перипапільарні відділи дуже тісно пов'язані з перипапільарною хоріоїдеєю [6, 7].

Товщина хоріоїдеї корелює з перфузійним тиском, а також з кровотоком у задніх коротких циліарних артеріях і центральній артерії сітківки. При цьому численні дослідження методом флуоресцентної ангіографії показали, що при глаукомі є пошкодження в хоріоїдальному судинному руслі. Товщина хоріоїдеї зменшується в міру прогресування глаукоми. Чим тонша хоріоїдея в фовеоларній зоні, тим більше виражена втрата гангліозних клітин сітківки, що виявлялося вже в препериметричній стадії глаукоми. Якщо хоріоїдальна перфузія знижена або відсутня, то саме в цьому місці виникають зміни: у диску зорового нерва (ДЗН) розвивається екскавація. У результаті гістологічного дослідження сітківки при первинній відкритокутовій глаукомі (ПВКГ) були виявлені дистрофічні, аж до атрофії, зміни пігментного епітелію (ПЕ) в сітківці від центральних до екваторіальних відділів. Виявлені зменшення товщини ПЕ, руйнування і сплюснення окремих клітин, дезінтеграція, міграція пігментних епітеліоцитів у нейро-сенсорному шарі. Останнім часом роботи, що вивчали лікування глаукоми, показали зниження нейротрофічних факторів при ПВКГ, їх рівень значно знизився при прогресуванні процесу; за призначення як нейропротекторів дорзоламину і тимололу відзначали позитивну динаміку [3, 5–8].

На першому місці при прогресуванні глаукоми — параметри кровотоку, далі рівень ВОТ і товщина хоріоїдеї. Глаукома потребує тривалого лікування, у цьому випадку кращим варіантом на початку захворювання є монотерапія, що дозволяє зберегти якість життя пацієнта, зважаючи на тривалість захворювання, швидкість прогресування глаукомної оптичної нейропатії, вихідний рівень ВОТ, стадію захворювання, соматичний стан, вік пацієнта, а також механізм дії препарату, зручність застосування [8].

Отже, нашу увагу при лікуванні вторинної увеальної глаукоми як з гострим, так і з хронічним перебігом привернув препарат Бривола (бримонідину тартрат) — єдиний препарат, у якого клінічно доведені нейропротекторні властивості. Бримонідин є агоністом α_2 -адренергічного рецептора. Спорідненість бримонідину до α_2 -адренергічних рецепторів у 1000 разів вища порівняно зі спорідненістю до α_1 -адренергічних рецепторів.

Гіпотензивний ефект бримонідину аналогічний такому при застосуванні тимололу 0,5%, у той час як прогресування глаукомної оптичної нейропатії при застосуванні бримонідину значно нижче (9,9 %) порівняно з тимололом (31,4 %). Пряма нейропротекторна дія препарату незалежно від рівня офтальмотонусу дозволяє ще до компенсації ВОТ позитивно впливати на життєздатність клітин сітківки. Препарат забезпечує надійний контроль ВОТ протягом доби, сприятливо впливає на гангліозні клітини сітківки, справляючи пряму нейропротекторну дію, а також є зручним у застосуванні (кратність прийому 2 рази на добу).

Застосування Брирози потенціює дію аналогів простагландинів, дозволяючи додатково знизити офтальмотонус на 3 мм рт.ст. Багатоцентрові дослідження, проведені з метою з'ясувати необхідність гіпотензивної терапії в лікуванні глаукоми, показали важливість зниження ВОТ: було встановлено, що зниження ВОТ на 1 мм рт.ст. зменшує ризик розвитку глаукоми на 10–19 %. Крім того, відзначено підвищення максимальної систолічної швидкості кровотоку в центральній артерії сітківки і поліпшення гемодинаміки з перших днів терапії.

У зв'язку з тим, що неоваскулярна глаукома як наслідок тромбозу судин сітківки є однією з найбільш тяжких форм захворювання з несприятливим прогнозом, наш вибір зупинився на інтенсивній терапії — комбінації Брирози і Розаком.

Розаком — блокатор бета-адренорецепторів. До складу препарату входять дві діючі речовини: дорзоламід гідрохлорид та тимололу малеат. Кожен із цих компонентів зменшує підвищений внутрішньоочний тиск шляхом зниження секреції внутрішньоочної рідини, але за різним механізмом дії. Дорзоламід гідрохлорид є потужним інгібітором карбоангідази II типу. Інгібування карбоангідази циліарного тіла призводить до зниження секреції внутрішньоочної рідини шляхом уповільнення утворення бікарбонатних іонів, що, зі свого боку, призводить до зниження транспорту натрію та рідини. Тимололу малеат є неселективним блокатором бета-адренергічних рецепторів. Ефект тимололу зумовлений зменшенням секреції гуморальної рідини. Крім того, тимолол може посилювати відтік вологи.

Вивчення впливу запропонованого лікування на внутрішньоочний тиск, стан зорового нерва, кровообіг в судинах ока і зорові функції є актуальним завданням у вирішенні питань лікування вторинної глаукоми.

Мета роботи: визначити вплив використання препаратів Брироза та Розаком на стан зорового аналізатора у пацієнтів із вторинною глаукомою.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 58 хворих (58 очей) з монолатеральним процесом. Усіх пацієнтів було розділено на 3 групи: 1-ша і 2-га групи — пацієнти із вторинною глаукомою внаслідок переднього рецидивуючого іридоцикліту, 32 хворі (32 ока) у період ремісії та рецидиву відповідно. У 1-й групі пацієнтів з рецидивуючим іридоциклітом у період ремісії, ускладненим вторинною глаукомою (15 осіб, 15 очей), гострота зору

з оптимальною корекцією дорівнювала $Me = 0,25$ з нижнім і верхнім квантилем (Q , lower-upper) $0,12–1,0$. У групі пацієнтів з рецидивуючим іридоциклітом (17 осіб, 17 очей), ускладненим вторинною глаукомою, у період рецидиву гострота зору дорівнювала $Me = 0,17$ з нижнім і верхнім квантилем (Q , lower-upper) $0,03–0,35$. Внутрішньоочний тиск ($M \pm SD$) у 1-й групі становив $25,0 \pm 4,5$ мм рт.ст., у 2-й групі — $27,3 \pm 6,4$ мм рт.ст. ВОТ статистично не відрізнявся в цих групах і в середньому становив $26,8 \pm 4,9$ мм рт.ст. Вік хворих був від 21 до 67 років ($42,4 \pm 7,8$ року). Усі хворі застосовували препарат Брироза у вигляді очних крапель 2 рази на добу протягом 2 місяців. Крім того, вони отримували комбіноване протизапальне і трофічне лікування. 3-тя група — пацієнти із вторинною (неоваскулярною) глаукомою, що виникла внаслідок тромбозу (оклюзії) центральної вени сітківки (ЦВС) та її гілок, 26 хворих (26 очей), із них 14 чоловіків (54 %). Вік у середньому становив $62,30 \pm 11,85$ року. Артеріальна гіпертензія в анамнезі у 22 (85 %) пацієнтів. Гострота зору (ГЗ) до лікування — $0,09 \pm 0,08$, ВОТ становив у середньому $29,30 \pm 2,59$ мм рт.ст. ($26–36$ мм рт.ст.). Больовий синдром різного ступеня мав місце у 4 хворих. 10 пацієнтам (38 %) було виконано декілька інтравітреальних ін'єкцій, однак, незважаючи на значну клінічну користь терапії противаскулярним ендотеліальним фактором росту, ризик неоваскулярних ускладнень не зменшується, а просто сповільнюється [9]. Усім хворим 3-ї групи була призначена комбінована терапія: препарати Брироза та Розаком у вигляді очних крапель 2 рази на добу.

Усім пацієнтам 1, 2 та 3-ї груп було проведено комплексне офтальмологічне обстеження, а саме візометрія, тонометрія, обстеження поля зору та стану кровопостачання очного яблука за допомогою реоофтальмографії (РОГ).

Реоофтальмографію проводили з використанням показника об'ємного пульсового кровонаповнення RQ (%), за стандартною методикою для вивчення кровопостачання ока (комп'ютерний реографічний комплекс ReoCom, Харків). Для оцінки функціональної активності зорового нерва проводили дослідження електричної чутливості (поріг електричної чутливості за фосфеном, ПЕЧФ) і лабільності зорового нерва за фосфеном (критична частота зникнення мерехтінь за фосфеном, КЧЗМФ) на діагностичному офтальмо-стимуляторі КНСО-2. Дослідження ПЕЧФ проводили після світлової адаптації в першу хвилину адаптації у темряві. На закриті повіку досліджуваного ока прикладали наконечник-електрод, який мав з'єднання з генератором струму, так само і індиферентний електрод. За допомогою органа управління подаються поодинокі імпульси довжиною 10 мс з наростаючою силою струму до моменту появи відчуття світіння (фосфену) в оці пацієнта, що і було ПЕЧФ (мкА). Далі значення сили струму ПЕЧФ збільшували триразово (режим 3) або в півтора рази (режим 1,5) і за допомогою генератора частотних імпульсів струм подавався з наростаючою частотою від 10 до 60 Гц до моменту зникнення мерехтінь в оці пацієнта. Ці значен-

ня частот реєструвалися як КЧЗМФ 3 (Гц) та КЧЗМФ 1,5 (Гц) відповідно [13].

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою програмного продукту Microsoft Excel для Windows XP, пакета прикладних програм Statistica 10.0. Визначали нормальність розподілу за Колмогоровим — Смирновим. Використовували показники середнього (М), середньоквадратичного відхилення (SD), медіани (Me), нижнього і верхнього квартиля (Q, lower-upper). Використовували тест Стюдента, Манна — Уїтні. Для кореляційного аналізу розраховувався коефіцієнт Спирмена (r_s). Значення $p < 0,05$ вважались статистично значимими.

Результати та обговорення

Беручи до уваги, що ВОТ в 1-й та 2-й групі статистично не відрізнявся та в середньому становив $26,8 \pm 4,9$ мм рт.ст., отримані результати визначали після проведення курсу лікування. В 1-й і 2-й групі під впливом застосування препарату Брироза 2 рази на добу протягом 2 місяців ВОТ знизився на 21,6 % ($p = 0,001$) та досягнув значення $21,0 \pm 3,5$ мм рт.ст.

Гемодинаміка ока за показниками об'ємного кровонаповнення RQ у хворих в обох групах статистично не відрізнялась і в середньому становила $2,8 \pm 0,3$ %. Це значення було нижче від вікової норми на 20 %, що для даної вікової групи становить $3,5 \pm 0,1$ % ($p < 0,05$) (табл. 1). Низькі значення об'ємного кровонаповнення очей у період рецидиву можливо пояснити підвищенням ВОТ і, відповідно, стражданням судинної оболонки. Тонічні властивості судин великого калібру були вище від норми на 20 % ($p < 0,05$) (норма $20,0 \pm 1,1$ %). Швидкість об'ємного кровотоку в обох групах у середньому становила $0,95 \pm 0,10$ Ом/с. Після курсу ліку-

вання RQ у хворих в обох групах статистично значимо підвищився на 33 %, тобто фактично нормалізувався (табл. 1).

У літературі розглядаються судинна та метаболічна теорії розвитку глаукоми. Розвиток глаукомної нейроретинопатії починається одночасно в сітківці і ДЗН, але різними патогенетичними шляхами [10]. Метаболічні зміни в сітківці зазвичай пов'язують з ішемією і хронічною гіпоксією внаслідок дисциркуляторних і реологічних порушень, які дійсно виявляються у хворих із глаукомою [11].

Порушення кровопостачання судинної оболонки, ішемія відіграють негативну роль у процесах метаболізму в зоровому нерві. Включення в метаболічну терапію препарату з клінічно доведеними нейропротекторними властивостями Брироза дозволило нормалізувати ВОТ, покращити кровопостачання судинної оболонки шляхом поліпшення тонічних властивостей судин великого калібру, покращити швидкість об'ємного кровообігу. Крім того, наявність в краплях Брироза полівінілового спирту, який має протизапальні, детоксикаційні та зволожуючі властивості, надає можливість комфортного застосування хворими та забезпечує добру переносимість.

Поріг електричної чутливості за фосфеном в обох групах не відрізнявся і в середньому дорівнював $81,0 \pm 2,1$ мкА, критична частота зникнення мерехтін за фосфеном у режимі 3 — $34,8 \pm 3,2$ Гц, у режимі 1,5 — $8,2 \pm 2,2$ Гц.

Після курсу терапії в 1-й і 2-й групах хворих ПЕЧФ значимо зменшився на 22,4 % ($p < 0,05$) (табл. 2). КЧЗМФ у режимі 3 і 1,5 підвищилася на 20,6 % ($p < 0,05$) і 47 % ($p < 0,05$) (табл. 2). Дані показники відображають підвищення функціональної активності зорового аналізатора в динаміці.

Таблиця 1. Гемодинаміка ока за даними реоофтальмограми у пацієнтів з рецидивуючим іридоциклітом, ускладненим вторинною глаукомою, до і після комбінованого лікування, що включало Брирозу ($M \pm SD$)

Показники	До лікування	Після лікування	Норма (для даної вікової групи)
RQ, %	$2,8 \pm 0,3^{\#}$	$3,4 \pm 0,4^*$	$3,5 \pm 0,1$
α_1/T , %	$24,0 \pm 1,1^{\#}$	$23,9 \pm 0,6^{\#}$	$20,0 \pm 1,1$
α_2/T , %	$16,7 \pm 0,4$	$15,9 \pm 0,2$	$15,0 \pm 1,0$
V, Ом/с	$0,9 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$

Примітки: тут і в табл. 3: $\#$ — рівень значущості відмінностей порівняно з нормою, $p < 0,05$; $*$ — рівень значущості відмінностей до і після лікування, $p < 0,05$; RQ — об'ємне пульсове кровонаповнення; α_1/T — тонічні властивості великих судин; α_2/T — тонічні властивості дрібних судин; V — швидкість об'ємного пульсового кровонаповнення.

Таблиця 2. Електрична чутливість і лабільність зорового нерва за показниками ПЕЧФ і КЧЗМФ у пацієнтів із рецидивуючим іридоциклітом, ускладненим вторинною глаукомою, до і після комбінованого лікування із включенням Брирози ($M \pm SD$)

Показники	До лікування	Після лікування
ПЕЧФ, мкА	$81,2 \pm 2,1$	$63,0 \pm 3,2^*$
КЧЗМФ (3,0), Гц	$34,8 \pm 3,2$	$42,0 \pm 1,2^*$
КЧЗМФ (1,5), Гц	$8,2 \pm 2,2$	$12,1 \pm 1,4^*$

Примітка: $*$ — рівень значущості відмінностей до і після лікування, $p < 0,05$.

Гострота зору до проведення курсу лікування в 1-й групі пацієнтів із рецидивуючим іридоциклітом у період ремісії, ускладненим вторинною глаукомою, з оптимальною корекцією дорівнювала $Me = 0,25$ з нижнім і верхнім квантилем (Q, lower-upper) $0,12-1,0$. Під впливом лікування гострота зору підвищилася в 11 хворих (73,3 %) на 23,5 %, у 3 хворих (20 %) — на 12,6 %, в одного хворого гострота зору залишилася без змін. В 2-й групі пацієнтів із рецидивуючим іридоциклітом ГЗ дорівнювала $Me = 0,17$ з нижнім і верхнім квантилем (Q, lower-upper) $0,03-0,35$. Унаслідок лікування відбулося підвищення гостроти зору на 24,3 % у 9 хворих (52,9 %), у 5 хворих (29,4 %) відбулося підвищення зору на 13,7 %. У 3 хворих відзначалася позитивна, але незначуща динаміка гостроти зору.

ГЗ у пацієнтів 3-ї групи до лікування становила $Me = 0,09$ з нижнім і верхнім квантилем (Q, lower-upper), що дорівнює $0,04-0,09$. Після курсу лікування ГЗ підвищилася у 14 (53 %) пацієнтів на 11 % від вихідного рівня до $0,11$ з нижнім і верхнім квантилем (Q, lower-upper), що дорівнює $0,04-0,1$, і залишалася на тому ж самому рівні у 9 (35 %) пацієнтів із початково

низькими зоровими функціями (нижче за 0,05), а у 3 (12 %) погіршилася на 0,01.

У пацієнтів 3-ї групи після курсу комбінованого лікування (Брироза та Розаком) рівень ВОТ істотно знизився на 30 % від початкового і становив $22,40 \pm 1,65$ мм рт.ст. (20–26 мм рт.ст.). Однак у 4 пацієнтів (15 %) при наявності больового синдрому на фоні низької ГЗ і високого ВОТ (32 мм рт.ст.) був виконаний курс транссклеральної циклофотокоагуляції (ТС ЦФК) за стандартною методикою [14]. Після курсу ТС ЦФК у цих хворих на фоні призначення препаратів Розаком та Брироза больовий синдром був повністю купіруваний, а ВОТ знизився на 31 %, у середньому до 24,5 мм рт.ст.

У хворих 3-ї групи, незважаючи на більш тяжку вторинну глаукому, відзначений помірний кореляційний зв'язок за непараметричним рангом Spearman ($r_s = -0,52$; $p < 0,05$) між зниженням рівня ВОТ і покращенням ГЗ після комплексного лікування з додаванням препаратів Розаком і Брироза (рис. 1).

У хворих 3-ї групи кровонаповнення ока (показник RQ) за даними реоофтальмографії у досліджуваному оці становило $2,30 \pm 0,61$ %, після курсу лі-

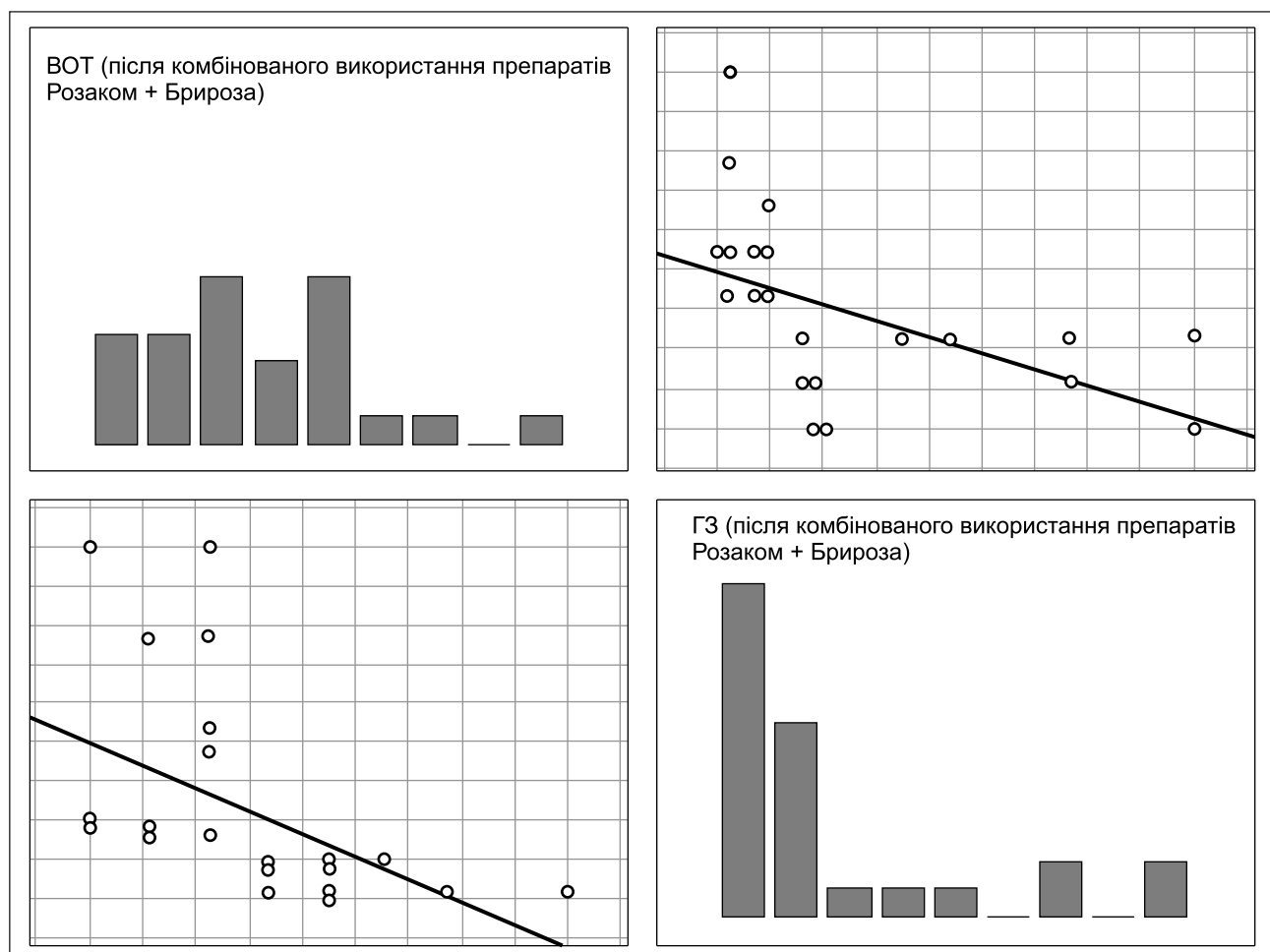


Рисунок 1. Кореляційний зв'язок за непараметричним рангом Spearman (r_s) у пацієнтів із вторинною (неоваскулярною) глаукомою, що виникла внаслідок тромбозу центральної вени сітківки, до та після комбінованого лікування (Розаком і Брироза)

Примітки: ось абсцис — рівень внутрішньоочного тиску за непараметричним рангом, ум.од. Ось ординат — групи хворих до лікування та в процесі лікування із комплексним використанням препаратів Розаком і Брироза за даними зниження ВОТ.

Таблиця 3. Гемодинаміка ока за даними реоофтальмограми у пацієнтів із вторинною (неоваскулярною) глаукомою, що виникла внаслідок тромбозу центральної вени сітківки, до та після комбінованого лікування препаратами Розаком і Брирозо ($M \pm SD$)

Показник	До лікування	Після лікування	Норма (для даної вікової групи)
RQ, ‰	$2,30 \pm 0,61^\#$	$2,70 \pm 0,77^*$	$3,2 \pm 0,1$
α_1/T , %	$24,70 \pm 2,36^\#$	$23,40 \pm 1,76^\#$	$20,0 \pm 1,1$
α_2/T , %	$19,90 \pm 2,53$	$18,90 \pm 1,82$	$15,0 \pm 1,0$
V, Ом/с	$0,9 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$

Таблиця 4. Динаміка функціональних показників зорового аналізатора у пацієнтів із вторинною (неоваскулярною) глаукомою, що виникла внаслідок тромбозу центральної вени сітківки, до та після комбінованого лікування препаратами Розаком і Брирозо ($M \pm SD$)

Показник	До лікування	Після лікування
ПЕЧФ, мкА	$82,90 \pm 4,64$	$74,80 \pm 4,05^*$
КЧЗМФ (3,0), Гц	$33,30 \pm 1,32$	$39,30 \pm 2,54^*$
КЧЗМФ (1,5), Гц	$8,50 \pm 0,72$	$10,50 \pm 1,22^*$

Примітка: * — рівень значущості відмінності до та після лікування, $p < 0,05$.

кування цей показник підвищився в середньому на 17 %, до $2,70 \pm 0,77$ ‰, що, на нашу думку, пов'язано зі зменшенням застійних процесів і зниженням запальної реакції, яка має місце при оклюзії ЦВС. Але показник залишався нижчим на 16 % від норми для даної вікової групи. Тонічні властивості великих та дрібних судин істотно не змінювалися (табл. 3). Результати цієї роботи узгоджуються з нашими попередніми дослідженнями [12].

ПЕЧФ в 3-й групі пацієнтів становив у середньому $81,0 \pm 2,1$ мкА, КЧЗМФ у режимі 3 — $34,8 \pm 3,2$ Гц, у режимі 1,5 — $8,2 \pm 2,2$ Гц.

Після курсу терапії у пацієнтів 3-ї групи ПЕЧФ значущо зменшився на 10 % ($p < 0,05$), критична частота зникнення мерехтінь за фосфеном у режимі 3 та 1,5 підвищилася на 18 % ($p < 0,05$) і 24 % ($p < 0,05$) відповідно (табл. 4). Підвищення цих показників вказує на збільшення функціональної активності зорового аналізатора в динаміці.

Таким чином, зниження ВОТ з використанням Брирози і Розакому сприяє покращенню кровопостачання судинної оболонки і зорового нерва, нормалізує тонус судин, покращує гостроту зору. Отримані нами за даними РОГ і досліджень з фосфеном показники відображають підвищення функціональної активності зорового аналізатора та гальмування каскаду патологічних змін, що запускається внаслідок вторинної глаукоми.

Особливо необхідно відзначити можливість придбати краплі Брироза і Розаком за доступною фіксованою ціною за програмою «Я Бачу».

Висновки

1. Включення в лікування хворих на вторинну глаукому при гострому і хронічному іридоцикліті препарату з клінічно доведеними нейропротекторними властивостями Брироза дозволило нормалізувати

ВОТ, покращити кровопостачання судинної оболонки, швидкість об'ємного кровообігу і підвищити гостроту зору у цієї групи пацієнтів. Після курсу лікування показник RQ у хворих в обох групах статистично значимо підвищився на 33 %, тобто фактично нормалізувався.

2. Після курсу лікування в 1-й і 2-й групах хворих ПЕЧФ значимо зменшився на 22,4 % ($p < 0,05$). Критична частота зникнення мерехтінь за фосфеном у режимі 3 і 1,5 підвищилася на 20,6 % ($p < 0,05$) і 47 % ($p < 0,05$). Дані показники відображають підвищення функціональної активності зорового аналізатора в динаміці.

3. Курс лікування з комбінованим використанням препаратів Брироза та Розаком у пацієнтів із неоваскулярною глаукомою після оклюзії центральної вени сітківки справляє гіпотензивний ефект (на 30 %); призводить до поліпшення гемодинаміки ока (на 17 %), що дозволяє підвищити зорові функції (на 11 %).

4. Важлива можливість придбати краплі Брироза і Розаком за доступною фіксованою ціною за програмою «Я Бачу» означає турботу про пацієнтів.

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

Список літератури

1. Moiseenko R.O., Golubchikov M.V., Rykov S.O. (Ed.). *Ophthalmological care in Ukraine during the years of Independence: Analytically stat. directory.* Kropyvnytskyi: Podium, 2019.

2. Bikbov M.M., Babushkin A.E., Orenburkina O.I. Results of surgical treatment of neovascular glaucoma using VEGF blockers. *Clinical ophthalmology.* 2011. № 1. 21 p.

3. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th edition. Part 1. Supported by the EGS Foundation. Br. J. Ophthalmol. 2017. 101(4). 1-72.

4. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma world wide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 2006. 90(3). 262-267.
5. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol. Dis.* 2005. 18. 336-345.
6. Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. *National Glaucoma Journal.* 2014. 2016. 15 (1). 70-85.
7. Kurysheva N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. Antioxidant activity of a fixed combination of dorzolamide with timolol in terms of neuroprotection in glaucoma. *Ophthalmology.* 2012. 9 (4). 47-51. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-4-47-51>.
8. Sena D.F., Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. 1. CD006539. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006539.pub4>.
9. Brown D.M. Long-term Outcomes in Patients with Retinal Vein Occlusion Treated with Ranibizumab: The RETAIN Study. *Ophthalmology.* 2014 Jan. 121. Is. 1. 209-219.
10. Nucci C., Martucci A., Giannini C., Morrone L.A., Ba-getta G., Mancino R. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye (Lond.).* 2018. 32(5). 938-45.
11. Marchenko L.N. Neuroprotection in diseases of the retina and optic nerve. Minsk: UP IBC Minfsn, 2003. 363 p.
12. Guzun O.V., Khramenko N.I., Chechin P.P., Zadorozhnyy O.S., Nasinnyk I.O., Korol A.R. Changes of Intraocular Pressure and Ocular Hemodynamics in Patients with Neovascular Glaucoma after Transscleral Laser Cyclocoagulation. 2019 IEEE 8th International Conference on Advanced Optoelectronics and Lasers (CAOL), Sozopol, Bulgaria, 06-08 September, 2019. 122-125.
13. Пономарчук В.С. Фосфенэлектродиагностика в офтальмологии. Одесса: Астропринт, 2018. 104 с.
14. Чечин П.П., Гузун О.В., Храменко Н.И., Перетягин О.А. Эффективность неодимовой транссклеральной лазерциклокоагуляции и изменение кровообращения глаза у больных с абсолютной глаукомой. *Офтальмол. журн.* 2018. № 2. С. 34-40.

Отримано/Received 06.08.2021

Рецензовано/Revised 25.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.08.2021 ■

N.V. Konovalova¹, N.I. Khramenko¹, O.V. Guzun¹, A.V. Kovtun²¹The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine²Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine

Experience in the use of Briroza and Rozacom in secondary glaucoma

Abstract. Background. Glaucoma is one of the most acute medical and social problems that cause enormous economic damage to society. Secondary glaucoma is the result of complications of such eye diseases as inflammation of the choroid of the eye, retinal vascular thrombosis. The purpose was to determine the effect of Briroza and Rozacom on the condition of the visual analyzer in patients with secondary glaucoma. **Material and methods.** The study involved 58 patients (58 eyes) with a unilateral process. All patients were divided into three groups. Groups 1 and 2 consisted of the patients with secondary glaucoma after anterior recurrent iridocyclitis — 32 patients (32 eyes) in remission and relapse, respectively. Group 3 included patients with secondary (neovascular) glaucoma, which resulted from the central vein stenosis (CVS) and its branches — 26 patients

(26 eyes). **Results.** In the first and second groups, Briroza administration resulted in the intraocular pressure decrease by 21.6 % ($p = 0.001$) — 21.0 ± 3.5 mm Hg. After a course of treatment in groups 1 and 2, electrical phosphene excitation decreased significantly by 22.4 % ($p < 0.05$). The critical frequency of flicker-induced phosphene in the mode 3 and 1.5 increased by 20.6 % ($p < 0.05$) and 47 % ($p < 0.05$), which indicates an increase in the functional activity of visual analyzer. **Conclusions.** The inclusion of the drugs Briroza and Rozacom twice a day for 2 months in the treatment of patients with secondary glaucoma is effective due to the increased functional activity of the visual analyzer and normalization of intraocular pressure in patients with secondary glaucoma.

Keywords: secondary glaucoma; Briroza; Rozacom

УДК 617.711-002.152:617.711-004.1:617.764.1-008.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.2.2021.241505>

Васильєва Л.С., Нестеренко О.В., Рилькова К.А.

Комерційне неприбуткове підприємство «Обласна офтальмологічна лікарня» Миколаївської обласної ради, м. Миколаїв, Україна

Використання 0,4% гіалуронату натрію в комплексному лікуванні пацієнтів дитячого віку із синдромом сухого ока на фоні алергічних захворювань органа зору

Резюме. Актуальність. Останніми роками виросла поширеність алергічних захворювань переднього відділу ока. Часто вони супроводжуються розвитком синдрому сухого ока, що може обтяжувати їх перебіг. Тому важливо комплексно підходити до їх діагностики та лікування. **Мета:** дослідження ефективності використання 0,4% гіалуронату натрію (Гілайс) у дітей із синдромом сухого ока на фоні алергічних захворювань кон'юнктиви. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 42 пацієнти (84 ока) віком від 3 до 18 років, яких обстежували й лікували на базі КНП «Обласна офтальмологічна лікарня» Миколаївської обласної ради. Лікування пацієнтів проводили з використанням місцевих блокаторів H1-гістамінових рецепторів 2 рази на день упродовж 14 днів, за показаннями — топічними глюкокортикоїдами за схемою упродовж 12 днів. У першій групі (21 хворий/42 ока) до основного лікування були додані препарати, які містили 0,2% гіалуронат натрію, що використовували місцево 4 рази на добу протягом 14 днів. У другій групі (21 хворий/42 ока) до схеми лікування доданий препарат 0,4% гіалуронату натрію (Гілайс) місцево 2 рази на добу. Блокатори H1-гістамінових рецепторів системно не використовували. Перед початком терапії та через 2 тижні після неї проводилася оцінка таких показників: зміни переднього відділу ока за допомогою біомікроскопії, визначення часу розриву слізної плівки, проба Ширмера 1, модифікований опитувальник. **Висновки.** Використання препаратів гіалуронату натрію в комплексній терапії синдрому сухого ока при алергічних захворюваннях ока є достатньо ефективним. Використання 0,4% гіалуронату натрію виявилось більш ефективним порівняно з групою контролю. Доцільним є застосування опитувальника для комунікації з дитиною, проте необхідне доопрацювання форми запитань для максимального виключення суб'єктивізму отриманих даних.

Ключові слова: 0,4% гіалуронат натрію; синдром сухого ока; алергічний кон'юнктивіт

Вступ

За даними різних авторів, кількість хворих на синдром сухого ока (ССО) у світі становить від 5 до 50 % [5, 10, 11]. Синдром сухого ока — мультифакторіальне захворювання слізного апарату й очної поверхні, що проявляється симптомами дискомфорту, порушенням зору і стабільності слізної плівки з потенційним пошкодженням тканин ока [3, 11]. Алергічні захворюван-

ня відносяться до можливих модифікованих факторів ризику розвитку ССО [3, 11]. Поширеність синдрому сухого ока при алергічних захворюваннях становить 10–35,8 % [7, 9].

Поширеність алергічних захворювань ока у світі — 10–30 % [10]. Близько 90 % із них становлять алергічні кон'юнктивіти [10]. Алергічні захворювання кон'юнктиви виявляють у більше ніж 50 % хво-

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologії Ukraini»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Васильєва Людмила Сергіївна, лікар-офтальмолог дитячий, дитяче відділення, Комерційне неприбуткове підприємство «Обласна офтальмологічна лікарня» Миколаївської обласної ради, м. Миколаїв, Україна; e-mail: ludmilavasilyeva1995@gmail.com; контактний тел.: +38067 890 87 64

For correspondence: L. Vasilyeva, pediatric ophthalmologist, pediatric department, Regional ophthalmology hospital, Mykolaiv, Ukraine; e-mail: ludmilavasilyeva1995@gmail.com; contact phone: +38067 890 87 64

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

рих із системною алергією. Одним із механізмів розвитку ССО при алергічних кон'юнктивітах є набряк кон'юнктиви, що викликає механічне стиснення капілярів і додаткових слізних залоз кон'юнктиви, унаслідок чого зменшуються фільтрація рідини в додаткові слізні залози і продукція ними секрету. Крім цього, використання місцевих препаратів для лікування алергії, що містять консерванти, може також до цього призводити [5]. Розвиток синдрому сухого ока може обтяжувати перебіг алергічних захворювань за рахунок нестабільності слізної плівки, що призводить до додаткової травматизації кон'юнктиви та підвищення контакту алергену й організму та посилює запалення, яке, у свою чергу, погіршує перебіг захворювання [2].

Лікування алергічних захворювань кон'юнктиви потребує комплексного підходу. На сьогодні загальноприйнятим є використання місцевих форм блокаторів H1-гістамінових рецепторів, кромоглікату натрію, що впливають на патогенез алергічних захворювань. У випадках вираженої запальної реакції можливе застосування інстиляцій глюкокортикоїдів [2].

До використання системних блокаторів H1-гістамінових рецепторів необхідно підходити зважено. Вони є одним із факторів ризику розвитку ССО за рахунок антихолінергічної активності й можуть впливати на G-білок-спряжені мускаринові рецептори в острівцях слізних залоз та секретуючих клітинах кон'юнктиви [10].

Необхідно уникати використання препаратів, що містять консерванти (бензалконію хлорид). Навіть у невеликих концентраціях препарат накопичується в кон'юнктивально-рогівковому матриксі й викликає побічні ефекти [3, 10].

Деякі дослідження рекомендують додавати до схеми лікування алергічних захворювань ока сльозозамінні препарати [1, 3, 5].

Найбільш поширеним компонентом сльозозамінних препаратів є гіалуронат натрію [3, 5]. Це біосумісний водорозчинний полісахарид із гігроскопічними властивостями, отриманий біотехнологічним методом, що має регенеруючі властивості,

може стимулювати клітинну міграцію і проліферацію [3, 5].

На сьогодні гіалуронат натрію для інстиляцій є у двох концентраціях — 0,21 та 0,4 %.

Препарат Гілайс — це 0,4% розчин гіалуронату натрію, що не містить консервантів.

Мета: дослідження ефективності використання 0,4% гіалуронату натрію (Гілайс) у дітей із синдромом сухого ока на фоні алергічних захворювань кон'юнктиви.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 42 пацієнти (84 ока) віком від 3 до 18 років, яких обстежували й лікували на базі КНП «Обласна офтальмологічна клініка» Миколаївської обласної ради. Лікування пацієнтів проводилося з використанням місцевих блокаторів H1-гістамінових рецепторів (олопатадин) 2 рази на день упродовж 14 днів, за показаннями застосовували топічні глюкокортикоїди (дексаметазон) за схемою протягом 12 днів. У контрольній групі (21 хворий/42 ока) до основного лікування були додані препарати, які містили 0,2% гіалуронат натрію, що використовували місцево 4 рази на добу протягом 14 днів. У другій групі (досліджуваній) (21 хворий/42 ока) до схеми лікування доданий препарат 0,4% гіалуронату натрію (Гілайс), що використовували місцево 2 рази на добу. Блокатори H1-гістамінових рецепторів системно не використовували. Перед початком терапії та через 2 тижні після неї оцінювали такі показники: зміни переднього відділу ока за допомогою біомікроскопії, визначення часу розриву слізної плівки, проба Ширмера 1, опитувальник, що включав 7 запитань з анкети OSDI. Статистичну обробку результатів проводили з визначенням критерію Стьюдента.

Результати

Дослідивши стан дітей до та після лікування за вищеприписаною схемою, отримали такі результати. При дослідженні часу розриву слізної плівки (табл. 1) до початку лікування виявлено, що в контрольній групі він становив $6,14 \pm 2,80$ с, а в досліджуваній групі — $6,19 \pm 3,38$ с. Через 2 тижні після початку лікування цей

Таблиця 1. Порівняння часу розриву слізної плівки (с) до та через 2 тижні після початку лікування ($p < 0,01$), $M \pm SD$

До початку лікування		Через 2 тижні після початку лікування	
Контрольна група (0,2% гіалуронат натрію)	Досліджувана група (0,4% гіалуронат натрію)	Контрольна група (0,2% гіалуронат натрію)	Досліджувана група (0,4% гіалуронат натрію)
$6,14 \pm 2,80$	$6,19 \pm 3,38$	$6,47 \pm 3,53$	$6,71 \pm 3,20$

Таблиця 2. Порівняння результатів проведення проби Ширмера 1 (мм) до лікування та через 2 тижні після його початку ($p < 0,01$), $M \pm SD$

До початку лікування		Через 2 тижні після початку лікування	
Контрольна група (0,2% гіалуронат натрію)	Досліджувана група (0,4% гіалуронат натрію)	Контрольна група (0,2% гіалуронат натрію)	Досліджувана група (0,4% гіалуронат натрію)
$14,2 \pm 4,4$	$14,1 \pm 3,9$	$14,76 \pm 4,20$	$14,95 \pm 4,04$

показник підвищився в обох групах, проте в досліджуваній групі час розриву слізної плівки був більшим, ніж у групі контролю: $6,71 \pm 3,20$ с порівняно з $6,47 \pm 3,53$ с ($p < 0,01$). При дослідженні сумарної сльозопродукції за пробою Ширмера 1 (табл. 2) було виявлено, що до початку лікування показники в групі контролю становили $14,2 \pm 4,4$ мм, а у досліджуваній групі — $14,1 \pm 3,9$ мм. Через 2 тижні цей показник підвищився в обох групах, проте був вірогідно більшим у досліджуваній групі ($14,95 \pm 4,04$), ніж у групі контролю ($14,76 \pm 4,2$) ($p < 0,01$).

Біомікроскопія до початку лікування в обох групах виявила поверхневу ін'єкцію кон'юнктиви, її фолікулярну інфільтрацію, набряк краю повік, незначні слизисті виділення, через 2 тижні лікування кількість фолікулів в обох групах зменшилася, ін'єкція кон'юнктиви, набряк повік, слизисті виділення відсутні.

За основу проведення опитування була взята анкета OSDI, проте не всі запитання були коректними для пацієнтів дитячого віку. Тому під час дослідження використовувався опитувальник, що складався з 7 запитань, узятих з анкети OSDI. До лікування показники відповідали помірному ступеню синдрому сухого ока, через 2 тижні показники у двох групах відповідали нормі, проте результати виявилися статистично невірогідними.

Обговорення

Більш високі показники часу розриву слізної плівки та сумарної сльозопродукції в групі пацієнтів, які використовували 0,4% гіалуронат натрію (Гілайс) додатково до основного лікування, на нашу думку, пов'язані з тим, що більш в'язка консистенція препарату створює бар'єр між кон'юнктивою й алергеном, стабілізує слізну плівку, таким чином зменшуючи дію патогенетичних механізмів, що призводять до розвитку синдрому сухого ока, та розриває порочне коло, ланки якого взаємообтяжують перебіг. Можливість менш частого використання препарату Гілайс порівняно з 0,2% гіалуронатом натрію важлива в педіатричній практиці: дворазове використання препарату дозволяє батькам самостійно контролювати кратність і правильність інстиляцій без перерви у відвідуванні дитячого колективу. На нашу думку, важливою є комунікація з дитиною з виявленням тих факторів, що впливають на якість її життя. У цьому можуть допомогти опитувальники. Проте цей метод не є достатньо об'єктивним: не виключена можливість симуляції, агравації та дисимуляції з боку пацієнта.

Висновки

1. Використання препаратів 0,4% гіалуронату натрію (Гілайс) є ефективним в комплексному лікуванні дітей із синдромом сухого ока на фоні алергічних кон'юнктивітів.

2. Доцільним є використання опитувальника для комунікації з дитиною, проте необхідне доопрацювання форми запитань для максимально можливого виключення суб'єктивізму отриманих даних.

Конфлікт інтересів. Автори проводили дослідження за фінансової підтримки Київського вітамінного заводу.

Список літератури

1. Бахритдинова Ф.А., Миррахимова С.Ш., Нарзикулова К.И. и др. Оптимизация лечения синдрома сухого глаза при аллергических конъюнктивитах. *Офтальмол. журн.* 2020. № 2. С. 30-35.
2. Веселовська Н.М., Шаргородська І.В. Комплексний та мультидисциплінарний підхід у диференційній діагностиці та лікуванні кон'юнктивіту у дітей. *Педіатрія.* 2020. № 4 (55).
3. Дрозжина Г.І., Гайдамака Т.Б., Тройченко Л.Ф. Вплив препаратів, які заміщують сльозу, з різним вмістом натрію гіалуронату на стан переднього відділу ока у хворих з синдромом сухого ока. *Офтальмологічний журнал.* 2016. № 6. С. 6-11.
4. Зайков С.В., Гришило П.В., Гришило А.П. Сучасні підходи до діагностики та лікування алергічного кон'юнктивіту. *Здоров'я України.* 2015, серпень. № 15-16 (364-365).
5. Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О. Особенности терапии пациентов с синдромом сухого глаза, в том числе с нарушением эпителизации роговицы. *Офтальмология.* 2019. № 16(4). С. 529-536.
6. Kubicka-Trzaska A., Romanowska-Dixon B. Dry eye syndrome and allergic conjunctivitis — epidemics of XXI century — diagnostic problems and management. *Przegl. Lek.* 2009. Vol. 66(11). P. 967-71.
7. Handan Akil, Fatih Celik, Fatih Ulas, Ilknur Surucu Kara. Dry Eye Syndrome and Allergic Conjunctivitis in the Pediatric Population. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2015 Oct-Dec. Vol. 22(4). P. 467-471.
8. Kent C. Is It Dry Eye, Allergy Or Infection? Review of Ophthalmology. 2014.
9. Milton M. Hom, Andrew L. Nguyen, Leonard Bielory. Allergic conjunctivitis and dry eye syndrome. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012 Mar. Vol. 108(3). P. 163-6.
10. Villani E., Rabbio G., Nucci P. Очні форми алергії як фактор ризику розвитку синдрому сухого ока. *Медичне здоров'я України XXI століття.* 2018 рік, грудень.
11. Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y. et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul. Surf.* 2017. Vol. 15. P. 334-365. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.

Отримано/Received 04.04.2021

Рецензовано/Revised 20.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2021 ■

Information about authors

L. Vasilyeva, pediatric ophthalmologist, pediatric department, Regional ophthalmology hospital, Mykolaiv, Ukraine
O. Nestirenko, pediatric ophthalmologist, pediatric department, Regional ophthalmology hospital, Mykolaiv, Ukraine
K. Rylkova, pediatric ophthalmologist, pediatric department, Regional ophthalmology hospital, Mykolaiv, Ukraine

Conflicts of interests. The authors performed the investigation under the sponsorship of JSC "Kyiv Vitamin Plant"

L.S. Vasilyeva, O.V. Nesterenko, K.A. Rylkova

Commercial Non-for-profit Enterprise "Regional Eye Clinic" of Mykolaiv Regional Council, Mykolaiv, Ukraine

Usage of 0.4% sodium hyaluronate in complex treatment of pediatric patients with dry eye syndrome against the background of allergic diseases of the organ of vision

Abstract. Background. In recent years, the prevalence of allergic diseases of the anterior chamber of the eye has increased. They are often accompanied by the development of dry eye syndrome, which can complicate their course. Therefore, it is important to take a comprehensive approach to their diagnosis and treatment. The purpose was to study the effectiveness of 0.4% sodium hyaluronate (Gilays) in children with dry eye syndrome on the background of allergic diseases of the conjunctiva. **Materials and methods.** The study involved 42 patients (84 eyes) aged 3 to 18 years, who were examined and treated on the basis of Regional Eye Clinic. Patients were treated with local H-1 histamine blockers twice a day for 14 days, if necessary — with topical glucocorticoids by the scheme for 12 days. In the first group (21 patients, 42 eyes), the main treatment was added with the drugs containing 0.2% sodium hyaluronate, used topically 4 times a day for 14

days. In the second group (21 patients/42 eyes), 0.4% sodium hyaluronate (Gilays) was added to the treatment regimen. H-1 histamine blockers were not used systemically. Before starting therapy and 2 weeks later, the following values were evaluated: the changes in the anterior chamber of the eye using biomicroscopy, determination of lacrimal film rupture time, Schirmer 1 test, questionnaire. **Conclusions.** The use of sodium hyaluronate in the complex therapy of dry eye syndrome in allergic eye diseases is quite effective. The use of 0.4% sodium hyaluronate was more effective compared to the control group. It is advisable to use a questionnaire to communicate with the child, but it is necessary to refine the form of questions to eliminate as much as possible the subjectivity of the data.

Keywords: 0.4% sodium hyaluronate; dry eye syndrome; allergic conjunctivitis

УДК 617.721

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.2.2021.241506>Бушуєва Н.М.¹, Коновалова Н.В.¹, Храменко Н.І.¹, Шакір Дхаєр¹, Ковтун О.В.²¹ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМНУ», м. Одеса, Україна²Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Профілактика порушень акомодатії і міопії у дітей

Резюме. Актуальність. Велику роль у структурі офтальмопатології відіграють короткозорість, особливо швидко прогресуюча в підлітковому віці, і порушення акомодатії, що є, по суті, попередниками й супутниками міопії. **Мета:** профілактика порушень акомодатії і короткозорості слабкого ступеня в дітей у різних вікових групах за допомогою дієтичної добавки Доппельгерц® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном і Доппельгерц® Kinder Гліцин. **Матеріали та методи.** Функціональне обстеження на тлі лікування пройшли 103 дитини різних вікових груп: I група — молодший шкільний вік, препубертатний період (6–11 років) — 24 дитини, II група — середній шкільний вік, пубертатний період (12–18 років) — 79 дітей, з яких у 24 були проблеми шийно-комірцевої зони, пов'язані з комп'ютерним навантаженням. Застосовувалися стандартні методи обстеження. **Результати.** Після курсу запропонованої терапії поріг виникнення феномену Гайдінгера зменшився до $5,70 \pm 0,01$ ум.од. ($p < 0,05$) у першій групі; до $4,60 \pm 0,03$ ум.од. — у 55 дітей другої групи без проблем із шийно-комірцевою зоною і до $5,40 \pm 0,02$ ум.од. — у 24 дітей, які мали такі проблеми ($p < 0,02$). **Висновки.** Використання Доппельгерц® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном і Доппельгерц® Kinder Гліцин покращує роботу циліарного м'яза. Під впливом лікування гострота зору й резерви акомодатії підвищилися, а сила оптичної корекції зменшилася. Доведено позитивний вплив Доппельгерц® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном і Доппельгерц® Kinder Гліцин на підвищення функціональної активності фовеа-аферентної системи і акомодативної функції зорового аналізатора при спазмі акомодатії і короткозорості слабкого ступеня.

Ключові слова: акомодатія; міопія слабкого ступеня; Доппельгерц® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном; Доппельгерц® Kinder Гліцин

Вступ

Спазм акомодатії і міопія посідають провідне місце в патології органа зору дітей і є актуальною проблемою сучасної офтальмології. Частота цієї патології за останнє десятиліття зросла у 2,7 раза і становить, за даними різних авторів, від 27,4 до 41,1 % [1]. Як відомо, акомодатія — єдиний механізм оптичної установки ока до будь-якої відстані, у якому завжди беруть участь, складно взаємодіючи, парасимпатичний і симпатичний відділи вегетативної нервової системи [2]. Помітно збільшилась частота міопії у зв'язку з пандемією COVID-19, під час якої всі школярі перейшли до дистанційної форми навчання, у регіонах з несприятливими епідеміологічними умовами, де це захворювання спостерігається майже в половини школярів (особливо молодшого шкільного віку). Збільшення частоти спазму акомодатії і міопії є наслідком агресії навколишнього середовища, зростання комп'ютеризації, що знижує якість громадського та індивідуального здоров'я в пе-

ріод вірусних захворювань, економічної нестабільності суспільства, гормональної перебудови організму дітей і підлітків. Робота за комп'ютером, хоч і здається звичною і легкою справою, насправді може зашкодити здоров'ю, якщо занадто довго сидіти за монітором. За комп'ютером діти сидять не завжди рівно, спина часом прогинається, тому можуть виникнути проблеми з хребтом. Як наслідок — порушення кровопостачання головного мозку, головні болі, погіршення зору. Коли дитина довго дивиться на монітор, через недостатнє зволоження рогівки в неї може з'явитися синдром сухого ока. Отже, можна сказати, що порушення акомодатії і короткозорість — плата за цивілізованість [3].

Дослідження, проведені останнім часом, свідчать про те, що при міопії акомодатія зазнає суттєвих змін. Вони зачіпають усі сторони акомодативної діяльності, але проявляються перш за все зниженою працездатністю циліарного м'яза. Значні порушення стійкості акомодатії відмічаються вже при міопії слабкого ступеня [4, 5]. Є вагомі

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologії Ukraini»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Коновалова Н.В., д.м.н., с.н.с. відділу запальної патології ока, ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, 65082, Україна; e-mail: kvnkonovalova@gmail.com; контактний тел.: +380676635779

For correspondence: N.V. Konovalova, MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of inflammatory pathology of the eye, State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Frantsuzskii boulevard, 49/51, Odesa, 65061, Ukraine; e-mail: kvnkonovalova@gmail.com; contact phone: +380676635779

підстави вважати, що ці порушення передують розвитку короткозорості, пов'язаної із зоровою роботою на близькій відстані, і становлять її патогенетичну основу. При збільшенні міопії ступінь порушення працездатності циліарного м'яза дещо зростає. У даний час можна вважати встановленим, що ті чи інші розлади акомодатції — її слабкість, відставання акомодатційної відповіді, надлишковий патологічний тонус і псевдоміопія — супроводжують розвиток міопії і, як правило, навіть передують йому. А.І. Дашевський (1973) поділяв спазми акомодатції на штучні, фізіологічні й патологічні. Штучний спазм акомодатції викликається застосуванням міотиків [6–8]. При розгляданні близьких об'єктів у більшості осіб акомодатція менша, ніж необхідно для фокусування предмета. Ця недостатня акомодатція описується як відставання акомодатції і визначає кількісні відмінності між акомодатційним стимулом і вимірною акомодатційною відповіддю. Значне відставання акомодатції, пов'язане з роботою на близькій відстані, розглядається як один з факторів ризику розвитку й прогресування міопії. Найбільш поширеним серед дітей є звичне надмірне напруження акомодатції — стабільний гіпертонус циліарного м'яза, що розвивається внаслідок постійного зорового напруження на близькій відстані, посилюється вимушеним положенням голови при роботі з гаджетами й супроводжується погіршенням кровопостачання й уповільненням відтоку крові. Дані літератури про недостатність кровопостачання, зокрема, тканин ока, циліарних м'язів і центральних відділів зорового аналізатора у хворих з міопією спонукали нас до поглибленого вивчення стану гемодинаміки ока, стану шийно-комірцевої зони. У літературі є дані про роль пошкодження хребетних судин у розвитку короткозорості в дітей [9]. Дані літератури про особливості кровопостачання головного мозку, різних частин його кори, обумовлюють необхідність застосування для корекції міопії лікарських засобів, що покращують кровопостачання головного мозку, усіх відділів зорового аналізатора, кіркових представництв, а також циліарного м'яза, і дозволяють здійснити спрямований пошук методів і засобів, що покращують кровопостачання головного мозку й циліарного м'яза.

Сучасні патофізіологічні уявлення про зоровий аналізатор в умовах здоров'я і хвороби вимагають розробки нового комплексного підходу до лікування спазму акомодатції і міопії.

Очевидно, що стосовно порушень акомодатції потрібна розробка чітких об'єктивних критеріїв визначення показань і вибору методів лікування, а також оцінки ефективності лікування й профілактики наслідків спазму акомодатції. Актуальність вирішення цього завдання для практичної медицини безсумнівна через зростання поширеності міопії в дітей і підлітків і тих серйозних наслідків, до яких вона призводить за відсутності своєчасної корекції стану дитини. Необхідна достатня кількість вітамінів і мінеральних солей, особливо вітаміну А та Е, селену; існує думка, що очам потрібно в 5 разів більше вітамінів А, С, Е, ніж будь-якому іншому органу. У прогресуванні короткозорості важливу роль відіграє слабкість акомодатційного апарату, через що відбувається спазм акомодатції з відносним підвищенням внутрішньоочного тиску, а внаслідок цього спостерігається

збільшення розмірів очного яблука. При цьому порушуються обмінні процеси в хоріоїдальному комплексі, унаслідок чого починаються дистрофічні зміни в сітківці, зниження гостроти зору, звуження поля зору.

Сітківка ока дитини постійно піддається впливу світла, який сам по собі викликає оксидативний стрес і сприяє утворенню вільних радикалів у тканинах ока, що шкідливо діють на клітинні мембрани й порушують метаболічні процеси. Наявність у дітей з міопією метаболічних порушень і супутніх захворювань (хронічні вогнища інфекції, системні й ендокринологічні захворювання) супроводжується зниженням антиоксидантних резервів організму.

При цьому приєднання несприятливих факторів, пов'язаних з підвищеною розтяжністю склери, підсилює порушення метаболічних процесів у судинній оболонці й сітківці ока. Отже, одним з важливих чинників розвитку міопії та її ускладнених форм є окиснювально-антиоксидантний дисбаланс, у нормалізації якого велику роль відіграють каротиноїди, мікроелементи й вітаміни [10–12]. Велику роль у нормалізації стану відіграють каротиноїди; цинк, як антиоксидант репаративної дії, індукує біосинтез захисних білків клітини, посилює синтез колагену в тканинах, бере участь у транспорті в тканини ока ретинолу (ретиноїди є компонентом родопсину — основного зорового пігменту, а ретинол, у свою чергу, є структурним компонентом клітинних мембран, забезпечує антиоксидантний захист організму). Каротиноїди зеаксантин і лютеїн необхідні для нормального функціонування фоторецепторного шару сітківки, що зазнає ушкоджень. Потужний антиоксидантний захист також покращує роботу акомодатційного апарату (циліарного м'яза). Тому необхідне саме комплексне лікування, яке сприяє відновленню акомодатції і покращанню кровопостачання сітківки, що дає конкретний позитивний ефект. Бета-каротин (провітамін А), досить потужний антиоксидант та імуномодулятор, викликає регенерацію світлокомпетентних клітин. Вітамін Е (токоферол) має виражену антиоксидантну, антигіалуронідазну й імуномодулюючу активність, запобігає прогресуванню міопії. Відомо, що зниження його активності підсилює прогресування міопії. Вітамін Е модулює метаболізм NO, підвищуючи активність ендотеліальної NO-синтетази, пригнічує утворення супероксиду в сітківці ока, також важливу роль відіграють вітамін А, вітамін В₂. Отже, актуальною стає проблема розробки патогенетично обґрунтованих методів терапії з використанням антиоксидантних препаратів, нутрицевтиків, що мають у своєму складі декілька діючих речовин, які здатні покращити кровообіг, зменшити оксидативний стрес і покращити стан дитини. Нами обрано дієтичні добавки Доппельгерц® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном і Доппельгерц® Kinder Гліцин.

Мета: профілактика порушень акомодатції і короткозорості слабкого ступеня в дітей у різних вікових групах за допомогою дієтичних добавок Доппельгерц® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном і Доппельгерц® Kinder Гліцин.

Матеріали та методи

Функціональне обстеження на фоні лікування пройшли 103 дитини різних вікових груп: І група — молодший шкільний вік, препубертатний період (6–11 років) — 24

дитини, II група — середній шкільний вік, пубертатний період (12–18 років) — 79 підлітків, з них порушення в шийно-комірцевій зоні мали 24 дитини, переважно хлопці, які активно використовували різноманітні гаджети. Офтальмологічне обстеження включало візометрію, кампіметрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, рефрактометрію, кератометрію, біометрію, комп'ютерну томографію шийно-комірцевої зони хребта. Проводили функціональні дослідження зорового аналізатора: визначали активність фовеа-аферентної системи за даними виникнення феномену Гайдінгера на макулотестері МП-1. Виконувалися виміри резервної акомодатції за методикою А.І. Дашевського [6]. Моніторинг усіх груп відбувався протягом 3 місяців. Критерії ефективності: визначення гостроти зору, резерву акомодатції до і після призначення медикаментозної терапії. Комплексна медикаментозна терапія передбачала прийом дієтичної добавки Доппельгерц® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном для дітей, що являє собою комплекс вітамінів, мінералів, рослинних антиоксидантів у вигляді таблеток. Використання дітям від 3 до 7 років — по 1 капсулі під час або після вживання їжі, курс лікування — від 1 місяця, а дітям старше від 7 років — 2 рази на добу 1 місяць, подальший курс визначає лікар. Це спеціально розроблений вітамінно-мінеральний комплекс з лютеїном, бета-каротином і вітамінами, компоненти якого сприяють покращенню живлення тканин дитячого ока. Доппельгерц® Kinder Гліцин ми використовували в групі дітей віком від 7 до 14 років, які мали проблеми з шийно-комірцевою зоною, по 1 жувальній таблетці 2 рази на добу під час або після вживання їжі. Доппельгерц® Kinder Гліцин містить гліцин 50 мг, вітамін С (15 мг), вітамін В₆ (0,4 мг), вітамін В₁ (0,3 мг). Гліцин є регулятором обміну речовин, нормалізує та активує процеси захисного гальмування в центральній нервовій системі, зменшує психоемоційне напруження, підвищує розумову працездатність. Вітаміни групи В (В₁ і В₆) і вітамін С використовуються для посилення роботи комплексу. Дієтичні добавки мають гіпоалергенний склад, відсутні штучні барвники й консерванти, до складу входить натуральний апельсиновий ароматизатор; відсутні лактоза, цукор і глютен. Єдине протипоказання — індивідуальна непереносимість. Конкуренти — аналоги з подібним оптимальним складом і дозуванням для широкого діапазону дитячої вікової групи — на фармакологічному ринку відсутні. Статистична діагностика виконувалась за методикою Statistica 10.

Результати та обговорення

Під час обстеження ми виявили, що в пацієнтів з акомодатційними порушеннями не було обмежуючих передумов щодо зниження некоригованої гостроти зору (тобто не було істинної аметропії), тому саме в цих пацієнтів з даною патологією можна було очікувати підвищення зорових функцій на фоні комплексної терапії антиоксидантними препаратами. Некоригована гострота зору в 1-й і 2-й віковій групі дорівнювала $0,35 \pm 0,20$ відн.од. Коригована гострота зору в усіх дітей з порушенням акомодатції і при міопії слабого ступеня становила 100 %. У першій групі сила оптичної корекції дорівнювала $1,2 \pm 0,1$ дптр (від 0,94 до 1,5 дптр). У другій групі — $1,50 \pm 0,08$ дптр, варіюючи від 1,3 до 1,7 дптр. Сила оптичної корекції була

вище на 0,3 дптр ($p = 0,009$) у групі старшого шкільного віку, ніж у групі дітей молодшого віку.

Після курсу підтримуючого лікування, що включало розвиток резервів акомодатції за А.І. Дашевським і використання Доппельгерц® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном, а при порушенні шийно-комірцевого відділу хребта — Доппельгерц® Kinder Гліцин, гострота зору й резерви акомодатції підвищилися, а сила оптичної корекції зменшилася.

У першій віковій групі поріг виникнення феномену Гайдінгера дорівнював $6,00 \pm 0,01$ ум.од., у другій групі — $5,80 \pm 0,04$ ум.од. у 55 дітей без проблем із шийно-комірцевою зоною і $6,20 \pm 0,03$ ум.од. — у 24 дітей, які мали такі проблеми. Після курсу запропонованої терапії даний показник зменшився до $5,70 \pm 0,01$ ум.од. ($p < 0,05$) у першій групі; до $4,70 \pm 0,03$ ум.од. у 55 дітей другої групи без проблем із шийно-комірцевою зоною і до $5,80 \pm 0,02$ ум.од. у 24 дітей, які мали проблеми з шийно-комірцевою зоною ($p < 0,02$). Відзначалася позитивна динаміка резерву акомодатції на тлі проведеної терапії в двох групах: до лікування в першій групі він дорівнював $1,75 \pm 0,30$ дптр, у другій групі — $2,1 \pm 0,1$ дптр, а після використання запропонованого лікування рівень акомодатції виріс у середньому до $3,2 \pm 0,2$ дптр ($p < 0,05$). Отже, під впливом Доппельгерц® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном у дітей першої групи й дітей другої групи без проблем з шийно-комірцевою зоною гострота зору й резерви акомодатції підвищилися ($p < 0,05$), а сила оптичної корекції зменшилася на 23,5 %. У 24 дітей, які мали проблеми з шийно-комірцевою зоною, гострота зору, резерви акомодатції підвищилися на 21,4 %, цим дітям крім медикаментозного лікування ми також запропонували лікувально-профілактичну гімнастику. Позитивна динаміка резерву акомодатції підтверджує підвищення функціональної активності центральної зони сітківки в пацієнтів цих груп.

Отже, за даними функціонально-діагностичних досліджень виявлено позитивний вплив Доппельгерц® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном і Доппельгерц® Kinder Гліцин на функції зони макули сітківки при спазмі акомодатції й короткозорості слабого ступеня: підвищення функціональної активності фовеа-аферентної системи й акомодатційної функції зорового аналізатора. Це підтверджує ефективність вживання вітамінів груп А, С, Е, цинку, а також каротиноїдів. Дані дослідження свідчили про підвищення активності колбочкової системи макулярної ділянки, що продовжувала зберігатися на нормальних значеннях через 3 місяці. У другій групі серед дітей з ознаками комп'ютерного зорового синдрому при тривалості роботи 1–1,5 години в 56 пацієнтів (70,8 %) повністю зникли симптоми зорової втоми, у 18 дітей (22,7 %) значно зменшилися симптоми зорової втоми, у всіх дітей першої групи зникли скарги на стомленість й почервоніння очей.

Як свідчать дані огляду літератури, для лікування хворих із порушеннями акомодатції запропоновано багато медикаментозних, фізіотерапевтичних, оптичних методів. Однак при виборі методу лікування кожного конкретного хворого треба враховувати баланс його резерву акомодатції і конвергенції. Аналіз отриманих результатів

показав, що застосування Doppelherz® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном і Doppelherz® Kinder Гліцин є зручним та ефективним доповненням до комплексного консервативного лікування короткозорості й спазму акомодатії. Підвищення гостроти зору й запасу відносної акомодатії, зняття спазму акомодатії, підвищення резервів акомодатії і роботоспроможності м'язів сприяє усуненню патогенетичних факторів прогресування короткозорості, що, у свою чергу, допомагає досягти стабілізації міопічного процесу й забезпечити профілактику прогресування короткозорості.

Висновки

1. Doppelherz® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном і Doppelherz® Kinder Гліцин покращують працездатність цилиарного м'яза. Під впливом лікування гострота зору й резерви акомодатії підвищилися, а сила оптичної корекції зменшилася.

2. Доведено позитивний вплив Doppelherz® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном і Doppelherz® Kinder Гліцин на підвищення функціональної активності фовеа-аферентної системи й акомодатійної функції зорового аналізатора при спазмі акомодатії і короткозорості слабкого ступеня.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, що могли б вплинути на їхню думку відносно предмета або матеріалів, описаних або обговорюваних у даному рукописі.

Список літератури

1. Офтальмологічна допомога в Україні за 2014–2017 роки (аналітично-статистичний довідник). Кропивницький: Поліум, 2018. — 314с.
2. Акомодация: Руководство для врачей. Под ред. Л.А. Каптариной. Москва: Апрель, 2012. 230 с.
3. Фейгин А.А. Роль спектральных фильтров в динамике рефракции у пользователей компьютерами. Вестник офтальмол. 2003. № 2. С. 39–40.

4. Шакир Духаер, Бушуева Н.Н., Слободяник С.Б. Результаты медикаментозного лечения больных с нарушениями аккомодации с учетом баланса вегетативной иннервации и данных пупиллографии. Офтальмол. журн. 2018. № 6. С. 10–18.

5. Бушуева Н.М., Пасечникова Н.В., Бойчук І.М., Романенко Д.В., Шакир М.Х. Духайр. Функціональний стан акомодатійно-зіничної системи і психофізичний статус соматично здорових підлітків. Матеріали науково-практ. конф. офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання», 28–29 травня 2009 року, Одеса. — С. 218–219.

6. Дашевский А.И. Ложная близорукость. М.: Медицина, 1973. С. 5–37.

7. Ватченко А.А. Спазм аккомодации и близорукость. К.: Здоров'я, 1977. 118 с.

8. Сердюченко В.І., Кужда І.М. Особливості акомодатії і її зв'язок зі станом гостроти зору у дітей і підлітків зі змішаним і гіперметропічним астигматизмом. Офтальмол. журн. 2005. № 6. С. 35–39.

9. Березина Т.Г. Значение родовых повреждений позвоночных артерий в развитии близорукости у детей (неврологические аспекты проблемы): автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.07. Казань, 1983. 21 с.

10. Бушуева Н.Н., Шакир Д., Слободяник С.Б. Медикаментозное лечение нарушений аккомодации с использованием пупиллографии. Офтальмология. Восточная Европа. 2018. Т. 8. № 3. С. 431–438.

11. Lee J., Lee U.K., Kirn C.Y., Hong Y.J., Choe C.M., You T.W., Seong G.J. Purified high-dose anthocyanoside oligomer administration improves nocturnal vision and clinical symptoms in myopia subjects. Br. J. Nutr. 2005. Vol. 93. № 6. P. 895–899.

12. Tekin K., Sekeroglu M.A., Kiziloprak H., Doguiz S., Inanc M., Yilmazbas P. Static and dynamic pupillometry data of healthy individuals. Clin. Exp. Optom. 2018. Vol. 101. Issue 5. P. 659–665.

Отримано/Received 04.05.2021

Рецензовано/Revised 17.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.05.2021 ■

N.N. Buchueva¹, N.V. Konovalova¹, N.I. Khramenko¹, Duchaer Chakir¹, O.V. Kovtun²

¹State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, Ukraine

²Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Prevention of accommodation disorders and myopia in children

Abstract. Background. An important role in the structure of ophthalmic pathology is played by myopia, especially rapidly progressing in adolescence, and accommodation disorders, which are, in fact, the precursors and companions of myopia. The purpose was to prevent accommodation disorders and mild myopia in children of different age groups by using dietary supplements Doppelherz® Kinder Eye vitamins with lutein and Doppelherz® Kinder Glycine. **Materials and methods.** One hundred and three children of different age groups underwent functional examination against the background of treatment: group I — primary school age, prepubertal period (6–11 years) — 24 children, group II — middle school age, pubertal period (12–18 years) — 79 children, 24 of them had problems of the neck and collar zone associated with computer load. Standard examination methods were used. **Results.** After the course of the proposed therapy, the Haidinger's phenomenon decreased to

5.70 ± 0.01 conventional units ($p < 0.05$) in the first group; up to 4.60 ± 0.03 conventional units in 55 children of the second group without problems in the neck and collar zone and up to 5.40 ± 0.02 conventional units in 24 children who had such problems ($p < 0.02$).

Conclusions. Using Doppelherz® Kinder Eye vitamins with lutein and Doppelherz® Kinder Glycine improves the functioning of the ciliary muscle. Under the influence of treatment, visual acuity and accommodation reserves increased, and the power of optical correction decreased. The positive influence of Doppelherz® Kinder Eye vitamins with lutein and Doppelherz® Kinder Glycine on the increase in the functional activity of the fovea-afferent system and the accommodative function of the visual analyzer in spasm of accommodation and mild myopia has been proven.

Keywords: accommodation; low myopia; Doppelherz® Kinder Eye vitamins with lutein; Doppelherz® Kinder Glycine

Латанопростен бунод 0,024% краплі очні (Візулта™) — нові можливості в лікуванні первинної відкритокутової глаукоми

Резюме. Поширеною формою глаукоми є первинна відкритокутова глаукома, що трапляється в 72–80 % випадків. У її виникненні й прогресуванні основна роль відводиться підвищенню внутрішньоочного тиску (ВОТ), що пов'язано з порушенням відтоку внутрішньоочної рідини (ВОР), що на 80 % здійснюється через трабекулярну мережу і на 20 % — через увеосклеральний шлях. Новим лікарським засобом для зниження ВОТ є Візулта™ (латанопростен бунод 0,024% краплі очні). Завдяки унікальному складу препарат ефективніше знижує ВОТ, що забезпечується впливом на два шляхи відтоку ВОР. Латанопрост покращує відтік ВОР увеосклеральним шляхом унаслідок впливу на простагландинові рецептори, розташовані в циліарному м'язі. Бутандіолу мононітрат (за рахунок вивільнення оксиду азоту) — через трабекулярну мережу й шлемів канал. Також розглянуті результати клінічних досліджень, що підтверджують високу ефективність і безпеку латанопростену буноду 0,024%. З 2017 року він схвалений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA).

Ключові слова: відкритокутова глаукома; внутрішньоочний тиск; латанопростен бунод; Візулта™

Глаукома є групою захворювань, в основі яких лежить прогресуюча нейропатія зорового нерва, яка характеризується загибеллю гангліонарних клітин сітківки, що призводить до характерних для глаукоми змін головки зорового нерва й функціональних порушень [1]. Згідно з даними, поданими Всесвітньою організацією охорони здоров'я, число хворих на глаукому на нашій планеті коливається від 60,5 до 105 млн чоловік [2]. За прогнозами експертів, у найближчі 10 років їх може стати на 10 млн більше [3].

У структурі захворювань ока й придаткового апарату протягом низки років глаукома також зберігає лідируючі позиції — 7 % [4]. За різними оцінками, число пацієнтів, що стали сліпими внаслідок глаукоми, варіює від 8,8 до 11,2 млн у всьому світі, причому більш висока поширеність сліпоти фіксується в країнах, що розвиваються, через обмежені можливості діагностики й лікування цього захворювання [5]. Невтішна статистика і в Україні. У даний час глаукома діагностована у 205 тисяч осіб, а її щорічний приріст становить понад 25 тисяч нових випадків захворювання [6].

Відомо, що найбільш поширеною формою глаукоми є первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ), що зустрічається в 72–80 % випадків [7]. В її виникненні основна роль відводиться підвищенню внутрішньоочного тиску (ВОТ), який чинить пряму шкідливу дію на аксони гангліонарних клітин і призводить до погіршення кровопостачання зорового нерва, розвитку ішемії й нейродегенерації [8]. Зниження ВОТ і його контроль — єдиний підтверджений спосіб стабілізації глаукомного процесу.

Це доведено результатами численних клінічних досліджень. Так, у дослідженні The Early Manifest Glaucoma Trial було показано, що в пацієнтів з початковою стадією захворювання при зниженні ВОТ на кожен 1 мм рт.ст. від вихідного рівня ризик прогресування захворювання знижується на 10 % [9]. З огляду на це основною стратегією лікування глаукоми, як і раніше, залишається застосування місцевих гіпотензивних препаратів, триває пошук ефективних засобів для контролю ВОТ з високим профілем безпеки.

Дефініція, фактори ризику й аспекти патогенезу первинної глаукоми

Первинна відкритокутова глаукома — це хронічна прогресуюча оптиконейропатія, що об'єднує групу захворювань з характерними ознаками: періодичним або постійним зростанням рівня ВОТ вище від індивідуальної норми; структурними патологічними змінами диска зорового нерва й шару нервових волокон сітківки; типовими дефектами полів зору, що відповідають пошкодженню диска зорового нерва (ДЗН) і шару нервових волокон сітківки; відкритим кутом передньої камери (КПК), підтвердженим гоніоскопією [10–12].

До факторів ризику розвитку й прогресування ПВКГ, крім підвищення ВОТ, також належать вік пацієнтів понад 40 років, афроамериканська раса, спадковість, наявність псевдоексfolіативного синдрому, синдрому пігментної дисперсії, витончення рогівки в центральній оптичній зоні, міопія середнього й високого ступеня (≥ 6 діоптрій), низький перфузійний очний тиск. Крім того, є

повідомлення і про інші фактори, що підвищують ризик розвитку й прогресування ПВКГ, — це кардіоваскулярна патологія, у тому числі системна артеріальна гіпотензія, системний атеросклероз, вазоспастичний синдром, мігрень і мігреноподібні стани, апное уві сні, синкопальні стани неясного генезу, цукровий діабет [13–17].

Встановлено, що початковою ланкою патогенезу ПВКГ є дисбаланс між продукцією і відтоком внутрішньоочної рідини (ВОР). Продукція ВОР здійснюється у відростках циліарного тіла, забезпечених густою мережею капілярів, 80 % відтоку відбувається через трабекулу діафрагми й 20 % — через додатковий увеосклеральний шлях. При трабекулопатії відбувається погіршення фільтруючої функції трабекулярної діафрагми й виникає часткова блокада склерального синуса в результаті підвищення різниці тисків у передній камері ока й синусі, що призводить до погіршення відтоку ВОР. Унаслідок цього підвищується ВОТ і посилюється тиск на волокна зорового нерва з розвитком дифузної або фокальної ішемії головки зорового нерва. Ішемія головки зорового нерва і/або деформація гратчастої пластинки склери з затисканням у її каналцях пучків нервових волокон — головні пускові чинники глаукомної оптичної нейропатії. Кожен з них призводить до зупинки аксоплазматичного транспорту, що зв'язує тіло гангліозної клітини сітківки з її терміналами. Тривала блокада аксоплазматичного транспорту активує механізм апоптозу. Пошкоджені клітини вивільняють цитотоксичні фактори (глутамат, продукти перекисного окислення ліпідів, надлишкове надходження в клітини іонів кальцію), які пошкоджують сусідні клітини, розширюючи таким чином сферу ураження й призводячи до повної втрати зору [18].

Сучасні можливості діагностики й лікування первинної глаукоми (19)

Раннє виявлення глаукоми має важливе прогностичне значення, що визначає ефективність лікування й стан зорової функції. Як правило, для пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою характерна відсутність скарг. Однак в окремих випадках виявляється затуманення зору, поява райдужних кіл, ослаблення акомодатції, міопізація, відчуття напруги в очі, біль у ділянці надбрівних дуг і головний біль, відбувається часта зміна скелець у пресбіопічних окулярах [19]. При зборі анамнезу виявляють фактори ризику ПВКГ.

Оскільки фізикальне й лабораторне обстеження пацієнта з підозрою на ПВКГ не інформативне, провідне місце в діагностиці глаукоми посідають інструментальні методи дослідження:

— для визначення ВОТ усім пацієнтам рекомендується проведення тонометрії — *статистична норма істинного рівня ВОТ становить від 10 до 21 мм рт.ст., тонометричного рівня ВОТ — від 12 до 25 мм рт.ст.;*

— для більш правильної інтерпретації даних тонометрії ока визначають товщину рогівки. У здорових очей центральна товщина рогівки варіює в широких межах, частіше це 521–560 мкм, середнє значення — 555 мкм. Дані тонометрії в очах з рогівкою, що має товщину в центрі понад 580 мкм, потребують корекції в бік зниження ВОТ, менше за 520 мкм — у бік підвищення;

— рекомендується проведення біомікроскопії, що дозволяє виявити *веретена Крукенберга, відкладення псевдо-ексфоляцій, дрібну нерівномірну передню камеру, гетерохромію райдужки, атрофію стромы й пігментної облямівки райдужки, дрібні новостворені судини, зміни кришталика (катаракта, помутніння під передньою капсулою), втрату ендотеліальних клітин рогівки, розпорошення пігменту на ендотелії;*

— гоніоскопія рекомендується всім пацієнтам, за винятком хворих з вираженим помутнінням рогівки. *Вона дозволяє визначити ширину кута передньої камери, наявність периферичних передніх синехій; проба Форбса з компресією — наявність функціональної або органічної блокади КПК, ступінь пігментації структур, наявність новостворених судин;*

— офтальмоскопія дозволяє провести огляд ДЗН з проведенням кількісної і якісної оцінки параметрів. *Кількісна оцінка ДЗН визначає розмір диска зорового нерва; відношення екскавації до диска (Е/Д); відношення нейроретинального паса (НРП) до диска. Якісна оцінка ДЗН — форму, висоту, колір НРП, його відсутність (крайова екскавація) або тенденцію до витончення; деколорацію атрофічних ділянок ДЗН; геморагії на поверхні ДЗН; зрушення й оголення судинного пучка; характеристики перипапільної атрофії; стан шару нервових волокон сітківки;*

— для виявлення ознак ушкодження зорового нерва всім пацієнтам, за винятком пацієнтів з низькою гостротою зору й зниженим інтелектом, рекомендується проведення кінетичної і статичної периметрії;

— усім пацієнтам при достатній прозорості оптичних середовищ очей проводять гейдельберзьку ретинотомографію. *Її перевагою є можливість динамічного спостереження за дегенеративними змінами, що відбуваються в ДЗН, і точне позиціонування дефектів, що підтверджується даними векторного аналізу й аналізу топографічних змін;*

— оптична когерентна томографія рекомендується при підозрі на глаукому й на початкових стадіях глаукоми. *Вона дозволяє виявити, записати й кількісно оцінити стан сітківки, зорового нерва, а також виміряти товщину й визначити стан шарів рогівки, досліджувати стан райдужної оболонки і КПК у хворих на глаукому.*

Необхідно підкреслити, що дані, отримані за допомогою цих приладів, не слід трактувати як остаточний діагноз. Діагноз повинен бути виставлений з урахуванням сукупності всіх клінічних даних, таких як стан ДЗН, поле зору, ВОТ, віку й сімейного анамнезу. Але в той же час підтверджене погіршення стану ДЗН є важливою прогностичною ознакою прогресування глаукоми.

Лікування, згідно з рекомендаціями European glaucoma society [19], починають з медикаментозної терапії, спрямованої на зниження ВОТ до цільового рівня [20]. Як правило, її здійснюють протягом усього життя хворого, у тому числі після лазерних і хірургічних втручань [21]. Залежно від механізму дії місцеві гіпотензивні препарати розподіляються на засоби, що покращують відтік ВОР (простагландини, простаїди, М-холіноміетики), і такі, що знижують продукцію ВОР (неселективні β-адреноблокатори, селективні β-адреноблокатори, αβ-адреноблокатори, інгібітори карбоангідрази).

Лазерне лікування застосовується при ПВКГ III стадії з помірно підвищеним рівнем ВОТ як стратегія, альтернативна медикаментозній терапії, або при ПВКГ III стадії за наявності протипоказань до хірургічного лікування. Також лазерне лікування розглядають при неефективності гіпотензивної медикаментозної терапії; необхідності оптимізації гіпотензивного режиму (з метою зменшення числа використовуваних антиглаукомних препаратів); за наявності системних і місцевих небажаних явищ, викликаних антиглаукомними препаратами, і протипоказань до їх застосування; при потенційному недотриманні медикаментозного режиму [22–26].

Хірургічне лікування рекомендується пацієнтам з ПВКГ при неефективності медикаментозного й лазерних методів лікування, прогресуючому розладі зорових функцій при рівні ВОТ, що не виходить за межі верхньої межі середньостатистичної норми, але перевищує його цільові показники, неможливості здійснення інших методів лікування й здійснення адекватного лікарського контролю за перебігом глаукомного процесу, термінальної болісної глаукомі [27–31].

Медикаментозна терапія і ВОТ: минуле, сучасне, майбутнє

Міотик холінорічимої дії пілокарпін — один з перших представників гіпотензивних препаратів, виділений з американського чагарника пілокарпуса перистолостого в 1875 р. М-холіноміметики, звужуючи зіницю й відтягуючи корінь райдужки від кута передньої камери, покращують доступ ВОР до дренажної системи ока. Одночасно розтягується трабекулярна діафрагма, підвищується її проникність і розширюється шлемів канал. Встановлено, що водні розчини пілокарпіну мають короточасну гіпотензивну дію, а пролонговані форми у вигляді 1% мазі мають подразнювальну дію на кон'юнктиву, порушуючи циркуляцію сльози в кон'юнктивальній порожнині й змінюючи склад прекорнеальної плівки сльози. З цієї причини для пролонгованої дії очних крапель використовують 0,5–1% розчин метилцелюлози, 2% розчин карбоксиметилцелюлози і 5–10% розчини полівінілового спирту, які добре адсорбуються й мають меншу подразнювальну дію [46]. Тривала інстиляція пілокарпіну призводить до змін з боку органа зору (необоротний міоз, задні синехії, підвищення проникності капілярів, зміна складу внутрішньоочної рідини, порушення темрявої адаптації), а системна дія впливає на М2-холінорецептори серця і М3-холінорецептори гладких м'язів і екзокринних залоз, що обмежує його широке й тривале застосування в лікуванні глаукоми.

Наступними препаратами, використовуваними для лікування глаукоми, стали α - і β -стимулятори, представниками яких є епінефрин (адреналіну гідрохлорид) і дипіваліт епінефрину, механізм дії яких полягає в покращанні відтоку ВОР по дренажній системі. Епінефрин у вигляді крапель застосовувався в досить високих концентраціях (0,5–2% розчин) через низьку здатність молекули діючої речовини проникати через рогівку в передню камеру ока. Одноразова інстиляція 1–2% розчину адреналіну викликає у більшості хворих з відкритокутовою глаукомою тривале (1–2 дні) зниження ВОТ у серед-

ньому на 5–8 мм рт.ст., що за силою і тривалістю гіпотензивної дії перевершує більшість міотиків. Однак побічні дії внаслідок інстиляції адреналіну мають як місцевий (подразнення ока, гіперемія кон'юнктиви, сльозотеча, відкладення чорного пігменту при тривалому використанні по краю повіки, на кон'юнктиві й рогівці, також можливий розвиток набряку рогівки й жовтої плями, макулопатія), так і системний (головний біль, тахікардія, екстрасистоля, підвищення артеріального тиску, цереброваскулярні розлади) характер, що значно обмежує його застосування при ПВКГ [46].

З 1954 р. для лікування глаукоми стали використовуватися *інгібітори карбоангідрази*, дія яких спрямована на зниження секреції ВОР. Перший з них, ацетазоламід, призначався всередину, знижуючи ВОТ через 40–60 хв після його застосування. Однак його діуретична дія, що приводить до порушення кислотно-лужного балансу в організмі, супроводжувалася такими побічними діями, як поява парестезій у кінцівках, скороминуша міопія, втрата апетиту, нудота, слабкість, уретральні кольки, що обмежило застосування препарату як постійної терапії навіть на тлі прийому препаратів з умістом калію. У даний час застосовуються препарати місцевої дії, що блокують карбоангідразу-2: бринзоламід 1% і дорзоламід 2%, які краще переносяться пацієнтами, однак можуть призводити до сухості очей, гіперемії судин кон'юнктиви й склери, кератопатії і диплопії [47].

З 1978 р. в офтальмологічній практиці для лікування глаукоми почав застосовуватися β -адреноблокатор не-селективної дії тимолол у концентрації 0,25 і 0,5 %. При одноразовій інстиляції спостерігалось зниження ВОТ на 6–13 мм рт.ст. і, як правило, добра переносимість хворими, що на довгий час дало підставу вважати β -блокатори препаратами вибору в лікуванні глаукоми. Однак тимолол протипоказаний при бронхіальній астмі, а місцеве використання β -блокаторів необхідно обмежувати при вираженій брадикардії і порушенні серцевої провідності. Також, за даними літератури, місцеве застосування тимололу може погіршувати гемодинаміку в ДЗН через блокаду β_2 -адренорецепторів, тому даний препарат не може розглядатися як «ідеальний» для лікування глаукоми [46].

У 1996 р. на фармацевтичному ринку з'являються аналоги простагландинів, першим представником яких став латанопрост 0,005%, розроблений спеціально для лікування глаукоми, що є препаратом першого вибору для стартової терапії глаукоми. На сьогодні їх арсенал поповнився й іншими препаратами — травопрост, біма-топрост, тафлупрост.

Аналоги простагландинів викликають найефективніше зниження ВОТ — на 30–35 % порівняно з іншими препаратами, що здійснюється за рахунок активації увеосклерального шляху відтоку. Крім того, аналоги простагландину запобігають різким підйомам ВОТ і його коливанням протягом 24 год [37, 38]. Їх відрізняє відсутність системних явищ і звикання, незначність місцевих побічних дій і зручний режим використання (1 раз на добу), що покращує якість життя пацієнтів і підвищує їх прихильність до лікування [39]. З небажаних ефектів при застосуванні простагландинів відзначається гіперемія

кон'юнктиви, короткочасне відчуття печіння, збільшення пігментації райдужки й довжини вій, а також підвищення ризику розвитку увеїту.

У XXI столітті почали застосовуватися селективні α_2 -агоністи, зокрема бримонідин 0,2%, що знижує секрецію ВОТ і покращує увеосклеральний шлях відтоку з подальшим зниженням ВОТ на 18–25 %, був запропонований для підвищення ефективності лікування пацієнтів з глаукомою. Однак незабаром з'ясувалося, що селективні α_2 -агоністи менш ефективні порівняно з аналогами простагландинів, а їх побічна дія схожа з такою в епінефрину, але зустрічається набагато рідше.

Отже, у даний час усі гіпотензивні препарати, що застосовуються при глаукомі, підрозділяються на дві групи: які покращують відтік ВОР переважно увеосклеральним шляхом і які знижують продукцію ВОР. Тому пошук і розробка нових перспективних напрямків для зниження ВОТ не припиняється.

Сьогодні вивчаються інгібітори Rho-кінази, що чинять розслаблюючу дію на основний шлях відтоку — трабекулярну мережу [48]. Проходить випробування Trabodensopon — агоніст рецепторів аденозину, що збільшує активність протеаз трабекулярної мережі, за рахунок чого покращується відтік ВОР, Vamolisiran — малий інтерферуючий РНК-інгібітор, що пригнічує генну експресію β_2 -адренергічних рецепторів [49, 50]. Новим лікарським засобом, що отримав схвалення FDA (2017), є латанопростен бунод, представник нового покоління аналогів простагландинів. Латанопростен бунод є аналогом простагландинів з функцією донатора NO, що забезпечує відтік ВОР двома шляхами: як увеосклеральним, так і трабекулярним.

Візулта™ (латанопростен бунод, краплі очні, розчин 0,024%) — новий гіпотензивний засіб для лікування ПВКГ

Латанопростен бунод, краплі очні, розчин 0,024% (Візулта™, Bousch + Lomb, США) — гіпотензивний засіб для місцевого лікування відкритокутової глаукоми і офтальмогіпертензії. Являє собою проліки, що метаболізуються до кислоти латанопросту (простагландин) і бутандіолу мононітрату (донатор оксиду азоту). Завдяки унікальному складу препарат порівняно з латанопростом ефективніше знижує ВОТ, що забезпечується впливом на два шляхи відтоку ВОР. Латанопрост покращує відтік ВОР увеосклеральним шляхом унаслідок впливу на простагландинові рецептори, розташовані в циліарному м'язі, бутандіол мононітрат (за рахунок вивільнення оксиду азоту) — через трабекулярну мережу і шлемів канал.

Латанопростен бунод 0,024% застосовується 1 раз на день, що збільшує прихильність пацієнтів до терапії. У свою чергу, прихильність до терапії обумовлює ефективність лікування, уповільнення прогресування глаукоми й меншу інвалідизацію пацієнтів унаслідок сліпоти.

Клінічна ефективність і безпека латанопростену буноду в лікуванні ПВКГ і офтальмогіпертензії доведені результатами численних клінічних досліджень. Так, у багатоцентровому рандомізованому дослідженні APOLLO його ефективність у зниженні добового ВОТ порівнюва-

ли з тимололом малеатом. У дослідженні взяли участь 417 пацієнтів, старших від 18 років, із ПВКГ, рандомізованих у співвідношенні 2 : 1, які отримували терапію протягом 3 місяців: латанопростен бунод 0,024% 1 раз увечері або тимололу малеат 0,5% 2 рази/день. Вимірювання ВОТ проводили о 8, 12 і 16 годині кожного візиту на 2-й, 4-й і 12-й тижень дослідження. Побічні реакції оцінювали протягом усього періоду досліджень.

Результати дослідження показали перевагу терапії латанопростеном бунодом 0,024% порівняно з тимололом малеатом 0,5% у зниженні середньодобового ВОТ на $\geq 25\%$ — у 34,9 і 19,5 % пацієнтів, на ≤ 18 мм рт.ст. — у 22,9 і 11,3 % відповідно. Відзначалася добра переносимість терапії обома препаратами й незначна кількість побічних ефектів [40].

Аналогічне порівняння латанопростену буноду 0,024% і тимололу малеату 0,5% при відкритокутової глаукомі й офтальмогіпертензії було проведено в проспективному рандомізованому клінічному дослідженні LUNAR. Дорослі пацієнти з 46 клінічних центрів США і Європи з діагнозом ПВКГ/очної гіпертензії були рандомізовані 2 : 1 на терапію латанопростеном бунодом 0,024% або тимололом малеатом 0,5%. Курс лікування становив 3 місяці.

Результати дослідження продемонстрували кращу ефективність латанопростену буноду 0,024% порівняно з тимололом малеатом 0,5%: у 31 і 18,5 % пацієнтів ВОТ знизився на $\geq 25\%$ від вихідного рівня, а в 17,7 і 11,1 % — на ≤ 18 мм рт.ст. Відзначалася добра переносимість лікування й незначна кількість побічних реакцій [41].

У проспективному відкритому рандомізованому перехресному дослідженні CONSTELLATION [45] досліджувалося зниження денного й нічного ВОТ при застосуванні латанопростену буноду й тимололу малеату у 25 пацієнтів з початковою стадією ПВКГ. Було встановлено, що зниження ВОТ у денний час було порівнянним в обох групах, однак у нічний час зниження ВОТ у групі латанопростену буноду було на $2,5 \pm 3,1$ мм рт.ст. більшим, ніж у групі порівняння.

У клінічному дослідженні VOYAGER, що охопило 413 пацієнтів, які страждають від глаукоми, оцінювали ефективність і безпеку латанопростену буноду 0,024% порівняно з латанопростом 0,005%. Була виявлена найкраща ефективність латанопростену буноду 0,024% — у 68,7 % пацієнтів було досягнуто ВОТ менше за 18 мм рт.ст., тоді як у контрольній групі цей показник становив 47,5 % [42]. Автори дослідження дійшли висновку, що отриманий результат демонструє високу ефективність препарату в зниженні ВОТ менше за 18 мм рт.ст., що, згідно з результатами дослідження AGIS [44], дозволяє значно скоротити втрату полів зору, а отже, зберегти працездатність і якість життя хворого. Крім того, автори підкреслюють добрий профіль безпеки латанопростену буноду 0,024%, який можна порівняти з латанопростом 0,005%. Кількість побічних реакцій була незначною, і, як правило, вони виявлялися гіперемією кон'юнктиви або подразненням очей.

У клінічному дослідженні JUPITER вивчалася ефективність латанопростену буноду 0,024% у 130 пацієнтів з глаукомою і вихідним середнім ВОТ 19,6 мм рт.ст. Дане

спостереження проводилося протягом 1 року. Було встановлено, що латанопростен бунод 0,024% знижує ВОР на 22 % через 4 тижні терапії. На 52-му тижні лікування цей ефект зберігався — ВОР становив 14,4 мм рт.ст., що означало його зменшення на 26 % [43].

Отже, вищеперераховані дослідження демонструють високу ефективність і добрий профіль безпеки лікарського засобу Візулта™ (латанопростен бунод, краплі очні, розчин 0,024%), що обумовлено подвійним механізмом дії, який покращує відтік ВОР увеосклеральним і трабекулярним шляхом. З огляду на те, що ВОР — основний прогностичний фактор, що обумовлює прогресування глаукоми, лікування препаратом Візулта™ може бути рекомендоване пацієнтам з ПВКГ і очною гіпертензією. Саме тому Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США у 2017 році було схвалено застосування нового лікарського засобу Візулта™.

Висновки

— Поширеною формою глаукоми є первинна відкритокутова глаукома, що трапляється в 72–80 % випадків. У її виникненні й прогресуванні основна роль відводиться підвищенню внутрішньоочного тиску, що пов'язано з порушенням відтоку ВОР. Відтік ВОР на 80 % здійснюється через трабекулярну мережу і на 20 % — увеосклеральним шляхом.

— Згідно з рекомендаціями European glaucoma society лікування глаукоми починають з медикаментозної терапії, спрямованої на зниження рівня ВОР до цільового. З цієї метою застосовуються місцеві гіпотензивні препарати, які залежно від механізму дії поділяються на засоби, що покращують відтік ВОР, і засоби, що знижують утворення ВОР.

— Новим препаратом для зниження ВОР є Візулта™ (латанопростен бунод, краплі очні, розчин 0,024%). Завдяки унікальному оригінальному складу лікарського засобу препарат забезпечує більш виражене, ефективніше зниження ВОР, що забезпечується завдяки впливу на два шляхи відтоку ВОР. Латанопростова кислота покращує відтік ВОР увеосклеральним шляхом унаслідок впливу на простагландинові рецептори, розташовані в циліарному м'язі, а бутандіолу мононітрат (за рахунок вивільнення оксиду азоту) — через трабекулярну мережу і шлемів канал.

— Ефективність і безпечність терапії лікарським засобом Візулта™ доведена численними клінічними дослідженнями: у 68,7 % пацієнтів було досягнуто ВОР менше за 18 мм рт.ст., при цьому відзначалася добра переносимість лікування. У 2017 році Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США було схвалено застосування Візулта™ для ефективного лікування пацієнтів із ПВКГ і очною гіпертензією.

Список літератури

1. Алексеев И.Б., Королева И.А. Бесконсервантные гипотензивные препараты: преимущества терапии. *Клиническая офтальмология*. 2019. Т. 19. № 3.
2. Информационные бюллетени ВОЗ. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>.

3. Федеральные клинические рекомендации. Глаукома первичная открытоугольная. Ассоциация врачей-офтальмологов. 2017. <http://www.eyepress.ru/periodical.aspx?46>.
4. Макашова Н.В. и др. Взаимосвязь изменений зрительных функций и диска зрительного нерва у больных глаукомой в сочетании с миопией. *Вестник офтальмологии*. 2007. № 1. С. 9–12.
5. Глаукома. Национальное руководство / под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 824 с.
6. Матвеева Л. Глаукома: от факторов риска к современному медикаментозному лечению. *Здоровье Украины*. 2017. № 13–14 (410–411).
7. Либман Е.С., Шахова Е.В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России. VII Всесоюз. съезд офтальмологов: тез. докл. М., 2000. Т. 2: Глаукома. С. 209–214.
8. Quaranta L., Riva I., Katsanos A. et al. Safety and efficacy of travoprost solution for the treatment of elevated intraocular pressure. *Clin. Ophthalmol.* 2015. 9. 633–643.
9. Leske M.C., Heijl A., Hyman L. et al. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2004. 15(2). 102–106.
10. Егоров Е.А., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Изд. 4-е, испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с.
11. Girkin C.A. Basic and Clinical Science Course. Section 10. Glaucoma. San Francisco: AAO, 2018. 262.
12. Glaucoma: diagnosis and management. Methods, evidence and recommendations. London: NICE, 2017. 324.
13. Liu B., McNally S., Kilpatrick J.I. et al. Aging and ocular tissue stiffness in glaucoma. *Surv. Ophthalmol.* 2018. 63(1). 56–74.
14. Abu-Amero K., Kondkar A.A., Chalam K.V. An Updated Review on the Genetics of Primary Open Angle Glaucoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2015. 16(12). 28886–28911.
15. Kong X., Chen Y., Chen X., Sun X. Influence of family history as a risk factor on primary angle closure and primary open angle glaucoma in a Chinese population. *Ophthalmic Epidemiol.* 2011. 18(5). 226–232.
16. Xu L., Wang Y., Wang S., Jonas J.B. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2007. 114(2). 216–220.
17. Hulsman C.A., Vingerling J.R., Hofman A. et al. Blood pressure, arterial stiffness, and openangle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch. Ophthalmol.* 2007. 125(6). 805–812.
18. Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения. <https://www.eurolab-portal.ru/encyclopedia/565/46244/>
19. Terminology and guidelines for glaucoma. European glaucoma society. 4th ed. 2014.
20. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. International Council of Ophthalmology. 2016.
21. Глаукома: расширяя поле зрения. <https://medvestnik.ru/content/medarticles/Glaukoma-rasshiryaya-pole-zreniya.html>.
22. Gazzard G., Konstantakopoulou E., Garway-Heath D. et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019. 393(10180). 1505–1516.
23. Wong M.O., Lee J.W., Choy B.N. et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Surv. Ophthalmol.* 2015. 60(1). 36–50.

24. McAlinden C. Selective laser trabeculoplasty (SLT) vs other treatment modalities for glaucoma: systematic review. *Eye (Lond)*. 2014. 28(3). 249–258.
25. Michelessi M., Lindsley K. Peripheral iridotomy for pigmentary glaucoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. 2. D005655.
26. Murakami Y., Akil H., Chahal J. et al. Endoscopic cyclophotocoagulation versus second glaucoma drainage device after prior aqueous tube shunt surgery. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017. 45(3). 241–246.
27. Carg A., Alio J.L. *Glaucoma Surgery*. New Delhi: JP Broth-ers, 2010. 400.
28. Choudhury E., Panarelli J. A Review of Recent Landmark Trials in Glaucoma. *US Ophthalmic Review*. 2019. 12(1). 28–32.
29. Cheng J.W., Cheng S.W., Cai J.P. et al. Systematic overview of the efficacy of nonpenetrating glaucoma surgery in the treatment of open angle glaucoma. *Med. Sci Monit.* 2011. 17(7). 155–163.
30. Grieshaber M.C. Ab externo Schlemm's canal surgery: visco-canalostomy and canaloplasty. *Dev. Ophthalmol.* 2012. 50. 109–124.
31. De Jong L., Lafuma A., Aguade A.S., Berdeaux G. Five-year extension of a clinical trial comparing the EX-PRESS glaucoma filtration device and trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2011. 5. 527–533.
32. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги проста-гландинов: прошлое, настоящее и будущее. *Офтальмологические ведомости*. 2017. Т. 10. № 1. С. 40–52.
33. Terminology and guidelines for glaucoma (4rd edition). *Eu-ropean Glaucoma Society*. 2014.
34. Park K.H., Simonyi S., Kim C.Y. et al. Bimatoprost 0,01% in treatment-naïve patients with open-angle glaucoma or ocular hy-pertension: an observational study in the Korean clinical setting. *BMC Ophthalmol.* 2014. 14. 160.
35. Grieshaber M.C., Orguel S., Flammer J. *Glaucoma the-rapy — state of the art*. Basel, 2009. 178.
36. Drago F., Valzelli S., Emmi I. et al. Latanoprost exerts neu-roprotective activity in vitro and in vivo. *Experimental eye research*. 2001. 72(4). 479–486.
37. Tsai J.C., Kanner E.M. Current and emerging medical thera-pies for glaucoma. *Expert. Opin. Emerg. Drugs*. 2005. Vol. 10. P. 109–118.
38. Schwenn O., Heckmann B. et al. Long-term effect of latano-prost/timolol fixed combination in patients with glaucoma or ocular hypertension: a prospective, observational, noninterventional study. *BMC Ophthalmol.* 2010. Vol. 10. P. 21–23.
39. Li N., Chen X.M. et al. Travoprost compared with other pros-taglandin analogues or timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2006. 34. 755–764.
40. Weinreb R.N., Sforzolini B.S., Vittitow J., Liebmann J. La-tanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The APOLLO Study. *Ophthalmology*. 2016. 123(5). 965–73.
41. Medeiros F.A., Martin K.R., Peace J., Sforzolini B.S., Vitti-tow J.L., Weinreb R.N. Comparison of Latanoprostene Bunod 0.024% and Timolol Maleate 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hy-pertension: The LUNAR Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2016. 168. 250–259.
42. Weinreb R.N., Ong T., Sforzolini B.S., Vittitow J.L., Singh K., Kaufman P.L. A randomised, controlled comparison of la-tanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br. J. Ophthalmol.* 2015. 99. 738–745.
43. Kawase K., Vittitow J.L., Weinreb R.N. Long-term Safety and Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% in Japanese Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The JUPITER Study. *Advances in Therapy*. 2016. Vol. 33. 1612–1627.
44. Investigators AGIS. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): The relationship between control of intraocular pres-sure and visual field deterioration. *Am. J. Ophthalmol.* 2000. 130. 429–440.
45. Liu J.H.K., Slight J.R., Vittitow J.L., Sforzolini B.S., Weinreb R.N. Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% Compared With Timolol 0.5% in Lowering Intraocular Pressure Over 24 Hours. *Am. J. Ophthalmol.* 2016. 169. 249–257.
46. Нестеров А.П. Глаукома. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2014.
47. Liu J.H.K., Medeiros F.A., Slight J.R., Weinreb R.N. Com-paring Diurnal and Nocturnal Effects of Brinzolamide and Timolol on Intraocular Pressure in Patients Receiving Latanoprost Monotherapy. *Ophthalmology*. 2009. 116(3). 449–454.
48. Kamaruddin M.I., Nakamura-Shibasaki M., Mizuno Y., Kiuchi Y. Ocular hypotensive effects of a Rho-associated protein ki-nase inhibitor in rabbits. *Clinical Ophthalmology*. 2017. 11. 591–597.
49. Laties A., Rich C.C., Stoltz R. et al. A Randomized Phase I Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharma-cokinetics of Trabodenoson in Healthy Adult Volunteers. *JOPT*. 2016. 32(8). 548–554.
50. Gonzalez V., Sadaba B., Moreno-Montanes J. et al. Phar-macokinetic and Biosdistribution of Bamosiran in Human and Animal model, a Novel Treatment for Glaucoma. *Meeting Abstract in Investi-gative ophthalmology and visual science*. 2015.

RAF OPH-UA2110-212-01

Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

Latanoprosten bunod 0.024% eye drops (Visulta™) — new opportunities in the treatment of primary open-angle glaucoma

Abstract. A common form of glaucoma is primary open-angle glaucoma, which occurs in 72–80 % of cases. In its occurrence and progression, the main role is assigned to an increase in intraocular pressure (IOP), which is associated with a violation of the outflow of intraocular fluid (IOF), which is 80 % carried out through the tra-becular reticulum and 20 % through the uveoscleral outflow. A new drug for reducing IOP is Visulta™ (latanoprosten bunod 0.024% eye drops). Due to its unique composition, the drug effectively reduces IOP, which is provided by the effect on two ways of outflow of IOF.

Latanoprost improves the outflow of IOF along the uveoscleral path-way due to the effect on prostaglandin receptors located in the ciliary muscle. Butanediol mononitrate acts through the release of nitric oxide — through the trabecular reticulum and the canal of Schlemm. The results of clinical studies confirming the high efficacy and safety of latanoprosten bunoda 0.024% are also considered. Since 2017, it has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA). **Keywords:** open-angle glaucoma; intraocular pressure; latano-prosten bunod; Visulta™



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та гериатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медичинська література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

УДК 378.147:617.7-001

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.2.2021.241507>

Риков С.О., Туманова О.В., Петренко О.В., Косуба С.І.

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

Форми удосконалення якості післядипломної освіти інтернів-офтальмологів

Резюме. Основним напрямком вдосконалення процесу підвищення кваліфікації лікарів на етапі післядипломної освіти є поступове впровадження сучасних форм навчання. Інтернатура — перший крок до самостійної роботи лікаря, тому важливо саме з цього етапу направляти зусилля молодого фахівця до самовдосконалення. Традиційні методи навчання лікарів-інтернів у першу чергу спрямовані на отримання і поглиблення знань шляхом передачі інформації з подальшим втіленням у конкретних професійних діях із визнаними алгоритмами. Проте така методика навчання не сприяє розвитку самостійної пізнавальної діяльності молодих колег, хоча саме на цьому постулаті базується концепція дистанційного навчання як нової форми післядипломної освіти. У статті характеризується сучасна система підготовки інтернів-офтальмологів. Обґрунтовується використання в навчальному процесі дистанційної форми навчання, клінічних розборів хворих, етапного тестового контролю, ситуаційних задач. Висловлюється побажання з поліпшення організації проведення інтернатури з офтальмології.

Ключові слова: дистанційне навчання; практичне заняття; клінічний розбір; клінічний обхід

Основним напрямком удосконалення процесу підвищення кваліфікації лікарів на етапі післядипломної освіти є поступове впровадження сучасних форм навчання. Інтернатура — перший крок до самостійної роботи лікаря, тому важливо саме з цього етапу направляти зусилля молодого фахівця до самовдосконалення. Традиційні методи навчання лікарів-інтернів у першу чергу спрямовані на отримання і поглиблення знань шляхом передачі інформації з подальшим втіленням у конкретних професійних діях із визнаними алгоритмами. Такий підхід цілком виправданий у зв'язку з переходом практичної медицини на надання медичної допомоги населенню відповідно до клінічних протоколів. Проте ця методика навчання не сприяє розвитку самостійної пізнавальної діяльності молодих колег, хоча саме на цьому постулаті базується концепція дистанційного навчання як нової форми післядипломної освіти.

Дистанційне навчання при підготовці лікарів-інтернів реалізується в специфічній системі, що базується на принципі самостійного навчання лікаря й інтерактивної взаємодії викладача і интерна [2]. Сучасні комп'ютерні програми дозволяють забезпечити передачу знань і до-

ступ до різноманітної учбової інформації, а нові технології, такі як інтерактивні електронні навчальні посібники, мережа Інтернет, сприяють активнішому залученню інтернів до процесу навчання. Інтерактивні можливості систем доставки інформації дозволяють налагодити і стимулювати зворотний зв'язок, забезпечити діалог і постійну підтримку, які неможливі у більшості традиційних систем навчання. Дистанційні освітні web-технології сприяють організації динамічного процесу навчання, забезпечують безперервний професійний розвиток [3, 5]. Можливим варіантом підготовки лікаря-интерна може стати створення мультимедійної презентації потрібної тематики з використанням можливостей сучасного програмного забезпечення. Текстовий документ лекції має бути забезпечений якісним ілюстративним матеріалом: таблицями, рисунками, схемами, алгоритмами діагностики і лікування, фотографіями та ін. Усе це дозволить інтернам у наочній формі краще засвоювати теоретичний матеріал. Лекція з конкретної нозологічної форми включає визначення захворювання, епідеміологію, етіологію, патогенез, класифікацію, клініку, ускладнення, методи діагностики (скарги, анамнез, лабораторні,

інструментальні та інші методи), лікування, тактику ведення, профілактику, прогнозування. Інтерн завжди матиме можливість вивчити матеріал як усієї лекції, так й окремого фрагмента. Впровадження в навчальний процес відеолекцій або мультимедійних презентацій із закадровим озвучуванням має безперечні переваги перед традиційною системою показу слайдів. Важливим моментом підготовки до практичного заняття є формування навичок самостійної роботи і стимулювання творчого підходу до навчання. Цьому сприяє створення на базі кафедри комп'ютерних класів, які мають бути оснащені електронними навчальними і методичними матеріалами: навчальними посібниками, розробленими співробітниками кафедри; мультимедійними презентаціями до занять з навчальних планів; фото- і відеоматеріалами; тестовими завданнями як навчального, так і контролюючого типу; блоком текстових матеріалів у вигляді збірки наукових статей з актуальних проблем спеціальності. З урахуванням можливостей сучасних комп'ютерних технологій однією з дистанційних форм навчання може стати розробка і підтримка сайтів кафедри, які повинні забезпечувати живий зв'язок між викладачем та інтерном [2]. Природно, що оволодіння практичними навичками вимагає традиційного очного контакту з викладачем, але певні види теоретичної підготовки і вправ в ухваленні рішень можуть проходити в дистанційній формі [1]. На сьогодні для спілкування все частіше застосовуються сучасні комп'ютерні технології: аудіо-/відеоконференції, e-Learning (електронне навчання), online Learning (онлайн-навчання), інтернет-конференції, інтернет-трансляції. Ці технології дозволяють інтернам у режимі реального часу консультуватися з педагогами, де б вони не знаходилися, проходити тести, здавати заліки. Викладач заздалегідь попереджає лікарів-інтернів про час спілкування в системі Zoom, формує групу. Обов'язковою умовою є наявність web-камери у кожного лікаря-інтерна, що дозволяє викладачеві не лише вислуховувати відповіді молодих колег, але і спостерігати за ними, повністю унеможливаючи користування іншими засобами зв'язку або прямі підказки сторонніх [4, 6].

Необхідно підкреслити, що застосування сучасних комп'ютерних технологій навчання, відеотехніки може бути обґрунтованим і найуспішніше реалізованим тільки в комплексі з використанням друкарських носіїв інформації у поєднанні з професійним педагогічним підходом кожного співробітника кафедри. Слід зазначити, що поліпшення якості навчання лікарів-інтернів спрямоване на вдосконалення у них практичних навичок, у тому числі з надання невідкладної допомоги, оволодіння сучасними медичними методиками, широке використання інформаційних технологій. Співробітники кафедри прагнуть формувати такий стиль викладання, суттю якого є активізація роботи того, хто навчається, розвиток клінічного мислення, мотивація, необхідності оволодіння практичними навичками, здатність самостійно приймати рішення, уміння формувати діагноз, докладати дані щодо пацієнта під час клінічних обходів і консилиумів. На нашу думку, важливим є формування у лікарів-інтернів здатності до клінічного мислення, ухвалення рішення, правильної інтерпрета-

ції отриманих лабораторних та інструментальних даних. Навчання лікаря-інтерна обґрунтовувати і формулювати попередній діагноз, визначати напрями діагностичного пошуку, проводити диференціальну діагностику і потім формулювати остаточний діагноз, призначати лікування і програму реабілітації — одне з основних завдань викладання. Особлива увага приділялася умінню лікаря-інтерна, з дотриманням правил етики і деонтології, пояснити отримані результати досліджень, знайти індивідуальний психологічний підхід до пацієнта.

Практичні заняття з клінічним розбором хворих є найбільш корисною формою практичної підготовки лікарів на сучасному етапі. Клінічні розбори хворих проводяться з метою розвитку клінічного мислення, уміння застосовувати свої знання на практиці, перевірки й оцінки теоретичних знань. Клінічний розбір хворого — одна з активних форм навчання, наближена до практичної діяльності лікаря, який повинен правильно та своєчасно поставити діагноз, призначити адекватну терапію. Клінічні розбори сприяють підготовці майбутніх фахівців, які набувають навички прийняття конкретного рішення в конкретній клінічній ситуації.

При проведенні практичних занять поєднуються різні форми навчання: опитування за конкретними питаннями, перевірка вихідного та кінцевого рівня знань шляхом тестового та комп'ютерного контролю, розв'язування ситуаційних завдань, проведення клінічних і тематичних обходів, клінічні розбори історій хвороби у динаміці захворювання, розшифровка результатів клінічних, біохімічних, бактеріологічних, офтальмологічних досліджень. Важливе значення мають клінічні обходи хворих професором і доцентами, на яких розглядаються теоретичні питання стосовно диференційної діагностики, лікування, профілактики очних хвороб. На клінічних обходах концентрується увага на складних у діагностичному відношенні випадках, на випадках з особливим перебігом захворювання і тактикою лікування.

Особливу увагу необхідно приділяти вдосконаленню знань з діагностики очних хвороб. По-перше, йдеться про закріплення отриманих раніше теоретичних знань, набуття навичок на такому рівні, який міг би бути основою для подальшої самостійної роботи. По-друге, у деяких лікарів-інтернів знання з того чи іншого питання недостатні, що вимагає планомірного, систематичного їх поповнення чи повторення. Самостійна позааудиторна робота інтернів включає роботу з літературою, підготовку реферативних доповідей, розв'язування ситуаційних задач, тестових завдань, роботу з Інтернетом, участь у наукових дослідженнях.

У системі післядипломної підготовки лікарів значне місце займає самостійна практична робота інтерна у поліклініці в ролі лікаря-офтальмолога. Протягом циклу під контролем керівника інтерн бере участь у прийомі офтальмологічних хворих, проводить необхідні обстеження, бере участь у встановленні попереднього діагнозу, його обґрунтуванні, надає необхідну офтальмологічну допомогу, оформляє відповідну медичну документацію, вивчає принципи профілактичної роботи і диспансеризації. Комплексний підхід, зміна форм навчальних ситуацій і методів викладання сприяють формуванню чітко-

го ритму поведінки лікаря при виникненні невідкладних станів. Такий підхід дає можливість молодому лікарю орієнтуватися в нестандартних ситуаціях, приймати правильне діагностичне та лікувально-тактичне рішення.

Засвоєння практичних навичок виконання оперативних втручань — один із напрямків навчання в інтернатурі зі спеціальності «офтальмологія». Пропонується інтерну брати участь в операціях у ролі асистента. Для цього інтерн повинен добре орієнтуватися у клінічній анатомії ока, знати послідовність окремих етапів операції, можливі ускладнення та заходи з їх попередження. У деяких випадках доручається інтерну виконувати окремі етапи операції. Останнє не є обов'язковим в системі підготовки, але, враховуючи досвід, доцільне. Керівник повинен підходити до вирішення цього питання індивідуально, враховуючи знання інтерна, його досвід і низку інших факторів.

Для визначення якості підготовки інтернів використовується багатовступенева система оцінки їхніх знань: визначається ступінь опанування практичними навичками; проводиться співбесіда з теоретичних питань, тестування за окремими темами; оцінюється вміння розв'язувати ситуаційні задачі; визначається якість реферування наукової літератури; враховується участь у науково-дослідній роботі кафедри.

Висновки

1. Особливості навчання в інтернатурі диктують необхідність постійно відновлювати різноманітні форми і методи вищої медичної освіти для підвищення професійної компетенції інтернів, орієнтуватися на послідовне та систематичне наближення лікаря-інтерна до практичної діяльності на основі глибоких теоретичних знань і максимального полегшення адаптації молодого спеціаліста на робочому місці.

2. Дистанційні освітні web-технології сприяють організації динамічного процесу навчання, забезпечують безперервний професійний розвиток.

3. Особово-орієнтований характер асинхронного навчання в режимі онлайн вимагає від інтернів активної участі в освітньому процесі і більшої відповідальності за власне навчання.

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

Список літератури

1. Агранович Н.В., Ходжаян А.Б., Сохач А.Я. Дистанционное обучение как современная форма обучения медицинских кадров. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2012. № 2. С. 90-92.
2. Кузьяк Н.Б., Бамбуляк А.В., Гончаренко В.А. Система дистанционного обучения как эффективная составляющая подготовки врачей-интернов к интегрированному лицензионному экзамену «Крок-3». *Молодий вчений*. 2014. № 7–2(10). С. 119-120.
3. Музычина А.А., Агафонова Г.Ю., Бугоркова И.А. Дистанционная форма обучения при подготовке врачей-интернов стоматологов. *Медико-социальные проблемы сім'ї*. 2012. Т. 17. № 3–4. С. 142-143.
4. Кравчук І.В. Впровадження дистанційних технологій навчання в медицину та систему медичної освіти. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л. Шулика*. 2015. № 24(1). С. 615-627.
5. Клизуненко Е.Н., Ехалов В.В., Сединкин В.А., Кравец О.В., Площенко Ю.А. Некоторые возможности дистанционного обучения врачей-интернов на цикле «Неотложные состояния». *Медицина неотложных состояний*. 2017. № 5(84). С. 105-108.
6. Чернышева О.Е., Самойленко И.Г., Балычевцева И.В., Хапченкова Д.С., Герасименко В.В., Полесова Т.Р. Формы усовершенствования качества обучения врачей-интернов. *Украинский журнал хирургии*. 2016. № 1–2(30–31). С. 80-82.

Отримано/Received 10.04.2021

Рецензовано/Revised 20.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2021 ■

Information about authors

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

O.V. Tumanova, Department of ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Oksana Petrenko, MD, PhD, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

S.I. Kosuba, Department of ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

S.O. Rykov, O.V. Tumanova, O.V. Petrenko, S.I. Kosuba

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Forms to improve the quality of postgraduate training of ophthalmologists

Abstract. The main direction of improving the process of professional development of doctors at the stage of postgraduate training is the gradual introduction of modern forms of education. Internship is the first step to independent work of a doctor, so it is important from this stage to direct the efforts of a young specialist to self-improvement. Traditional methods of training interns are primarily aimed at obtaining and deepening knowledge through the transfer of information with subsequent implementation in specific professional activities with recognized algorithms. However, this method of teaching does not contribute to the development

of independent cognitive activity of young colleagues, although it is on this postulate the concept of distance learning is based as a new form of postgraduate education. The article characterizes the modern system of training of interns-ophthalmologists. The use of distance learning, clinical analysis of patients' data, stage test control, situational tasks in the educational process is substantiated. Wishes are expressed to improve the organization of the internship in ophthalmology.

Keywords: distance learning; practical class; clinical examination; clinical round

Факоемультсифікація катаракти і прогресування вікової макулярної дегенерації

Резюме. Актуальність. На даний час неможливо зробити остаточних висновків щодо того, чи є факоемультсифікація катаракти (ФЕК) безпечною для людей з віковою макулярною дегенерацією (ВМД). **Мета** — проаналізувати можливий зв'язок ФЕК із виникненням та прогресуванням ВМД у ранньому та віддаленому післяопераційному періоді. **Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилися 86 пацієнтів (93 ока), 37 чоловіків і 49 жінок віком від 60 до 82 років, які були прооперовані з приводу ФЕК (імплантація м'якої інтраокулярної лінзи на апараті Infiniti фірми Alcon, США). ВМД оцінювали за класифікацією Американської академії офтальмологів (AREDS, 2001). Пацієнтів обстежували через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців після операції. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) та MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software byba, Бельгія). **Результати.** У 69,9 % очей із катарактою була наявна ВМД: рання і проміжна стадії (категорія 2 і 3 AREDS) були виявлені у 16,1 % випадків, пізня стадія (категорія 4.1 AREDS) — у 25,8 % і ексудативна форма (категорія 4.2 AREDS) — у 28,0 %. Гострота зору до ФЕК відповідала стадії ВМД — була гіршою при категорії 4 AREDS. Для оцінки прогресування ВМД був розроблений індекс прогресування ($IP_{ВМД}$), який характеризує середню швидкість змін клінічних проявів ВМД. Установлено, що у 12,9 % пацієнтів після ФЕК вперше встановлений діагноз ВМД; усього розвиток та прогресування ВМД після втручання відмічені у 33,3 % випадків ($IP_{ВМД} > 0$). Пацієнти без прогресування ВМД були на 6 років молодшими за тих, які мали прогресування ($p = 0,001$). При $IP_{ВМД} = 0,100$ ум.од. прогресування ВМД відбувалося на ранніх термінах (3 місяці), при $IP_{ВМД} = 0,033$ ум.од. — на пізніх (12 і 18 місяців). Після операції ФЕК гострота зору вірогідно збільшувалася, що залежало від початкової стадії ВМД (гострота зору була гіршою при пізній стадії та при вологій ВМД — категорія 4 AREDS) та прогресування ВМД (гострота зору була гіршою при $IP_{ВМД} > 0$, а у випадках прогресування — при $IP_{ВМД} = 0,033$, тобто при пізньому прогресуванні). **Висновки.** Надана характеристика стадій ВМД та динаміка гостроти зору після ФЕК дозволяє припустити наявність позитивного впливу ФЕК на прогресування ВМД.

Ключові слова: факоемультсифікація катаракти; вікова макулярна дегенерація; виникнення; прогресування

Вступ

За даними систематичного огляду та метааналізу S.R. Flaxman et al. (2017) із залученням 288 досліджень (3 983 541 учасник) із 98 країн, серед населення Землі з помірним або тяжким порушенням зору в 2015 році було 216,6 млн осіб [1]. Серед основних причин фігурують катаракта (52,6 млн) та вікова макулярна дегенерація (ВМД) — 8,4 млн. Серед причин сліпоти перше місце посідає катаракта — 12,6 млн осіб із 36,0 млн слі-

пих у всьому світі. Причому висока поширеність ВМД (> 14 % сліпоти) є особливістю країн із високим рівнем доходу. У 2014 році 8,7 % населення світу мали ВМД, а прогнозована кількість людей із ВМД у 2040 році буде становити близько 288 мільйонів [2].

На сьогодні переконаливо доведено, що ультразвукова факоемультсифікація катаракти (ФЕК) є золотим стандартом відновлення зору [3]. Незважаючи на високі функціональні результати ФЕК, досі не з'ясований її

можливий вплив на розвиток або прогресування ВМД. Наприклад, за даними [4], ФЕК є фактором ризику ВМД, тоді як, згідно з даними [5], доказів негативного впливу ФЕК на ВМД немає.

Після видалення катаракти в пацієнтів із ВМД підтверджені поліпшення гостроти зору (ГЗ), відсутність значного прогресування захворювання і поліпшення якості життя [6]. За даними [7], пацієнти з катарактою і вологою ВМД можуть безпечно перенести операцію з видалення катаракти.

Отже, на даний час неможливо зробити остаточних висновків щодо того, є операція з видалення катаракти корисною чи шкідливою для людей із ВМД. Хоча операція забезпечує короточасне (шість місяців) поліпшення гостроти зору в очах із ВМД порівняно з відсутністю операції, неясно, як вона впливає на віддалені результати [8].

Мета дослідження — проаналізувати можливий зв'язок ФЕК із виникненням та прогресуванням ВМД у ранньому та віддаленому післяопераційному періоді.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилися 86 пацієнтів (93 ока), 37 чоловіків і 49 жінок віком від 60 до 82 років, які були прооперовані з приводу ФЕК. У 33 очах (36,5 %) катаракта була початковою, у 46 (49,5 %) — незрілою і в 14 (15,0 %) — зрілою. Для оцінки ВМД використовували класифікацію, розроблену Американською академією офтальмологів (AREDS, 2001) [9].

Пацієнтам у динаміці спостереження (до операції та через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців після операції) виконували візометрію, рефрактометрію, тонометрію, дослідження полів зору на комп'ютерному периметрі, дослідження сприйняття кольорів, офтальмоскопію (пряма, бінокулярна, за допомогою безконтактних лінз +90 dpt і лінзи Гольдмана), оптичну когерентну томографію (Carl Zeiss Stratus OCT); за необхідності — флуоресцентну ангіографію. При недостатній прозорості оптичних середовищ виконували А- і В-сканування.

Максимальна гострота зору з корекцією до виконання хірургічного втручання (ГЗ₀) була 0,4–0,5 на 15 очах (16,1 %), 0,1–0,3 — на 61 оці (65,6 %) і від світ-

ловідчуття з правильною проєкцією світла — до 0,09 на 17 очах (18,3 %). На 25 очах (26,9 %) визначалося порушення полів зору, що було пов'язане з розвинутою ВМД. Рівень внутрішньоочного тиску становив 21,5 ± 1,8 мм рт.ст.

Усім пацієнтам була виконана ФЕК з імплантацією м'якої інтраокулярної лінзи на апараті Infiniti фірми Alcon (США). Операції проводилися одним хірургом, із використанням однакової методики (рогівковий розріз 2,65 мм; вакуум 280 ± 20 мм рт.ст.; аспірація 40 ± 10 мл/хв, висота бутиля 75 ± 20 см). Вплив параметрів ФЕК, наявності операційних та післяопераційних ускладнень на стан ока та прогресування ВМД оцінювали за оригінальною шкалою оцінки прогресування вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти (25БШ), що наведене в наших попередніх публікаціях [10, 11]. Факторами, що сприяли пошкодженню ока після ФЕК, були щільність ядра кришталика за Buratto, тривалість операції, обсяг іригаційної рідини, показник кумулятивної розсіяної енергії (середня потужність і експозиція лінійного ультразвуку й середня торсіонна амплітуда й торсіонний час), вираженість післяопераційної запальної реакції. Оцінка 2–5 балів свідчила про низький ризик прогресування ВМД, 6–10 балів — про помірний, 11–15 — середній, 16–20 — високий, 21–25 балів — про дуже високий ризик [11].

Статистичний аналіз за тестами Колмогорова — Смирнова і хі-квадрат свідчив, що всі змінні мали характер розподілу, відмінний від нормального (p < 0,05), у зв'язку з чим для їх описової статистики використовували медіану (Me), перший і третій квартилі (Q1; Q3). Для порівняння двох незалежних вибірок застосовано ранговий критерій Манна — Уїтні (U). Три і більше вибірок незалежних змінних оцінювали за допомогою рангового дисперсійного аналізу Краскела — Уолліса (H). Відмінності між множинними повторними вимірами оцінювали за критерієм Фрідмана (χ²), а ступінь узгодженості даних, що складають ці виміри, — за критерієм конкордації Кендалла (W_K). Для порівняння міжгрупових розподілів частотних характеристик категоріальних змінних ви-

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів по стадіям ВМД за віком, статтю, гостротою зору до операції (ГЗ₀) та балом за 25БШ

Групи	Вік, роки	Стать, n (%)		ГЗ ₀	Бал за 25БШ
		Ж	Ч		
Контрольна, n = 16	66,0 (62,0; 71,5)	11 (68,75)	5 (31,25)	0,30 (0,30; 0,40)	5,5 (4,0; 6,0)
1-ша, n = 12	72,0 (68,0; 76,0)	7 (58,33)	5 (41,67)	0,40 (0,30; 0,40)	9,0 (9,0; 10,0)
2-га, n = 5	76,0 (73,8; 81,0)	2 (40,00)	3 (60,00)	0,30 (0,20; 0,32)	12,0 (11,5; 14,0)
3-тя, n = 10	74,5 (67,0; 77,0)	6 (60,00)	4 (40,00)	0,15 (0,10; 0,20)	15,0 (13,0; 16,0)
4-та, n = 24	74,5 (70,0; 79,0)	14 (58,33)	10 (41,67)	0,10 (0,00; 0,20)	18,0 (16,5; 19,0)
5-та, n = 26	69,0 (64,0; 74,0)	16 (61,54)	10 (38,46)	0,10 (0,00; 0,10)	21,5 (18,0; 22,0)
Порівняння між групами	N = 13,94; p = 0,016	χ ² = 1,41; p = 0,923		N = 59,08; p < 0,001	N = 75,58; p < 0,001

Примітки: формат подання для кількісних показників Me (Q1; Q3), для номінального показника n — %; H — критерій Краскела — Уолліса; χ² — критерій Пірсона; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при p < 0,05).

користували непараметричний критерій хі-квадрат Пірсона (χ^2) в модифікації Єйтса і двосторонній точний метод Фішера. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) та MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, Бельгія).

Результати та обговорення

Під час проведення операції на одному оці (1,1 %) мав місце розрив задньої капсули, що призвело до імплантації інтраокулярної лінзи на дублікації капсули. На 8 очах (8,6 %) розвинулися запальні ускладнення: на 6 очах (6,4 %) вони виявлялися у вигляді опалесценції передньої камери ока й не потребували додаткового лікування; на 1 оці (1,1 %) вони проявилися у вигляді іридоцикліту. Цьому пацієнту додатково була призначена протизапальна терапія тривалістю 5 діб.

Розподіл пацієнтів по групах був проведений відповідно до наявності певної стадії ВМД за AREDS до операції (табл. 1).

На 28 очах (30,1 %) ВМД була відсутня (категорія 1 AREDS), діаметр твердих друз < 63 мікрон. У решті 65 очей (69,9 %) була наявна ВМД. На 5 очах (5,4 %) відзначалася рання стадія ВМД (категорія 2 AREDS, 2-га група), діаметр друз від 63 до 124 мікрон або зміни ретинального пігментного епітелію. На 10 очах (10,7 %) була наявна проміжна стадія ВМД (категорія 3 AREDS, 3-тя група) — безліч м'яких друз, або одна зливна друга (діаметр 125 мікрон), або географічна атрофія, що не зачіпає центральної ямки. На 24 очах (25,8 %) була наявна пізня стадія ВМД (категорія 4.1 AREDS, 4-та група) — географічна атрофія в ділянці центральної ямки. Волога (ексудативна) форма (категорія 4.2 AREDS, 5-та група) — неоваскулярна макулопатія, відзначалася на 26 очах (28,0 %).

Серед очей без ВМД (категорія 1 AREDS; n = 28) у процесі спостереження були виділені дві групи: у 16 випадках (17,2 %) прогресування ВМД протягом 18 місяців відмічене не було. Це обґрунтувало необхідність їх окремого виділення як контрольної групи, оскільки, очевидно, патологічних процесів, що призводили до ВМД, у них не було як до операції ФЕК, так і після неї. У 12 інших випадках у процесі спостереження

було відмічене прогресування, і через 18 місяців спостереження вони мали ВМД (категорію 3 AREDS). Ці випадки були відокремлені у 1-шу групу, у якій ВМД після операції ФЕК була виявлена вперше (12,9 %). З іншого боку, можна було стверджувати, що в нашому дослідженні за відсутності ВМД до операції (28 очей) вона розвинулася у 42,9 % випадків (12 очей) протягом 18 місяців після операції.

Як впливає з даних табл. 1, медіана віку пацієнтів контрольної групи становила 66,0 року (62,0; 71,5), вони були молодшими за інших (за критерієм Краскала — Уолліса, $p = 0,016$). Це вказує на те, що вік має значення для розвитку ВМД. Проведення парних порівнянь за ранговим критерієм Манна — Уїтні (рис. 1) показало, що різниці віку були вірогідні при порівнянні контрольної групи з другою і четвертою ($p < 0,05$).

За гендерним розподілом різниці між групами виявлено не було (за критерієм χ^2 $p = 0,923$). GZ_0 мала чітку тенденцію ($p < 0,001$) до зменшення відповідно до прогресування ВМД (рис. 2).

Бал за 25БШ, який характеризував ризик післяопераційного прогресування ВМД [10], чітко збільшувався по групах — від 5,5 бала у контрольній до 21,5 бала в 5-й групі (рис. 3; $p < 0,001$).

Для інтегральної оцінки прогресування ВМД в післяопераційному періоді було розроблено оригінальний індекс прогресування ВМД ($IP_{ВМД}$), який характеризує середню швидкість зміни клінічних проявів ВМД від доопераційного стану ($ВМД_0$) до кінця періоду спостереження ($ВМД_{18}$).

Формула для розрахунку $IP_{ВМД}$ (ум.од.):

$$IP_{ВМД} = ((ВМД_1 - ВМД_0)/t_1) + (ВМД_3 - ВМД_1)/t_2 + (ВМД_6 - ВМД_3)/t_3 + (ВМД_{12} - ВМД_6)/t_4 + (ВМД_{18} - ВМД_{12})/t_5 / n, \quad (1)$$

де $ВМД_0$, $ВМД_1$, $ВМД_3$, $ВМД_6$, $ВМД_{12}$, $ВМД_{18}$ — значення ВМД за шкалою AREDS (у нашому дослідженні відповідало номеру групи — від 1 до 5) до операції ФЕК та через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців відповідно; t_1 , t_2 , t_3 , t_4 , t_5 — тривалість періодів у місяцях між визначенням ВМД: $t_1 = 1$, $t_2 = 2$, $t_3 = 3$, $t_4 = 6$, $t_5 = 6$; n — кількість часових періодів, залучених до розрахунку: n = 5.

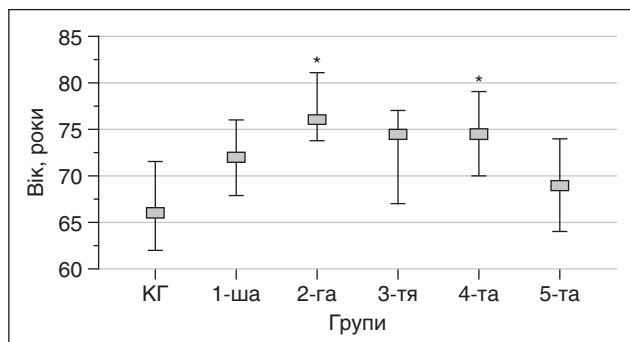


Рисунок 1. Вік пацієнтів по групах

Примітки: * — міжгрупові відмінності з показниками контрольної групи при парних порівняннях за критерієм Манна — Уїтні вірогідні ($p < 0,05$); тут і в рис. 2, 3: КГ — контрольна група.

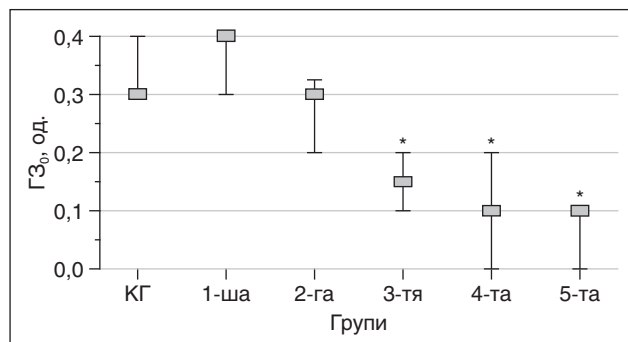


Рисунок 2. Гострота зору до операції (GZ_0) по групах

Примітка: * — міжгрупові відмінності з показниками контрольної групи при парних порівняннях за критерієм Манна — Уїтні вірогідні ($p < 0,05$).

Використання формули (1) засвідчило (рис. 4), що за результатами даного дослідження $ІП_{ВМД}$ у 62 випадках (66,7 %) дорівнював нулю, що вказувало на відсутність прогресування ВМД.

У 31 випадку (33,3 %) прогресування ВМД було наявне. При цьому $ІП_{ВМД}$ дорівнював максимальному значенню (0,100 ум.од.) у 8 випадках (8,6 %), прогресування було відмічене через 3 місяці, тобто на ранньому терміні спостереження. $ІП_{ВМД}$ становив 0,067 ум.од. у 12 випадках (12,9 %), що було відмічене на очах з уперше виявленим ВМД. В 11 випадках (11,8 %) $ІП_{ВМД}$ становив 0,033 ум.од., прогресування ВМД було відмічене через 12 (n = 9) або 18 (n = 2) місяців, тобто на пізніх термінах спостереження. Отже, показник $ІП_{ВМД}$ вказував на наявність або відсутність прогресування ВМД протягом спостереження, а його величина мала відношення до особливостей такого прогресування.

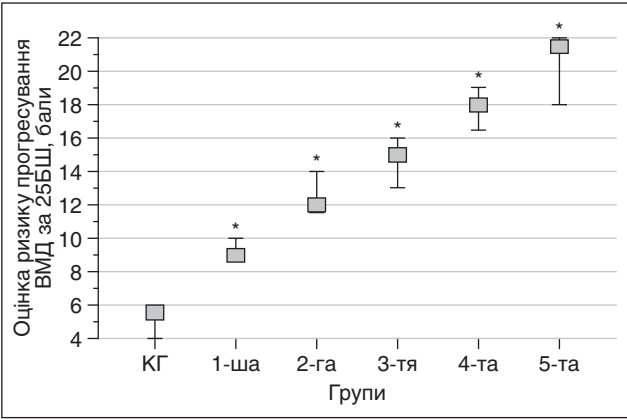


Рисунок 3. Оцінка ризику прогресування ВМД за 25БШ по групах
Примітка: * — міжгрупові відмінності з показниками контрольної групи при парних порівняннях за критерієм Манна — Уїтні вірогідні ($p < 0,05$).

Випадків із пізнім або раннім прогресуванням ВМД ($ІП_{ВМД} = 0,033$ та $ІП_{ВМД} = 0,100$) було 19 (20,4 %), причому переважали випадки з пізнім прогресуванням ВМД (1,4 : 1).

Розподіл кількості клінічних випадків за наявністю або відсутністю прогресування ВМД у 2, 3 і 4-й групах (табл. 2) суттєво не відрізнявся ($p > 0,65$). Необхідно зазначити, що всі випадки контрольної та 5-ї груп мали нульове значення $ІП_{ВМД}$ (в контрольній групі прогресування не було, а в 5-й групі прогресувати вже не було куди), а в 1-й групі для всіх випадків $ІП_{ВМД}$ був більшим за 0, оскільки в цю групу були віднесені випадки з уперше виявленою ВМД. Отже, дані цих груп у табл. 2 не наведені.

Треба також відзначити, що при наявності ВМД до операції (2-га, 3-тя і 4-та групи, n = 39) протягом 18 місяців після операції було відмічене прогресування в 48,7 % (n = 19).

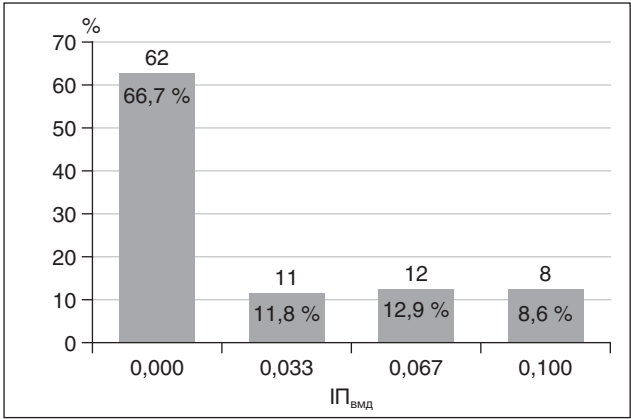


Рисунок 4. Розподіл клінічних випадків (%) за розрахованим індексом прогресування ВМД
Примітка: цифрами над стовпчиками вказана кількість очей (n).

Таблиця 2. Розподіл очей з наявністю ($ІП_{ВМД} > 0$) або відсутністю ($ІП_{ВМД} = 0$) прогресування ВМД, n (%)			
Групи	$ІП_{ВМД} = 0$	$ІП_{ВМД} > 0$	$p_{(Fet)}$
2-га, n = 5	3 (60,0)	2 (40,0)	$P = 1,000$
3-тя, n = 10	4 (40,0)	6 (60,0)	
4-та, n = 24	13 (54,2)	11 (45,8)	
Разом, n = 39	20 (51,3)	19 (48,7)	$\chi^2 = 0,742; p = 0,690$

Примітки: $p_{(Fet)}$ — значущість різниці за точним методом Фішера; χ^2 — критерій Пірсона.

Таблиця 3. Показники за наявністю або відсутністю прогресування ВМД

Показники		$ІП_{ВМД} = 0$	$ІП_{ВМД} > 0$	Порівняння
Вік, роки		69,0 (64,0; 75,0)	75 (71; 78)	$U = 564; p = 0,001$
Стать	Ж	40 (64,52 %)	16 (51,61 %)	$\chi^2 = 1,443; p = 0,231$
	Ч	22 (35,48 %)	15 (48,39 %)	
$ГЗ_0$		0,20 (0,10; 0,30)	0,20 (0,10; 0,30)	$U = 935; p = 0,835$
Бал за 25БШ		17,0 (7,0; 21,0)	14,0 (10,0; 18,0)	$U = 804; p = 0,202$

Примітки: U — критерій Манна — Уїтні для парних порівнянь; χ^2 — критерій хі-квадрат Пірсона; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз клінічних випадків за наявністю або відсутністю прогресування ВМД наданий у табл. 3. При відсутності прогресування (ІП_{ВМД} = 0) відмічений вірогідно менший вік пацієнтів — на 6 років (p = 0,001), тоді як стать, ГЗ₀ та бал за 25БШ статистично значущої різниці не мали (p > 0,2).

При дослідженні ГЗ у динаміці спостереження встановлено, що за відсутності прогресії ВМД (табл. 4) у всіх групах загальною тенденцією було суттєве покращення зору (p < 0,05). Так, у контрольній групі медіана ГЗ з 0,3 до операції збільшилася до 0,8 (p < 0,001), а у 2, 3 і 4-й групах — із 0,2–0,3 до 0,6–0,75 (p < 0,05). Меншою мірою покращення було виражено у 5-й групі — з

0,1 до 0,4 (p < 0,001). Міжгрупові порівняння за термінами спостереження показали найменші показники ГЗ саме у 5-й групі (за всіма строками p < 0,001).

Досить високі показники критерію конкордації (W_K) Кендалла у 2, 3 та 4-й групах (0,763–0,833) вказували на високий ступінь узгодженості динаміки повторних вимірів показника ГЗ у групі, тобто на чітку відповідність динаміки ГЗ в окремих випадках загальній тенденції.

Дослідження динаміки ГЗ за наявністю прогресування ВМД (табл. 5) також показало поліпшення зору, але воно було виражене меншою мірою, ніж при відсутності прогресування ВМД. Так, у 1-й групі медіана

Таблиця 4. Динаміка ГЗ по групах за відсутністю прогресування ВМД (ІП_{ВМД} = 0)

Групи	ГЗ ₀	ГЗ ₁	ГЗ ₃	ГЗ ₆	ГЗ ₁₂	ГЗ ₁₈
Контроль, n = 16	0,30 (0,30; 0,40)	0,80 (0,80; 0,90)	0,80 (0,80; 0,90)	0,80 (0,80; 0,90)	0,80 (0,80; 0,90)	0,80 (0,80; 0,90)
$\chi^2_r = 56,23; p < 0,001; W_K = 0,703$						
2-га, n = 3	0,30 (0,30; 0,35)	0,70 (0,70; 0,75)	0,70 (0,70; 0,75)	0,70 (0,70; 0,75)	0,70 (0,70; 0,70)	0,70 (0,70; 0,70)
$\chi^2_r = 12,50; p = 0,028; W_K = 0,833$						
3-тя, n = 4	0,20 (0,15; 0,20)	0,75 (0,65; 0,85)	0,75 (0,60; 0,85)	0,80 (0,60; 0,90)	0,75 (0,60; 0,80)	0,75 (0,60; 0,80)
$\chi^2_r = 15,26; p = 0,009; W_K = 0,763$						
4-та, n = 13	0,20 (0,10; 0,20)	0,70 (0,60; 0,70)	0,70 (0,60; 0,70)	0,70 (0,60; 0,70)	0,70 (0,60; 0,70)	0,60 (0,60; 0,70)
$\chi^2_r = 48,67; p < 0,001; W_K = 0,763$						
5-та, n = 26	0,10 (0,00; 0,10)	0,45 (0,40; 0,60)	0,50 (0,40; 0,60)	0,50 (0,40; 0,50)	0,47 (0,10; 0,50)	0,40 (0,00; 0,50)
$\chi^2_r = 36,09; p < 0,001; W_K = 0,591$						
	N = 41,85; p < 0,001	N = 45,33; p < 0,001	N = 44,01; p < 0,001	N = 45,66; p < 0,001	N = 48,87; p < 0,001	N = 49,40; p < 0,001

Примітки: χ^2_r — критерій Фрідмана для повторних вимірювань для внутрішньогрупових порівнянь; N — критерій Краскела — Уолліса для множинних міжгрупових порівнянь; W_K — коефіцієнт конкордації Кендалла; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при p < 0,05).

Таблиця 5. Динаміка ГЗ по групах за наявністю прогресування ВМД (ІП_{ВМД} > 0)

Групи	ГЗ ₀	ГЗ ₁	ГЗ ₃	ГЗ ₆	ГЗ ₁₂	ГЗ ₁₈
1-ша, n = 12	0,40 (0,30; 0,40)	0,75 (0,65; 0,80)	0,75 (0,65; 0,80)	0,70 (0,65; 0,80)	0,60 (0,70; 0,70)	0,60 (0,60; 0,70)
$\chi^2_r = 41,18; p < 0,001; W_K = 0,686$						
2-га, n = 2	0,20 (0,20; 0,25)	0,65 (0,50; 0,85)	0,50 (0,20; 0,80)	0,50 (0,20; 0,80)	0,50 (0,20; 0,80)	0,45 (0,20; 0,70)
$\chi^2_r = 6,50; p = 0,040; W_K = 0,650$						
3-тя, n = 6	0,10 (0,10; 0,20)	0,55 (0,50; 0,70)	0,55 (0,50; 0,70)	0,55 (0,50; 0,70)	0,50 (0,30; 0,60)	0,40 (0,10; 0,40)
$\chi^2_r = 23,65; p = 0,009; W_K = 0,788$						
4-та, n = 11	0,00 (0,00; 0,10)	0,50 (0,40; 0,70)	0,50 (0,40; 0,70)	0,40 (0,40; 0,60)	0,30 (0,10; 0,40)	0,30 (0,00; 0,40)
$\chi^2_r = 45,41; p < 0,001; W_K = 0,826$						
	N = 25,39; p < 0,001	N = 10,47; p = 0,015	N = 11,11; p = 0,011	N = 12,16; p = 0,007	N = 14,55; p = 0,002	N = 13,29; p = 0,004

Примітки: χ^2_r — критерій Фрідмана для повторних вимірювань для внутрішньогрупових порівнянь; N — критерій Краскела — Уолліса для множинних міжгрупових порівнянь; W_K — коефіцієнт конкордації Кендалла; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при p < 0,05).

ГЗ з 0,4 до операції збільшилася до 0,6 ($p < 0,001$), тоді як у 2, 3 і 4-й групах — з 0,0–0,2 до 0,3–0,45 ($p < 0,05$). Найгірша ситуація була відмічена у 4-й групі, де ГЗ до операції була найнижчою, а покращення зору після операції — найменшим ($p < 0,05$). Також необхідно зазначити, що у випадках з прогресуванням ВМД ГЗ, яка збільшувалася у ранні терміни після операції (1–3 місяці), згодом зменшувалася, що відбивало розвиток патологічного процесу в макулі.

Як вже було відмічено, значення $IP_{ВМД}$ 0,033 ум.од. було притаманним клінічним випадкам із пізнім прогресуванням (після 12 місяців), а $IP_{ВМД}$ 0,100 ум.од. — клінічним випадкам із раннім прогресуванням (через 3 місяці). Значення $IP_{ВМД}$, що дорівнювало 0,067 ум.од., було притаманним випадкам з уперше виявленим ВМД після операції ФЕК. Аналіз ГЗ у такому розрізі подано в табл. 6.

Клінічні випадки з пізнім прогресуванням ВМД ($IP_{ВМД} = 0,033$) характеризувалися суттєвим покращенням зору на ранніх термінах спостереження і його погіршенням починаючи з 12 місяців ($p < 0,001$), тобто відповідно до прогресування ВМД. Клінічні випадки з раннім прогресуванням ВМД ($IP_{ВМД} = 0,100$) характеризувалися гіршими показниками ГЗ як на ранніх, так і на пізніх термінах спостереження ($p < 0,005$). Високі показники критерію конкордації Кендалла (W_K) у групах з раннім та пізнім прогресуванням вказували на відповідність окремих випадків загальній тенденції.

У цілому протягом спостереження група очей з пізнім прогресуванням ВМД мала кращу ГЗ, але згідно з прогресуванням ВМД зір у таких пацієнтів погіршувався. Група з раннім прогресуванням мала гірше відновлення зору після операції ФЕК, але показники ГЗ були більш стабільними.

Кращою ситуацією серед випадків з прогресуванням ВМД можна вважати вперше виявлену ВМД ($IP_{ВМД} = 0,067$ ум.од.), що, на нашу думку, можна пояснити меншим пошкоджуючим впливом під час операції (медіана бала за 25БШ у цих випадках становила 9,0, табл. 1) та збереженням структури та функції сітківки.

У плані обговорення отриманих результатів можна зазначити, що у наших дослідженнях катаракта зустрічалася частіше в жінок, яких було у 2,2 раза більше, ніж чоловіків (табл. 1), що узгоджувалося з даними [1]. Але наші подальші дослідження показали, що стать пацієнтів не мала зв'язку з прогресуванням ВМД після операції ФЕК.

У багатьох дослідженнях установлений зв'язок ВМД із віком. Так, у США очікується подвоєння випадків ВМД до 2050 року, коли воно досягне 17,8 мільйона серед пацієнтів у віці 50 років і старше [12]. Також показано, що рання ВМД була позитивно пов'язана з більш старшим віком [13]. У нашому дослідженні пацієнти з відсутністю ВМД (категорія 1 AREDS) були вірогідно молодшими за пацієнтів з ВМД (табл. 1), але, враховуючи відносно невелику кількість спостережень і вікову однорідність пацієнтів з ВМД, стверджувати про вплив віку на її наявність неможливо. На нашу думку, більш цікавим було встановлення зв'язку віку з прогресуванням ВМД: за його відсутності ($IP_{ВМД} = 0$) пацієнти були на 6 років молодшими (табл. 3). Отже, прогресування ВМД після операції ФЕК було позитивно пов'язане з віком.

Також встановленим є факт, що видалення катаракти покращує зір у пацієнтів із ВМД [7, 14]. При цьому, на думку [8], ФЕК вірогідно забезпечує короткочасне (протягом до шести місяців) поліпшення ГЗ зору в очах із ВМД, але неясно, чи впливає операція на більш віддалені результати. У наших дослідженнях зір після операції ФЕК покращувався у всіх випадках, що найважливіше — при всіх стадіях ВМД, але найкращі результати були досягнуті у більш молодих пацієнтів (категорія 1 AREDS, контрольна група). Загалом простежувався чіткий зв'язок між покращенням зору та наявністю ВМД на початку дослідження (чим вища була стадія за AREDS, тим результати були гіршими), а також прогресуванням ВМД у динаміці спостереження (при прогресуванні результати гірші, особливо при ранньому прогресуванні — через 3 місяці після операції).

За даними великомасштабного корейського дослідження (17 987 осіб у віці більше ніж 40 років) [15], не

Таблиця 6. Динаміка гостроти зору по групах за наявністю прогресування ВМД

$IP_{ВМД}$	$ГЗ_0$	$ГЗ_1$	$ГЗ_3$	$ГЗ_6$	$ГЗ_{12}$	$ГЗ_{18}$
0,033, $n = 11$	0,10 (0,10; 0,20)	0,60 (0,50; 0,70)	0,60 (0,50; 0,70)	0,60 (0,50; 0,70)	0,50 (0,10; 0,60)	0,40 (0,00; 0,50)
	$\chi^2_r = 44,90; p < 0,001; W_K = 0,816$					
0,067, $n = 12$	0,30 (0,30; 0,40)	0,75 (0,65; 0,80)	0,70 (0,65; 0,80)	0,70 (0,65; 0,80)	0,70 (0,60; 0,70)	0,60 (0,60; 0,70)
	$\chi^2_r = 41,18; p < 0,001; W_K = 0,686$					
0,100, $n = 8$	0,00 (0,00; 0,10)	0,50 (0,50; 0,55)	0,45 (0,40; 0,55)	0,40 (0,30; 0,45)	0,35 (0,25; 0,40)	0,35 (0,25; 0,40)
	$\chi^2_r = 30,97; p < 0,001; W_K = 0,774$					
	$N = 22,58;$ $p < 0,001$	$N = 10,74;$ $p = 0,005$	$N = 13,18;$ $p = 0,001$	$N = 15,27;$ $p < 0,001$	$N = 12,82;$ $p = 0,002$	$N = 11,85;$ $p = 0,003$

Примітки: χ^2_r — критерій Фрідмана для повторних вимірювань для внутрішньогрупових порівнянь; N — критерій Краскела — Уолліса для множинних міжгрупових порівнянь; W_K — коефіцієнт конкордації Кендалла; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p < 0,05$).

було виявлено зв'язку між попередньою операцією з видалення катаракти та підвищеним ризиком розвитку ранньої або пізньої ВМД. Нашими дослідженнями показані особливості прогресування ВМД після операції ФЕК: при наявності ВМД до операції (2-га, 3-тя і 4-та групи, $n = 39$) протягом 18 місяців після операції було відмічене прогресування у 48,7 % випадків ($n = 19$). При відсутності ВМД до операції (таких випадків в нашому дослідженні було 28) після операції протягом 18 місяців її розвиток був відмічений у 12 випадках (42,8 %). Отже, результати даного дослідження не дозволяють доказово встановити вплив наявності або стадії ВМД до операції на її розвиток або прогресування після ФЕК.

Порівняння отриманих даних з існуючими вказує на дещо більше прогресування ВМД після операції ФЕК порівняно із середньостатистичними даними щодо щорічного прогресування захворювання [12, 13, 15]. Так, за даними [4], тільки 26 % пацієнтів із катарактою показали первинний розвиток ВМД протягом двох років спостереження.

За даними [15], саме збільшення віку більше, ніж інші фактори, у тому числі операції з видалення катаракти, є прогностичним фактором ризику розвитку ВМД. Це положення знайшло своє підтвердження і в нашому дослідженні: пацієнти, які не мали прогресування ВМД після видалення катаракти, були на 6 років молодшими. З іншого боку, бал за 25БШ, який характеризував вплив операційних факторів (щільність ядра кришталика, тривалість операції, обсяг іригаційної рідини, показник кумулятивної розсіяної енергії, вираженість післяопераційної запальної реакції) на стан ока та прогресування ВМД за умов її прогресування та без такої вірогідно не відрізнявся (табл. 3), що узгоджувалося з даними літератури [15].

За даними [16], частота неоваскулярної ВМД серед пацієнтів, які перенесли катаракту, більше ніж удвічі перевищувала частоту у групі порівняння (1,60 проти 0,64 на 1000 людино-років; $p < 0,001$). Щодо когорт порівняння скоригований коефіцієнт ризику для неоваскулярної ВМД протягом 5-річного спостереження становив 2,68 (95% ДІ 1,55–4,66) для пацієнтів, які перенесли операцію з видалення катаракти. У наших дослідженнях на 11 очах (11,8 %) було відмічене прогресування до цієї стадії ВМД, а загальна частка очей із ВМД у стадії неоваскулярної макулопатії на кінець спостереження становила 39,8 %, що підтверджувало більший патогенний вплив ФЕК при пізній та ексудативній ВМД.

Висновки

1. Встановлено, що в 69,9 % очей із катарактою була наявна ВМД. Рання і проміжна стадії (категорія 2 і 3 AREDS) були виявлені в 16,1 % випадків, пізня стадія (категорія 4.1 AREDS) — у 25,8 % і ексудативна форма (категорія 4.2 AREDS) — у 28,0 %. ГЗ до операції ФЕК відповідала стадії ВМД — була гіршою в очах із ВМД категорії 4 AREDS.

2. Для оцінки прогресування ВМД після операції ФЕК було розроблено оригінальний індекс ($IP_{ВМД}$), який характеризує середню швидкість змін клінічних

проявів ВМД. Прогресування ВМД протягом 18 місяців ($IP_{ВМД} > 0$) було відмічене у 33,3 % випадків, у тому числі у 12,9 % розвиток ВМД спостерігався вперше.

3. З прогресуванням ВМД після операції ФЕК мав зв'язок вік пацієнтів (пацієнти без прогресування ВМД були на 6 років молодшими за тих, які прогресування мали; $p = 0,001$).

4. Показник $IP_{ВМД}$ характеризував прогресування ВМД протягом спостереження: при $IP_{ВМД} = 0,100$ ум.од. прогресування ВМД відбувалося на ранніх термінах (3 місяці), при $IP_{ВМД} = 0,033$ ум.од. — на пізніх (12 і 18 місяців).

5. Після операції ФЕК ГЗ вірогідно збільшувалася, що залежало від початкової стадії ВМД (ГЗ була гіршою при пізній стадії та при ексудативній ВМД — AREDS 4) та прогресування ВМД (ГЗ була гіршою при $IP_{ВМД} > 0$, а серед випадків прогресування — при $IP_{ВМД} = 0,033$, тобто при пізньому прогресуванні).

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

Список літератури

1. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., Ackland P., Braithwaite T., Cicinelli M.V., Das A. et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2017 Dec. 5(12). e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5. Epub 2017 Oct 11.
2. Wong W.L., Su X., Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta analysis. *Lancet Glob Health.* 2014. 2(2). e106-e116.
3. Офтальмологія: клинические рекомендации. Алябьева Ж.Ю., Астахов Ю.С., Волобуева Т.М., Городничий В.В. и др. Под ред. Л.К. Мошовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. 2009. 352 с.
4. Kovacević D., Misljenović T., Njirić S., Mikulicic M., Vojniković B. Appearance of age related maculopathy after cataract surgery. *Coll. Antropol.* 2008 Oct. 32 (Suppl. 2). 9–10.
5. Baatz H., Darawsha R., Ackermann H., Scharioth G.B., de Ortueta D., Pavlidis M., Hattenbach L.O. Phacoemulsification does not induce neovascular age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008 Mar. 49(3). 1079–83. doi: 10.1167/iovs.07-0557.
6. Ehmann D.S., Ho A.C. Cataract surgery and age-related macular degeneration. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2017 Jan. 28(1). 58–62. doi: 10.1097/ICU.0000000000000331.
7. Starr M.R., Mahr M.A., Barkmeier A.J., Iezzi R., Smith W.M., Bakri S.J. Outcomes of Cataract Surgery in Patients With Exudative Age-related Macular Degeneration and Macular Fluid. *Am. J. Ophthalmol.* 2018 Aug. 192. 91–97. doi: 10.1016/j.ajo.2018.05.014.
8. Casparis H., Lindsley K., Kuo I.C., Sikder S., Bressler N.M. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 Feb 16. 2. CD006757. doi: 10.1002/14651858.CD006757.pub4.
9. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macu-

lar degeneration and vision loss: AREDs report no. 8. *Arch. Ophthalmol.* 2001 Oct. 119(10). 1417-36.

10. Денисюк О.Ю. Спосіб оцінювання впливу хірургічного лікування катаракти на прогресування вікової макулярної дегенерації. *Архів офтальмології України.* 2018. 6(2). 58-61.

11. Денисюк О.Ю., Риков С.А., Могілевський С.Ю. Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент на корисну модель 130989 Україна. Заяв. 06.04.2018. Опубл. 10.01.2019. Бюл. № 1.

12. Umfress A.C., Brantley M.A. Jr. Eye Care Disparities and Health-Related Consequences in Elderly Patients with Age-Related Eye Disease. *Semin. Ophthalmol.* 2016. 31(4). 432-8. doi: 10.3109/08820538.2016.1154171.

13. Anastasopoulos E., Haidich A.B., Coleman A.L. et al. Risk factors for Age-related Macular Degeneration in a Greek population: The Thessaloniki Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2018 Oct — Dec. 25(5-6). 457-469. doi: 10.1080/09286586.2018.1512634.

14. Rappoport D., Goldberg M., Bukelman A., Katz H., Goldberg L., Pollack A. Phacoemulsification in eyes with neovascular age-related macular degeneration (AMD). *Harefuah.* 2017 Feb. 156(2). 79-83. [Article in Hebrew]

15. Rim T.H., Lee C.S., Lee S.C., Kim S., Kim S.S. Epidemiologic Survey Committee Of The Korean Ophthalmological Society. Association between Previous Cataract Surgery and Age-Related Macular Degeneration. *Semin. Ophthalmol.* 2017. 32(4). 466-473. doi: 10.3109/08820538.2015.1119861.

16. Ho J.D., Xirasagar S., Kao L.T., Lin H.C. Neovascular age-related macular degeneration is associated with cataract surgery. *Acta Ophthalmol.* 2018 Mar. 96(2). e213-e217. doi: 10.1111/aos.13511.

Отримано/Received 10.04.2021

Рецензовано/Revised 26.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.05.2021 ■

Information about author

O. Denisiyuk, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.olga.den@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5648-5228>; ResearcherID G-2234-2019

O.U. Denisiyuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The relation of phacoemulsification and progression of age-related macular degeneration

Abstract. Background. It is currently impossible to draw definitive conclusions whether phacoemulsification (PhE) is safe for people with age-related macular degeneration (ARMD). It is not clear if PhE causes the progression of ARMD and affects visual acuity (VA). The purpose was to analyze the possible association of PhE with ARMD progression in the early and late (up to 18 months after surgery) period. **Materials and methods.** The study included 86 patients (93 eyes), 37 men and 49 women aged 60 to 82 years, who were operated for PhE (implantation of soft intraocular lens on the camera Infiniti, "Alcon", USA). ARMD was assessed based on the classification of the American Academy of Ophthalmologists (AREDS, 2001). Patients were examined 1, 3, 6, 12 and 18 months after surgery. For statistical processing of obtained data, Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) and MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, Belgium) were used. **Results.** In 69.9 % of eyes with cataract, ARMD was registered: early and midstage (AREDS 2 and 3) was diagnosed in 16.1 % of cases, late stage (AREDS 4.1) — in 25.8 %, and exudative (AREDS 4.2) — in

28.0 %. VA before surgery was consistent with the stage of ARMD and was worse in AREDS 4. To evaluate the progression of ARMD, the index of progression (IP) was developed characterizing the average rate of ARMD clinical manifestations change. The progression of ARMD within 18 months ($IP > 0$) after the PhE was observed in 33.3 % of cases, including 12.9 % of first determined ARMD. Patients without ARMD progression were 6 years younger than those that had progression ($p = 0.001$). When $IP = 0.100$, the disorder progressed at the early stages (3 months); when $IP = 0.033$, in the later period (12 and 18 months). After surgery, VA was significantly increased, which depended on the initial stage of ARMD (VA was worse at the late stage and in AREDS 4) and ARMD progression (VA was worse when $IP > 0$, and in the cases of progression when $IP = 0.033$, that is, with the later ARMD progression). **Conclusions.** The characteristics of the stages of ARMD and VA dynamics after PhE suggest a positive impact of PhE on the ARMDs progression. **Keywords:** phacoemulsification; age-related macular degeneration; occurrence; progression



«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

Панченко Ю.О.¹, Могілевський С.Ю.², Лаврик Н.С.², Риков С.О.², Шаргородська І.В.²

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, Україна

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна

Сучасні вітреоретинальні втручання в лікуванні діабетичної макулопатії: делікатність чи максималізм?

Резюме. *Актуальність.* Діабетична ретинопатія (ДР), одне з основних ускладнень цукрового діабету, займає одне з провідних місць серед відомих причин низького зору та сліпоти. Однією з основних причин зниження центрального зору в пацієнтів із діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) є діабетична макулопатія (ДМП). ДМП з можливим розвитком діабетичного макулярного набряку (ДМН) може відзначатися навіть у пацієнтів із початковими змінами на очному дні. **Мета:** дослідити профіль безпеки й ефективності різних сучасних вітреоретинальних втручань у лікуванні діабетичної макулопатії. **Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням перебувало 313 хворих із ЦД2 (313 очей) з ДМП та початковою (І група; n = 40), помірною або тяжкою непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР) (II група; n = 92) та проліферативною діабетичною ретинопатією (ПДР) (III група; n = 181). Усім хворим були проведені загальноприйняті офтальмологічні дослідження. 313 пацієнтів (313 очей), яким було проведено хірургічне лікування, становили 4 групи спостереження: 1-ша група — 78 пацієнтів (78 очей), яким виконали трипортову закриту субтотальну вітректомію 25+ (ЗСВ); 2-га група — 85 пацієнтів (85 очей), яким виконано ЗСВ і додатково проведено пілінг внутрішньої пограничної мембрани сітківки (ВПМ); 3-тя група — 81 пацієнт (81 око), яким виконали ЗСВ, пілінг ВПМ та додатково етап панретиальної лазеркоагуляції (ПРЛК); 4-та група — 69 пацієнтів (69 очей), яким виконали ЗСВ, пілінг ВПМ, етап ПРЛК і додатково факоемульсифікацію катаракти. Досліджували характер та частоту операційних і післяопераційних ускладнень та ефективність різних видів вітреоретинальних втручань. Терміни спостереження становили 1, 3, 6 місяців та 1 рік після оперативного лікування. **Результати.** Ефективність різних видів вітреоретинальних втручань була вивчена через 1, 3 і 6 місяців після оперативного лікування. Встановлено високу ефективність втручання при всіх видах вітректомії. Виконання сучасних вітреоретинальних втручань у лікуванні ДМП і ДМН є ефективним через 1 місяць у 60,7, 82,4, 85,2 та 68,12 %, а через 1 рік — у 76,0, 75,0, 73,1 та 73,5 % відповідно. Частота рецидивів ДМП через 1 рік після вітреоретинальних втручань становила 24,0–27,0 % і не залежала від їх модифікації. Ефективність лікування ДМП залежала від стадії ДР і становила 72,5 % при початковій НПДР, 77,2 % при вираженій і тяжкій НПДР та 66,3 % при ПДР. Рецидиви ДМП були розподілені на три види: ранні перехідні, ранні стійкі та пізні. Найбільш поширеними були ранні стійкі рецидиви, які з урахуванням різних методів лікування становили від 16,1 до 25,6 %. **Висновки.** Виконання всіх етапів хірургічного втручання повинно бути суворо обгрунтованим. Необхідно завжди враховувати ризики впливу кожного з етапів втручання для отримання оптимальних функціональних результатів, особливо у віддалені терміни спостереження.

Ключові слова: діабетична макулопатія; вітреоретинальні втручання; ефективність; рецидиви; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Світова статистика останніх років свідчить про неухильний ріст захворюваності на цукровий діабет (ЦД) серед населення. Діабетична ретинопатія (ДР), одне з основних ускладнень цукрового діабету, займає одне з провідних місць серед відомих причин низького зору та сліпоти. Число випадків втрати зору в результаті цього ускладнення зберігає стійку тенденцію до постійного росту. Діабетична ретинопатія є однаково характерною як для інсулінозалежного, так і для інсуліннезалежного діабету.

Однією з основних причин зниження центрального зору в пацієнтів із діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) є діабетична макулопатія (ДМП) [1–4]. ДМП з можливим розвитком діабетичного макулярного набряку (ДМН) може відзначатися навіть у пацієнтів з початковими змінами на очному дні [5].

Основним симптомом ДМП є діабетичний макулярний набряк, що розвивається у 20 % пацієнтів після 10 років захворювання. Макулярний набряк може бути першим симптомом ДР або виникати на будь-якій стадії її розвитку [6].

Багаторічними дослідженнями встановлено, що ризик розвитку ДМН є вищим у пацієнтів із ЦД2 [7–9]. Згідно з результатами міжнародного дослідження WESDR, у пацієнтів із ЦД2 зі стажем захворювання до 5 років ДМН реєструють у 3 % випадків, а за тривалості 20 років і більше — у 28 %. Спостереження протягом 10 років показали, що ДМН проявляється в кожного четвертого пацієнта з ЦД2, який отримував ін'єкції інсуліну, і в 13,9 % пацієнтів, які отримували інші види цукрознижувальної терапії. Частота ДМН збільшується з прогресуванням ДР і сягає 70 % при проліферативній ДР (ПДР) [10–14].

У виникненні ДМН значну роль відіграють зміни задньої гіалоїдної мембрани (ЗГМ). Змінена ЗГМ перешкоджає метаболізму сітківки, викликає та підтримує набряк макули. Неповне самостійне відшарування скловидного тіла також може утворювати тангенціальні макулярні тракції, що пояснює стійкість ДМН до лазеркоагуляції й інтравітреальних ін'єкцій кортикостероїдів і анти-VEGF препаратів.

Для лікування тяжких і стійких до консервативного і лазерного методів лікування, а також анти-VEGF терапії та терапії глюкокортикостероїдами форм ДМП, а також при ДМП з формуванням епімакулярної мембрани та змінами внутрішньої пограничної мембрани сітківки (ВПМ), з наявністю вітромакулярного синдрому, змінами скловидного тіла та макулярними крововиливами, ДМН з наявністю фіброваскулярних мембран сітківки та тракційним відшаруванням сітківки застосовують різні види сучасних вітреоретинальних втручань [15–21].

На превеликий жаль, виконання сучасних вітреоретинальних втручань у лікуванні ДМП призводить до виникнення інтраопераційних і післяопераційних ускладнень (геморагічні ускладнення, запальні реакції, офтальмогіпертензія, зміни центрального та периферичного поля зору), що багато в чому пов'язано з технікою хірургічного втручання [11, 16, 18, 22, 24].

Відомо, що навіть після виконання найсучасніших вітреоретинальних операцій можливий розвиток рецидивів ДМП і ДМН у найближчі та віддалені терміни спостереження. Є дані, що їх частота варіює від 6,6 до 20,8 % через 1 місяць та від 20,8 до 83,3 % через 1 рік після хірургічного лікування [22, 23].

Мета: дослідити профіль безпеки й ефективності різних сучасних вітреоретинальних втручань у лікуванні діабетичної макулопатії.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 313 хворих із ЦД2 (313 очей) з ДМП та початковою (І група; n = 40), помірною або тяжкою непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР) (ІІ група; n = 92) та проліферативною діабетичною ретинопатією (ПДР) (ІІІ група; n = 181).

Усім хворим були проведені офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, статичну периметрію Humphrey, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою асферичної лінзи Volk Super/Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана. Усім хворим виконували спектральнодомовну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (протокол Retina3D, RetinaRaster) і ОКТ в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, ширина 6 × 6 мм). Під час дослідження застосовували вдосконалений алгоритм аналізу знімків ОКТ макулярної ділянки сітківки [16]. Також проводили дослідження очного дна на фундус-камері з його фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак AirleHouse. Флуоресцентну ангіографію виконували на апараті TOPCON TRS-NW7SF за показаннями (у разі підозри на початкову ретиновітреальну проліферацію чи неоваскуляризацію, яку не було ідентифіковано офтальмоскопічно і на фотографіях очного дна, а також у разі невідповідності зорових функцій офтальмоскопічним змінам у макулярній ділянці або даним ОКТ).

Ступінь тяжкості діабетичної ретинопатії та ДМП встановлювали відповідно до Міжнародної клінічної шкали діабетичної ретинопатії і діабетичної макулопатії Американської академії офтальмології (2002).

Критерії включення в дослідження: пацієнти з помірною та тяжкою НПДР, із прогресуючим зниженням центрального зору, змінами якості зору (метаморфопсією), з наявністю відносних (абсолютних) центральних скотом у зв'язку з резистентним ДМН та ДМП до лазерного лікування та анти-VEGF терапії (5 ін'єкцій афлібірцепту) та ЦД2; пацієнти з помірною та тяжкою НПДР з наявністю taut posterior hyaloid, ДМП та ДМН та ЦД2; пацієнти з помірною та тяжкою НПДР, ДМП з формуванням епімакулярної мембрани та змінами ВПМ та ЦД2; пацієнти з помірною та тяжкою НПДР, ДМП з наявністю тангенціальних або осевих тракцій сітківки (вітромакулярний синдром) та ЦД2; пацієнти з помірною та тяжкою НПДР, ДМП та змінами скловидного тіла (деструкція, наслідок крововиливів) та ЦД2; пацієнти з частковим гемофтальмом, ДМП при

ПДР, що є резистентними до консервативного лікування, та ЦД2; пацієнти з центральними преретинальними та субгіалоїдальними крововиливами, стійкими до консервативного та лазерного лікування, та ЦД2; пацієнти з ПДР, ДМП, ДМН з наявністю фіброваскулярних мембран сітківки та ризиком тракційного відшарування сітківки макулярної ділянки та ЦД2.

313 пацієнтів (313 очей), яким було проведено хірургічне лікування, становили 4 групи спостереження: 1-ша група — 78 пацієнтів (78 очей), яким виконали трипортову закриту субтотальну вітректомію 25+ (ЗСВ); 2-га група — 85 пацієнтів (85 очей), яким виконано ЗСВ і додатково проведено пілінг внутрішньої пограничної мембрани сітківки; 3-тя група — 81 пацієнт (81 око), яким виконали ЗСВ, пілінг ВПМ та додатково етап панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК); 4-та група — 69 пацієнтів (69 очей), яким виконали ЗСВ, пілінг ВПМ, етап ПРЛК та додатково факоемульсифікацію катаракти (ФЕК). Обсяг хірургічного лікування визначався за результатами детального офтальмологічного обстеження.

Ефективність різних видів вітреоретинальних втручань у лікуванні ДМП ми оцінювали за такими критеріями: підвищення максимальної коригованої гостроти зору (МКГЗ) у найближчі та віддалені терміни спостереження; зменшення центральної товщини сітківки (ЦТС) та макулярного об'єму (МО) у найближчі та віддалені терміни спостереження; частота рецидивів ДМП і ДМН у найближчі та віддалені терміни спостереження, а також досліджували характер і частоту операційних та післяопераційних ускладнень після різних видів вітреоретинальних втручань і вплив на них обсягу втручання.

Результати

При обстеженні пацієнтів 1-ї групи спостереження було виявлено, що ефективність лікування через 1 місяць після операції становила 67,9 %, через 3 місяці — 80,8 %, через 6 місяців — 76,9 % та через 1 рік — 76,0 %. Інтраопераційні ускладнення були геморагічними (мікрогеморагії, що становили 6,4 %, частковий гемофтальм — 2,6 %). У післяопераційному періоді відзначались геморагічні ускладнення, що становили 3,8 %, транзиторна гіпертензія — 12,8 % та запальні реакції — 10,3 %.

При обстеженні пацієнтів 2-ї групи спостереження було виявлено, що ефективність лікування через 1 місяць після операції становила 82,4 %, через 3 місяці — 82,4 %, через 6 місяців — 75,3 % та через 1 рік — 75,0 %. Інтраопераційні ускладнення були геморагічними (мікрогеморагії, що становили 7,05 %, частковий гемофтальм — 3,5 %). У післяопераційному періоді відзначались геморагічні ускладнення, що становили 5,9 %, транзиторна гіпертензія — 14,1 % та запальні реакції — 11,8 %. У пацієнтів 2-ї групи спостереження з'явилися зміни у центральному полі зору — 5,9 %, зміни периферичного поля зору — 10,59 % та з'явилися відносні периферичні скотоми — 9,41 %.

При обстеженні пацієнтів 3-ї групи спостереження було виявлено, що ефективність лікування через 1 місяць після операції становила 85,2 %, через 3 місяці — 85,2 %, через 6 місяців — 72,1 % та через 1 рік — 73,1 %. Інтраопераційні ускладнення були геморагічними (мікрогеморагії, що становили 6,17 %, частковий гемофтальм — 4,9 %). У післяопераційному періоді відзначались геморагічні ускладнення, що становили 3,7 %, транзиторна гіпертензія — 14,1 % та запальні реакції — 18,5 %. У пацієнтів 2-ї групи спостереження з'явилися зміни у центральному полі зору — 4,94 %, зміни периферичного поля зору — 12,35 % та з'явилися відносні периферичні скотоми — 18,52 %.

При обстеженні пацієнтів 4-ї групи спостереження було виявлено, що ефективність лікування через 1 місяць після операції становила 69,12 %, через 3 місяці — 78,26 %, через 6 місяців — 89,29 % та через 1 рік — 73,85 %. Інтраопераційні ускладнення були геморагічними (мікрогеморагії, що становили 5,8 %, частковий гемофтальм — 6,78 %). У післяопераційному періоді відзначались геморагічні ускладнення, що становили 5,7 %, транзиторна гіпертензія — 5,1 % та запальні реакції — 20,3 %, зміни центрального поля зору — 4,94 %, зміни периферичного поля зору — 11,48 %, відносні периферичні скотоми — 18,35 %.

У табл. 1 надана центральна товщина сітківки до операції, через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ (1-ша група) та ЗСВ з пілінгом ВПМ (2-га група).

Як видно з табл. 1, виконання ЗСВ без видалення ВПМ та з пілінгом ВПМ дозволило зменшити ЦТС за 1 і 3 місяці після операції ($p < 0,05$). Через 6 місяців і 1 рік після вітреоретинального втручання в обох групах

Таблиця 1. ЦТС до втручання, через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ (1-ша група) та ЗСВ з пілінгом ВПМ (2-га група) ($M \pm SD$)

Термін спостереження	ЦТС (мкм)		p
	1-ша група, n = 78	2-га група, n = 85	
До втручання	488,5 ± 55,0	475,5 ± 54,0	0,13
1 місяць	351,7 ± 45,0*	340,0 ± 35,0*	0,07
3 місяці	298,8 ± 47,0*	285,5 ± 37,0*	0,04
6 місяців	342,5 ± 37,0*	350,5 ± 42,0*	0,20
1 рік	320,6 ± 31,0*	311,9 ± 35,0*	0,10

Примітка: * — статистично значуща відмінність ($p < 0,05$) порівняно з даними до операції.

спостереження відзначається збільшення ЦТС внаслідок розвитку рецидиву ДМН на деяких очах. При цьому ЦТС як через 6 місяців після хірургічного лікування, так і за рік була статистично значуще меншою порівняно з доопераційним рівнем.

Виконання ЗСВ без видалення ВПМ та з пілінгом ВПМ дозволило зменшити МО через 1 і 3 місяці після операції ($p < 0,05$). За 6 місяців і 1 рік після вітреоретинального втручання в обох групах спостереження відзначається збільшення МО внаслідок рецидиву ДМН, як і у випадку з ЦТС. При цьому МО як через 6 місяців після хірургічного лікування, так і за рік був статистично значуще меншим порівняно з доопераційним рівнем.

У табл. 2 надана МКГЗ через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ (1-ша група) та ЗСВ з пілінгом ВПМ (2-га група) (у відсотках, $P \pm m$).

Як видно з табл. 2, застосування обох методів вітреоретинального втручання дозволило підвищити МКГЗ в післяопераційному періоді у статистично значущій більшості випадків, що зафіксовано в усі терміни спостереження.

Привертає увагу той факт, що на 10 очах (11,76 %) пацієнтів 2-ї групи за рік після виконання ЗСВ з пілінгом ВПМ відзначалось погіршення зорових функцій (центрального та периферичного зору), а також при офтальмоскопії та за допомогою ОСТ були виявлені ознаки атрофії зорового нерва. При цьому ознак рецидиву ДМП на цих очах не помічено.

І в 1-й, і в 2-й групі спостереження за 1 місяць після вітреоретинального втручання було констатовано зменшення дрібних твердих ексудатів, геморагій, а також зафіксована резорбція ДМН.

Слід зазначити, що на 6-му місяці спостереження в обох групах зросло число пацієнтів зі зниженням МКГЗ, що ми пов'язуємо, зокрема, із прогресуючими клінічними проявами ДМП і ДМН. При цьому в 1-й групі спостереження, у якій пілінг ВПМ не проводили, МКГЗ коливалась від 0,1 до 0,8 (в середньому $0,55 \pm 0,09$), а у 2-й групі спостереження, у якій пілінг ВПМ проводили, МКГЗ коливалась від 0,09 до 0,4 (в середньому $0,3 \pm 0,06$), тобто була статистично нижчою порівняно з 1-ю групою ($p < 0,001$). Зниження МКГЗ за 6 місяців після вітреоретинального втручання без рецидиву ДМП і ДМН в 2-й групі становило 5,9 % випадків (5 очей).

За 6 місяців після хірургічного втручання також було встановлено концентричне звуження меж поля зору до $5\text{--}10^\circ$ переважно у назальних меридіанах в 2-й групі спостереження у 11,8 % випадків (10 очей) та наявність центральних і парацентральных відносних скотом у 5,9 % випадків (5 очей) без наявності рецидивів ДМП і ДМН.

Привертає увагу той факт, що за рік після виконання ЗСВ та ЗСВ з пілінгом ВПМ трохи зменшились ЦТС та МО, що, на нашу думку, пов'язано з регресом частини рецидивів ДМП. Також в обох групах спостереження відзначалось підвищення МКГЗ.

Таблиця 2. МКГЗ через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ (1-ша група) та ЗСВ з пілінгом ВПМ (2-га група) (% , $P \pm m$)

Термін спостереження	МКГЗ				
	Підвищилась		Залишилась на доопераційному рівні або знизилась		Статистичні показники
	1-ша група (n = 78)	2-га група (n = 85)	1-ша група (n = 78)	2-га група (n = 85)	
1 місяць	89,7 ± 3,4	92,9 ± 2,8	10,3 ± 3,4	7,1 ± 2,8	φ = 0,73; p > 0,05
3 місяці	92,3 ± 3,0	95,29 ± 2,30	7,7 ± 3,0	4,71 ± 2,30	φ = 0,8; p > 0,05
6 місяців	84,6 ± 4,1	83,5 ± 2,3	15,4 ± 4,1	16,5 ± 2,3	φ = 0,2; p > 0,05
1 рік	88,5 ± 3,6	88,2 ± 3,5	11,5 ± 3,6	11,8 ± 3,5	φ = 0,05; p > 0,05

Таблиця 3. ЦТС до втручання, через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ з пілінгом ВПМ (2-га група) та ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК (3-тя група) ($M_{сер} \pm SD$)

Термін спостереження	ЦТС (мкм)		p
	2-га група, n = 85	3-тя група, n = 81	
До втручання	475,5 $\pm$ 54,0	471,0 $\pm$ 45,0	0,23
1 місяць	340,0 $\pm$ 35,0*	330,1 $\pm$ 40,0*	0,08
3 місяці	285,5 $\pm$ 37,0*	280,0 $\pm$ 33,0*	0,12
6 місяців	350,5 $\pm$ 42,0*	332,5 $\pm$ 37,0*	0,09
1 рік	368,5 $\pm$ 38,0*	351,4 $\pm$ 27,0*	0,10

Примітка: * — статистично значуща відмінність ($p < 0,05$) порівняно з даними до втручання.

У табл. 3 надана ЦТС до операції, через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ з пілінгом ВПМ (2-га група) та ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК (3-тя група).

Як видно з табл. 3, виконання ЗСВ з пілінгом ВПМ та ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК дозволило зменшити ЦТС вже за 1 і 3 місяці після операції ($p < 0,05$). Через 6 місяців і 1 рік після вітреоретинального втручання в обох групах спостереження відзначалося збільшення ЦТС внаслідок розвитку рецидиву ДМН на деяких очах. При цьому ЦТС як через 6 місяців після хірургічного лікування, так і за рік була статистично значуще меншою порівняно з доопераційним рівнем.

Виконання ЗСВ з пілінгом ВПМ та ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК дозволило зменшити МО вже за 1 і 3 місяці після операції ($p < 0,05$). Через 6 місяців після вітреоретинального втручання в обох групах спостереження відзначалося збільшення МО внаслідок рецидиву ДМН, як і у випадку з ЦТС. При цьому МО як через 6 місяців після хірургічного лікування, так і за рік був статистично значуще меншим порівняно з доопераційним рівнем.

У табл. 4 надана МКГЗ через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ з пілінгом ВПМ (2-га група) та ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК (3-тя група).

Дослідження зорових функцій показало, що в 2-й групі спостереження МКГЗ підвищилась порівняно з доопераційним рівнем у 82,3 % пацієнтів, а в 3-й — у 83,3 %. Привертає увагу той факт, що за такого обсягу проведеного дослідження частота концентричного

звуження полів зору в 3-й групі спостереження (ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК) була статистично значуще вищою. В обох групах за 1 місяць після вітреоретинального втручання відзначався регрес ДМП, а також резорбція ДМН.

На 6-му місяці спостереження в обох групах зросло число пацієнтів зі зниженням ЦКГЗ, що, на нашу думку, пов'язано з прогресуючими клінічними проявами ДМП і ДМН у 10,6 % випадків у 2-й групі і в 9,87 % випадків — у 3-й. У 5,9 % випадків (5 очей) серед пацієнтів 2-ї групи та у 4,94 % випадків (4 ока) серед пацієнтів 3-ї групи зниження ЦКГЗ відбувалось без ознак рецидиву ДМП і ДМН.

При дослідженні МКГЗ за рік після оперативного втручання зафіксовано підвищення цього показника у 82,3 % пацієнтів 2-ї групи та у 83,3 % пацієнтів 3-ї групи ($p > 0,05$).

При дослідженні поля зору в пацієнтів обох груп через 6 місяців після втручання відзначене концентричне звуження у 10,59 % (9 очей) в 2-й групі та в 12,35 % (10 очей) у 3-й; центральні та парацентральні відносні скотоми виявлені у 5,88 % (5 очей) і у 4,94 % випадків (4 ока) відповідно, а відносні периферичні скотоми — у 9,41 % (8 очей) і у 18,52 % (15 очей) випадків відповідно.

Слід зазначити, що на 6-му місяці спостереження частота появи периферичних скотом у 3-й групі, де додатково виконували ПРЛК, була статистично вищою, ніж у 2-й групі ($p < 0,05$). Через 1 рік була зафіксована

Таблиця 4. МКГЗ через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ з пілінгом ВПМ (2-га група) та ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК (3-тя група) (% , $P \pm m$)

Термін спостереження	МКГЗ				
	Підвищилась		Залишилась на доопераційному рівні або знизилась		Статистичні показники
	2-га група (n = 85)	3-тя група (n = 81)	2-га група (n = 85)	3-тя група (n = 81)	
1 місяць	92,9 ± 2,8	93,83 ± 2,70	7,1 ± 2,8	6,17 ± 2,70	φ = 0,23; p > 0,05
3 місяці	95,29 ± 2,30	95,07 ± 2,40	4,71 ± 2,30	4,93 ± 2,40	φ = 0,07; p > 0,05
6 місяців	83,5 ± 2,3	85,19 ± 3,90	16,5 ± 2,3	14,81 ± 3,90	φ = 0,29; p > 0,05
1 рік	82,3 ± 4,1	83,3 ± 4,1	17,7 ± 4,1	16,7 ± 4,1	φ = 0,28; p > 0,05

Таблиця 5. ЦТС до втручання, через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК (3-тя група) та ЗСВ з пілінгом ВПМ, етапом ПРЛК і ФЕК (4-та група) ($M_{\text{сер}} \pm SD$)

Термін спостереження	ЦТС (мкм)		p
	3-тя група, n = 81	4-та група, n = 69	
До втручання	471,0 ± 45,0	462,0 ± 28,0	0,16
1 місяць	330,1 ± 40,0*	416,0 ± 35,0*	0,07
3 місяці	280,0 ± 33,0*	320,0 ± 44,0*	0,14
6 місяців	332,5 ± 37,0*	345,0 ± 28,0*	0,08
1 рік	351,4 ± 27,0*	362,0 ± 26,0*	0,06

Примітка: * — статистично значуща відмінність ($p < 0,05$) порівняно з даними до втручання.

статистично значуще більша частота концентричного звуження полів зору та відносних і абсолютних скотом у 3-й групі спостереження, ніж у 2-й.

У табл. 5 надана ЦТС до операції, через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК (3-тя група) та ЗСВ з пілінгом ВПМ, етапом ПРЛК і ФЕК (4-та група).

Як видно з табл. 5, виконання ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК (3-тя група) та ЗСВ з пілінгом ВПМ, етапом ПРЛК і ФЕК дозволило зменшити ЦТС через 1 і 3 місяці після операції ($p < 0,05$). При цьому необхідно відзначити, що, незважаючи на статистично значуще зменшення середнього значення показника через 1 місяць після операції в обох групах, ЦТС у 4-й групі була значно вищою. Це стало наслідком особливостей техніки втручання. Через 6 місяців та 1 рік після хірургічного втручання в обох групах спостереження відзначалось збільшення ЦТС внаслідок розвитку рецидиву ДМН на деяких очах. При цьому ЦТС як через 6 місяців після хірургічного лікування, так і за рік була статистично значуще меншою порівняно з доопераційним рівнем.

Виконання ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК та ЗСВ з пілінгом ВПМ, етапом ПРЛК і ФЕК дозволило зменшити МО через 1 і 3 місяці після операції ($p < 0,05$). Через 6 місяців і 1 рік після вітреоретинального втручання в обох групах спостереження відзначалось збільшення МО внаслідок рецидиву ДМН, як і у випадку з ЦТС. При цьому МО як через 6 місяців після хірургічного лікування, так і за рік був статистично значуще меншим порівняно з доопераційним рівнем.

У табл. 6 надана МКГЗ через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК (3-тя група) та ЗСВ з пілінгом ВПМ, етапом ПРЛК і ФЕК (4-та група).

У табл. 7 надана частота рецидивів ДМП за методами лікування в динаміці спостереження (за всіма групами пацієнтів). За методами лікування частота рецидивів на різних термінах спостереження суттєво не відрізнялась від загальної тенденції. Через 1 місяць частішими відзначені рецидиви в пацієнтів, яким виконували ЗСВ з пілінгом ВПМ, ПРЛК і ФЕК, — 31,9 % ($p = 0,025$). Через 1 і 3 місяці мінімальна кількість рецидивів була зафіксована в пацієнтів, яким виконували ЗСВ з пілінгом ВПМ і ПРЛК (по 14,8 %); через 3 місяці і 1 рік частота рецидивів за методами лікування загалом не відрізнялась.

Найбільш небезпечними рецидивами ми вважали пізні, тобто ті, що виникали за 6 місяців та за рік після операції, оскільки вони були стійкими і вже не коригувалися подальшим лікуванням. Ранні рецидиви мали тенденцію до зникнення, тобто були перехідними.

У дослідженні ми простежили, як саме розподілялися рецидиви ДМП після хірургічного лікування залежно від терміну їх появи.

На підставі клінічного спостереження та аналізу всі рецидиви ми поділили на три види: ранні перехідні — ті, що виникали на 1–3-му місяці та згодом зникали; ранні стійкі — ті, що виникали на 1–3-му місяці та потім залишалися і були зафіксовані на 6-му місяці і 1-му році спостереження; пізні — ті, що виникали через 6 місяців і 1 рік.

Таблиця 6. МКГЗ через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ з пілінгом ВПМ і етапом ПРЛК (3-тя група) та ЗСВ з пілінгом ВПМ, етапом ПРЛК і ФЕК (4-та група) (% , $P \pm t$)

Термін спостереження	МКГЗ				
	Підвищилась		Залишилась на доопераційному рівні або знизилась		Статистичні показники
	3-тя група (n = 81)	4-та група (n = 69)	3-тя група (n = 81)	4-та група (n = 69)	
1 місяць	93,83 ± 2,70	86,96 ± 4,05	6,17 ± 2,70	13,04 ± 4,05	φ = 1,45; p > 0,05
3 місяці	95,07 ± 2,40	68,53 ± 5,60	4,93 ± 2,40	31,47 ± 5,60	φ = 4,6; p < 0,01
6 місяців	85,19 ± 3,90	81,16 ± 4,70	14,81 ± 3,90	18,84 ± 4,70	φ = 0,66; p > 0,05
1 рік	83,3 ± 4,1	81,16 ± 4,70	16,7 ± 4,1	18,84 ± 4,70	φ = 0,66; p > 0,05

Таблиця 7. Частота рецидивів ДМП за методами лікування в динаміці спостереження (за всіма групами пацієнтів), %

Період спостереження	ЗСВ	ЗСВ + пілінг ВПМ	ЗСВ + пілінг ВПМ + ПРЛК	ЗСВ + пілінг ВПМ + ПРЛК + ФЕК	χ^2	p
1 місяць	28,2	17,6	14,8	31,9	9,367	0,025
3 місяці	19,2	17,6	14,8	21,7	1,276	0,735
6 місяців	10,3	10,6	9,9	10,8	0,038	0,998
1 рік	24,4	24,7	26,9	26,2	0,179	0,981

Примітки: χ^2 — критерій Пірсона; p — вірогідність відмінностей міжгрупових зіставлень.

Аналіз у такому розрізі показав деякі відмінності між застосованими методами хірургічного лікування ДМП. Ранні перехідні рецидиви становили 6,4, 2,4, 1,2 та 7,3 % відповідно та статистично не відрізнялись ($\chi^2 = 5,081$; $p = 0,166$). Зокрема, найбільш частими виявилися ранні стійкі рецидиви, які за різними методами лікування становили від 16,1 до 25,6 %. Пізніх ускладнень не виявлено в пацієнтів, яким було виконано ЗСВ та ЗСВ з пілінгом ВПМ, ПРЛК і ФЕК. В останньому випадку різниця між групами є статистично значущою ($\chi^2 = 15,639$; $p = 0,001$). Отже, при виконанні ЗСВ, а також при виконанні ЗСВ з пілінгом ВПМ, ПРЛК і ФЕК всі рецидиви були ранніми, більшість із них (77,3 і 80,0 %) мала стійкий характер. При виконанні ЗСВ з пілінгом ВПМ, а також при виконанні ЗСВ з пілінгом ВПМ і ПРЛК більшість рецидивів були ранніми стійкими та пізніми (91,3 та 95,7 %).

Проведений аналіз результатів застосування ЗСВ і ЗСВ з пілінгом ВПМ показав їх високу ефективність і безпечність на всіх термінах спостереження.

Частота рецидивів ДМП і ДМН в обох групах спостереження за 1, 3, 6 місяців та за 1 рік не відрізнялась. За нашими даними, пілінг ВПМ не забезпечував переваг в плані профілактики рецидивів ДМН, але показав гірші функціональні результати за такого обсягу досліджень у віддалені терміни спостереження.

Обговорення

Наші результати щодо зниження МКГЗ і змін периферичного зору після проведення ЗСВ з пілінгом ВПМ на очах, де операція була виконана в повному обсягу, а також щодо частоти і характеру операційних і післяопераційних ускладнень, рецидивів ДМП узгоджувалися з даними інших дослідників [2, 11, 21–24]. Концентричне звуження полів зору і поява периферичних скотом у низці випадків пов'язані і з операційною травмою, і з впливом газо-повітряної тампонади вітреальної порожнини ока. В літературі є дані про наявність так званої деформації зсуву шарів сітківки відносно одне одного при видаленні ВПМ, видаленні задньої гіалоїдної мембрани і епіретинального фіброзу. Це призводить до значно більшого пошкодження структур сітківки і зорового нерва, ніж у точці хірургічного впливу. Це багато в чому пояснює наявність значних дефектів поля зору в результаті мінімального хірургічного впливу при таких втручаннях, як ЗСВ та ЗСВ з пілінгом ВПМ. Також є дані, що свідчать про витончення темпоральної і потовщення назальної частини макули після видалення ВПМ, а також про зменшення товщини сітківки та витончення нейроепітелію в фовеа, що пояснює низьку гостроту зору після операції [16, 25]. Загалом доцільність виконання пілінгу сітківки, показання для цього, розмір видаленої частини ВПМ як етапу вітректомії при лікуванні ДМП і ДМН потребують ретельного вивчення. Видалення навіть невеликої (2–3,5 мм) частки ВПМ може призвести до необоротних процесів в сітчастій оболонці, яка і без цього перебуває в стані хронічної ішемії і гіпоксії при ДР і ЦД2. Відомо, що одним із чотирьох елементів ВПМ є плазматична мембрана мюллерівських, а також інших гліальних клітин сітків-

ки, яка найбільшої товщини набуває саме в макулі [11]. Клітини Мюллера є найбільшими клітинами сітківки; вони розташовані від зовнішньої до внутрішньої пограничної мембрани. Клітини Мюллера мають високу метаболічну активність, забезпечують постачання нейронам сітківки продуктів розпаду глікогену, виведення продуктів обміну нейронів, захищають нейрони від надлишкового вивільнення нейромедіаторів, здійснюють фагоцитоз продуктів розпаду при патологічних станах, синтез ретиноїдної кислоти з ретинолу, захист нейронів шляхом контролю гомеостазу іонів. Гліальні клітини беруть участь у процесах регенерації сітківки при її пошкодженнях, в тому числі при ДР і ДМП [11, 26]. З огляду на вищевикладене ми вважаємо, що пілінг ВПМ у пацієнтів з ДР і ДМП можна виконувати лише в виняткових випадках і за суворими показаннями. Видалення навіть обмеженої ділянки ВПМ призводить до пошкодження відростків мюллерівських та інших гліальних клітин, що призводить до зниження зорових функцій у післяопераційному періоді без змін на очному дні. Це призводить до двох протилежних результатів: задоволеності вітреореетинального хірурга анатомічним результатом і незадоволеності пацієнта отриманими зоровими функціями.

Встановлена висока ефективність методу ЗСВ з пілінгом ВПМ та одночасним виконанням етапу ПРЛК при лікуванні ДМП. Додаткове виконання ПРЛК дозволило значно зменшити товщину сітківки в макулярній ділянці та макулярний об'єм у терміни спостереження 1, 3 і 6 місяців порівняно з групою, де етап ПРЛК не виконували. При цьому слід зазначити, що МКГЗ в обох групах не відрізнялася. За 1 рік спостереження ці показники не відрізнялись від результатів групи, в якій ПРЛК не виконували. При обстеженні пацієнтів групи, в якій виконували етап ПРЛК, у всі терміни спостереження була відзначена поява центральних, парацентральных і периферичних скотом. На нашу думку, суттєво велика частота периферичних скотом в усі терміни спостереження була пов'язана з виконанням і впливом лазерного опромінювання на структури сітківки. Слід зазначити, що пригнічення функції периферичних відділів сітківки, що визначають за допомогою статичної периметрії Humphrey, за локалізацією загалом збігалось із зонами виконаної ПРЛК. Частка цих пацієнтів скаржилася на звуження меж поля зору, а також на порушення сутінкового зору. Ці дані збігаються з даними різних наукових джерел [1, 11, 20, 24]. На наш погляд, виконання ПРЛК як етапу комбінованого лікування ДМП не дає особливих переваг порівняно з виконанням тільки ЗСВ або ЗСВ з пілінгом ВПМ, якщо йдеться про клінічні прояви ДМП і резорбції ДМН або про підвищення МКГЗ на всіх термінах спостереження. Ми також вважаємо, що виконання ПРЛК під час ЗСВ може бути фактором ризику розвитку додаткових дефектів поля зору. Можливо, більш правильно було б виконувати під час операції тільки обмежену ендолазеркоагуляцію за суворими показаннями, а основний етап ПРЛК — в післяопераційному періоді кваліфікованим лазерним хірургом з можливим застосуванням нових лазерних технологій.

Аналіз результатів комбінованого хірургічного лікування ДМП, що включало ЗСВ з пілінгом ВПМ, етап ПРЛК і ФЕК, показав, що через 1, 3, 6 місяців і за 1 рік після втручання статистично значуще зменшилась частота ДМН та інших проявів ДМП. Привертає увагу той факт, що при комбінації ЗСВ, пілінгу ВПМ і ПРЛК частота ДМН через 1 місяць зменшилася до 14,8 %, а при поєднанні цих методів із ФЕК — тільки до 31,88 %, через 3 місяці — до 14,8 і 21,74 % відповідно. На нашу думку, це пов'язано з особливостями техніки виконання процедури ФЕК, яка, навіть віртуозно виконана, подовжує час оперативного втручання, викликає перепади внутрішньоочного тиску, може посилювати запальну реакцію в післяопераційному періоді. Не можна відкидати те, що ці фактори, а також вплив ультразвуку і збільшення об'єму рідини, яка циркулює в оці під час ФЕК, чинять негативний вплив на макулярну ділянку сітківки і можуть підтримувати її набряк, а можливо, навіть посилювати його в ранні терміни після операції. Підсумовуючи результати цього етапу нашого дослідження, ми доходимо висновку, що ефективність усіх досліджуваних методів вітреоретинальних втручань у віддалені терміни спостереження (1 рік) статистично не відрізнялась і становила 76,0, 75,0, 73,1 та 73,5 % відповідно за групами спостереження.

Висновки

1. Застосування сучасних вітреоретинальних втручань в лікуванні ДМП і ДМН є ефективним через 1 місяць у 60,7, 82,4, 85,2 та 68,12 %, а через 1 рік — у 76,0, 75,0, 73,1 та 73,5 % відповідно.

2. Частота рецидивів ДМП через 1 рік після вітреоретинальних втручань становила 24,0–27,0 % і не залежала від їх модифікації. Ефективність лікування ДМП залежала від стадії ДР і становила 72,5 % при початковій НПДР, 77,2 % при вираженій і тяжкій НПДР та 66,3 % при ПДР.

3. Виконання всіх етапів хірургічного втручання повинно бути суворо обґрунтованим. Необхідно завжди враховувати ризики впливу кожного з етапів втручання для отримання оптимальних функціональних результатів, особливо у віддалені терміни спостереження.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проведене на базі Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика в рамках НДР «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору», номер державної реєстрації 0116U002821.

Список літератури

1. Измайлов А.С. *Диабетическая ретинопатия и макулярный отек [авторферат]*. Санкт-Петербург, 2004. 52 с.
2. Пасечникова Н.В., Сук С.А., Кузнецова Т.А., Пархоменко О.Г. *Диабетическая макулопатия. Современные аспекты*

патогенеза, клиники, диагностики, лечения. Киев: Изд-во ООО «Карбон ЛТД», 2010. 154 с.

3. Walker J., Рыков С.А., Сук С.А., Саксонов С.Г. *Диабетическая ретинопатия. Просто о сложном*. Киев: ООО «Бизнес-Логика», 2013. 320 с.

4. Величко П.Б. *Комбинированное лечение диабетического макулярного отека*. *Совр. техн. в офтальмол.* 2015. № 1. С. 43–5. eLIBRARY ID: 23501897.

5. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. *Морфометрическая оценка макулярной зоны при губчатом диабетическом макулярном отеке на фоне антивазопротрофиативной терапии*. *Вестн. офтальмол.* 2014. № 130(1). С. 37–41.

6. De Smet M.D., Gad Elkareem A.M., Zwinderman A.H. *The vitreous, the retinal interface in ocular health and disease*. *Ophthalmologica*. 2013. № 230(4). P. 165–78. doi: 10.1159/000353447.

7. Величко П.Б. *Диабетический макулярный отек*. Науч. труды мед. инст. ГТУ им. Г.П. Державина. Тамбов: Изд-во ТРПО «Бизнес-Наука-Общество», 2013. С. 345–56.

8. Фабрикантов О.В., Гурко Т.С. *Диабетическая макулопатия. Эпидемиология, патогенез, современные подходы к лечению (обзор литературы)*. *Вестн. ТГУ.* 2014. № 19(12). С. 744–56.

9. Danis R.P., Davis M.D. *Diabetic retinopathy. Part I. Clinical aspect of diabetic retinopathy. 2. Proliferative diabetic retinopathy*. Totowa (USA): Humana Press, 2008. P. 29–66. doi: 10.1007/978-1-59745-563-3_2.

10. Сидорова М.В. *Диабетична ретинопатія. Патогенез, клініка, лікування*. К.: СМП «АВЕРС», 2006. 156 с.

11. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. *Диабетическая офтальмопатия*. СПб.: Человек, 2012. 396 с.

12. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Cruickshanks K.J. *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema*. *Ophthalmology*. 1995. № 102. P. 7–16. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(95\)31052-4](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(95)31052-4)

13. Балашевич Л.И., Бржеский В.В., Измайлов А.С., Залевская А.Г., Сомов Е.Е. *Глазные проявления диабета*. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМА-ПО, 2004. 382 с.

14. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Зайнуллин Р.М. *Анатомическое картирование диабетического макулярного отека по данным оптической когерентной томографии при проведении антивазопротрофиативной терапии*. *Совр. техн. в офтальмол.* 2015. № 1. С. 31–3. eLIBRARY ID: 23501891.

15. Уманец Н.Н., Розанова З.А., Асланова В.С., Бражничкова Е.Г. *Результаты витрэктомии с удалением внутренней пограничной мембраны в лечении больных с тракционным диабетическим макулярным отеком*. *Проблемы эколог. та мед. генетики і клін. імунол.* 2011. № 4(106). С. 72–8.

16. Керимов М.И. *Изменение толщины сетчатки после микроинвазивной витрэктомии с удалением внутренней пограничной мембраны у больных диабетической ретинопатией*. *Офтальмологический журнал*. 2017. № 5(478). С. 26–33.

17. Зайнуллин Р.М. *Оптимизация диагностики и хирургического лечения диабетического макулярного отека в сочетании с эпиретинальной мембраной [диссертация]*. Уфа: Государственное бюджетное учреждение «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», 2018. 123 с.

18. Сдобникова С.В., Сдобникова Л.Е. *Витрэктомия — метод выбора при лечении диабетической ретинопатии в сочетании с диффузным макулярным отеком*. *Точка зрения. Восток —*

Запад. Витреоретинальная патология и заболевания зрительного нерва. 2018. № 2. С. 35–8. doi: 10.2527/2410-1257-2018-2-35-38.

19. Raczynska D., Lisowska K.A., Pietruczuk K., Borucka J., Ślizień M., Raczynska K. et al. The Level of Cytokines in the Vitreous Body of Severe Proliferative Diabetic Retinopathy Patients Undergoing Posterior Vitrectomy. *Curr. Pharm. Des.* 2018. № 24(27). P. 3276–81. doi: 10.2174/1381612824666180926110704.

20. Величко П.Б., Яблоков М.М., Козлов В.А. Анализ результатов хирургического лечения диабетического макулярного отека с эпиретинальным фиброзом после полной панретинальной лазеркоагуляции. *Вестник ГТУ.* 2015. № 20(6). С. 1659–61.

21. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Каланов М.Р. Влияние пилинга внутренней пограничной мембраны на морфофункциональные показатели сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии.* 2018. № 1(134). С. 63–9. <https://doi.org/10.17116/ofalma2018134163-69>

22. Захаров В.Д., Шкворченко Д.О., Какунина С.А., Норман К.С., Фозилова Ф.Ф. Хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки методом эндовитреального вмешательства

с пилингом внутренней пограничной мембраны. *Современные технологии в офтальмологии.* 2018. № 1(21). С. 138–41.

23. Путиенко А.А. Результаты витреальной хирургии макулярных разрывов диаметром свыше 800 мкр с применением 20% газово-воздушной смеси перфторпропана. *Офтальмологічний журнал.* 2019. № 2. С. 33–8. eLIBRARY ID: 38187669.

24. Файзрахманов Р.Р., Каланов М.Р., Зайнуллин Р.М. Витрэктомия в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны при диабетическом макулярном отеке. *Вестн. Оренбургского гос. ун-та.* 2015. № 12(187). С. 257–9.

25. Мельникова Ю.А., Мамашева А.Д. Причины низких зрительных функций у пациентов после витрэктомии по поводу отслойки сетчатки. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2020. № 10(2). С. 50. ID: 2020-02-1149-T-18904.

26. Вит В.В. Строение зрительной системы человека. *Одесса: Астропринт,* 2003. 664 с.

Отримано/Received 20.04.2021

Рецензовано/Revised 26.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.05.2021 ■

Information about authors

Iu.O. Panchenko, MD, PhD, Assistant at the Department of ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0256-8121>

S.Yu. Mogilevskyy, MD, PhD, Professor at the Department of ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

N.S. Lavryk, PhD, Associate Professor at the Department of ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2736-9476>

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

I.V. Shargorodskaya, MD, PhD, Professor, Professor at the Department of ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8958-1849>

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

Information about funding. The study was conducted on the basis of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine within the research work: "Clinical and experimental justification of diagnosis, treatment and prevention of refractive, dystrophic, traumatic and inflammatory diseases of the eye", state registration number: 0116U002821.

Yu.O. Panchenko¹, S.Yu. Mogilevskyy², N.S. Lavryk², S.O. Rykov², I.V. Shargorodskaya²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Modern vitreoretinal interventions in the treatment of diabetic maculopathy: delicacy or maximalism?

Abstract. Background. Diabetic retinopathy, one of the major complications of diabetes, is one of the leading causes of low vision and blindness. One of the main causes of decreased central vision in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus is diabetic maculopathy (DMP). DMP with possible development of diabetic maculopathy edema can be detected even in patients with initial changes in the fundus. The purpose was to investigate the safety profile and effectiveness of various modern vitreoretinal interventions in the treatment of diabetic maculopathy. **Materials and methods.** We observed 313 patients with type 2 diabetes mellitus (313 eyes) with DMP and initial (group I; n = 40), moderate-to-severe non-proliferative (group II; n = 92) and proliferative diabetic retinopathy (group III; n = 181). All patients underwent conventional ophthalmological examinations. Three hundred and thirteen patients (313 eyes) who underwent surgical treatment were divided into 4 observation groups: group 1 — 78 people (78 eyes) who underwent pars plana vitrectomy 25G (PPV); group 2 — 85 individuals (85 eyes) who underwent PPV and internal limiting membrane (ILM) peeling; group 3 — 81 patients (81 eyes) who underwent PPV, ILM peeling and panretinal photocoagulation (PPC); group 4 — 69 people (69 eyes) who underwent PPV, ILM peeling, PPC and phacoemulsification. The nature and frequency of surgical, postoperative complications and the effectiveness of

different vitreoretinal interventions were studied. Terms of observation were 1, 3, 6 months and 1 year after surgery. **Results.** The effectiveness of different vitreoretinal interventions was studied 1, 3 and 6 months after surgery. High efficiency of intervention for all types of vitrectomy is established. Modern vitreoretinal interventions in the treatment of DMP and diabetic maculopathy edema is effective after 1 month in 60.7, 82.4, 85.2 and 68.12 % of cases, and after one year — in 76.0, 75.0, 73.1 and 73.5 %, respectively. The recurrence rate of DMP one year after vitreoretinal interventions was 24.0–27.0 % and did not depend on their modification. The effectiveness of DMP treatment depended on the stage of diabetic retinopathy and was 72.5 % in the initial non-proliferative diabetic retinopathy, 77.2 % with moderate-to-severe non-proliferative diabetic retinopathy and 66.3 % with proliferative diabetic retinopathy. Recurrences of DMP were divided into three types: early transient, early persistent and late. The most frequent were early persistent relapses, which ranged from 16.1 to 25.6 % taking into account different methods of treatment. **Conclusions.** All stages of surgery must be strictly justified. The risks of each stage of the intervention should always be considered to obtain optimal functional results, especially in the long-term follow-up.

Keywords: diabetic maculopathy; vitreoretinal interventions; efficacy; recurrences; type 2 diabetes mellitus

Нові фактори ризику виникнення та рецидивування птеригіуму після хірургічного лікування

Резюме. Актуальність. Виникнення та рецидивування птеригіуму після хірургічного лікування до сих пір становить актуальну проблему сучасної офтальмології. **Мета дослідження** — визначення нових факторів, що ведуть до виникнення та рецидивування птеригіуму після хірургічного лікування. **Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням знаходились 203 пацієнти (232 ока) з птеригіумом. Чоловіків було 108, жінок — 95. Вік пацієнтів становив від 35 до 65 років. Давність захворювання 2,5–2,7 року. Пацієнтам було виконане хірургічне лікування птеригіуму за методом Мак-Рейнольдса з його подальшим заворотом у кон'юнктивальний карман та за методом Арльта з його висіченням, а також за методами Мак-Рейнольдса і Арльта із використанням 0,02% розчину мітоміцину С. Огляд через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік після оперативного втручання. Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 11.0, MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004–2012), MedCalc (MedCalc Software bvba, 1993–2013). **Результати.** Встановлено, що частота виникнення рецидивів птеригіуму після хірургічного лікування за традиційним методом Мак-Рейнольдса, за методом Мак-Рейнольдса із застосуванням 0,02% розчину мітоміцину С, за традиційним методом Арльта, за методом Арльта із застосуванням 0,02% розчину мітоміцину С становила через 3 місяці 20, 17, 15, 8,7 %; через 6 місяців — 29,5; 27, 27, 26 %; через 1 рік — 26,5; 34,2; 30,6; 37 % відповідно. Частота рецидивів у віддалені терміни спостереження суттєво не відрізнялася ($p < 0,05$). Аналізувалися дані щодо ролі герпесвірусів та вірусу папіломи людини (ВПЛ) у виникненні птеригіуму. Встановлено, що у тканині птеригіуму вірусна інфекція виявлена у 50,9 % випадків, у тому числі герпесвіруси — у 33,6 % та ВПЛ — у 34,0 % випадків. Серед герпесвірусів вірус простого герпесу (ВПГ) був виявлений у 15,1 %, цитомегаловірус (ЦМВ) — у 7,3 % і вірус Епіштейна — Барр (ВЕБ) — у 11,2 %. Регресійний аналіз показав зв'язок ВПГ з І і ІІ стадією птеригіуму ($p < 0,05$). Для ЦМВ та ВЕБ таких залежностей виявлено не було. Встановлено зв'язок ВПЛ з І–ІІ стадіями птеригіуму ($p < 0,01$). Серед ВПЛ були виявлені 6 (34,2 %), 11 (24,1 %), 16 (21,5 %) та 18-й (20,2 %) типи. Типи 6 і 11 переважно виявлялися при перших стадіях і не виявлялися при IV стадії, типи 16 і 18 не виявлялися при I стадії ($p = 7,9 \times 10^{-4}$). Серед інших типів тільки ВПЛ-6 мав зв'язок із I та ІІ стадіями птеригіуму ($p < 0,05$). У 32,1 % хворих була виявлена мікст-інфекція. Найчастішим було поєднання ВПГ та ВПЛ (30,6 % від усіх випадків мікст-інфекції), три віруси — у 2,5 % (ВПГ + ЦМВ + ВПЛ та ВПГ + ВЕБ + ВПЛ). Досліджено роль мутації V600E гена BRAF у виникненні птеригіуму. Уперше встановлено, що мутація V600E гена BRAF була виявлена у 35,3 % випадків птеригіуму. Вірогідної різниці частоти мутації залежно від статі та віку хворих виявлено не було. Частота мутації за стадіями збільшувалася з 21,3 % при I стадії до 57,7 % при IV стадії ($p = 0,0003$). Регресійний аналіз показав сильний прогресуючий зв'язок наявності мутації V600E гена BRAF зі стадією птеригіуму і, відповідно, з його прогресуванням. Отже, було доведено, що наявність у тканині птеригіуму ВПГ, ВПЛ та мутації V600E гена BRAF вірогідно впливала на прогресування птеригіуму за стадіями патологічного процесу: на I і II стадії впливали наявність ВПЛ і BRAF+, на III — ВПГ, ВПЛ і BRAF+, на IV — тільки BRAF. **Висновки.** Отримані нами дані свідчать про прямий зв'язок між виникненням і рецидивуванням птеригіуму після хірургічного лікування та наявністю у хворих BRAF+ мутації та вірусів групи герпесвірусів і вірусу папіломи людини.

Ключові слова: птеригіум; виникнення; хірургічне лікування; рецидиви; прогнозування; герпесвіруси; вірус папіломи людини; мутація V600E гена BRAF

Вступ

Захворювання поверхні ока становлять 32 % від загальної кількості очних хвороб в Європі. На сьогодні лікування птеригіуму залишається однією із невирішених проблем сучасної офтальмології, так само як і його рецидивування після хірургічного лікування [7, 8, 17]. Основним способом лікування птеригіуму залишається хірургічний, а основним післяопераційним ускладненням — рецидив, відсоток якого залишається досить високим, незалежно від вибору метода хірургічного лікування. Установлені етіологічні фактори його виникнення (ультрафіолет, географічні райони ендемічного поширення) давно відомі, але останнім часом науковці почали вивчати проблему виникнення та рецидивування птеригіуму більш детально [1, 3, 5, 6, 11, 16]. Ученим відомо про дослідження взаємозв'язку птеригіуму з генними мутаціями, зокрема BRAF. Крім того, велике значення у виникненні птеригіуму мають герпесвіруси та віруси папіломи людини (ВПЛ). Однак їх роль до кінця не з'ясована, дані щодо їх поширеності у різних етнічних популяціях хворих відрізняються [2, 9, 21].

У роботі проаналізовано залежність виникнення рецидивів птеригіуму після хірургічного лікування від наявності герпесвірусів, вірусу папіломи людини та мутації V600E гена BRAF. Виявлення цих вірусів і мутації в операційному матеріалі пацієнтів досліджуваної групи переконливо вказувало на їх важливу роль в етіології виникнення та рецидивування птеригіуму.

Мета дослідження — визначення нових факторів, що ведуть до виникнення та рецидивування птеригіуму після хірургічного лікування.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 203 пацієнти (232 ока) з птеригіумом. Чоловіків було 108, жінок — 95. Вік пацієнтів становив від 35 до 65 років. Давність захворювання 2,5–2,7 року. Стадію птеригіуму перед операцією визначали згідно з класифікацією A.L. Anduze. Відповідно до цієї класифікації I стадія була діагностована на 32 очах (13,79 %), II стадія — на 88 очах (37,93 %), III стадія — на 91 оці (39,22 %), IV стадія — на 21 оці (9,05 %) та жодного випадку V стадії.

Пацієнтам проводили загальноклінічні, офтальмологічні (візометрія, кератометрія, кератотопографія (її виконували на ORBSCAN IIz Bausch&Lomb для визначення стадії захворювання відносно нововиявленого астигматизму), рефрактометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія), молекулярно-генетичні (наявність і рівень герпесвірусів, вірусу папіломи людини в тканинах хворих на птеригіум, мутації V600E гена *BRAF*) дослідження. Виявлення в матеріалі ДНК вірусів проводили з використанням наборів реактивів виробництва TOB «ДНК-технологія», які призначені для ПЛР-ампліфікації ДНК і флуоресцентної детекції у форматі real time. Ампліфікацію пробірок з реакційною сумішшю проводили в апараті «ДТ-lite» (TOB «ДНК-технологія») з використанням програм ампліфікації, рекомендованих виробником комплексу реагентів. Методи статистичного аналізу: за допомогою пакета про-

грам SPSS 11.0, MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004–2012), MedCalc (MedCalc Software bvba, 1993–2013).

Оперативне лікування було проведено під місцевою анестезією, однією бригадою хірургів. Передопераційна підготовка відбувалася відповідно до протоколів лікування птеригіуму, затверджених МОЗ України.

Критерії виключення хворих із дослідження: з цукровим діабетом 1-го та 2-го типів; хронічними інфекційними захворюваннями; запальними захворюваннями очей в анамнезі; із системними хворобами; захворюваннями ротоглотки, вуха та носової порожнини; наявністю в анамнезі травм ока та його придатків; із оперативними втручаннями на очному яблуці в анамнезі; наявністю в анамнезі офтальмогерпесу.

Пацієнтам було виконане хірургічне лікування птеригіуму за традиційним методом Мак-Рейнольдса, за методом Мак-Рейнольдса із застосуванням 0,02% розчину мітоміцину С, за традиційним методом Арльта, за методом Арльта із застосуванням 0,02% розчину мітоміцину С. Післяопераційне спостереження за хворими відбувалося відповідно до протоколу МОЗ України. Усі хворі оглядалися на наступний день після операції. Проводили перевірку зорових функцій. Потім проводили зовнішній огляд та огляд за допомогою щільної лампи. Усім пацієнтам закапували очні краплі з антибіотиком широкого спектра групи фторхінолонів та кортикостероїди по два рази на день. Такої схеми закапувань дотримувались протягом п'яти днів після хірургічного лікування.

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 11.0, MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004–2012), MedCalc (MedCalc Software bvba, 1993–2013). Для уявлення про чисельні показники розраховували середнє арифметичне значення (M) і помилку середнього (m) або середньоквадратичне відхилення (s). Для оцінки якісних ознак розраховувалася частота їх появи (%) і стандартна помилка ($m\%$). Статистична обробка кількісних даних включала розрахунок середнього значення та стандартної похибки середнього ($\pm m$). Для якісних ознак розраховували показник частоти виникнення, який виражався в абсолютному значенні і у відсотках, та стандартну похибку частоти ($\pm m\%$). При порівнянні кількісних ознак у двох групах використовували параметричні критерії (у разі нормального закону розподілу) або непараметричний критерій Манна — Уїтні (у разі відмінності закону розподілу від нормального). При порівнянні частоти для якісних ознак у двох групах використовували точний критерій Фішера. При порівнянні середніх значень кількісних показників у трьох і більше групах використовували параметричні та непараметричні методи множинних порівнянь. Для аналізу динаміки показників використовували методи дисперсійного аналізу для пов'язаних груп або їх непараметричний аналог — критерій Фрідмана. Кількісна оцінка величини ефекту для якісних ознак проводилася за показником відношення шансів (ВШ), для узагальнення отриманих результатів розраховувався також 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Для оцінки ступеня зв'язку між ознаками були використані методи кореляційного аналізу.

Для аналізу факторів, пов'язаних із ризиками розвитку патологічних процесів, залучали методи побудови математичних моделей: моделей множинної регресії, однофакторних та багатфакторних моделей логістичної регресії. Визначення факторних ознак, пов'язаних з прогнозованим ризиком, проводили із використанням методу покрокового відкидання (Backward). Для оцінки адекватності моделей використовували метод аналізу кривих операційних характеристик (ROC — Receiver Operating Characteristic curve analysis), при цьому розраховували площу під ROC-кривою (AUC — Area under the ROC curve). Модель вважали адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5. Для оцінки ступеня і направленості впливу факторних ознак на результуючу в рамках побудованої логістичної моделі розраховували показник ВШ та відповідний 95% ДІ. Аналіз проводили з використанням пакета MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004–2011) і статистичного пакета MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). У всіх випадках проведення аналізу критичний рівень значущості був прийнятий рівним 0,05 [4, 10, 18, 22].

Результати та обговорення

Проведені нами клінічні дослідження встановили, що частота рецидиву птеригіуму після застосування традиційного методу хірургічного лікування Мак-Рейнольдса становила через 3 місяці 20 %, через 6 місяців — 29,5 % та через 1 рік — 26 %, методу Мак-Рейнольдса із застосуванням 0,02% розчину мітоміцину С: через 3 місяці — 17 %, через 6 місяців — 27 % та

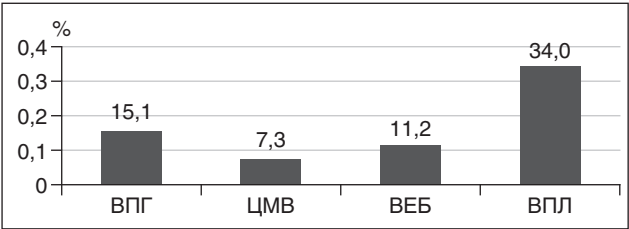


Рисунок 1. Поширеність вірусів (%) при птеригіумі (n = 232)

через 1 рік — 32 %; після традиційного методу Арльта: через 3 місяці — 15 %, через 6 місяців — 27 % та через 1 рік — 30,6 %, методу Арльта із застосуванням 0,02% розчину мітоміцину С: через 3 місяці — 8,7 %, через 6 місяців — 26 % та через 1 рік — 37 % (табл. 1).

Як видно з табл. 1, частота рецидивів птеригіуму після різних методів хірургічного лікування у віддалені терміни спостереження не відрізнялася. Привертає увагу менша частота рецидивів при терміні спостереження 3 місяці після застосування традиційного методу Арльта та методу Арльта з мітоміцином С.

З 232 очей вірусна інфекція у тканині птеригіуму виявлена загалом у 118 випадках (50,9 %), у тому числі герпесвіруси — у 78 (33,6 %) та вірус папіломи людини (ВПЛ) — у 79 (34,0 %) випадках. Серед герпесвірусів вірус простого герпесу (ВПГ) був виявлений у 35 випадках (15,1 %), цитомегаловірус (ЦМВ) — у 17 (7,3 %) і вірус Епштейна — Барр (ВЕБ) — у 26 (11,2 %). Це відображено на рис. 1.

Таблиця 1. Частота рецидивування птеригіуму після хірургічного лікування різними методами

Метод	Відсоток рецидиву		
	через 3 місяці	через 6 місяців	через 1 рік
	1	2	3
Мак-Рейнольдса (n = 49)	20,4	24,5	24,5
	$\phi_{1-2} = 0,5, P_{1-2} > 0,05; \phi_{1-3} = 0,7, P_{1-3} > 0,05; \phi_{2-3} = 0,2, P_{2-3} > 0,05$		
Мак-Рейнольдса + мітоміцин С (n = 41)	17,1	26,8	34,2
	$\phi_{1-2} = 1,1, P_{1-2} > 0,05; \phi_{1-3} = 1,8, P_{1-3} < 0,05; \phi_{2-3} = 0,7, P_{2-3} > 0,05$		
Арльта (n = 49)	14,3	26,5	30,6
	$\phi_{1-2} = 1,5, P_{1-2} > 0,05; \phi_{1-3} = 2,0, P_{1-3} < 0,05; \phi_{2-3} = 0,5, P_{2-3} > 0,05$		
Арльта + мітоміцин С (n = 46)	8,7*	26,1	37,0
	$\phi_{1-2} = 2,3, P_{1-2} < 0,05; \phi_{1-3} = 3,4, P_{1-3} < 0,01; \phi_{2-3} = 1,1, P_{2-3} > 0,05$		

Примітка: * — статистично значуща відмінність (p < 0,05) порівняно з методом Мак-Рейнольдса.

Таблиця 2. Результати порівняння розподілу кількості вірусопозитивних випадків при різних стадіях птеригіуму

Стадії		χ^2	$p_{(\chi^2)}$
I	II	14,48	0,0001
I	III	43,12	< 0,0001
I	IV	0,16	0,685
II	III	10,62	0,001
II	IV	20,45	< 0,0001
III	IV	51,43	< 0,0001

Примітки: тут і далі: χ^2 — критерій хі-квадрат за Пірсоном; $p_{(\chi^2)}$ — значущість відмінностей (при менше ніж 0,05 відмінності значущі).

Аналіз структури поширеності вірусів у тканині за стадіями птеригіуму показав, що їх частота загалом мала тенденцію до збільшення згідно зі стадіями патологічного процесу — від I до III стадії. Статистичний аналіз показав, що ці зсуви мали статистичну значущість ($p < 0,0001$).

При статистичному порівнянні розподілу кількості вірусопозитивних випадків при різних стадіях птеригіуму за критерієм χ^2 Пірсона вірогідних відмінностей не було показано тільки для I і IV стадій ($p = 0,685$) (табл. 2).

При аналізі змін частоти кожного з герпесвірусів за стадіями хвороби (табл. 3) було з'ясовано, що статистичну значущість мали зміни частоти тільки ВПГ ($p = 0,020$). Це наводило на думку про можливу значущість ВПГ для прогресування птеригіуму за стадіями патологічного процесу.

Для перевірки цього припущення було проведено регресійний аналіз з побудовою мультиномінальної однофакторної логістичної регресії з використанням пакета GLZ (StatSoft, Inc., США). Як предиктор використовували індикаторні значення, прийняті для визначення наявності (+) або відсутності (–) вірусу у тканині птеригіуму. Як залежна змінна для розробки моделі була визначена стадія птеригіуму (табл. 4).

Регресійний аналіз підтвердив зв'язок наявності ВПГ у тканині з II і III стадією розвитку птеригіуму ($p < 0,05$), що вказувало на можливу роль цього вірусу у прогресуванні захворювання. Для ЦМВ та ВЕБ таких залежностей виявлено не було.

Ретроспективний аналіз, наведений в літературі [12], показав, що при дослідженні пацієнтів із Греції ВПГ був виявлений у 22–45 % випадків, а ЦМВ — у 40 % пацієнтів з птеригіумом. В. Оглу зі співавт. (2009) на підставі обстеження турецьких хворих дійшли висновку, що ВЕБ може брати участь в етіопатогенезі птеригіуму [19]. Велику частоту виявлення у тканині птеригіуму ВПЛ спостерігали й інші автори [12, 19]. У нашому дослідженні ВПЛ був виявлений у 34,0 % випадків при максимальній частоті у хворих з II і III стадіями: 43,3 та 45,5 % відповідно.

Етіологічну роль папіломавірусів, які виконують роль тригера у запуску механізмів надмірної клітинної проліферації, відмічали й інші автори [13, 20]. М. Gallagher зі співавт. ще у 2001 році виявили наявність вірусу папіломи людини у 90 % зразків пацієнтів з папіломами кон'юнктиви та у 50 % хворих на птеригіум [13]. Є дані, що інфекція ВПЛ-16/18 була виявлена у 24 % випадків у тканині птеригіуму (31/129), але не у

Таблиця 3. Поширеність вірусів у тканині при птеригіумі відповідно до стадій

Вірус	Кількість очей, n (%)				χ^2	$P_{(\chi^2)}$
	I стадія (n = 47)	II стадія (n = 67)	III стадія (n = 66)	IV стадія (n = 52)		
ВПГ	3 (6,4)	10 (14,9)	17 (25,8)	5 (9,6)	9,86	0,020
ЦМВ	1 (2,1)	7 (10,4)	7 (10,6)	2 (3,8)	4,81	0,187
ВЕБ	2 (4,2)	7 (10,4)	11 (16,7)	6 (11,5)	4,30	0,230
ВПЛ	14 (29,8)	29 (43,3)	30 (45,5)	6 (11,5)	18,48	0,0003

Примітка: для всіх спостережень $\chi^2 = 81,04$ ($p < 0,0001$).

Таблиця 4. Вплив наявності вірусів на стадію птеригіуму (результати регресійного аналізу)

Вірус	Стадія	β	SE	Wald	P
ВПГ	I	0,489	0,588	0,692	0,405
	II	0,962	0,535	5,236	0,042
	III	1,302	0,526	6,143	0,013
	IV	0,711	0,558	1,624	0,203
ЦМВ	I	–0,083	0,715	0,013	0,908
	II	0,758	0,544	1,937	0,164
	III	0,766	0,544	1,980	0,159
	IV	0,222	0,622	0,128	0,721
ВЕБ	I	0,275	0,622	0,195	0,658
	II	0,758	0,544	1,937	0,164
	III	1,027	0,533	3,719	0,054
	IV	0,813	0,551	2,180	0,140
ВПЛ	I	1,403	0,531	6,986	0,008
	II	1,697	0,521	10,601	0,001
	III	1,741	0,521	11,154	0,001
	IV	0,813	0,551	2,180	0,140

Примітки: тут і далі: β — коефіцієнт регресії; SE — стандартна помилка β -коефіцієнта; Wald — статистика Wald; P — значущість відмінностей від нульової гіпотези.

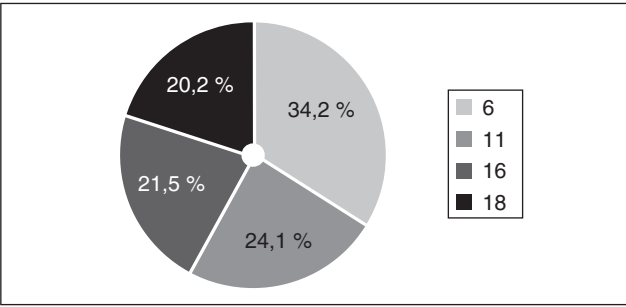


Рисунок 2. Структура типів ВПЛ (6, 11, 16, 18) при птеригіумі, n = 79

нормальній кон'юнктиві, а онкопротеїн HPV16/18 Е6 був визначений у 48,3 % ДНК-позитивних випадків (15/31) [23].

У нашому дослідженні при птеригіумі були виявлені 6, 11, 16 та 18-й типи ВПЛ, частота яких становила відповідно 34,2 % (27 хворих), 24,1 % (19 хворих), 21,5 % (17 хворих) і 20,2 % (16 хворих). Отже, найчастіше виявлявся 6-й тип, решта типів мали приблизно рівний розподіл.

Статистичний аналіз типів ВПЛ за стадіями наведений у табл. 5. Типи 6 і 11 переважно виявлялися при I–III стадіях і не виявлялися при IV стадії, тоді як

типи 16 і 18, навпаки, не виявлялися при I стадії, але виявлялися при IV стадії (по 5,8 %). Статистична значущість таких зсувів ($p < 0,05$) давала змогу висловити припущення, що типи ВПЛ були асоційовані зі стадіями птеригіуму.

При статистичному порівнянні розподілу ВПЛ-позитивних випадків при різних стадіях птеригіуму за критерієм χ^2 Пірсона були показані вірогідні відмінності (рис. 2).

Мала місце вірогідна різниця розподілу ВПЛ-позитивних випадків при порівнянні IV стадії з I ($p = 0,045$), II ($p = 4,0\text{e-}04$) і III ($p = 2,0\text{e-}04$). Як і для герпесвірусів, була перевірена гіпотеза про асоціацію типів ВПЛ з прогресуванням птеригіуму.

Для цього було здійснено регресійний аналіз із побудовою мультиномінальної однофакторної логістичної регресії з використанням пакета GLZ (StatSoft, Inc., США). Як предиктори використовували індикаторні значення, прийняті для визначення наявності (+) або відсутності (–) типів ВПЛ у тканині птеригіуму. Залежною змінною для розробки моделі була визначена стадія птеригіуму (табл. 6).

Проведення такого аналізу не виявило зв'язку типів ВПЛ зі стадією птеригіуму, за винятком ВПЛ-6, який мав зв'язок з розвитком I та III стадії ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Поширеність типів ВПЛ (n (%)) у тканині птеригіуму різних стадій

Тип ВПЛ	Стадія I (n = 47)	Стадія II (n = 67)	Стадія III (n = 66)	Стадія IV (n = 52)	χ^2	P (χ^2)
ВПЛ-6	9 (19,2)	5 (7,5)	13 (19,7)	0	14,73	0,002
ВПЛ-11	5 (10,6)	5 (7,5)	9 (13,6)	0	7,66	0,053
ВПЛ-16	0	10 (14,9)	4 (6,1)	3 (5,8)	9,75	0,021
ВПЛ-18	0	9 (13,4)	4 (6,1)	3 (5,8)	8,11	0,044

Примітка: для всіх спостережень $\chi^2 = 42,94$ ($p = 2,3\text{e-}05$).

Таблиця 6. Коефіцієнти регресійного рівняння та їх значущість для розрахунку ймовірності розвитку стадії птеригіуму за наявністю типів ВПЛ

Вірус	Стадія	β	SE	Wald	P
ВПЛ-6	I	1,112	0,539	4,250	0,039
	II	0,573	0,557	1,057	0,304
	III	1,129	0,529	4,547	0,033
	IV	–0,134	0,715	0,035	0,851
ВПЛ-11	I	0,768	0,559	1,887	0,170
	II	0,573	0,557	1,057	0,304
	III	0,909	0,537	2,862	0,091
	IV	–0,134	0,715	0,035	0,851
ВПЛ-16	I	–0,083	0,715	0,013	0,908
	II	0,962	0,535	3,235	0,072
	III	0,461	0,568	0,659	0,417
	IV	0,435	0,587	0,549	0,459
ВПЛ-18	I	–0,083	0,715	0,013	0,908
	II	0,900	0,537	2,809	0,094
	III	0,461	0,568	0,659	0,417
	IV	0,435	0,587	0,549	0,459

Розгляд розподілу пар ВПЛ-позитивних випадків для різних типів ВПЛ показав вірогідну різницю розподілу між типами 6/16, 6/18 і 11/16, 11/18 ($p < 0,05$). При цьому розподіл не відрізнявся для пар 6/11 ($p = 0,781$) і 16/18 ($p = 0,999$). Це, на наш погляд, підтверджувало правильність об'єднання типів за онкогенним ризиком: типи 6/11 відносяться до низького ризику, типи 16/18 — до високого [13]. З іншого боку, це обґрунтовувало принципову можливість їх об'єднання по парах (6/11 і 16/18) для подальших порівнянь.

Типи вірусу папіломи різняться за їх потенційними властивостями ініціації неопластичних процесів: високий онкогенний ризик мають типи 16, 18, 31, 45, 56, менший ризик — 6, 11, 42, 43, 44. ВПЛ високого онкогенного ризику був виявлений у 56 % випадків, а низького онкогенного ризику — у 37,5 % [20]. Отже, зважаючи на мультифакторіальну природу птеригіуму, можна вважати, що ВПЛ має суттєве значення як фактор ризику розвитку захворювання. Наші дослідження цілком підтвердили таку думку. Більше того, нами показана можлива асоціація ВПЛ високого онкогенного ризику з прогресуванням птеригіуму.

В огляді N. Di Girolamo (2012) за даними пошукової системи PubMed знайдено 34 дослідження, присвячені ВПЛ і птеригіуму [14]. Загалом показник поширеності вірусу становив 18,6 % (136/731). Найчастіше були представлені типи 6, 11, 16 і 18. Ці дані також цілком узгоджуються з отриманими нами результатами.

За даними гістологічних досліджень, птеригіум характеризується не тільки проліферативними, але й дегенеративними змінами [14]. У 2000 році Е.Т. Detorakis зі співавт. запропонували теорію подвійного удару в етіології птеригіуму: перший удар — мутагенна дія ультрафіолетового випромінювання, другого удару завдає вірусна інфекція вже постраждалим від зовнішнього фактора клітинам [12].

Білок p53 необхідний для зупинки клітинного циклу, репарації ДНК та запуску процесу апоптозу, результати дослідження даного білка при розвитку птеригіуму суперечливі [12, 23]. Відомо, що ВПЛ-16, який має високий онкогенний ризик, через убіквітин-протеоліз викликає деградацію білка p53, тож даний механізм може пояснювати проліферативну активність клітин лімба внаслідок дії цього вірусу. Крім того, про-онкогенний потенціал ВПЛ зумовлений впливом його білків Е6 та Е7. Так, саме Е6, зв'язуючись із p53, викликає його деградацію, а крім того — стимулює експресію гена TERT (каталітична субодиниця теломерази), який зумовлює імортальність клітин епітелію. Е7 блокує дію регуляторного білка клітинного циклу RB, що призводить до вивільнення стимулятора клітинної проліферації E2F і проходження клітини через контрольну точку G₁/S, зумовлюючи початок клітинного циклу.

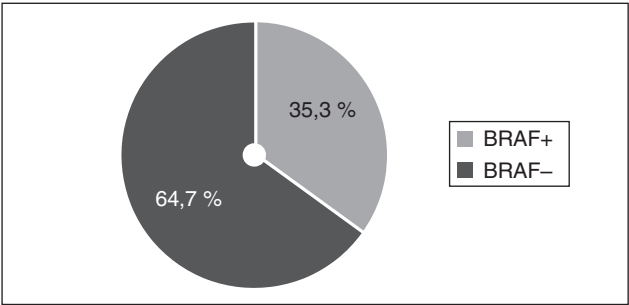


Рисунок 3. Частота виявлення мутації V600E гена BRAF при птеригіумі; «+» — мутація виявлена, «-» — мутація не виявлена

Також Е7 інактивує інгібітори CDK p21 і p27 та активує цикліни Е і А. Інтеграція ДНК вірусу у геном призводить до надмірної експресії онкопротеїнів Е6 та Е7 [15].

У зв'язку з тим, що ключовим компонентом розвитку птеригіуму є надмірна проліферація клітин, нашу увагу привернув ген BRAF, роль якого широко досліджується при різних новоутвореннях. Але, незважаючи на численні публікації стосовно ролі мутацій цього гена (у базі даних PubMed на кінець I кварталу 2019 року — 13 032 публікації), нам не вдалося знайти жодної публікації з дослідження гена BRAF при птеригіумі.

Отже, можна стверджувати, що таке дослідження при птеригіумі нами виконано вперше.

З 232 випадків захворювання на птеригіум у тканині птеригіуму мутація була виявлена на 82 очах (35,3 %, рис. 3). Вірогідної різниці частоти мутації залежно від статі та віку хворих виявлено не було ($p = 0,102$ та $p = 0,211$ відповідно).

Поширеність мутації V600E гена BRAF у тканині птеригіуму згідно зі стадіями (по групах хворих) наведена у табл. 7.

У цілому була відмічена тенденція до збільшення частоти виявлення мутації V600E гена BRAF за стадіями розвитку птеригіуму (рис. 4), що мало статистичну значущість ($\chi^2 = 18,53$; $p = 0,0003$). Мінімальною вона була у хворих, що мали I стадію (21,3 %), максимальною — при IV стадії (57,7 %). Частота мутації при III стадії перевищувала таку при I і II стадіях у 1,6 раза (37,9 проти 23,7 %; $p = 0,0003$).

Частота мутації при IV стадії перевищувала таку при I і II стадіях у 2,4 раза (57,7 проти 23,7 %; $p = 2,0 \times 10^{-5}$) і у 2,0 раза (57,7 проти 28,9 %; $p = 1,0 \times 10^{-4}$) порівняно зі всіма іншими хворими (стадії I + II + III).

Збільшення частоти виявлення мутації V600E гена BRAF продиктувало необхідність аналізу її асоціації з прогресуванням захворювання (табл. 8).

Результати регресійного аналізу показали сильний зв'язок наявності мутації V600E гена BRAF зі стадією птеригіуму і, відповідно, його прогресуванням. По-

Таблиця 7. Поширеність мутації V600E гена BRAF (n (%)) у тканині птеригіуму різних стадій

Наявність мутації	Стадії птеригіуму				χ^2	$P_{(\chi^2)}$
	I (n = 47)	II (n = 67)	III (n = 66)	IV (n = 52)		
BRAF+	10 (21,3)	17 (25,4)	25 (37,9)	30 (57,7)	18,53	0,0003
BRAF-	37 (78,7)	50 (74,6)	41 (62,1)	22 (42,3)		

ступове збільшення значень β -коефіцієнтів і їх статистичної значущості вказувало на прогресивний характер такого впливу.

Надалі була проаналізована можливість зв'язку наявності вірусів і мутації V600E гена *BRAF*, що могло мати значення для посилення асоціації з прогресуванням захворювання. Дані (табл. 9) свідчать, що частота вірусопозитивних та віруснегативних випадків при різному статусі мутації V600E гена *BRAF* (*BRAF*+/*BRAF*-) загалом не відрізнялася ($p > 0,05$), за винятком ВПГ. Для нього частота ВПГ-позитивних випадків за наявності мутації (*BRAF*+) була вірогідно вищою, ніж за її відсутності (*BRAF*-): 20,7 проти 12,0 % відповідно ($p = 0,046$).

Оскільки частота ВПЛ була проаналізована не тільки загалом, а й за типами, була проаналізована можливість зв'язку наявності типів ВПЛ і мутації V600E гена *BRAF* (табл. 10).

Частота ВПЛ-позитивних та ВПЛ-негативних випадків при різному статусі мутації V600E гена *BRAF* (*BRAF*+/*BRAF*-) загалом не відрізнялася ($p > 0,05$), за винятком ВПЛ-11. Частота ВПЛ-11-позитивних ви-

падків за наявності мутації (*BRAF*+) була вірогідно вищою, ніж за її відсутності (*BRAF*-): 13,4 проти 5,3 % відповідно ($p = 0,032$).

Цю тенденцію ілюструє рис. 5. Значення частоти вірусопозитивних випадків вірогідно відрізнялися тільки для ВПГ.

Мутація V600E гена *BRAF* була виявлена у 35,3 % випадків птеригіуму. Вірогідної різниці частоти мутації залежно від статі та віку хворих виявлено не було. Частота мутації за стадіями збільшувалася з 21,3 % при I стадії до 57,7 % при IV ($p = 0,0003$). Регресійний аналіз показав сильний прогресуючий зв'язок наявності мутації V600E гена *BRAF* зі стадією птеригіуму і, відповідно, його прогресуванням. Поступове збільшення значень β -коефіцієнтів і їх статистичної значущості вказувало на прогресивний характер такого впливу ($p < 0,05$). Частота ВПГ-позитивних випадків за наявності мутації (*BRAF*+) була вірогідно вищою, ніж за її відсутності (*BRAF*-): 20,7 проти 12,0 % відповідно ($p = 0,046$). Серед інших типів ВПЛ тільки частота ВПЛ-11-позитивних випадків за наявності мутації (*BRAF*+) була вірогідно вищою, ніж

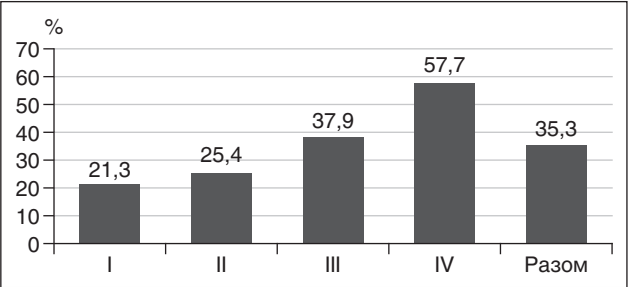


Рисунок 4. Частота виявлення мутації V600E гена *BRAF* при птеригіумі різних стадій (I–IV) і у всіх хворих (разом)

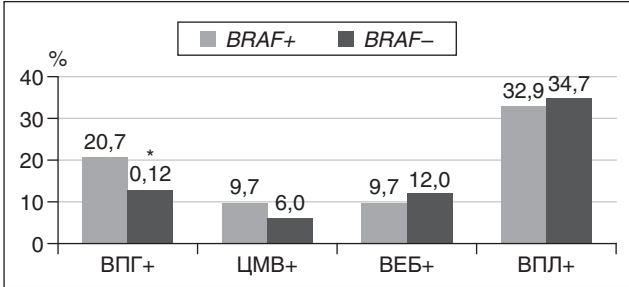


Рисунок 5. Розподіл вірусопозитивних випадків при різному статусі мутації V600E гена *BRAF* (*BRAF*+/*BRAF*-); * — $p = 0,046$

Таблиця 8. Вплив мутації V600E гена *BRAF* на стадію птеригіуму (результати регресійного аналізу)

Стадія	β	SE	Wald	P
I	1,178	0,537	4,812	0,028
II	1,292	0,525	6,049	0,014
III	1,584	0,522	9,212	0,002
IV	1,987	0,525	14,297	< 0,0001

Таблиця 9. Розподіл вірусопозитивних випадків (n (%)) при різному статусі мутації V600E гена *BRAF*

Типи вірусів	<i>BRAF</i> +, n = 82	<i>BRAF</i> -, n = 150	χ^2	$P_{(\chi^2)}$
ВПГ	17 (20,7)	18 (12,0)	4,155	0,046
ЦМВ	8 (9,7)	9 (6,0)	1,101	0,294
ВЕБ	8 (9,7)	18 (12,0)	0,268	0,604
ВПЛ	27 (32,9)	52 (34,7)	0,071	0,789

Таблиця 10. Розподіл ВПЛ-позитивних випадків (n (%)) при різному статусі мутації V600E гена *BRAF*

Тип ВПЛ	<i>BRAF</i> +, n = 82	<i>BRAF</i> -, n = 150	χ^2	$p_{(\chi^2)}$
ВПЛ-6	7 (8,5)	20 (13,3)	1,186	0,276
ВПЛ-11	11 (13,4)	8 (5,3)	4,605	0,032
ВПЛ-16	4 (4,9)	13 (8,7)	1,121	0,290
ВПЛ-18	5 (6,1)	11 (7,3)	0,126	0,722

за її відсутності (*BRAF*–): 13,4 проти 5,3 % відповідно ($p = 0,032$). Дискримінантний аналіз показав високий ступінь впливу наявності ВПЛ ($F = 6,46$; $p < 0,001$) та мутації V600E гена *BRAF* ($F = 6,87$; $p < 0,001$), менший — ВПГ ($F = 2,88$; $p = 0,037$). ЦМВ і ВЕБ такого впливу не мали. Таким чином, доведено, що наявність у тканині птеригіуму ВПГ, ВПЛ та мутації V600E гена *BRAF* вірогідно впливала на прогресування птеригіуму за стадіями патологічного процесу: на I і II стадії впливали наявність ВПЛ і *BRAF*+, на III — ВПГ, ВПЛ і *BRAF*+, на IV — тільки *BRAF*+. Побудована модель багатофакторної логістичної регресії, що відображала суцільний вплив ВПГ, ВПЛ та мутації V600E гена *BRAF* на виникнення птеригіуму з правильністю 70,1 %. Значимість відібраних чинників у прогнозуванні захворювання в ряду від максимального до мінімального була така (за величиною -коефіцієнтів): ВПЛ+ $|3,006| > \text{BRAF+} |2,304| > \text{ВПГ+} |1,648|$. У порядку зменшення ймовірності можливі варіанти збігу патогенетичних чинників співвідносилися так: ВПГ+/ВПЛ+/*BRAF*+ $>$ ВПЛ+/*BRAF*+ $>$ ВПГ+/ВПЛ+ $>$ ВПГ+/*BRAF*+ $>$ ВПЛ+.

Таким чином, можна відмітити патогенетичну роль поєднання цих вірусних чинників у розвитку птеригіуму: значення мали наявність або тільки ВПЛ, або ВПЛ разом з ВПГ. Наявність мутації V600E гена *BRAF* завжди збільшувала ймовірність птеригіуму. У цьому можна бачити розвиток та розширення теорії подвійного удару в етіології птеригіуму Е.Т. Detorakis зі співавт. (2000), згідно з якою перший удар — мутагенна дія ультрафіолетового випромінювання, другого удару завдає вірусна інфекція вже постраждалим від зовнішнього фактора клітинам [12]. Можна думати, що ультрафіолетове випромінювання, що є потужним фізичним фактором пухлинної трансформації, призводить до появи соматичної мутації (V600E гена *BRAF*) у стовбуровій клітині лімба, яка стає родоначальницею клона пухлинних клітин. При цьому пряма мутагенна дія ультрафіолету (прямий мутагенез) поєднується з епігенетичним механізмом вірусного онкогенезу.

Висновки

1. У тканині птеригіуму вірусна інфекція виявлена у 50,9 % очей. З них герпесвіруси — 33,6 % (ВПГ — 15,1 %, ЦМВ — 7,3 % і ВЕБ — 11,2 %), віруси папіломи людини — 34,0 % (тип 6 — 34,2 %, тип 11 — 24,1 %, тип 16 — 21,5 %, тип 18 — 20,2 %), подвійна мікст-інфекція — 32,1 % (ВПГ + ВПЛ — 30,6 %) та потрійна мікст-інфекція — 2,5 % (ВПГ + ЦМВ + ВПЛ та ВПГ + ВЕБ + ВПЛ). За регресійним аналізом: відмічено зв'язок ВПГ з II і III стадією птеригіуму ($p < 0,05$) і зв'язок ВПЛ з I–III стадіями птеригіуму ($p < 0,01$).

2. У тканині птеригіуму мутація V600E гена *BRAF* була виявлена у 35,3 % випадків. Регресійний аналіз показав сильний прогресуючий зв'язок наявності мутації V600E гена *BRAF* зі стадією птеригіуму ($p < 0,05$). При I стадії частота мутації — 21,3 %, при IV стадії — 57,7 % ($p = 0,0003$).

3. Виявлена залежність розвитку рецидиву птеригіуму від наявності мутації V600E гена *BRAF*: на прооперованих очах протягом року за наявності мутації кількість рецидивів становила 73,3–81,2 %, а без мута-

ції — 4,2–10,7 % ($p < 0,001$). Наявність мутації V600E гена *BRAF* підвищувала ризик розвитку рецидиву протягом року після операції у 35,7 раз (ВШ = 35,72; 95% ДІ 15,71–81,24). Математична модель багатофакторної логістичної регресії для розрахунку ймовірності виникнення рецидиву після хірургічного лікування птеригіуму показала залежність від наявності мутації V600E гена *BRAF* і ВЕБ з правильністю 85,3 %.

4. Наявність у тканині птеригіуму ВПГ, ВПЛ та мутації V600E гена *BRAF* вірогідно впливала на прогресування птеригіуму за стадіями патологічного процесу: на I і II стадії впливали наявність ВПЛ і *BRAF*+, на III — ВПГ, ВПЛ і *BRAF*+, на IV — тільки *BRAF*+. Побудована модель багатофакторної логістичної регресії, що відображала спільний вплив ВПГ, ВПЛ та мутації V600E гена *BRAF* на виникнення птеригіуму з правильністю 70,1 %. У порядку зменшення ймовірності можливі варіанти збігу патогенетичних чинників співвідносилися так: ВПГ + ВПЛ + *BRAF*+ $>$ ВПЛ + *BRAF*+ $>$ ВПГ + ВПЛ $>$ ВПГ + *BRAF*+ $>$ ВПЛ.

Список літератури

1. Банищikov П.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Бочкарева А.Н. Повышение эффективности хирургического лечения рецидивирующего птеригиума. *Совр. технол. в офтальмол.* 2015. № 2. С. 141–4.
2. Бочкарева А.Н., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Сорокин Е.Л., Банищikov П.А. Возможности профилактики рецидивирующего течения птеригиума после его хирургического лечения. *РМЖ. Клини. офтальмол.* 2018. № 19 (1). С. 20–5.
3. Веселовська Н.М., Ловцова О.Д. Спосіб мікрохірургічного лікування птеригіуму. *Вісник Вінницького НМУ.* 2006. № 10 (2). С. 379.
4. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Парій В.Д., Короткий О.В., Чалий О.В., Чалий К.О. та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). К.: Вістка, 2018. 208 с.
5. Карамян А.А., Суханова Е.В., Алиев А.Г. Изучение влияния птеригиума на аберрации оптической системы глаза. Сообщение 1. Зависимость индуцированных аберраций от стадии птеригиума. *Вестн. офтальмол.* 2008. № 124 (6). С. 1–6.
6. Петраевский А.В., Тришкин К.С. Тактика лечения первичного птеригиума на разных стадиях его формирования. *Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та.* 2014. № 49 (1). С. 64–6.
7. Риков С.О., Могілевський С.Ю., Усенко К.О. Сучасні патогенетичні та прогностичні чинники рецидивування птеригіуму після хірургічного лікування. У зб.: IX наук.-практ. конф. дитячих офтальмол. з міжнар. участю «Своє дитинство треба бачити». За ред. проф. С.О. Рикова. 10–12 червня 2021 р.; Бугаз-Затока, Одеська обл. 2021. С. 133–4.
8. Ситник Г.В. Птеригиум: диагностика и лечение. *Воен. мед.* 2012. № 22 (1). С. 103–7.
9. Эйвазова К.А., Катаев М.Г., Гуцина М.Б., Афанасьева Д.С., Кухарская Ю.И. Распространенность нарушения слезопродукции у пациентов с птеригиумом. *Совр. технол. в офтальмол.* 2017. № 3. С. 50–2.
10. Arcenci R.J. Biological and therapeutic implications of the BRAF pathway in histiocytic disorders. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2014. e441–5. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e441.

11. Bai H., Teng Y., Wong L., Jhanji V., Pang C.P., Yam G.H. Proliferative and migratory aptitude in pterygium. *Histochem Cell Biol.* 2010 Nov. 134 (5). 527-35. DOI: 10.1007/s00418-010-0751-5. DOI: 10.1007/s00418-010-0751-5.
12. Chalkia A.K., Spandidos D.A., Detorakis E.T. Viral involvement in the pathogenesis and clinical features of ophthalmic pterygium. *Int. J. Mol. Med.* 2013 Sep. 32 (3). 539-43. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1438.
13. Gallagher M., Giannoudis A., Herrington C., Hiscott P. Human papillomavirus in pterygium. *Br. J. Ophthalmol.* 2001 Jul. 85 (7). 782-4. DOI: 10.1136/bjo.85.7.782.
14. Girolamo N. Di. Association of human papilloma virus with pterygia and ocular-surface squamous neoplasia. *Eye.* 2012 Feb. 26 (2). 202-11. DOI: 10.1038/eye.2011.312.
15. Guthoff R., Marx A., Stroebe P. No evidence for a pathogenic role of human papillomavirus infection in ocular surface squamous neoplasia in Germany. *Curr. Eye Res.* 2009 Aug. 34 (8). 666-71.
16. Han S.B., Jeon H.S., Kim M., Lee S.J., Yang H.K., Hwang J.M. et al. Risk factors for recurrence after pterygium surgery: an image analysis study. *Cornea.* 2016 Aug. 35 (8). 1097-103. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000853.
17. Liang K., Jiang Z., Ding B., Cheng P., Huang D., Tao L. Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in pterygia and normal conjunctiva. *Molecular Vision.* [Internet] 2011 Jun. 17. 1687-93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3130721/>
18. Nemesure B., Wu S.Y., Hennis A., Leske M.C. Nine-year incidence and risk factors for pterygium in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2008 Dec. 115 (12). 2153-58. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.08.003.
19. Otlu B., Emre S., Turkuoglu P., Doganay S., Durmaz R. Investigation of human papillomavirus and Epstein-Barr virus DNAs in pterygium tissue. *Eur. J. Ophthalmol.* 2009 Mar. 19 (2). 175-9.
20. Piecyk-Sidor M., Polz-Dacewicz M., Zagoorski Z., Zarnowski T. Occurrence of human papillomavirus in pterygia. *Acta Ophthalmologica.* 2009 Nov. 87 (8). 890-5. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01372.x.
21. Rezyan F., Hashemi H., Emamian M.H. The prevalence and determinants of pterygium and pinguecula in an urban population in Shahroud. Iran. *Acta. Med. +Iran.* 2012. 50 (10). 689-96.
22. Ryu S., Youn C., Moon A.R., Howland A., Armstrong C.A., Song P.I. Therapeutic inhibitors against mutated BRAF and MEK for the treatment of metastatic melanoma. *Chonnam. Med. J.* 2017 Sep. 53 (3). 173-7. DOI: 10.4068/cmj.2017.53.3.173.
23. Tsai Y.Y., Chang C.C., Chiang C.C., Yeh K.T., Chen P.L., Chang C.H., et al. HPV infection and p53 inactivation in pterygium. *Mol. Vis.* 2009 Jun. 15. 1092-7.

Отримано/Received 16.04.2021

Рецензовано/Revised 03.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.05.2021 ■

Information about author

K.O. Usenko, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: usenko1205@gmail.com

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

K.O. Usenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

New factors of pterygium occurrence and recurrence after surgical treatment

Abstract. Background. Occurrence and recurrence of pterygium after surgical treatment are still urgent problems of modern ophthalmology. The purpose was to determine the main factors leading to the occurrence and recurrence of pterygium after surgical treatment. **Materials and methods.** We observed 203 patients (232 eyes) with pterygium. There were 108 men and 95 women. The age of patients ranged from 35 to 65 years. The duration of the disease is 2.5–2.7 years. Patients underwent surgical treatment for pterygium by the McReynolds' method forming a cul-de-sac, by the Arlt method with its incision, and the McReynolds and Arlt methods using 0.02% solution of mitomycin C. The patients were examined in 3, 6 months, and one year after surgery. The statistical analysis of the results of clinical trials was performed using the software package SPSS 11.0, MedStat (Lyakh Y.E., Guryanov V.G., 2004–2012), MedCalc (MedCalc Software bvba, 1993–2013). **Results.** The results of clinical studies have found that the frequency of pterygium recurrence after traditional surgical interventions by the McReynolds method, the McReynolds method using 0.02% solution of mitomycin C, by the traditional Arlt method, the Arlt method using 0.02% solution of mitomycin C in 3 months was 20, 17, 15, and 8.7 %, respectively; in 6 months — 29.5, 27, 27, and 26 %, respectively; after 1 year — 26.5, 26.5, 30.6, and 37 %, respectively. Long-term recurrence of pterygium did not differ significantly ($p < 0.05$). Viral infection was found in pterygium tissue in 50.9 % of cases, including herpesviruses (33.6 %) and human papillomavirus (HPV, 34.0 %). Among herpesviruses, herpes simplex virus (HSV) was found in 15.1 % of cases, cytomegalovirus

(CMV) in 7.3 %, and Epstein-Barr virus (EBV) in 11.2 % of cases. The regression analysis showed an association of HSV with stage II and stage III pterygium ($p < 0.05$). No such dependencies were found for CMV and EBV. There was a relationship of HPV with the I–III stages of pterygium ($p < 0.01$). There were types 6 (34.2 %), 11 (24.1 %), 16 (21.5 %), and 18 (20.2 %) among HPV. Types 6 and 11 were mainly detected at the first stages and were not detected in stage IV; types 16 and 18 were not detected in stage I ($p = 7.9e-04$). Among other types, only HPV6 was associated with the I and III stages of pterygium ($p < 0.05$). Double mixed infection was detected in 32.1 % of patients. The most common was the combination of HSV and HPV (30.6 % of all cases of mixed infection), three viruses — in 2.5 % of cases in the combination of HSV + CMV + HPV and HSV + EBV + HPV. It was first established that the V600E mutation of the *BRAF* gene was detected in 35.3 % of cases of pterygium. No significant difference in mutation frequency depending on the sex and age of patients was found. The frequency of mutation by stages increased from 21.3 % at stage I to 57.7 % at stage IV ($p = 0.0003$). The regression analysis showed a strong progressive association with the presence of the *BRAF* gene V600E mutation with the pterygium stage and, therefore, its progression. **Conclusions.** Thus, it was proved that the presence of HSV, HPV, and mutation V600E of the *BRAF* gene significantly influenced the occurrence and progression of pterygium after surgical treatment. **Keywords:** pterygium; occurrence; surgical treatment; recurrences; herpesviruses; human papillomaviruses; V600E *BRAF* gene mutations

УДК 617.77-003.92-089.844:51-047.72

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.2.2021.241502>Петренко О.В.¹, Григораш Н.В.²¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця, Україна

Сучасний погляд на діагностику та лікування посттравматичних рубцевих деформацій періорбітальної ділянки

Резюме. *Актуальність.* Лікування рубцевих деформацій періорбітальної ділянки є однією із найбільш складних проблем офтальмопластики. Від правильної оцінки типу рубцювання залежить вибір тактики лікування, що в подальшому визначає його ефективність. На основі аналізу літературних джерел визначено причини виникнення рубців періорбітальної ділянки, наведено сучасні методи їх клінічної оцінки та лікування. *Метою роботи* був аналіз сучасного стану питань патогенезу, класифікації, діагностики та лікування посттравматичних рубцевих деформацій періорбітальної ділянки. *Матеріали та методи.* Дослідження проведено з використанням пошуково-інформаційних систем PubMed, eLibrary, Google Scholar та бібліотечних баз даних за період 2012–2020 рр. *Результати.* Встановлено, що утворення та тип рубців залежать від багатьох внутрішніх і зовнішніх факторів. За найбільш поширеною класифікацією рубці поділяються на нормотрофічні, атрофічні, гіпотрофічні, які відносяться до поверхневих рубців, а також глибокі — гіпертрофічні, келоїдні та змішані. Визначення етапів формування рубцевої тканини є важливим для вибору методу лікування хворого та отримання максимально можливого позитивного результату. Наведено різні думки щодо етапів та термінів процесу загоєння рани та формування рубців. Визначено основні сучасні методи оцінювання та діагностики рубців, проаналізовано їх переваги та недоліки. Проаналізовано сучасні підходи до лікування рубців, зважаючи на їх тип. *Висновки.* На основі проведеного аналізу сучасних літературних джерел можна зазначити, що питання етіології і патогенезу патологічних рубців дотепер остаточно не вирішено. Не існує єдиного підходу до діагностики та лікування рубців, оптимальних термінів початку лікування. Особливу проблему становить лікування рубцевих деформацій періорбітальної ділянки, що зумовлено її анатомо-функціональною складністю. Все це робить актуальним вивчення особливостей перебігу формування рубців саме цієї ділянки та розроблення індивідуалізованих алгоритмів їх лікування.

Ключові слова: рубець; рубцеві деформації; дефекти повік; лікування рубців; періорбітальна ділянка; офтальмопластична хірургія; реконструктивна офтальмопластика; огляд

Вступ

За даними літератури, майже у 25 млн людей у світі щорічно виникають патологічні рубці [1, 2]. Зазвичай рубці викликають виражені естетичні та функціональні порушення, що певною мірою впливає на якість життя пацієнтів. Особливо це стосується рубцевих деформацій обличчя.

Однією з причин виникнення рубців періорбітальної ділянки є травми допоміжного апарату ока. Вста-

новлено, що 22 % пошкоджень орбітальної ділянки припадає на повіки, які виконують важливу роль у захисті очного яблука та мають велике значення в естетиці обличчя [3]. Достатньо часто результатом травматичних пошкоджень періорбітальної ділянки є рубцеві деформації повік. Такі пошкодження можуть призвести до серйозних ускладнень: деформацій очної щілини, колобоми, лагофтальму, ентропіону, ектропіону, що може створити умови для виникнення кератопатії,

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologii Ukraïni»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Григораш Н.В., Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, вул. Князів Копіатовичів, 185, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: grigorashnatali@ukr.net
For correspondence: N. Grigorash, Military Medical Clinical Center of the Central Region, Kniaziv Koriatiovichiv st., 185, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: grigorashnatali@ukr.net

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

рубцювання рогівки та навіть перфорації очного яблука [2, 7, 16, 22]. З іншого боку, навіть незначні дефекти в періорбітальній ділянці можуть викликати тяжкі емоційні стани у хворих, призводити до розвитку психологічних розладів, що погіршує якість життя і обмежує працездатність пацієнтів [3, 23].

У сучасній літературі не існує єдиної думки щодо класифікації рубців, механізмів їх утворення, методів оцінювання та підходів до лікування. Описано достатньо багато методів лікування посттравматичних рубців, але функціональні та косметичні ефекти від їх використання у більшості випадків залишаються незадовільними, що обумовлює актуальність розроблення методів діагностики, прогнозування перебігу та результату рубцювання, хірургічного та консервативного лікування.

Метою роботи був аналіз сучасного стану питань патогенезу, класифікації, діагностики та лікування посттравматичних рубцевих деформацій періорбітальної ділянки.

Матеріали та методи

Дослідження проведено з використанням пошуково-інформаційних систем PubMed, eLibrary, Google Scholar та бібліотечних баз даних за період 2012–2020 рр.

Результати

Рубець (сicatrix) — це вторинний морфологічний елемент шкіри, який являє собою щільне утворення, що містить гіалінізовану, багату на колагенові волокна сполучну тканину [4, 5, 7].

Не існує єдиної загальноприйнятої класифікації рубців згідно з клінічними проявами. Найбільш поширеним є розподіл на нормотрофічні, атрофічні, гіпотрофічні, які відносяться до поверхневих рубців, а також глибокі — гіпертрофічні, келоїдні та змішані рубці [5, 17, 18]. Найбільш складними у лікуванні є саме глибокі рубці, які утворюються внаслідок затяжного запалення після травми, що призводить до гіпоксії тканини, приєднання вторинної інфекції, а також зниження місцевої імунної реакції [6].

Нормотрофічний рубець — це поверхнєве розростання сполучної тканини, розташоване врівень зі шкірою, що не викликає деформації шкіри і тканин, що знаходяться нижче. *Атрофічний рубець* — тонкий, плоский, з судинами, які просвічуються скрізь шкіру. *Гіпотрофічний рубець* — втягнуте утворення сполучної тканини, що створює в рельєфі шкіри западину та утворюється в результаті глибокого деструктивного запалення або травм, які руйнують мезодермальні або гіподермальні шари шкіри. *Гіпертрофічний рубець* — масивне утворення сполучної тканини з вихровим і кільцевим типом розташування волокон, часто з формуванням вузлів тканини, що виступають над поверхнею шкіри. *Келоїдний рубець* — це пухлиноподібне щільне розростання сполучної тканини, яке поширюється за межі ділянки первинного ушкодження. Для келоїдів характерне інтенсивне і тривале зростання, при цьому самовільна регресія не відбувається протягом тривалого часу.

В офтальмологічній практиці в періорбітальній ділянці трапляються практично всі перераховані типи рубців, окрім келоїдних, що пояснюється відсутністю у цій зоні обличчя значної кількості жирової тканини [7].

Серед механізмів утворення патологічних рубців низка науковців виділяє вплив інфекційних процесів, які тривають через постійну стимуляцію запальних клітин, що призводить до надлишкового рубцювання. У цих випадках загоєння рани відбувається на тлі гіпоксії та порушення авторегуляторних механізмів синтезу сполучної тканини [8, 11].

Визначення етапів формування рубцевої тканини є важливим для вибору методу лікування хворого та одержання максимально можливого позитивного результату. У літературі наявні декілька різних думок щодо етапів та термінів процесу загоєння рани. Наведено найбільш відомі з класифікацій цього процесу.

Так, F.B. Niessen [4, 7, 9] виділяє 3 основні фази у процесі загоєння рани та формування рубця:

1. Запалення та травматичного набряку. Відбувається з часу пошкодження шкірних покривів та крововиливу в рану. Характеризується активацією внутрішнього та зовнішнього каскаду гемостазу, а пошкодження тромбоцитів ініціює каскад коагуляції (від моменту виникнення рани до 5–7 діб).

2. Проліферації та утворення грануляційної тканини. Відбувається формування екстракорпорального матриксу під впливом факторів росту та медіаторів запалення (1–4-й тиждень).

3. Епітелізації та організації рубця. Проявляється переходом колагену III типу в колаген I типу та загоєнням рани (до 6 місяців).

Інші автори [11, 18] вказують на наявність 4 стадій у процесі формування рубцевої тканини:

1. Стадія післяопераційного запалення та епітелізації рани. Відбувається вивільнення трансформуючих факторів росту внаслідок пошкодження тромбоцитів, синтез екстракорпорального матриксу та ангіогенез, проліферація та диференціація кератиноцитів (1–10 діб після ушкодження).

2. Стадія активного фібрилогенезу та утворення нещільного рубця. Відбувається утворення грануляційної тканини в рані, регресія кровоносних мікросудин та збільшення концентрації колагенових та еластинових волокон (10–30 діб після ушкодження).

3. Стадія утворення щільного рубця. Характерною особливістю даної фази рубцеутворення є збільшення кількості колагенових та еластинових волокон та переважання вмісту колагену III типу над вмістом колагену I типу (30–90 діб після ушкодження).

4. Стадія завершальної рубцевої трансформації. Спостерігається зникнення кровоносних мікросудин та лізис надлишку колагенових волокон (до 3–12 місяців).

Н.М. Міхельсоном запропоновано виділяти 4 стадії формування рубця, які відповідають вже наведеним вище: епітелізація (2–2,5 тижні); набухання (3–4 тижні); ущільнення (2–3 тижні); розм'якшення (3–4 тижні) [12, 15].

Слід зазначити, що профілактика та лікування рубцевих деформацій періорбітальної ділянки є одні-

єю із найбільш складних проблем офтальмопластики. Правильна оцінка типу рубцювання цієї зони обличчя є першим етапом вибору тактики лікування, що значною мірою визначає його ефективність та якість отриманого результату [1, 7, 17].

Оскільки пацієнти з рубцевими деформаціями по-вік потребують оперативного або консервативного лікування залежно від стадії формування рубця, актуальним є питання оцінки кількісного та якісного стану рубця в різні стадії його формування [12, 16]. Для оцінки стану рубців та ефективності їх лікування в клінічних дослідженнях та в рутинній практиці використовують низку об'єктивних методів та суб'єктивних шкал.

Об'єктивна кількісна оцінка стану рубця проводиться за допомогою інструментальних методів. Так, для визначення кольору рубця використовують колориметри, еластичності — пневмотонометри та катометри, щільності — дурометри, товщини — ультразвукові сканери [13, 15].

Одним з об'єктивних методів, що дозволяє оцінити стан ушкодженої тканини, є визначення рівня порушення капілярного кровотоку в ній. Відомо, що в процесі загоєння ран важливу роль відіграє саме стан мікроциркуляції та наявність порушення мікроциркуляторного русла. Сьогодні для кількісної оцінки мікроциркуляції в рубцях періорбітальної ділянки до, у процесі і після лікування використовується метод лазерної доплерівської флоуметрії [17–19]. Метод ґрунтується на особливостях взаємодії лазерного випромінювання і різних за структурою тканин. Відповідно до законів оптики лазерне випромінювання при контакті з тканинами частково відбивається, частково поглинається і розсіюється. Відбита частина лазерного променя по світловоду повертається і реєструється фотоприймачем пристрою. Оброблення лазерної доплерограми за спеціальною програмою дозволяє визначити показники кровотоку у мікросудинах рубців, а саме перфузію тканини кров'ю, кисневу сатурацію крові, концентрацію CO_2 , загальний рівень кровонаповнення судин у зоні мікроциркуляції [18]. По змінах досліджуваних показників у рубцевій тканині в різні терміни після травми можна визначити стадію формування рубця, а також використовувати ці дані для планування хірургічних втручань або проведення консервативного лікування [19]. Недоліком цього методу є його малодоступність, що пов'язане з відсутністю відповідного обладнання в офтальмологічних відділеннях.

Для об'єктивної оцінки стану рубців було запропоновано використовувати високочастотне ультразвукове (УЗ) сканування шкіри на апараті DUB SkinScanner (Німеччина) з центральною частотою датчика 33 МГц (ширина від 30 до 40 МГц). Цей датчик дозволяє отримувати зображення поверхневих м'яких тканин на глибину до 16 мм і має роздільну здатність на центральній частоті 48 мкм. Сканограма формується за ступенем відбиття ультразвукового сигналу від різних шарів м'яких тканин. Інтенсивність відбиття має пряму залежність від кількості структурних елементів (клітинних стінок, волокон) і зворотну залежність від вмісту води в тканинах. Для аналізу отриманих результатів

було виконано морфологічне дослідження рубців після їх видалення, яке включало електронну мікроскопію [20]. Дослідження проводилося в ділянках з найбільш вираженими патологічними змінами, контрольними точками були симетричні візуально не змінені ділянки шкіри. На основі отриманих даних автори дійшли висновку, що ультразвукове дослідження із застосуванням високочастотних датчиків 20–50 МГц є методом диференціальної діагностики келоїдних і гіпертрофічних рубців [21].

УЗ-дослідження також було застосовано для оцінювання динаміки стану рубців у процесі лікування з використанням протирубцевих засобів [22], а також для визначення контрактури з метою вибору методу реконструкції повік для досягнення високого естетичного результату при відновленні їх рельєфу [23].

Особливості рубцювання тканин певним чином залежать від соматичного стану хворого, гормонального статусу, мікроелементного обміну. При дослідженні якості післяопераційних рубців та гормонального статусу було виявлено кореляцію між концентрацією гормонів наднирників, зокрема кортизолу, та утворенням нормотрофічного рубця. На відміну від здорових осіб при спадковій схильності до келоїдних рубців характерною ознакою є різке зниження на 8–12-й тиждень після загоєння рани рівнів 11-ОКС у крові. Ендокринологічні та автоімунні порушення у комплексі з нестачею таких мікроелементів, як цинк, мідь, магній, кальцій, залізо, кобальт, а також аскорбінової кислоти сприяють хронізації процесу загоєння рани та утворенню рубця [9, 13, 22]. Доведений вплив факторів росту в утворенні патологічних рубців. Основну роль відіграє трансформуючий фактор росту TGF- β , що має 3 ізоформи: TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 [8, 11, 23].

У повсякденній клінічній практиці для кількісного оцінювання стану рубців, його моніторингу, а також визначення ефективності лікування використовують суб'єктивні шкали, які дозволяють описати розмір, колір, товщину, щільність, еластичність, пігментацію, структуру поверхні і васкуляризацію рубців. На основі візуальної і пальпаторної оцінки лікар визначає кількість балів за кожну інформативну ознаку та сумарну кількість балів, що дозволяє класифікувати рубець за ступенем тяжкості й обрати відповідну тактику лікування. Так, використання Vancouver Scar Scale (VSS) (вперше була запропонована Sullivan у 1990 р.) передбачає оцінку чотирьох параметрів: ступінь васкуляризації, висота/товщина, еластичність і пігментація. Чим вища оцінка за VSS у балах, тим гірший стан рубця. Використання Manchester Scar Scale (MSS) (запропонована Beausang у 1998 р.) передбачає оцінку п'яти параметрів: колір, текстура, рельєф, щільність і зміщення прилеглих тканин. За шкалою суб'єктивної і об'єктивної оцінки рубця (POSAS) (запропонована Draaijers у 2004 р.) визначення стану рубця здійснюється не лише лікарем за ступенем васкуляризації, пігментації, товщини, рельєфу, еластичності з урахуванням розміру, а і пацієнтом, який оцінює вираженість дискомфорту рубця за ступенем болю, свербіжу, зовнішнім виглядом. За шкалою Stony Brook (яка була

запропонована Singer у 2007 р.) проводиться оцінювання косметичного результату післяопераційного рубця, а саме: ширини, висоти, кольору, наявності слідів від швів, загального вигляду. Чим вища оцінка за шкалою Stony Brook, тим кращий стан рубця [9, 18, 21].

Проведений аналіз результатів доступних досліджень показав, що на сьогодні не існує об'єктивних критеріїв та верифікованих індивідуалізованих алгоритмів дії лікаря при лікуванні рубців. Для вирішення цих питань було створено Міжнародне суспільство із проблем рубців (Scar management), члени якого намагались систематизувати дані останніх досліджень з лікування та профілактики патологічних рубцевих деформацій. За період з 2012 по 2018 р. було проведено 4 міжнародні конгреси, на яких обговорювались найсучасніші методи лікування рубців. Але дотепер відсутні єдині підходи до лікування рубців періорбітальної ділянки, що потребує подальшого більш глибокого вивчення цієї проблеми [8, 23].

Значна поширеність патологічних рубців у популяції потребує створення реєстру методів їх корекції. Також не існує спільної думки щодо часу початку проведення лікувальних заходів. Так, N. Jones [10, 17] не рекомендує проводити корекцію рубців до часу їх остаточної організації (6–12 місяців після травматичного ушкодження). Інші автори, навпаки, вважають, що більш оптимальні результати лікування можна отримати у термін до 1 року після травми [6, 10, 21].

Незважаючи на значну кількість методів лікування рубців, їх частота та поширеність мають тенденцію до зростання. Тривалий час вибір підходів до терапії рубців ґрунтувався на власному досвіді й інтуїції фахівця, котрий її призначав, оскільки клінічні дослідження, на які могли б орієнтуватися лікарі, були відсутні [14, 23]. В арсеналі сучасних хірургів є широкий вибір способів та методів корекції патологічних рубців. Усі вони поділяються на хірургічні та консервативні. Консервативні, у свою чергу, поділяються на медикаментозні та фізіотерапевтичні.

Рубці обличчя, а особливо рубцеві деформації періорбітальної ділянки, є одним із найскладніших станів, з якими мають справу офтальмохірурги. Згідно з даними літератури, свіжі *атрофічні* рубці (менше ніж 1 рік з моменту травми) лікують за допомогою ферментотерапії, мікродермабразії, ін'єкцій гіалуронової кислоти, кріотерапії, пілінгів, дермаролера, лазера. Застарілі рубці еритематозовані (більше ніж 1 рік з моменту травми) — ферментними кремами, дермаролером, методами лазерної корекції, також використовують субцизію, мікродермабразію, автофіброласти. Неваскуляризовані застарілі рубці лікують за допомогою ферментних препаратів, дермаролера, пілінгів, 50% трихлоруксусної кислоти, вакуумної мікродермабразії, ербієвим та фракційним лазером, аплікаціями колагенового біоматриксу та вітаміну С, автофіброласти, ліпофілінгом, а також виконують субцизію рубців голкою Nokor 18G. Терапію починають з більш простих методів, поступово переходячи до більш складних. Зазвичай гормональні мазі, препарати з екстрактом цибулі, електрофорез та фонофорез з гідрокортизоном для лікування рубців не

використовуються, тому що доведено, що ці процедури можуть погіршити стан рубців та посилити їх западіння [17, 19, 20, 23, 25].

Нормотрофічні рубці без відповідних контролю та терапії можуть трансформуватись в гіпертрофічні чи атрофічні. За наявності свіжого рубця пріоритетом є терапія на стадії формування, фактично протягом перших годин після травми. Терапію у стадії запалення починають з санації, контролю набряку, нестероїдних протизапальних препаратів, призначення антибіотиків. У стадії проліферації використовують фонофорез з контракту-бексом, компресію (силіконове покриття), електрофорез з гіалуронідазою, виконують кріодеструкцію та призначають хворому сонцезахисні препарати SPF 50. На стадії зрілості рубця показані зволоження, дермаролер, аплікації вітамінів А, С, Е під оклюзію, мікродермабразія, пілінги, ферменти (електрофорез із колагеназою), кріодеструкція, імпульсний лазер на барвниках. Застарілі рубці лікують за допомогою мікродермабразії, пілінгів, неаблятивним та фракційним лазером, використовують камуфлювання [18, 22, 23].

Гіпертрофічні та келоїдні рубці в ранній фазі формування складно диференціювати, тому терапію потрібно починати якомога раніше. Терапія включає внутрішньорубцеві ін'єкції кортикостероїдів (тріамцинолону ацетату та бетаметазону натрію фосфату), цитостатичних препаратів (5-фторурацилу і блеоміцину), інтерферону, кріодеструкцію, використання дермаролера, неаблятивного судинного лазера, силіконових гелів та покриття, ротаційної дермабразії. За даними деяких авторів, в 15–50 % випадків оперативна реконструкція періорбітальної ділянки виявляється недостатньо ефективною, що пов'язано з виникненням вторинних або залишкових рубцевих деформацій [24, 29, 30]. У зв'язку з цим необхідно здійснювати етапне реконструктивне лікування, ретельно плануючи кожен етап, і адекватне відновне лікування після кожного етапу.

Терапія і корекція *змішаних рубців* більш тривала, це пов'язано із різноманітністю видів та методів терапії, їх комбінацій. Важливу роль відіграє інтервальність проведення процедур, їх послідовність, а особливо реакція рубця на терапію. Слідуючи базовому правилу «чим раніше почнеться терапія, тим краще буде результат», рекомендують починати терапію з рубців, які знаходяться на більш ранній стадії формування [25].

Особливою проблемою реконструктивної офтальмохірургії є деформації повік з дефіцитом тканин, які суттєво відрізняються за клінічними проявами і функціональними порушеннями. Труднощі усунення таких деформацій обумовлені необхідністю запозичення великої кількості тканин, які підходять за кольором і товщиною. У даний час у вітчизняній та зарубіжній літературі зустрічаються численні, але розрізнені дані з хірургічної реабілітації таких хворих, що пов'язано з великою варіабельністю клінічних проявів деформації повік і тканин періорбітальної ділянки і анатомічною складністю зони дефекту [22, 23, 26]. Одним із хірургічних методів лікування вищеперерахованих станів є ексцизія патологічної рубцевої тканини з одномоментною пластикою дефекту вільним шкірним клаптом.

Однак дані літератури показують, що таким чином забезпечити ефективну функціональну реабілітацію можливо лише в 40–75 % випадків [27, 28].

У пластичній офтальмохірургії широко використовуються місцево-пластичні операції, перевагою яких є використання тканин тієї ж топографічної ділянки, шкірних покривів, схожих за структурою та кольором. Таким чином значно зменшується травматичність та тривалість хірургічних втручань. Реконструктивна офтальмопластика великих рубцевих дефектів визначена одним із самих складних напрямів офтальмохірургії. Для того, щоб запобігти патологічному рубцюванню, особливо шкірного клаптя, необхідна прилегла тканина з високим судинно-трофічним потенціалом. Використання скроневого м'яза в складі тришарового тканинного комплексу сприяє неускладненому приживленню трансплантата без некротичних порушень та вторинних рубцевих деформацій. Цей метод дозволяє одномоментно виконати адекватну пластику та отримати гарний естетичний результат [30, 33].

Висновки

Таким чином, на основі проведеного аналізу сучасних літературних джерел можна зазначити, що питання етіології і патогенезу патологічних рубців дотепер остаточно не вирішено. Не існує єдиного підходу до діагностики та лікування рубців, оптимальних термінів початку лікування. Особливу проблему становить лікування рубцевих деформацій періорбітальної ділянки, що зумовлено її анатомо-функціональною складністю. Усе це робить актуальним вивчення особливостей перебігу формування рубців саме цієї ділянки та розроблення індивідуалізованих алгоритмів їх лікування.

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

Список літератури

1. Лоувер Дж.С., Арндт К.А. Коррекция рубцов. Эстетическая медицина. 2009. С. 10.
2. Marshall C.D., Hu M.S., Leavitt T., Barnes L.A., Lorenz H.P., Longaker M.T. Cutaneous Scarring: Basic Science, Current Treatments, and Future Directions. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2018 Feb 1. Vol. 7(2). P. 29-45.
3. Петренко О.В. Причины развития посттравматических деформаций вспомогательного аппарата глаза. *Современные мед. технологии*. 2012. № 2(14). С. 219-222.
4. Филатова И.А. Реконструктивные вмешательства при исходах современной бытовой и производственной травмы вспомогательного аппарата глаза. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2018. Т. 37. № 2. С. 81-845.
5. Нураева А.Б. Принципы реконструкции посттравматических дефектов верхнего века. *Практическая медицина*. 2017. С. 60-62.
6. Ковалева Л.Н. Клинико-морфологические параллели у пациентов с рубцовой патологией кожи. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2016. № 1–4. С. 108-117.
7. Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Рубцы кожи. *Клинические проявления, диагностика и лечение*. Москва: Гэотар, 2021. С. 44-47.
8. Байтингер В.Ф. Морфофункциональные особенности патологических кожных рубцов: состояние вопроса. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2013. № 1(44). С. 28-34.
9. David B. Hom. Facial Scar management. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2017. Vol. 25. № 1. P. 36-46.
10. Сафонов И. Лечение и коррекция рубцов. *Атлас*. 2015. С. 114.
11. Massry G.G. Cicatricial canthal webs. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2016. P. 60.
12. Lian N., Li T. Growth factor pathways in hypertrophic scars: molecular pathogenesis and therapeutic implications. *Biomed. Pharmacother.* 2016. P. 42-50.
13. Bi S., Chai L., Yuan X., Cao C., Li S. MicroRNA-98 inhibits the cell proliferation of human hypertrophic scar fibroblasts via targeting Col1A1. *Biol. Res.* 2017. P. 50.
14. Шаробаро В.И., Романец О.П. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов. *Хирургия*. 2015. № 9. С. 85-90.
15. Аветиков Д.С., Трапова Х.О. Переваги і недоліки існуючих методик профілактики утворення патологічних рубців. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2013. Т. 13. Вип. 3. С. 10-12.
16. Банщикова П.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П. Клиническое обоснование к использованию височной мышцы в качестве сосудисто-трофической основы при особо сложных вариантах блефаропластики. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016. № 2. С. 209-212.
17. Богомолова Е.Б., Мартусевич А.К., Клеменова И.А., Янин Д.В., Галка А.Г. Применение современных методов визуализации в оценке состояния и прогнозировании развития патологических рубцов. *Медицина*. 2017. № 5(3). С. 58-75.
18. Крупаткина А.И., Сидорова В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. *Руководство для врачей*. Москва: Медицина, 2005. 256 с.
19. Филатова И.А., Романова И.А. Первый опыт применения метода лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния рубцов в различные сроки. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2010. С. 234-235.
20. Трыкова И.А. Ультразвуковое исследование в диагностике и выборе тактики лечения пациентов с рубцовыми деформациями покровных тканей: Автореф. дисс. Москва, 2013. 22 с.
21. Трыкова И.А., Шаробаро В.И., Тимина И.Е., Чекартева И.А., Мороз В.Ю., Юденич А.А., Ваганова Н.А. Неинвазивная дифференциальная диагностика гипертрофических и келоидных рубцов с помощью высокочастотного ультразвука. *Анналы пластической реконструктивной и эстетической хирургии*. 2012. № 3. С. 66-71.
22. Владимиров О.В., Лаврешин П.М., Минаев С.В., Владимиров И.В. Опыт применения противорубцового комбинированного средства с босвеллиевой и гиалуроновой кислотами и цепалином у пациентов с рубцами на ранних стадиях их развития. *Амбулаторная хирургия*. 2019. № 1–2(73–74). С. 140-145.
23. Захарова М.А. Рациональные сроки и методы хирургической обработки и ранней реконструкции при травмах век: Автореф. дисс. Москва, 2013. 24 с.
24. Willows B.M., Ilyas M., Sharma A. Laser in the management of scars. *Burns*. 2017. Vol. 43(7). P. 1379-1389.

25. Zuccaro J., Ziolkowski N., Fish J. A Systematic Review of the Effectiveness of Laser Therapy for Hypertrophic Burn Scars. *Clin. Plast. Surg.* 2017. Vol. 44(4). P. 767-779.
26. Pushker N., Batra J., Meel R. et al. Lateral eyelid rotation flap: a novel technique for reconstruction of full thickness eyelid defect. *Int. Ophthalmol.* 2015. Vol. 35. № 6. P. 793-799.
27. Нельга И.О., Петинати Я.А., Ткаченко С.Б. Рубцовые изменения кожи: Методы лечения и профилактики. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2014. № 1. С. 19-23.
28. Банищikov П.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П. Повышение эффективности реконструктивно-восстановительной блефаропластики при обширных полнослойных дефектах век. Современные технологии в офтальмологии. 2016. № 4. С. 22.
29. Shah V.V., Aldahan A.S., Mlacker S. 5-Fluorouracil in the treatment of hypertrophic scars. A comprehensive review of the literature. *Dermatology Therapy.* 2016. Vol. 6. P. 169-183.
30. Yoo D.B., Azizaden B., Massry G.G. Injectable 5-FU with or without added steroid in periorbital skin grafting: initial observations. *Ophthalmology Plastic Reconstructive Surgery.* 2015. Vol. 31. P. 122-126.
31. Kent R.A., Shupp J., Fernandez S., Prindeze N., Deklotz C.M.C. Effectiveness of early laser treatment in surgical scar minimization: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surgery.* 2020. Vol. 46. P. 402-10.
32. Ценколенко В.А. Современный алгоритм коррекции инволюционно-дистрофических изменений кожи. Клинические лекции по косметологии и эстетической медицине. Запорожье: Просвіта, 2016. С. 368-378.
33. Филатова И.А., Грищенко С.В., Романова И.А. Хирургическое и восстановительное лечение при рубцовых деформациях век после тяжелой травмы. Медицина катастроф. 2011. № 4(76). С. 27-9.

Отримано/Received 30.04.2021

Рецензовано/Revised 12.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.05.2021 ■

Information about authors

Oksana Petrenko, MD, PhD, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: visionpetrenko@gmail.com
N. Grigorash, Military Medical Clinical Center of the Central Region, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: grigorashnatali@ukr.net

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

O.V. Petrenko¹, N.V. Hryhorash²

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

² Military Medical Clinical Center of Central Region, Vinnytsia, Ukraine

Modern approach to diagnosis and treatment of post-traumatic periorbital scarring

Abstract. Background. The treatment of cicatricial deformities of the periorbital region is one of the most difficult problems of ophthalmoplasty. The choice of treatment tactics depends on the correct assessment of the type of periorbital scarring, which further determines its effectiveness. Based on the analysis of literature sources, the causes of periorbital scarring are determined, and modern methods of their clinical assessment and treatment are presented. The purpose: to analyze the current state of the issues of pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment of post-traumatic cicatricial deformities of the periorbital region. **Materials and methods.** The research was carried out using the search and information systems PubMed, eLibrary, Google Scholar, and library databases for the period 2012–2020. **Results.** It was found that the formation and type of scars depend on many internal and external factors. The most common classification divides the scars into normotrophic, atrophic, hypotrophic, which refer to superficial scars, as well as deep — hypertrophic, keloid, and mixed. Determining the stages of scar tissue formation is important for choosing a method of treating a patient and

obtaining the most positive result. Various thoughts are given regarding the stages and timing of the wound healing and scar formation process. The main modern methods of assessing and diagnosing scars have been determined, their advantages and disadvantages have been analyzed. The modern approaches to the treatment of scars based on their type were analyzed. **Conclusions.** The results of the analysis of modern literary sources showed that the issue of the etiology and pathogenesis of pathological scars has not yet been finally resolved. There is no single approach to diagnosis and treatment of scars, the optimal timing of treatment initiation. A particular problem is the treatment of cicatricial deformities of the periorbital region, which is predetermined by its anatomical and functional complexity. All this makes the task of studying the features of the course of scar formation of this particular area and the development of individualized algorithms for their treatment urgent.

Keywords: scar; cicatricial deformity; eyelid malformation; scar removal; periorbital area; ophthalmoplasty; reconstructive blepharoplasty; review

УДК 617.7-007.681-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.2.2021.241511>

Бездітко П.А.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Знову про інгібітори карбоангідрази: сучасні аспекти їх застосування в офтальмології

Резюме. Понад 70 років у лікуванні глаукоми застосовуються інгібітори карбоангідрази (ІКА). З 1995 року серед антиглаукомних препаратів з'явилися топічні форми ІКА — дорзоламід, а з 1999 року — бринзоламід. Гіпотензивна ефективність і безпека топічних ІКА стали підставою для широкого застосування цих препаратів у лікуванні різних форм глаукоми. Особливості механізму дії дали змогу створити на їх основі ефективні фіксовані комбінації, що дозволяють до 40 % знизити внутрішньоочний тиск у хворих на глаукому. Привабливість препаратів на основі ІКА розширилася завдяки їх впливу на різні тканини органа зору. Так, ІКА ефективно покращують гемодинаміку ока й зорового нерва. Антиоксидантна активність препаратів дозволяє розширити показання до їх застосування у хворих із судинною патологією сітківки й зорового нерва. Біохімічні характеристики препаратів на основі ІКА дозволили ефективно й безпечно застосовувати їх в комплексному лікуванні макулярного набряку різної етіології. Ад'ювантне використання топічних ІКА розширює можливості анти-VEGF-терапії в лікуванні макулярного набряку різної етіології. Особливості дії ІКА на ендотеліальну помпову функцію рогової оболонки дозволили сформулювати правила застосування топічних ІКА у хворих з недостатньою функцією ендотелію рогівки.

Ключові слова: інгібітори карбоангідрази; глаукома; гемодинаміка ока; антиоксидантна активність; макулярний набряк; ендотелій рогівки

Минуло понад 70 років з того часу, як Бекер (1954) повідомив про те, що пероральне введення інгібітору карбоангідрази (CA¹), 2-ацетиламіно-1,3,4-тіадіазол-5-сульфонамід (Diamox), викликає зниження очного тиску при глаукомі [2, 3]. Ці дані були підтверджені експериментальними й клінічними дослідженнями [21, 45] і дали початок застосуванню інгібіторів карбоангідрази (ІКА) в клінічній офтальмології [3]. Першим поколінням клінічно використовуваних ІКА були гетероциклічні сульфаміламіди ацетазоламід, метазоламід, етоксоламід, ароматична сполука дихлорфенамід, описані в 1950-х. Найбільш популярним і вивченим в офтальмології був ацетазоламід (діамокс, діакарб). Наведені в публікаціях дані свідчать про те, що застосування інгібіторів карбоангідрази ефективне для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) у хворих з різними формами глаукоми й офтальмогіпертензії.

¹Далі в тексті карбонові ангідрази будуть позначатися як КА, за винятком позначення назв їх ізоферментів.

В основі механізму гіпотензивної дії лежить той факт, що секреція водянистої вологи залежить від продукції бікарбонату (HCO_3^-) з карбоангідрази II, ізоферменту, виявленого в непігментованому епітелії циліарного тіла. Карбоангідраза каталізує гідратацію діоксиду вуглецю (CO_2) і перетворення у вугільну кислоту (H_2CO_3), що вільно дисоціює на аніони й протони бікарбонату. Утворення бікарбонату впливає на транспорт рідини, діючи на Na, можливо, регулюючи рН для оптимального активного транспорту іонів. Блокада карбоангідрази за допомогою інгібіторів карбоангідрази в циліарному тілі знижує утворення іонів бікарбонату, тим самим зменшує вироблення рідини й забезпечує зниження ВОТ. Ацетазоламід є сильним інгібітором ізоформ карбоангідрази. Але оскільки карбоангідрази в усьому своєму різноманітті зустрічаються і в інших органах, тканинах і рідинах, таких як кров, нирки, легені, шлунково-кишковий тракт, центральна нервова система, використання їх інгібіторів може приводити не тільки до зниження ВОТ, але й до побічних ефектів, у тому числі значних. На

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologii Ukraini»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Бездітко П.А., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри офтальмології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: pabpoul12@gmail.com

For correspondence: P.A. Bezditko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of ophthalmology, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: pabpoul12@gmail.com

сьогодні доведено, що системне застосування інгібіторів карбоангідрази викликає парестезії і відчуття оніміння в нижніх кінцівках, металевий присмак, депресію, втому, втрату ваги, зниження лібідо, подразнення шлунково-кишкового тракту. Особливо важливо звернути увагу на те, що системне застосування цих препаратів пов'язане з важкими ускладненнями, такими як виникнення гіпокаліємії, апластичної анемії, метаболічного ацидозу й нефролітіазу [9]. Тому тривале системне застосування інгібіторів карбоангідрази в лікуванні глаукоми не було визнане більшістю офтальмологів світу. Використання ацетазоламідів і його похідних було обмежене короточасним його застосуванням для купірування гострого нападу глаукоми, підготовки до внутрішньоочних операцій, лікування рефрактерних форм глаукоми на етапі підготовки до хірургічного лікування. Але значні гіпотензивні властивості інгібіторів карбоангідрази при лікуванні глаукоми спонукали офтальмологів до створення топічних форм цих препаратів. Таке рішення передбачало зменшення побічних ефектів і збереження гіпотензивної ефективності. У 1983 році почали розробляти водорозчинні сульфаніламідні ІКА. У 1995 році фармацевтична компанія MSD випустила перший препарат дорзоламід (L671152) у вигляді 2% очних крапель, що отримав назву Trusopt [37], а в 1999 році було схвалено використання бринзоламідів (Alcon Laboratories), що отримав назву Azopt [56]. Дорзоламід і бринзоламід є наномолярними інгібіторами СА II/CA XII, мають добру розчинність у воді і досить розчинні в жировій тканині, щоб проникати через рогівку, і, отже, можуть застосовуватися місцево у вигляді 2% водного розчину гідрохлориду дорзоламідів та 1% суспензії гідрохлориду бринзоламідів 2–3 рази на день [40]. Топічні форми ІКА можуть застосовуватися не тільки при відкритокутовій глаукомі, але й при гострому нападі глаукоми, у тому числі в передопераційній підготовці перед внутрішньоочними операціями. На відміну від системних ІКА 2% дорзоламід і 1% бринзоламід, проникаючи глибоко в тканини ока, не призводять до системних ефектів. Це сприяло широкому застосуванню цих препаратів у лікуванні глаукоми. Численні дослідження показали, що дорзоламід і бринзоламід можуть використовуватися в монотерапії глаукоми. Ці два препарати виявилися ефективними, знижуючи ВОТ на 20–25 % від базових значень. Ці препарати з успіхом застосовуються в поєднанні з іншими ліками від глаукоми. На їх основі створені популярні у світі фіксовані комбінації для лікування глаукоми. Дорзоламід був об'єднаний в одні ліки з антагоністом β -рецепторів тимололом (Cosopt) і з α_2 -адренергічним агоністом бримонідіном (Combigan). Фіксована комбінація азарга містить бринзоламід і антагоніст β -рецепторів тимолол. Так, фіксована комбінація дорзоламід з тимололом (ФК Д/Т) у вигляді розчину 2% і 0,5% є клінічно однією з найбільш широко використовуваних у лікуванні глаукоми. Як стартова терапія ФК Д/Т здатна знизити ВОТ на 40 % протягом перших 2 місяців: з 37,5 до 18,4 мм рт.ст. [24].

Карбоангідрази — одна з найбільш поширених ферментних систем в організмі. Як показують численні дослідження, карбоангідрази наявні в усіх тканинах очно-

го яблука [11]. Вони є в рогівці, кришталику, сітчастій оболонці, пігментному епітелії сітківки, хоріоїдеї. ІКА для місцевого застосування досягають переднього сегмента ока в досить високій концентрації порівняно із системним введенням інгібіторів. Топічні препарати дорзоламідів добре проникають у різні структури ока. Так, концентрація дорзоламідів при його закапуванні в око кролика становить 24,0 мкг/г у рогівці, 27,0 мкг/г у циліарному тілі й райдужній оболонці, 7,8 мкг/г у рідкій волозі, 4,26 мкг/г у сітківці через одну годину і 4,16 мкг/г у сітківці через 2 години. Подібні концентрації забезпечують високу насиченість препаратом усіх тканин ока при місцевому застосуванні [50, 58]. І як впливає з цих передумов, інгібування даного ферменту в тканинах ока може призводити не тільки до зниження внутрішньоочного тиску. Вивчення особливостей застосування інгібіторів карбоангідрази все більше цікавить офтальмологів і змушує по-новому поглянути на ці препарати. З'явилися публікації, у яких ідеться про нове відкриття інгібіторів карбоангідрази в офтальмології [38]. Особливо активно в офтальмологічній літературі обговорюються питання про вплив інгібіторів карбоангідрази на гемодинаміку ока, антиоксидантну й нейропротективну дію ІКА. Заслугує на увагу можливість застосування інгібіторів карбоангідрази в лікуванні макулярного набряку й настороженість офтальмологів щодо впливу цієї групи препаратів на рогову оболонку.

Серед препаратів, що знижують ВОТ, інгібітори карбоангідрази відзначаються благотворним впливом на перфузію ока [15]. У цілій низці досліджень показано, що дорзоламід, що чинить вазоактивну дію, у хворих на глаукому при місцевому лікуванні може збільшити очний кровотік [25]. Низка авторів досліджували дію ІКА і їх фіксованих комбінацій на ретробульбарний кровотік методом кольорового доплерівського картування [7, 38, 55]. Результати показали, що дані препарати підвищують кровотік у центральній артерії сітківки, задніх коротких циліарних артеріях, але не впливають на кровотік в очній артерії. У проспективних дослідженнях було виявлено, що ацетазоламід збільшує амплітуду пульсації ретинальних судин дозозалежним чином, зменшуючи при цьому індекс резистентності очної артерії, внутрішньої сонної артерії і центральної артерії сітківки [15], і підвищує показники ретинального кровотоку, вимірювані за допомогою лазерної доплерівської велосиметрії [51]. Важливо, що препарат також покращує хоріоїдальну гемодинаміку [28, 68]. Бринзоламід має переваги перед іншими препаратами, у тому числі дорзоламідом, щодо покращання перфузії ока в діастолу. Так, застосувавши метод флоуметрії, Iester [28] показав, що на тлі 19% зниження ВОТ бринзоламідом відзначалося покращання ретинального кровотоку (від 13,15 до 16,6 %) у верхньому й нижньому перипапільарному відділах сітківки. Крім того, дане дослідження продемонструвало, що застосування комбінації дорзоламідів і тимололу приводить до покращання очного кровотоку у хворих з відкритокутовою глаукомою незалежно від ВОТ-знижуючого ефекту цієї комбінації. Найбільш докладний звіт про вплив ІКА на очний кровотік міститься в метааналізі,

виконаному Siesky і Harris [54]. Автори розглянули різні методи й аналітичні підходи для оцінки впливу ІКА на очний кровообіг. Узагальнюючи всі вивчені статті про вплив на гемодинаміку ока місцевих препаратів ІКА (як включені в статистичний метааналіз, так і виключені з нього), автори відзначили 32 статті з 42 (76 %), у яких повідомляється про можливе збільшення параметрів очної гемодинаміки при місцевому застосуванні ІКА. У 9 із 42 статей (21 %) відзначено відсутність змін параметрів очного кровообігу, а в одному дослідженні (2 %) ідеться про його зниження. В основі механізму вазоактивної дії лежить той факт, що блокада карбоангідрази в тканинах може збільшувати концентрацію CO_2 у тканинах і/або знижувати рН тканини, викликаючи розширення судин і посилення кровотоку [51, 63]. ІКА також покращують очний кровотік, затримуючи вивільнення внутрішньоклітинного Ca^{2+} [10, 16]. Зокрема, Reber і співавт. виявили: ацетазоламід здатен впливати на перичити, що також сприяє покращанню кровотоку в сітківці [48].

Інгібітори карбоангідрази мають виражену антиоксидантну активність. V. Zanon-Moreno, J.J. García-Medina, R. Gallego-Pinaso [71] вимірювали окиснювальну активність у рідкій волозі шляхом визначення малонового діальдегіду за допомогою аналізу реакційно-здатних речовин з тіобарбітуровою кислотою. І показали, що місцеве застосування дорзоламід у вірогідно знижує окиснювальний стрес у пацієнтів з глаукомою. Проф. Куришева зі співавт. у низці експериментальних досліджень на моделі окисного стресу (азоініціатор — люмінол), включно з моделлю з гемолізом еритроцитів, показали, що не тільки ІКА, але й усі їхні фіксовані комбінації, що містять ІКА, мали найвищу здатність інгібувати окиснювальний стрес [37] і проявляти антиоксидантний захист [32, 33] порівняно з іншими антиглаукомними препаратами. Антиоксидантний статус оцінювали в зразках рідкої вологи, вимірюючи активність супероксиддисмутази й визначаючи загальний антиоксидантний статус. Найбільш висока антирадикальна активність зареєстрована в дорзоламіді. У дозі 10 мкл він перевершував усі інші препарати. Інший інгібітор карбоангідрази, бринзоламід, хоча й поступався за антирадикальною активністю дорзоламіді, але в дозі 10 мкл перевершував інші антиглаукомні препарати. Фіксовані комбінації, що містять ІКА, також мали антиоксидантну активність. Найбільш високу антиоксидантну активність мала комбінація дорзоламід/тимолол (препарат косопт). Вона перевершувала за антиоксидантною активністю інші фіксовані комбінації. За своїми антиоксидантними характеристиками до вказаних фіксованих комбінацій наближався інший препарат, що також містить інгібітор карбоангідрази (бринзоламід/тимолол), антиоксидантна активність якого становила 16, 42 і 54 % відповідно при обсязі тестованого препарату в 30, 60 і 90 мкл. Ці експериментальні дані підтверджені результатами клінічних спостережень. Так, дослідження водянистої вологи хворих на глаукому, які отримували інстиляції дорзоламіді, показало вірогідно більш високу антиоксидантну активність порівняно з результатами хворих, які не отримували

дане лікування, і пацієнтів з віковою катарактою [34]. З огляду на те, що окиснювальний стрес відіграє провідну роль у патогенезі не тільки глаукомної оптиконейропатії, але й оптикопатії і ретинопатії різного генезу, зазначені властивості препаратів цієї групи дозволяють розглядати ІКА не тільки як гіпотензивні лікарські засоби, але й як потенційні нейропротектори і значно розширити показання до застосування топічних форм інгібіторів карбоангідрази в лікуванні судинної патології органа зору.

Кістоподібний макулярний набряк пов'язаний з безліччю очних захворювань, включно з післяопераційним запаленням, оклюзією вен сітківки, увеїтом і діабетичною ретинопатією, генетичною патологією сітківки тощо. На сьогодні це дуже серйозна причина порушення зору й сліпоти. Навіть легкі випадки можуть призводити до поступового погіршення зору протягом багатьох років. Медикаментозне лікування кістозного набряку макули інгібіторами карбоангідрази відоме вже понад десять років. Початкові спостереження були засновані на експериментальних даних, які показали, що ацетазоламід може збільшувати абсорбцію рідини пігментним епітелієм сітківки [14, 17]. Точний механізм того, як інгібітори карбоангідрази знижують вираженість кістозного макулярного набряку, залишається незрозумілим. Запропоновано дві робочі моделі. ІКА відновлюють відносно нормальний розподіл активності карбоангідрази й полярність клітин пігментного епітелію сітківки шляхом виборчого блокування активності різних ізоферментів ангідрази, розташованих у базолатеральній мембрані клітин пігментного епітелію сітківки [14, 70]. З огляду на коефіцієнт розчинності ацетазоламіді ліки, швидше за все, діють шляхом прямого інгібування мембранозв'язаної карбоангідрази (CA IV). Ці механізми дії ІКА впливають як на сітківку, так і на функцію пігментних епітеліальних клітин сітківки. З одного боку, вважається, що закислення субретинального простору, що виникає внаслідок дії ІКА, є причиною збільшення резорбції рідини з сітківки через ретинальний пігментний епітелій у судинну оболонку. З іншого боку, інгібування карбоангідрази ацетазоламідом викликає зниження базового потенціалу пігментного епітелію сітківки, що також призводить до збільшення швидкості всмоктування субретинальної рідини і, отже, до зменшення кістозного макулярного набряку. Однак деякі дослідження припускають прямий вплив ІКА на гемоциркуляцію в судинній мережі сітківки, оскільки вони показують, що ІКА здатні посилювати кровотік у сітківці й напругу кисню, що призводить до зменшення вираженості макулярного набряку [44, 54]. Звичайна початкова клінічна доза ІКА становить 500 мг/день, її прийом слід продовжувати протягом як мінімум одного місяця. Ця доза може бути зменшена пацієнтами в процесі терапії до більш низької, але ефективної (125 мг/добу) [12]. Застосування топічних ІКА дозволяє значно знизити вираженість побічних ефектів. Qinzhu Huang, Ru Chen, Xianping Lin, Zhenyang Xiang [47] порівнювали пероральний прийом ІКА у вищепи-саному дозуванні й місцеве застосування дорзоламіді

по 1 краплі тричі на день. Проаналізували 194 хворих на пігментний ретиніт (358 очей) з кістоподібним набряком макули, з яких 59 пацієнтів (115 очей) отримували пероральне лікування ІКА, а 135 пацієнтів (243 ока) отримували місцеве лікування дорзоламідом. Короткострокове лікування за допомогою топічних ІКА становило 3 тижні, а тривале лікування — 58 місяців. Об'єднані результати показали значне зменшення набряку жовтої плями й зменшення товщини макули на основі дослідження оптичної когерентної томографії в середньому на 46,02 мкм. На сьогодні доведено, що топічне застосування дорзоламіду (по 1 краплі 2–3 рази на день) ефективне при лікуванні набряку жовтої плями, наявного при таких захворюваннях, як пігментний ретиніт, хоріоїдеремія і ретиношизис. M.A. Genead, G.A. Fishman виявили покращання зору в 31 % своїх пацієнтів із синдромом Ашера, які отримували дорзоламід [20, 29]. Використання 1% офтальмологічної суспензії бринзоламіду (Azopt®, Alcon Laboratories, Inc., США) тричі на день пов'язують з позитивною динамікою перебігу вторинного макулярного набряку у хворих з пігментним ретинітом [1].

Однак найбільш часто до офтальмологів звертаються хворі з діабетичним макулярним набряком, вологою формою вікової макулярної дегенерації (ВМД), тромбозом центральної вени сітківки і її гілок. V. Lima-Gomez, D.A. Bermudez-Zapata [36] повідомили, що дорзоламід, застосовуваний протягом 3 тижнів, був більш ефективним, ніж плацебо, для зменшення товщини сітківки після осередкової фотокоагуляції в діабетиків з набряком жовтої плями. Але на сьогодні анти-VEGF-препарати (ранібізумаб, бевацизумаб і афліберсепт) є найкращим лікуванням як діабетичного макулярного набряку, так і макулярного набряку при ВМД і ретинальних тромбозах. На жаль, існує низка хворих, стійких до анти-VEGF, а також є пацієнти з рецидивуючим або хронічним набряком, у яких терапія анти-VEGF буває незадовільною [43, 65]. Як ад'ювантну терапію низка авторів розглядають місцеве застосування дорзоламіду. Причому на додаток до стандартного механізму дії ІКА при макулярному набряку була висунута гіпотеза про те, що дорзоламід може знижувати продукцію і відтік внутрішньоочної рідини, що згодом може уповільнити виведення інтравітреальних анти-VEGF-препаратів [57]. Отже, дослідники припустили, що комбінація місцевого дорзоламіду і анти-VEGF-препаратів може мати позитивний ефект. A. Obeid, J. Hsu, D. Ehmann et al. [41], базуючись на результатах обстеження 8 пацієнтів, дійшли висновку, що місцеве застосування дорзоламіду/тимололу може мати сприятливий анатомічний і функціональний вплив на очі з набряком жовтої плями, вторинним щодо оклюзії вени сітківки, яка не піддається лікуванню. J. Sridhar, J. Hsu, A. Shahlaee et al. [57] у своїх дослідженнях показали, що місцеве застосування, додатково до анти-VEGF-препаратів, дорзоламіду/тимололу може зменшити товщину центральних відділів макули й кількість субретинальної рідини в очах з неоваскулярною ВМД. Рандомізоване контрольоване дослідження [27] довело ефект ад'ювантного місцевого застосуван-

ня дорзоламіду/тимололу порівняно з плацебо при неоваскулярній віковій дегенерації жовтої плями. Воно показало, що використання дорзоламіду/тимололу в пацієнтів з неоваскулярною ВМД зі стійкою ексудацією привело до анатомічного покращання гостроти зору, але не до покращання гостроти зору порівняно з плацебо приблизно через 3 місяці. Що ж стосується діабетичного макулярного набряку, то рандомізовані дослідження, проведені F. Fazel, H. Nikpour, P. Pourazizi [18], які оцінювали ефективність трьох ін'єкцій бевацизумабу в склоподібне тіло порівняно з аналогічними ін'єкціями в поєднанні з 2% дорзоламідом (двічі на день) для місцевого застосування при лікуванні діабетичного макулярного набряку у 32 хворих, продемонстрували, що ад'ювантний місцевий дорзоламід з ін'єкцією бевацизумабу не давав додаткових ефектів при лікуванні діабетичного макулярного набряку протягом тримісячного курсу. Це випробування зареєстровано в Іранському реєстрі клінічних випробувань під кодом IRCT20131229015975N5. Хоча, на нашу думку, адитивна терапія дорзоламідом у хворих з діабетичним макулярним набряком, які отримують анти-VEGF-препарати, має своє майбутнє. Хотілося б звернути увагу і на публікацію [42], у якій повідомляється про успішне застосування бринзоламіду в комплексному лікуванні серозної макулопатії. Досліджували ефективність місцевого інгібітору карбоангідрази дорзоламіду 2% при набряку жовтої плями після вітректомії [61]. У дослідження було включено 40 пацієнтів, яким усім була виконана вітректомія в поєднанні з факоемульсифікацією та імплантацією інтраокулярних лінз і видалення епіретинальної мембрани. Двадцять очей від 40 пацієнтів отримували 2% дорзоламід три рази на день. Пацієнти спостерігалися не менше від 3 місяців. На підставі цих досліджень був зроблений висновок: топічний дорзоламід сприяв зменшенню середньої товщини центрального відділу макули. Отже, застосування топічних форм інгібіторів карбоангідрази ефективне при різних формах макулярного набряку як адитивна терапія. Ці препарати безпечні в застосуванні й можуть використовуватися тривало практично в усіх хворих, які потребують лікування.

Рогова оболонка — основне заломлююче середовище ока. Від прозорості рогової оболонки залежить обсяг візуальної інформації, доступної для кожної людини. Ендотеліальні клітини рогової оболонки контролюють метаболізм рогівки. Завдяки клітинному транспорту електrolітів, який і забезпечує ендотеліальні клітини рогівки, досягається перенесення міжклітинної рідини зі строми рогівки у водянисту вологу. Ця функція забезпечує безперервний дренаж строми рогівки, чим і досягається її прозорість. Ендотелій рогівки експресує цитозольні форми CA I, CA II, а також мембранозв'язаний ізозим CA IV [30, 67]. Ізофермент CA II відіграє найважливішу роль у підтримці рогівки у відносно стійкому стані зневоднення, функції ендотелію рогівки і роботи бікарбонатного насоса [69]. Експериментальні дослідження, проведені на рогівці кролика, показали, що пригнічення активності ендотеліальної карбоан-

гідрози призводить до зниження рівня бікарбонату натрію, що впливає на трансепітеліальний транспорт рідини у водянисту вологу і, відповідно, викликає набряк рогівки [19]. Крім того, експериментальні дослідження, проведені на культурі ізольованих ендотеліальних клітин великої рогатої худоби, показали, що гальмування карбоангідрази призводить до закислення внутрішньоклітинного рН через уповільнення встановлення рівноваги між CO_2 і HCO_3^- [5]. На думку Н. Holthofer, G.J. Segal, A. Tarkkanen, T. Tervo [26], саме ці фактори сприяють порушенню функції ендотеліального насоса рогівки. Низка досліджень показали, що кроляча рогівка, встановлена в пробірці в камеру типу Dikstein-Maurice, набухає у відповідь на безпосереднє застосування інгібіторів карбоангідрази щодо її ендотеліальної поверхні. Дорзоламід є основним інгібітором СА II, і його активність проти СА II у 38 разів вище, ніж проти СА IV [4, 31, 46]. Отже, дорзоламід може впливати на насосну функцію ендотелію рогівки. Спочатку після перорального застосування ІКА не було повідомлень про набряк рогівки в людей. Однак невелике, але вірогідне збільшення товщини рогівки, виміряної за допомогою пахіметрії, все ж таки було зареєстровано в пацієнтів, які приймали топічний ІКА дорзоламід [67]. Клінічно місцеве застосування ІКА, як правило, не впливає на незмінні рогівки, імовірно, через набагато нижчу концентрацію лікарського засобу на ендотеліальній поверхні [30]. Проте в низці випадків може простежуватися вплив топічних ІКА на ендотелій рогівки. За рахунок цього хворі, які застосовують інгібітори карбоангідрази, можуть скаржитися на короточасне затуманення зору, пов'язане із слабвираженим короточасним набряком рогової оболонки. Поясненням цьому феномену послужили експериментальні дослідження, які показали, що пікова концентрація ІКА в рогівці кроликів досягається через 1 годину після введення дози, а період напіврозпаду в рогівці становить приблизно 2 години. Це відповідає виникненню скарг на нечіткість зору через 1 годину після закапування 1% бринзоламиду [58]. Однак порушений шар ендотеліальних клітин може не виконувати дренажну функцію належним чином і сам по собі може викликати набряк рогівки, втрату прозорості й погіршення зору. Застосування у цих хворих ІКА ще більше погіршує функціональні порушення ендотелію рогівки. Як випливає з літературних даних, місцеві ІКА можуть викликати набряк рогівки з низькою щільністю ендотеліальних клітин [31, 62]. Передбачається, що існує граничний резерв активності карбоангідрази й гальмування активності має більший вплив, коли інші властивості ендотелію (наприклад, бар'єрна функція) порушені. M.G. Vithich, O. Findl, B. Kiss, V. Petternel, H. Heinzl, V. Drexler у своєму дослідженні продемонстрували, що середнє збільшення товщини рогівки в центрі через 4 тижні для очей з каплеподібною рогівкою, які отримували дорзоламід і плацебо, становила 26,3 мкм (95% довірчий інтервал від 8,8 до 43,7) і 3,3 мкм (95% довірчий інтервал від -0,5 до 7,1) відповідно [64]. В

офтальмологічній літературі є відомості про те, що пацієнти з первинною відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією і вихідним значенням щільності ендотеліальних клітин (ЕСС) понад 1500 клітин/ mm^2 мають у середньому 3,6% втрату ЕСС після річного прийому дорзоламиду 2% тричі на день. Ця втрата ендотелію набагато вище, ніж у нормальних суб'єктів, у яких вона становить -0,6 % на рік [6, 35, 59]. Проте численні дослідження очей з нормальним ендотелієм рогівки спростували побоювання, що місцеві ІКА порушують функцію ендотелію рогівки. Однак у пацієнтів з дисфункцією ендотеліальних клітин через дистрофію рогівки Фукса, хірургічну недостатність ендотелію після внутрішньоочної хірургії, особливо після кератопластики, використання місцевих ІКА може серйозно порушити функцію ендотелію [49]. Пацієнтам з потенціалом подальшого погіршення попереднього основного ендотеліального захворювання рогівки рекомендується розглянути альтернативи місцевим СА I. Якщо для лікування глаукоми в цих людей необхідно використовувати ІКА, то важливо уважно стежити за товщиною рогівки, виконувати дзеркальні дослідження ендотеліальних клітин і контролювати інші параметри. До обережності при застосуванні інгібіторів карбоангідрази у таких хворих закликають і результати дослідження, які показали, що активність карбоангідрази також виявляється в епітелії рогівки [13]. У рогівці жаб, які мають асоційовану з мембраною карбоангідрозну активність в епітелії, метазоламід та інгібітори, селективні щодо мембранозв'язаних карбоангідроз, викликають порушення перенесення газоподібного CO_2 через рогівку [8, 52].

Отже, створення топічних форм інгібіторів карбоангідрази вивело родину цих препаратів у лідери гіпотензивних лікарських засобів для лікування глаукоми. Загальновізнана популярність дорзоламиду й бринзоламиду ґрунтується на стабільній ефективності препаратів, що знижують внутрішньоочний тиск у середньому на 25 %. Унікальні особливості механізму дії ІКА дозволили створити фіксовані комбінації з бета-блокаторами й бримонідином. Ці препарати дозволяють знижувати рівень ВОТ практично на 40 %, і їх можна використовувати їх як у стартовій, так і в тривалій терапії глаукоми. Що важливо, ІКА як у монотерапії, так і у складі фіксованих комбінацій однаково ефективні при різних формах глаукоми, при підготовці хворих до внутрішньоочних операцій. Ретельний аналіз біохімічних, фармакологічних особливостей ІКА дозволив виявити в них цілу низку додаткових властивостей, які з успіхом можна застосовувати в лікуванні не тільки глаукоми, але й інших патологічних станів оболонки сітківки й зорового нерва. Так, ІКА, у тому числі їх топічні форми, ефективні в покращанні показників гемодинаміки сітківки й зорового нерва. Численні дослідження підтверджують, що топічні ІКА покращують кровообіг у центральній артерії сітківки, задніх довгих і задніх коротких цилиарних артеріях, перфузію зорового нерва. ІКА мають виражену антиоксидантну активність. Причому покращання гемодинаміки ока й показників

антиоксидантної активності характерне також і для фіксованих комбінацій з бета-блокаторами. Вищенаведені характеристики ІКД свідчать про доцільність більш широкого використання цих лікарських форм у лікуванні судинної патології органа зору. Останніми роками топічні форми ІКА все частіше застосовують у лікуванні макулярного набряку різної етіології. Причому якщо говорити про генетичну патологію з вторинним макулярним набряком, то ІКА дорзоламід і бринзоламід рекомендують навіть для тривалої монотерапії. Якщо ж говорити про макулярний набряк при діабеті, ВМД, ретинальних тромбозах, то першочергова анти-VEGF-терапія є обов'язковою. Однак у разі резистентного набряку низка авторів як тривалу ад'ювантну терапію пропонують додатково використовувати топічні форми ІКА. Як показують результати експериментальних і клінічних досліджень, є деякі аспекти, що вимагають більш уважного відбору хворих, у тому числі пацієнтів з глаукомою, для призначення ІКА. Пов'язано це з тим, що карбоангідраза знаходиться в ендотелії рогівки й регулює помпову функцію ендотелію, за рахунок якої урівноважується кількість води в стромі й забезпечується прозорість рогівки. Інгибування цих карбоангідраз теоретично може привести до поломки помпової функції ендотелію рогівки, хоча в клінічних умовах тривалого застосування топічних форм ІКД ця поломка розвивається рідко. Однак у пацієнтів з дисфункцією ендотеліальних клітин через дистрофію рогівки Фукса, хірургічну недостатність ендотелію після внутрішньоочної хірургії, і особливо після кератопластики, використання місцевих ІКА може серйозно порушити функцію ендотелію. Тому цій категорії хворих низка дослідників рекомендують утриматися від тривалого застосування топічних форм ІКА. Усі вищеописані властивості значно розширюють можливості застосування інгібіторів карбоангідрази в офтальмології і вимагають подальшого розвитку цього напрямку офтальмології.

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

Список літератури

1. Alkin Z., Ozkaya A., Karataş G., Yazıcı A.T., Demirok A. Brinzolamide therapy for cystic macular edema secondary to retinitis pigmentosa. *Retina-Vitreus*. 2013.
2. Becker B. Carbonic anhydrase and the formation of aqueous humor. The Friedenwald memorial lecture. *Am. J. Ophthalmol.* 1959. 47. 342-361.
3. Becker B. The mechanism of the fall in intraocular pressure induced by the carbonic anhydrase inhibitor, diamox. *Am. J. Ophthalmol.* 1955. 39 (2 Pt 2). 177-184. DOI: 10.1016/0002-9394(55)90022-27.
4. Bonanno J.A., Giasson C. Intracellular pH regulation in fresh and cultured bovine corneal endothelium. I. Na/H exchange in the absence and presence of HCO_3^- . *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992. 33. 3058. 3067. [Abstract] [Google Scholar]
5. Bonanno J.A., Srinivas S.P., Brown M. Effect of acetazolamide on intracellular pH and bicarbonate transport on the corneal endothelium of cattle. *Exp. Eye Res.* 1995. 60. 425-434. [PubMed] [Google Scholar]
6. Born V.N., Nelson L.R., Hodge D.O. Changes in the central endothelial cells of the cornea over a ten-year period. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997. 38. 779-82. [PubMed] [Google Scholar]
7. Butt Z., McKillop G., O'Brien C. Measurement of ocular blood flow velocity using colour Doppler imaging in low tension glaucoma. *Eye*. 1995. 9. 29-33. DOI: 10.1038/eye.1995.4
8. Candia O. New system for measuring the fluxes of labeled CO_2 and HCO_3^- through the epithelium: corneal epithelium as a model tissue. *Exp. Eye Res.* 1996. 63. 137-149. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Carta F., Supuran C.T., Scozzafava A. Novel therapies for glaucoma: a patent review 2007–2011. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2012. 22(1). 79-88. DOI: 10.1517/13543776.2012.6490066.
10. Chandra S., Muir E.R., Deo K., Kiel J.W., Duong T.Q. Effects of dorzolamide on retinal and choroidal blood flow in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016. 57. 826-831. DOI: 10.1167/iov.15-18291.
11. Chegwidden W.R., Carter N.D., Edwards Y.H. *The Carbonic Anhydrases: New Horizons*. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag, 2000.
12. Chung X., Hwang Zhu, Kim J.G., Yun Y. Optical coherence tomography in the diagnosis and monitoring of cystic macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina*. 2006. 26 (8). 922-7. *Epub* 13.10.2006. DOI: 10.1097/01.iae.0000250008.83779.23. [PubMed] [Google Scholar]
13. Conroy C.W., Buck R.H., Maren T.H. Microchemical determination of carbonic anhydrase in the corneal epithelium. *Exp. Eye Res.* 1992. 55. 637-640. [PubMed] [Google Scholar]
14. Cox S.N., Hay E., Bird A.C. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch. Ophthalmol.* 1988. 106. 190-1195.
15. Dallinger S., Bobr B., Findl O. Effects of acetazolamide on choroidal blood flow. *Stroke*. 1998. 29. 997-1001. DOI: 10.1161/01.STR.29.5.997.
16. Dong Y.R., Huang S.W., Cui J.Z., Yoshitomi T. Effects of brinzolamide on rabbit ocular blood flow in vivo and ex vivo. *Int. J. Ophthalmol.* 2018. 11(5). 719-725. DOI: 10.18240/ijo.2018.05.0353.
17. Farber M.D., Lam S., Tessler H.H., Jennings T.J., Cross A., Rusin M.M. Reduction of macular oedema by acetazolamide in patients with chronic iridocyclitis: a randomised prospective crossover study. *Br. J. Ophthalmol.* 1994. 78.
18. Fazel F., Nikpour H., Pourazizi M. Combination of Intravitreal Bevacizumab and Topical Dorzolamide versus Intravitreal Bevacizumab Alone for Diabetic Macular Edema: A Randomized Contralateral Clinical Trial. *Biomed. Res. Int.* 2020 Jan 16. 2020. 6794391. doi: 10.1155/2020/6794391.
19. Fishbarg J., Lim J. The role of cations, anions and carbonic anhydrase in fluid transport through the endothelium of the rabbit cornea. *J. Physiol.* 1974. 241. 647-675. [PMC Free Article] [PubMed] [Google Scholar]
20. Genead M.A., Fishman G.A. The effectiveness of long-term local therapy with dorzolamide in cystic macular lesions in patients with retinitis pigmentosa and Usher's syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 2010. 128 (9). 1146-50. *Epub* 2010/09/15. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.172; PubMed Central PMCID: PMC3696579. [PMC Free Article] [PubMed] [Google Scholar]
21. Grant W.M., Trotter R.R. *Arch. Ophthalmol.* (Chicago) 1954. 51. 735.

22. Hageman G.S., Zhu X.L., Waheed A.S., Ly W.S. Localization of carbonic anhydrase IV in a specific capillary bed of the human eye. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991. 88(7). 2716-2720. [PubMed] [Google Scholar] [CrossRef]
23. Harris A., Tippke S., Sievers C. Acetazolamide and CO₂: acute effects on cerebral and retrobulbar hemodynamics. *J. Glaucoma*. 1996. 5(1). 39-45. DOI: 10.1097/00061198-199602000-00007.
24. Henderer J.D., Wilson R.P., Moster M.R. Timolol/dorzolamide combination therapy as initial treatment for intraocular pressure over 30 mm Hg. *J. Glaucoma*. 2005. 14(4). 267-270. DOI: 10.1016/j.jajo.2005.10.03331.
25. Higginbotham E.J., Feldman R., Stiles M., Dubiner H. Fixed Combination Investigative Group. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Arch. Ophthalmol.* 2002. 120. 915.
26. Holthofer H., Segal G.J., Tarkkanen A., Tervo T. Immunocytochemical localization of carbonic anhydrase, NaK-ATPase and bicarbonate chloride exchanger in the anterior segment of the human eye. *Acta Ophthalmologica*. 1991. 69. 149-154. [PubMed] [Google Scholar]
27. Hsu J., Patel S.N., Wolfe J.D. et al. Effect of Adjuvant Topical Dorzolamide-Timolol vs Placebo in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020 May. 138(5). 560-567. Published online 2020 Apr 2. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.0724.
28. Iester M., Altieri M., Michelson G. Retinal peripapillary blood flow before and after topical brinzolamide. *Ophthalmologica*. 2003. 218(6). 390-396. DOI: 10.1159/000080942.
29. Ikeda Y., Yoshida N., Notomi S., Murakami Y., Hisatomi T., Enaida H. et al. Therapeutic effect of long-term treatment with topical dorzolamide for cystic macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Br. J. Ophthalmol.* 2013
30. Kaminski S., Hommer A., Koyunku D., Biovski R., Barisani T., Baumgartner I. Effect of dorzolamide on corneal thickness, endothelial cell count and corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1998. 76. 78-79. [PubMed] [Google Scholar]
31. Konoval A., Morrison J., Brown S. et al. Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. *Am. J. Ophthalmol.* 1999. 127. 403-406. [PubMed] [Google Scholar]
32. Kuryшева N.I., Azizova O.A. A comparative study of the antioxidant activity of combination drugs for the local treatment of glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2013. 6(2). 48-5. (In Russ.)
33. Kuryшева N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. Antiradical and antioxidant activity of carbonic anhydrase inhibitors for the local treatment of glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2011. 4(3). 55-61. (In Russ.)
34. Kuryшева N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. Antioxidant activity of a fixed combination of dorzolamide with timolol in the aspect of neuroprotection in glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2012. 9(4). 47-51. DOI: 10.18008/1816-5095-2012-4-47-51. (In Russ.)
35. Lass J.H., Khosrof S.A., Lawrence J.K. et al. A randomized one-year double mask study comparing the effects of dorzolamide, timolol, and betaxolol on the cornea. *Arch. Ophthalmol.* 1998. 116. 1003-10. [PubMed] [Google Scholar]
36. Lima-Gomez V., Bermudez-Zapata D.A., Razo Blanco-Hernandez D.M. Efficacy of dorzolamide in reducing retinal thickness after photocoagulation in diabetic macular oedema. *Cirugia y Cirujanos (English Edition)*. 2015. Vol. 83. Issue 1. 3-8.
37. Maren T.H., Jankowska L., Sanyal G., Edelhauser H.F. The transcorneal permeability of sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors and their effect on aqueous humor secretion. *Exp. Eye Res.* 1983. 36(4). 457-479. DOI: 10.1016/0014-4835(83)90041-68.
38. Shahsuvaryan M.L. Rediscovering Carbonic Anhydrase Inhibitors in Ophthalmology. *EC Ophthalmology*. 2016. 4. 4. 565-568.
39. Martinez A., Sanchez M. A comparison of the effects of 0.005% latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. 22(1). 67-73. DOI: 10.1185/030079906X80215.
40. Maus T.L., Larsson L.I., McLaren J.W., Brubaker R.F. Comparison of dorzolamide and acetazolamide as suppressors of aqueous humor flow in humans. *Arch. Ophthalmol.* 1997. 115(1). 45-49. DOI: 10.1001/archophth.1997.011001500470010.
41. Obeid A., Hsu J., Ehmann D. et al. Topical dorzolamide-timolol with intravitreal antivascular endothelial growth factor for retinal vein occlusion: a pilot study. *Retinal Cases & Brief Reports*. 2018. [Google Scholar]
42. Ontiveros-Orozco I., Garcia-Franco R., Levin-Bereviches A., Lopez-Star E.M., Rojas-Juarez S., Celis-Suazo B. et al. Brinzolamida tópica para el tratamiento de la coroidorretinopatía serosa central idiopática. *Rev. Mex. Ophthalmol.* 80. 2006. 132-137.
43. Ophir A. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: An Analysis of Protocol I Evidence, *American Journal of Ophthalmology*. 2017. Vol. 177. S. 230-231. [Google Scholar]
44. Pedersen D.B., Koch Jensen P., la Cour M., Kiilgaard J.F., Eysteinson T., Bang K., et al. Inhibition of carbonic anhydrase increases the oxygen tension in the retina and dilates the retinal vessels. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005. 243 (2). 163-8. Epub 2005.03.03. DOI: 10.1007/s00417-003-0817-3. [PubMed] [Google Scholar]
45. Perkins E.S. *Trans. Ophthalm. Soc. U.K.* 1955. 75. (In the press).
46. Pfeiffer N. Dorzolamide: Development and Clinical Application of a Topical Carbonic Anhydrase Inhibitor. *Surv. Ophthalmol.* 1997. 42(2). 137-151. [PubMed] [Google Scholar]
47. Qinzhu Huang, Ru Chen, Xianping Lin, Zhenyang Xiang. Efficacy of carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017. Oct 12. 12(10). e0186180. doi: 10.1371/journal.pone.0186180. Collection 2017.
48. Reber F., Gersch U., Funk R.W. Blockers of carbonic anhydrase can cause increase of retinal capillary diameter, decrease of extracellular and increase of intracellular pH in rat retinal organ culture. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2003. 241(2). 140-148. DOI: 10.1007/s00417-002-0560-1.
49. Reynolds A.C. Topical Glaucoma Treatment and the Cornea Alternative strategies may benefit patients with a compromised ocular surface. *Glaucoma today*. Nov/Dec 2014.
50. Schmitz K., Banditt P., Motschmann M. Population pharmacokinetics of 2 % topical dorzolamide in the aqueous humor of humans. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999. 40. 1621-1624.
51. Shedden A., Adamsons I., Getson A. Comparison of the efficacy and tolerability of preservative-free and preservative-containing formulations of the dorzolamide/timolol fixed combination (COSOPT™) in patients with elevated intraocular pressure in a randomized clinical trial. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010. 248. 1757-1764. DOI: 10.1007/s00417-010-1397-751.

52. Shi X.P., Candia O.A., Zamudio A., Wistrand P. Physiological evidence for membrane-bound carbonic anhydrase in corneal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994. 25 (Suppl.). Arvo abstract No. 3448, 1401. [Google Scholar]
53. Siesky B., Harris A., Brizendine E., Marquez S., Loh J., McKee J. et al. Literature review and meta-analysis of topical carbonic anhydrase inhibitors and ocular blood flow. *Surv. Ophthalmol.* 2009. 54 (1). 33-46. Epub 2009.01.28. DOI: 10.1016/j.survophthal.2008.06.002. [PubMed] [Google Scholar]
54. Siesky B., Harris A., Edward Brizendine E. Literature Review and Meta-Analysis of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors and Ocular Blood Flow. *Survey of Ophthalmology.* 2009. 54(1). 33-46. DOI: 10.1016/j.survophthal.2008.06.00274.
55. Siesky B., Harris A., Sines D. A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2006. 22. 353-361. DOI: 10.1089/JOP.2006.22.35366-69.
56. Silver L.H. Clinical efficacy and safety of brinzolamide (Azopt), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Brinzolamide Primary Therapy Study Group. *Am. J. Ophthalmol.* 1998. 126(3). 400-408. DOI: 10.1016/s0002-9394(98)00095-69.
57. Sridhar J., Hsu J. Shahlaee A. et al. Topical dorzolamide-timolol with intravitreal antivascular endothelial growth factor for age-related neovascular macular degeneration, *JAMA Ophthalmology.* 2016. Vol. 134. № 4. P. 437-443. [Google Scholar]
58. Sugrue M.F., Harris A., Adamsons I. Dorzolamide hydrochloride: a topically active, carbonic anhydrase inhibitor for the treatment of glaucoma. *Drugs Today.* 1997. 33. 283-298.
59. Sugrue M.F., Johns B. Dorzolamide concentrations in pigmented rabbit eye after repeated administration of Trusopt. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999. 40 (Suppl.). S171. [Google Scholar]
60. Supuran C.T. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2008. 7(2). 168-181. DOI: 10.1038/nrd2467.
61. Suzuki A.T., Hayakawa K., Onouchi Y., Ogata H., Nakagawa M., Kawai K. Topical dorzolamide for early macular edema after vitrectomy and epiretinal membrane removal. *Clinical Ophthalmology.* 2013. Vol. 7. 549-553. [Google Scholar]
62. Tanimura H., Minamoto A., Narai A., Hirayama T., Suzuki M., Mishima H. K. Corneal edema in patients with glaucoma after adding 1% brinzolamide ophthalmic suspension. *Jpn J. Ophthalmol.* 2005. 49. 332-333. [PubMed] [Google Scholar]
63. Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? *Clinical Ophthalmology.* 2018. 12. 707-717. DOI: 10.2147/OPHTH.S150816.
64. Virtich M.G., Findl O., Kiss B., Petternel V., Heinzl H., Drexler V. Short-term effect of dorzolamide hydrochloride on central corneal thickness in people with teardrop-shaped cornea. *Arch. Ophthalmol.* 2003. 121. 621-625. [PubMed] [Google Scholar]
65. Weiss M., Sim D.A., Herold T. et al. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy in daily practice. *Retina.* 2017. Vol. 38. № 12. P. 2293-2300. [Google Scholar]
66. Wilkerson M., Tsirlin M., Lippa E.A. et al. A four-week study on the safety and efficacy of dorzolamide, a novel active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch. Ophthalmol.* 1993. 111. 1343-1350. [PubMed] [Google Scholar]
67. Wilkerson M., Tsirlin M., Lippa E.A. et al. A four-week study on the safety and efficacy of dorzolamide, a novel active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch. Ophthalmol.* 1993. 111. 1343-1350. [PubMed] [Google Scholar]
68. Wilson T.M., Strang R., MacKenzie E.T. The response of the choroidal and cerebral circulations to changing arterial PCO₂ and acetazolamide in the baboon. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1977. 16. 576-580.
69. Wistrand P.J., Schönholm M., Lonnerholm G. Carbonic anhydrase isozymes CA I and CA II in the human eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1986. 27. 419-428. [PubMed] [Google Scholar]
70. Wolfensberger T.J., Dmitriev A.V., Govardovsky V.I. Inhibition of membrane-bound carbonic anhydrase lowers subretinal pH and volume. *Doc. Ophthalmol.* 1999. 97 (3-4). 261-71. Epub 2000/07/15. [PubMed] [Google Scholar]
71. Zanon-Moreno V., Garcia-Medina J.J., Gallego-Pinaso R. Changing the antioxidant status by topical application of dorzolamide in primary open-angle glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.* July-August 2009. 19(4). 565-71. DOI: 10.1177/112067210901900408.

Отримано/Received 20.04.2021

Рецензовано/Revised 05.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 16.05.2021 ■

P.A. Bezdetko

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Again about carbonic anhydrase inhibitors: modern aspects of the use of ICA in ophthalmology

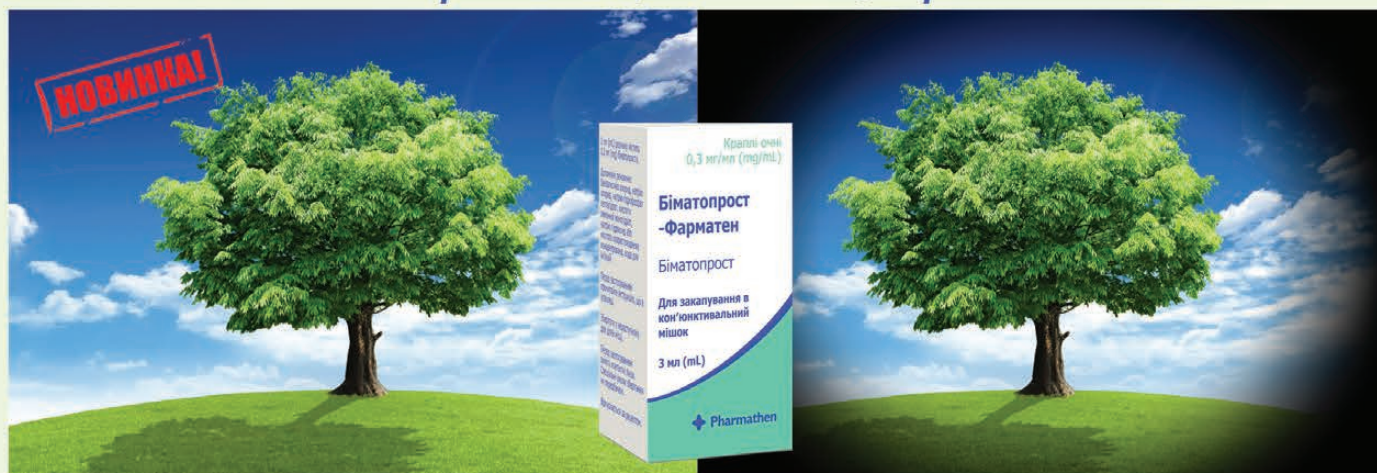
Abstract. For more than 70 years, the inhibitors of carbonic anhydrase (ICA) have been used in the treatment of glaucoma. Since 1995, topical forms of ICA have appeared among antiglaucoma drugs — dorzolamide, and since 1999 — brinzolamide. The hypotensive efficacy and safety of topical ICA gave rise to the widespread use of these drugs in the treatment of various forms of glaucoma. The peculiarities of the mechanism of action made it possible to create on their basis effective fixed combinations, which allow reducing the intraocular pressure by up to 40 % in patients with glaucoma. The attractiveness of the drug has expanded due to the effect of ICA on various tissues of the organ of vision. Thus, ICAs effectively improve the hemodynamics of the eye and optic

nerve. The antioxidant activity of the drug makes it possible to expand the indications for its use in patients with vascular pathology of the retina and optic nerve. The biomechanical characteristics of the drug allowed its effective and safe use in the complex treatment of macular edema of various etiologies. The adjuvant use of topical ICAs expands the possibilities of anti-VEGF therapy in the treatment of macular edema of various etiologies. Features of the action of ICA on the endothelial pump function of the cornea made it possible to formulate the rules for the use of topical ICA in patients with an insufficient function of the corneal endothelium.

Keywords: carbonic anhydrase inhibitors; glaucoma; eye hemodynamics; antioxidant activity; macular edema; cornea of the eye

БІМАТОПРОСТ-ФАРМАТЕН

Біматопрост 0,3 мг/мл, краплі очні



ОБҐРУНТОВАНИЙ ВИБІР СЕРЕД ПРОСТАГЛАНДИНІВ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГЛАУКОМОЮ

- ✓ Забезпечує трабекулярний та увеосклеральний шлях відтоку внутрішньоочної рідини¹
- ✓ Зменшує ВОТ до 35 %²
- ✓ Клас простагланідів
- ✓ Прийом 1 раз на добу

¹ Інструкція для медичного застосування. ² Термінологія та настанови з глауками, 5-те видання, А. Азуара-Бланко, З. Веселовська та ін., Київ, квітень 2021, стр. 42.



МАРДОЗІЯ

Дорзоламід 20 мг/тимолол 5 мг, краплі очні



КОНТРОЛЬ ВОТ З ДОВЕДЕНИМ ПОКРАЩЕННЯМ ОФТАЛЬМОГЕМОДИНАМІКИ В ТЕРПАІ ПАЦІЄНТІВ З ГЛАУКОМОЮ¹

- ✓ Ефективно знижує ВОТ при різних формах глаукоми^{2, 3}
- ✓ Підвищує контроль ВОТ в порівнянні з іншими фіксованими комбінаціями⁴
- ✓ Захист трабекулярного ендотелію⁵
- ✓ Фіксована комбінація, 1 крапля 2 рази на добу

¹ A Martinez, M Sánchez-Salorio. J Ocul Pharmacol Ther 2009 Jun;25(3):239-48. ² Ловлаче Дж.Н. Российский офтальмологический журнал 2014; 1:69-72.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Мардозія. ⁴ M Galose, H Elsaid In. J of Ophthalmology. 2016 Feb; 64(2): 127-131.

⁵ Курышева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Российский офтальмологический журнал 2013; 2: 8-10.



Офіційний дистриб'ютор продукції компанії «Фарматен С.А.» в Україні:
ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСИМ»
м. Київ, вул. М. Грінченка, 4-Б, тел.: +38 (044) 359-01-09



Інформація призначена тільки для фахівців охорони здоров'я. Інформація подана в скороченому вигляді. З повною інформацією можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату «Біматопрост-Фарматен», краплі очні 3 мл, РП. № UA/18300/01/01, Наказ МОЗ № 2069 від 09.09.2020, «Мардозія» краплі очні 5 мл, РП. № UA/14427/01/01, Наказ МОЗ № 399 від 05.03.2021



ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР НІМЕЦЬКИХ ОФТАЛЬМОЛОГІВ

ПРОБЛЕМИ З ЗОРОМ?

Доппельгерц® актив

Вітаміни для очей з Лютеїном

- ➔ СПРИЯЮТЬ НОРМАЛІЗАЦІЇ ГОСТРОТИ ЗОРУ
- ➔ ЗМЕНШУЮТЬ ЙМОВІРНІСТЬ РОЗВИТКУ КАТАРАКТИ
- ➔ ЗАХИЩАЮТЬ ОЧІ



ВСЬОГО
1 КАПСУЛА
НА ДОБУ



ОЧІ ВТОМИЛИСЯ ТА БОЛЯТЬ?

Доппельгерц® актив

Вітаміни для очей чорниці

- ➔ ЗМЕНШУЮТЬ ВТОМЛЕНІСТЬ ОЧЕЙ
- ➔ ПОКРАЩУЮТЬ ЗОРОВУ ФУНКЦІЮ
- ➔ ЗАХИЩАЮТЬ ОЧІ



ВСЬОГО
1 КАПСУЛА
НА ДОБУ



Доппельгерц® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном для дітей від 3 років

- ➔ ЗАХИСТ ОЧЕЙ ПРИ ТРИВАЛИХ НАВАНТАЖЕННЯХ НА ЗІР ДИТИНИ: КОМП'ЮТЕРНІ ІГРИ, ПЕРЕГЛЯД ТЕЛЕВІЗОРА, ЧИТАННЯ, ПРИ ШТУЧНОМУ ОСВІТЛЕННІ ТОЩО



НОВИНКА!

**ПРОДУКТ
НЕ МІСТИТЬ**

- ШТУЧНИХ БАРВНИКІВ;
- КОНСЕРВАНТІВ;
- ГЛЮТЕНУ;
- ЛАКТОЗИ;

**МАЄ ПРИЄМНИЙ СМАК
ЛІСОВИХ ЯГІД**

Виробник: Квайссер Фарма ГмбХ і Ко.КГ, Німеччина
Дистриб'ютор: ТОВ «Квайссер Фарма Україна», м. Київ, тел. (044) 585-34-92
e-mail: info@queisser.ua

Протокол № 3/8-3424/62706-2 від 25.07.2016.
Протокол № 3/8-539/63863Е від 02.02.2017.
Протокол № 3/8-734/5-67334Е від 22.05.2019

www.doppelherz.ua

Запитуйте в аптеках вашого міста