

Том 11,
№ 1,
2023

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

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

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ



www.mif-ua.com

АРТЕЛАК® АйЛід

СПРЕЙ ДЛЯ МИТТЄВОГО УСУНЕННЯ СИМПТОМІВ
СУХОСТІ ОЧЕЙ ТА ПОДРАЗНЕННЯ ПОВІК



- 💧 Сучасна формула для комфорту втомлених очей
- 💧 Має покращену лікарську форму у вигляді спрею – просте та безпечне використання
- 💧 Застосовується при відкритих та закритих очах



Не містить
консервантів
і буферних систем



Розпилюйте 1–2 рази на
закриті повіки або поверхню
очей під час моргання



Без обмеження
частоти та тривалості
використання



Інформація про вибір медичного призначення Артелак® АйЛід, розчин офтальмологічний зволожуючий. Інформація для працівників сфери охорони здоров'я. Медичний виріб. Перед використанням проконсультуйтеся з лікарем-офтальмологом та ознайомтеся з інструкцією. Сертифікат відповідності № PR-285.17. Рішення про видачу сертифікату № PR.285/RC1/5-21 від 25.07.2022. Виробник: Др. Герхард Манн, Хем.-фарм. Фабрик ГмбХ, Німеччина. Організація, яка здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача: ТОВ «БАУШ ХЕЛС», Україна, 01103, м. Київ, вул. Професора Підвисоцького, 6-В. Т.: (044) 459 04 84. RAF № ART-UA2211-073-01. Затверджено до друку 11.2022.

BAUSCH + LOMB

ЛОТЕМАКС®

ОРИГІНАЛЬНИЙ ЛОТЕПРЕДНОЛ У ФОРМІ ГЕЛЮ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ
ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗАПАЛЕННЯ
ТА БОЛЮ ПІСЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ

По 1–2 краплі 4 рази на добу

- ✓ Виражена протизапальна дія, сильніша за дексаметазон^{1,2}
- ✓ Спеціальна гелева матриця для подовження експозиції діючої речовини на поверхні ока та підвищення ефективності дії³
- ✓ Комфортність застосування для всіх вікових груп пацієнтів, починаючи від народження, з високим профілем безпеки^{1,4}



1. Chowdhury P., Borah J.M. 2012. Soft Glucocorticoids: Eye-Targeted Chemical Delivery Systems (CDSs) and Retrometabolic Drug Design: A Review. DOI: 10.5772/48380. 2. Timothy L. Comstock & John D. Sheppard. 2018. Loteprednol etabonate for inflammatory conditions of the anterior segment of the eye: twenty years of clinical experience with a retrometabolically designed corticosteroid. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 19:4, 337–353. DOI: 10.1080/14656566.2018.1439920. 3. Glogowski Sh., Lowe E. et al. Prolonged Exposure to Loteprednol Etabonate in Human Tear Fluid and Rabbit Ocular Tissues Following Topical Ocular Administration of Lotemax Gel, 0.5%. J. of Ocular Pharmacology and Therapeutics. V. 30. №1. P. 66–73. 2014. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лотемакс®, гель очний 0,5%, Р.П. МОЗ України: №UA/18724/01/01.

Повна інформація про лікарський засіб міститься 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 LTX-UA2304–041–01. Затверджено до друку 04.2023.

BAUSCH+LOMB



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
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

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 11, № 1, 2023

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 11, № 1, 2023

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Передплатний індекс: 98063



Співзасновники:

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

Громадська організація «Асоціація дитячих офтальмологів
та оптометристів України»

Громадська організація «Асоціація фахівців
з офтальмопластики та очного протезування»

Адреса редакції:

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

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей
archivophthalmukr@gmail.com

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

**З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби**
v_iliyna@ukr.net

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

Рекомендується до друку вченою радою
НУОЗУ імені П.Л. Шупика від 15.03.2023 року, протокол № 3

Підписано до друку 30.03.2023

Українською та англійською мовами

Свідцтво 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. 9,77
Тираж 2 000 прим. Зам. 2023-аоу-25.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

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.
(Одеса, 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, 2023
© Громадська організація «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України», 2023
© Громадська організація «Асоціація фахівців з офтальмопластики та очного протезування», 2023
© Заславський О.Ю., 2023

УНІЛАТ

латанопрост 50 мкг/мл

Найкращі перспективи тривалого лікування глаукоми

Доведена клінічна ефективність та безпека*



* Відкрите, паралельне, порівняльне, багатоцентрове дослідження препарату УНІЛАТ та оригінального латанопросту (77 пацієнтів, 2008 рік, Словаччина)

- ➔ Знижує ВОТ у середньому на 7,9 мм рт.ст. від вихідного рівня*
- ➔ Має високий рівень безпеки і мінімальну частоту побічних ефектів*
- ➔ Добре переноситься за рахунок зниженої кількості консерванта

Скорочена інструкція із використання лікарського засобу

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить латанопросту 50 мкг. Лікарська форма. Краплі очні. Фармакотерапевтична група. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Аналоги простагландинів. Латанопрост. Код АТХ S01E E01

Клінічні характеристики. Показання. Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) у хворих з відкритокутовою глаукомою та підвищеним внутрішньоочним тиском. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози. Дорослі (включаючи хворих літнього віку). Рекомендована доза становить одну краплю у кожне уражене око один раз на добу. Діти. Очні краплі Унілат можна застосовувати дітям від 1 року з таким же режимом дозування, як і для дорослих.

Побічні реакції. Посилена пігментація райдужки, гіперемія кон'юнктиви, подразнення ока, зміни у віях, транзиторні точкові епітеліальні ерозії, переважно безсимптомні. Фармакологічні властивості. Діюча речовина латанопросту – аналог простагландину F_{2α}, селективний агоніст

простаноїдного рецептора FP, який знижує внутрішньоочний тиск, збільшуючи відтік водянистої вологи ока. Зниження тиску підтримується протягом принаймні 24 годин.

Упаковка. По 2,5 мл у флаконі-крапельниці. По 1 флакону-крапельниці в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «УНІМЕД ФАРМА» / «UNIMED PHARMA Ltd.», Словачька Республіка.

Повна інформація знаходиться в інструкції до лікарського засобу. Інформація призначена для лікарів і спеціалістів, які працюють у сфері охорони здоров'я і фармації. Для розповсюдження на семінарах, конференціях та наукових заходах з медичної тематики та друку у спеціалізованих виданнях.

Література: 1. The Clinical Trial of Efficacy and Safety of a Generic Product UNILAT in Therapy of Glaucoma and Intraocular Hypertension, Source: Unimed Pharma spol. s r.o., 2008 July. 2. Yee R.W. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. Current Opinion in Ophthalmology 2007, 18: 134-139.



містить гіпромелозу

Представництво «Унімед Фарма спл с.р.о.»
01001, м. Київ, Печерський р-н, вул. П. Мирного, 16/13А
unimedpharma@unimedpharma.com.ua
www.unimedpharma.eu

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

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

Volume 11, № 1, 2023

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



Co-founders:

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

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

Editorial office address:

Zoologychna st., 3G, Kyiv, 03065, Ukraine,
Department of ophthalmology, Shupyk NHUU,
tel. +38 044 408 05 36, fax +38 044 404 44 85,
mob. +38 097 944 01 77 (Yakovets Antonina Ivanivna)
<https://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
v_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the new List of scientific publications of the
Higher attestation Commission, which can publish results of 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 15.03.2023, Protocol № 3*

Signed for print 30.03.2023

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 9,77
Circulation 2000. Order 2023-aou-25.

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Sergiy Rykov
(Kyiv, Ukraine)

Editorial Council

P. Bezdetko
(Kharkov, Ukraine)

T. Gaidamaka
(Kyiv, Ukraine)

A. Hudz
(Lviv, Ukraine)

R. Korytnyuk
(Kyiv, Ukraine)

N. Lavryk
(Kyiv, Ukraine)

S. Mogilevskyy
(Kyiv, Ukraine)

O. Petrenko
(Kyiv, Ukraine)

V. Serdiuk
(Dnipro, Ukraine)

I. Shargorodska
(Kyiv, Ukraine)

N. Ulyanova
(Odesa, 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, 2023
© Public organization "Association of pediatric ophthalmologists and optometrists", 2023
© Public organization "Association of specialists of ophthalmoplasty and ocular prosthetics", 2023
© Zaslavsky O.Yu., 2023

Бримонідину тартрат 0,2% - 10 мл

БРИМОНАЛ

Протиглаукомний засіб
з нейропротекторними властивостями*

БАЧИТИ
КРІЗЬ
РОКИ

№UA/7532/01/01 від 06.03.2018



=



+



Скорочена інструкція із застосування лікарського засобу

Склад: 1 мл розчину містить бримонідину тартрату 2 мг; 1 мл містить 23 краплі. Лікарська форма. Краплі очні, розчин. Код АТХ: S01EA05. Клінічні характеристики. Показання. Відкритокутова глаукома або підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ). Монотерапія у пацієнтів, яким протипоказане застосування місцевих бета-блокаторів. У складі комплексної терапії з іншими препаратами для зниження ВОТ, коли монотерапія не дає бажаного результату. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидаз та антидепресантами. Спосіб застосування та дози. Препарат призначають дорослим. Рекоменується закапувати одну краплю препарату Бримонал 0,2% в уражено око двічі на добу з інтервалом 12 годин. Побічні реакції. Відчуття серцебиття, аритмії, головний біль, сонливість, запаморочення. Місцеве подразнення очей, алергічні реакції. Особливості застосування. Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з тяжкою, нестійкою та неконтрольованою формою

серцево-судинних захворювань. Фармакологічні властивості. Бримонідин є селективним агоністом альфа-2-адренергічних рецепторів, який у тисячу разів більш селективний для альфа-2-адренорецепторів, ніж для альфа-1-адренорецепторів. Така селективність є причиною відсутності мідріазу та звуження мікросудин, пов'язаних з ксенотрансплантатами сітківки людини. Фармакокінетика. У тканинах ока бримонідин зворотно зв'язується з меланіном in vitro та in vivo. Після 2 тижнів застосування в око концентрації бримонідину у райдужній оболонці та власній судинній оболонці ока були у 3-17 разів вищі, ніж після однократної дози. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Після першого відкриття зберігати не більше 28 діб. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «УНІМЕД ФАРМА» / «UNIMED PHARMA Ltd», Словачка Республіка.

Дата останнього перегляду 06.03.2018

Повна інформація знаходиться в інструкції до лікарського засобу.

Інформація призначена для лікарів і спеціалістів, які працюють у сфері охорони здоров'я і фармації.

Для розповсюдження на семінарах, конференціях та наукових заходах з медичної тематики та друку у спеціалізованих виданнях.

*Література: 1. Оцінка нейропротекторної ефективності Бримонідину 0,2% у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою. Н.Б. Денисюк, Л.І. Денисюк, В.О. Мельник, Д.Д. Гурська, Офтальмологічний журнал, №5, 2011. 2. Нейропротекторное действие глазных капель α -2 адреномиметика Бримонала у больных с нормотензивной глаукомой. Иванова Н.В., Дергало И.И., Воронова Н.Н., Кондратюк Г.И., Кругов А.В. Офтальмология. Восточная Европа №2, 2012. 3. Результаты применения Бримонала при лечении больных первичной открытоугольной глаукомой в отдаленном периоде. В.А. Эмилит, Л.В. Саблина, Л.В. Иванов. Новости медицины и фармации, №324, Офтальмология, 2010. 4. Ефективність препарату Бримонал 0,2% у лікуванні відкритокутової глаукоми. О.Б. Павлів, Н.М. Бігун. Науковий вісник НМУ ім. Богомольця, №1, 2010. 5. Ефективність препарату Бримонал в ліченні первично-хроніческого глазного ішеміческого синдрому. Н.Г. Завгородня, О.А. Безденежна, С.В. Безденежний. Сучасні медичні технології, №2, 2012.



містить гіпромелозу

Представництво «Унімед Фарма спл с.р.о.»
01001, м. Київ, Печерський р-н, вул. П. Мирного, 16/13А
unimedpharma@unimedpharma.com.ua
www.unimedpharma.eu

Зміст

Contents

Клінічна офтальмологія

Clinical Ophthalmology

Ганюк В.М. Вміст аргінази-1 у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію з різною тривалістю цукрового діабету залежно від генотипу CYP2E1 12	V.M. Hanyuk Arginase-1 content in patients with proliferative diabetic retinopathy with different duration of diabetes depending on the CYP2E1 genotype 12
Карлійчук М.А., Бездітко П.А., Пінчук С.В. Структурні особливості решітчастої пластинки склери як чинник розвитку ретиальної нейродегенерації при цукровому діабеті 2-го типу 18	M.A. Karliychuk, P.A. Bezditko, S.V. Pinchuk Structural features of lamina cribrosa sclerae as a factor for the development of retinal neurodegeneration in type 2 diabetes mellitus 18
Риков С.О., Чугаєв Д.І. Діабетичний макулярний набряк при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2-го типу і вміст у крові L-селектину 24	S.O. Rykov, D.I. Chuhaiev Diabetic macular edema in diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus and content of L-selectin in the blood 24
Могілевський С.Ю., Іванюта Є.П. Взаємозв'язок тяжкості діабетичного макулярного набряку та стадії діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу 30	S.Yu. Mogilevskyy, Ye.P. Ivaniuta The correlation between the severity of diabetic macular edema and the stage of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus 30
Жабоедов Д.Г., Кирпичников О.В. Вплив цукрового діабету 2-го типу на віддалені результати хірургічного лікування катаракти 35	D.H. Zhaboiedov, O.V. Kyrpichnikov Effect of type 2 diabetes on long-term results of cataract surgery 35

Офтальмохірургія

Ophthalmosurgery

Прусак О.І., Слободянюк А.С. Використання хірургічних навігаційних шаблонів при декомпресії орбіти в лікуванні ендокринної орбітопатії 41	O.I. Prusak, Slobodianiuk A.S. Use of surgical guides for orbital decompression in the treatment of endocrine orbitopathy 41
--	---

ПОСИЛЕНА ФОРМУЛА

ДЛЯ ЗБЕРЕЖЕННЯ
ЗДОРОВОГО ЗОРУ!

ТУ У 10.8-35251822-015:2020



Омега-3
ПНЖК

АСТАКСАНТИН

ВІТАМІН D

МІДЬ

ЦИНК

ЛЮТЕЇН

ЗЕАКСАНТИН

ВІТАМІН C

ВІТАМІН E

КОЕНЗИМ
Q 10

КУРКУМІН



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Обмін досвідом

Зборовська О.В., Дорохова О.Е.
Застосування куркуміну в комплексній терапії
HLA-B27-асоційованих увеїтів 47

Коновалова Н.В., Гузун О.В.,
Храменко Н.І., Ковтун О.В.
Мезодермальна есенціальна
дистрофія райдужки
(клінічний випадок) 51

Лаврик Н.С., Зінченко Ю.В.,
Міхалева Т.В., Новак Л.П.
Клінічні випадки токсичного ураження очей
на фоні застосування антиаритмічного
препарату аміодарон 58

Бездітко П.А., Бездітко Н.В.,
Муzychук О.П., Муzychук В.О.
Деякі аспекти клініки
та лікування увеальної глаукоми 61

Мойсеєнко Н.М.
Запальна оптична нейропатія
і атрофія зорового нерва
(клінічні випадки) 69

Петров В.В., Риков С.О., Крючин А.А.,
Антонов Є.Є., Шаргородська І.В.,
Шанойло С.М., Бутенко Л.В.
Аналіз сучасних технологій
діагностики й лікування бінокулярного зору
і слабкозорості, набутих унаслідок
травматичних уражень ока
й головного мозку 75

Exchange of Experience

O. Zborovska, O. Dorokhova
The use of curcumin in the comprehensive therapy
of HLA-B27-associated uveitis 47

N.V. Konovalova, O.V. Guzun,
N.I. Khramenko, A.V. Kovtun
Mesodermal essential
dystrophy of the iris
(clinical case) 51

N.S. Lavryk, Yu.V. Zinchenko,
T.V. Mikhaleva, L.P. Novak
Clinical cases of toxic eye damage
on the background of using
the antiarrhythmic drug amiodarone 58

P.A. Bezditko, N.V. Bezditko,
O.P. Muzhichuk, V.O. Muzhichuk
Some aspects of the clinical picture
and treatment of uveitic glaucoma 61

N.M. Moyseyenko
Inflammatory optic neuropathy
and optic nerve atrophy
(clinical cases) 69

V.V. Petrov, S.O. Rykov, A.A. Kryuchyn,
E.E. Antonov, I.V. Shargorodska,
S.M. Shanailo, L.V. Butenko
Analysis of modern technologies
for diagnosis and treatment
of binocular vision and low vision
acquired due to traumatic eye
and brain injuries 75

Матеріали конференції

Офтальмологічна весна
без консервантів 81

Proceedings of the Conference

Ophthalmological spring
without preservatives 81

Дорзоптик® Комбі Еко

ГАРМОНІЯ ФІКСОВАНИХ КОМБІНАЦІЙ В ТЕРАПІЇ ГЛАУКОМИ



Дорзоламід/тимолол для ефективного контролю ВОТ та покращення очної гемодинаміки*



Цитратний буфер для мінімізації побічних ефектів терапії*



Містить гідроксіетилцелюлозу для захисту очної поверхні*



Зберігається до 90 днів після відкриття флакона*

НЕ МІСТИТЬ
КОНСЕРВАНТІВ

НЕ МІСТИТЬ
ФОСФАТІВ

 polpharma

5 мл (ml)
1×5 мл (ml)

**Дорзоптик
Комбі Еко**
*Dorzolamide
+ Timolol*

краплі очні, розчин



20 мг/мл
+ 5 мг/мл
20 mg/ml
+ 5 mg/ml

* Інструкція для медичного застосування Дорзоптик Комбі Еко. РП. №UA/18413/01/01 від 30.10.2020 р. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перераховані 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 застосування. 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 залишити 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, (066) 416-57-15, або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com

Вміст аргінази-1 у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію з різною тривалістю цукрового діабету залежно від генотипу CYP2E1

Резюме. Актуальність. Аргіназа-1 — фермент, що експресується в ендотелії і може сприяти накопиченню оксидантів і виникненню судинної дисфункції. Ген CYP2E1 (rs2070676) кодує фермент, який бере участь у метаболізмі ліків, інактивації N-нітрозамінів, поліциклічних вуглеводів та інших низькомолекулярних сполук. **Мета:** вивчити вміст аргінази-1 у сироватці крові хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію (ПДР) з різною тривалістю цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) залежно від генотипу CYP2E1 як можливого чинника розвитку ендотеліальної дисфункції. **Матеріали та методи.** До обстеження були залучені 106 пацієнтів офтальмологічної клініки з встановленим діагнозом ПДР із тривалістю ЦД2 до і понад 20 років (групи ДГ-1 і ДГ-2 відповідно). Контрольну групу (КГ) становили 43 добровольці без діабету, порівнянні за віком і статтю з пацієнтами груп ДГ-1 і ДГ-2. Поліморфізм гена визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції RealTime на ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 7500. Вміст аргінази-1 визначали в сироватці крові методом ELISA (набір Human Arginase, Hycult Biotech). Порівнювали дані за критерієм Крускала — Уолліса в статистичній програмі SPSS 23. **Результати.** У групі ДГ-1 вміст аргінази-1 становив $12,66 \pm 11,81$ нг/мл, у групі ДГ-2 — $17,57 \pm 12,97$ нг/мл, що вірогідно не відрізнялося від значень КГ — $14,80 \pm 14,31$ нг/мл. У групі помірної ПДР вміст протеїну був в 1,7 раза вище, ніж у КГ, і становив $24,02 \pm 13,16$ нг/мл. У групі тяжкої ПДР — $10,70 \pm 7,24$ нг/мл, спостерігали зменшення у 2,4 раза порівняно з групою з помірною ПДР ($p < 0,05$). У пацієнтів із прогресуючою ПДР вміст аргінази-1 становив $13,24 \pm 11,93$ нг/мл. У носіїв мажорного генотипу (CC) гена CYP2E1 різниця була менш значною, і вміст аргінази-1 при поглибленні стадії ПДР із помірної до тяжкої зменшувався в 2 рази. У носіїв поліморфного варіанта гена вміст аргінази-1 у КГ був більше ніж в 2,6 раза ($p < 0,05$), при поглибленні стадії ПДР із помірної до тяжкої зменшувався в 3,5 раза ($p < 0,05$) і на стадії прогресуючої ПДР був вище в 1,8 раза ($p < 0,05$) порівняно з тяжкою ПДР. **Висновки.** На стадії помірної ПДР відбувається критичний вплив надекспресії аргінази, що є шкідливим для ендотеліальних клітин. Носії поліморфного варіанта CYP2E1, зокрема алелі G, були однаково поширені в популяції (14–17 %), але мали підвищену схильність до експресії аргінази-1 при розвитку ПДР. Це дані підтверджують уявлення про вплив оксидативно-нітрозативного стресу як базового механізму в патогенезі ендотеліальної дисфункції і виникненні мікросудинних аномалій.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; генотип; аргіназа-1

Вступ

Діабетичні мікросудинні ускладнення, такі як ретинопатія, нефропатія і невропатія, є важливою причиною захворюваності та смертності в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). Вивчення причин виникнення ЦД2 триває за багатьма напрямками через розуміння безлічі генетичних та екологічних факторів ризику виникнення захворювання. На часі

активне вивчення генів, їх поліморфних варіантів і зв'язку цих мутацій із фенотиповими ознаками, які й спричиняють погіршення метаболізму й обмінних процесів. Без сумнівів, саме такий шлях може надати інструменти для розширення знань про складний патогенез діабету, його судинних ускладнень, що приведе до поліпшення профілактики, діагностики й лікування [1].

Аргіназа, важливий фермент циклу сечовини, використовує L-аргінін як субстрат для виробництва сечовини й орнітину. Він експресується в кількох типах клітин, включно з ендотеліальними клітинами, макрофагами й гладком'язовими клітинами судин. Дослідження показали, що підвищена активність аргінази порушує функцію синтази оксиду азоту (NOS), викликаючи роз'єднання димеру NOS. Незв'язана молекула NOS замість оксиду азоту (NO) виробляє супероксид, який призводить до вироблення прозапального оксиданту пероксинітрит. Залишкове накопичення оксидантів в ендотелії є основним механізмом судинної дисфункції при низці мікроциркуляторних захворювань, включно з діабетичною ретинопатією (ДР) [2, 3].

Дослідження поліморфних варіантів гена аргінази на 740 неспоріднених пацієнтах із ЦД2 університетської лікарні Люблінського медичного університету підтвердило зв'язок мінорної алелі SNP rs2781666 у локусі ARG1 з ризиком ретинопатії [4]. Виявлено, що мінорна алель Т і генотип ТТ підвищували ризик розвитку ЦД2 в 1,4 і 2,2 раза відповідно. Частоти алелі Т і генотипу ТТ були вірогідно вищими в групі хворих на ЦД2 із ДР, ніж без ДР. Ризик розвитку ДР був у 1,7 раза вищим для алелі Т і в 2,4 раза вищим для гомозиготного генотипу ТТ.

У моделях на мишах і щурах було показано, що індуковане діабетом порушення ендотеліальних вазодилатаційних відповідей у судинах сітківки пов'язане з активацією аргінази через збільшення її продукції. Цього можна було уникнути шляхом делеції однієї копії гена аргінази в мишей [5]. Однак механізм, за допомогою якого ген ARG1 забезпечує схильність до ДР, незрозумілий і вимагає вивчення. Більшість досліджень присвячено розподілу ферментів, що беруть участь у метаболізмі аргініну в структурах ока [6].

Численні дослідження продемонстрували значення генетичних поліморфізмів цитохромів P450 (CYP) у патогенезі ЦД2 [7]. Цитохром P450 2E1 (кодується геном CYP2E1) відповідає за метаболічну активацію багатьох низькомолекулярних сполук, включно з етанолом, бензолом, вінілхлоридом і N-нітрозамінами [8]. Над-експресований CYP2E1 демонструє високу здатність продукувати вільні радикали, які, імовірно, викликають перекисне окиснення ліпідів у пацієнтів з ожирінням і ЦД2, у яких показана підвищена активність CYP2E1 [9]. Однак залишається нез'ясованою роль поліморфізму гена CYP2E1 у розвитку ендотеліальної дисфункції та активації нітрозативно-окисливих механізмів у патогенезі ДР [8].

Мета роботи: вивчити вміст аргінази-1 у сироватці крові хворих на ПДР із різною тривалістю ЦД2 залежно від генотипу CYP2E1 як можливого чинника розвитку ендотеліальної дисфункції.

Матеріали та методи

До обстеження були залучені 106 пацієнтів офтальмологічної клініки з встановленим діагнозом ПДР. Пацієнти погоджувалися брати участь у дослідженні і власноруч підписували інформовану згоду. Усі біоетичні аспекти дослідження були розглянуті й затверджені комісією з біоетики Національного університету охо-

рони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 1 від 11.01.2021). Усім хворим були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження: візометрія, рефрактометрія, статична периметрія Humphrey, тонометрія, біомікроскопія, за необхідності — гоніоскопія, офтальмоскопія лінзою Goldman, оптична когерентна томографія на OCTDRI Triton (Topcon, Японія) у режимі macula. Обстеження сітківки проводились фундус-камерою з фотографуванням очного дна у 7 перехресних полях згідно з протоколом Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Флуоресцентну ангіографію виконували за показаннями. Відповідно до шкали ETDRS у пацієнтів визначали помірну (PDR), тяжку (High-risk PDR) і прогресуючу ПДР (Advans PDR).

За тривалістю ЦД2 пацієнтів поділили на 2 групи. У пацієнтів ДГ-1 (n = 46, жінок 56 %) середній вік (Me [Q1-Q3]) становив 62 [57–66] роки, тривалість ЦД2 визначалася до 20 років. У пацієнтів ДГ-2 (n = 60, жінок 53 %) із середнім віком 65 [60–68,25] років діабет тривав понад 20 років. Групу порівняння (контрольну — КГ) становили добровольці (n = 43, жінок 56 %), без ознак цукрового діабету та ретинопатії, які звернулися з метою профілактичного огляду в клініко-діагностичну лабораторію Університетської клініки НМУ імені О.О. Богомольця і були порівнянні за віком із пацієнтами з ПДР.

Для дослідження була використана венозна кров. Забір проводили в умовах маніпуляційного кабінету в пробірці з фіолетовою кришкою об'ємом 4 мл, що містили EDTA K3 як антикоагулянт. Після центрифугування відбирали в окрему пробірку типу Епендорф плазму для дослідження ІФА, а осад (шар із клітинами) залишали для генетичних досліджень. Матеріал маркували й заморожували при температурі –20 °С. Для виділення геномної ДНК використовували набори PureLink® Genomic DNA Kits For purification of genomic DNA, виробник INVITROGEN (США). На першому етапі проводили інкубацію з Digestion Buffer і протеїназою K і шляхом центрифугування позбувались продуктів денатурації та лізису, з метою запобігання контамінації додатково інкубували з РНКазою. Для аналізу поліморфних ДНК-локусів використовували уніфіковані тест-системи TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США). Досліджували поліморфізм rs2070676 гена CYP2E1. Інкубацію досліджуваного матеріалу проводили із системою праймерів, які фланкують ділянки ДНК генів, що аналізуються, у присутності ДНК-полімерази в ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). За допомогою синхронізованої з ампліфікатором програми RealTime_PCR обробляли дані.

Вміст аргінази-1 визначали в плазмі крові методом твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) на напівавтоматичному аналізаторі RT2100C (RAYTO) (Китай) із використанням набору Elabscience (Human Arginase, Hycult Biotech) у лабораторії Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця.

Для підвищення вірогідності отриманих результатів оцінки асоціацій між досліджуваними показниками КГ

і ПДР здійснювали розрахунок показників співвідношення шансів (odds ratio, OR) зі стандартною похибкою відношення шансів (S) і пов'язаним з ним 95% довірчим інтервалом (95% confidence interval, 95% CI). Значення показника OR розраховували за формулою:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C},$$

де A — кількість випадків, коли є і фактор ризику, і наслідок, B — кількість випадків, коли є фактор ризику, однак немає наслідку, C — кількість випадків, коли немає фактору ризику, однак є наслідок, а D — кількість випадків, коли немає ні фактора ризику, ні наслідку. Враховували, що значення OR, яке перевищує 1, означає, що шанси виявити фактор ризику більше в групі з наявністю результату. Це означає, що в такому випадку фактор має прямий зв'язок з імовірністю настання результату. Отже, значення OR показує, у скільки разів шанси певного результату в ДГ вищі, ніж у КГ. Для розрахунків під час проведення статистичного аналізу використовували онлайн-калькулятор (<https://mathcracker.com/>) підрахунку OR і програму Microsoft Excel.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензованого (користувач — НМУ імені О.О. Богомольця) статистичного пакета IBM SPSS Statistics, версія 23.0 (SPSS Inc., США). Більшість параметрів не відображали нормальний розподіл, тому використовували непараметричні критерії. Дані були описані як медіана і середнє квадратичне відхилення ($Me \pm \sigma$). Для інтервальної оцінки медіани розраховували 95% довірчий інтервал, який вказували при наведенні графічного матеріалу у вигляді діаграм або Box-plot-діаграм, де центральна коробка являє собою значення від нижнього до верхнього квартиля (від 25-го до 75-го процентиля). Середня лінія являє собою медіану. Рядок простягається від мінімального до максимального значення. Дані в групах порівнювали за допомогою рангового однофакторного аналізу за критерієм Крускала — Уолліса, для попарного порівняння використовували критерій Данна або Манна — Уїтні з урахуванням поправки Бон-

ферроні. Відмінності в групах подавали у вигляді P із вказуванням рівня значущості. Вважали, що дані відрізняються за $P < 0,05$.

Результати та обговорення

Вміст аргінази-1 у пацієнтів та осіб КГ вірогідно не відрізнявся і мав суттєву варіабельність. У загальній групі пацієнтів він становив $13,9 \pm 12,5$ нг/мл, у КГ — $14,80 \pm 14,31$ нг/мл. Залежно від тривалості основного захворювання різниця була невірогідною, відзначалась тенденція до зменшення аргінази-1 у пацієнтів у перші 20 років ЦД2 і підвищення з роками (рис. 1). У групі ДГ-1 вміст аргінази-1 становив $12,66 \pm 11,81$ нг/мл, у групі ДГ-2 — $17,57 \pm 12,97$ нг/мл. Вивчення вмісту аргінази-1 залежно від стадії ПДР показало іншу тенденцію. У групі помірної ПДР вміст протеїну становив $24,02 \pm 13,16$ нг/мл, у групі тяжкої ПДР — $10,70 \pm 7,24$ нг/мл, що вірогідно — у 2,4 раза — відрізнялося від вмісту в пацієнтів з помірною ПДР ($p < 0,05$), а у пацієнтів з прогресуючою ПДР становив $13,24 \pm 11,93$ нг/мл.

Для визначення ролі поліморфізму гена CYP2E1 у розвитку ПДР на тлі ЦД2 ми провели аналіз розподілу частоти зустрічаємості алелей і генотипів гена в дослідних групах з визначенням показника співвідношення шансів. Дані наведені в табл. 1.

Виявлено, що серед досліджених осіб переважають особи з мажорним генотипом CC, яких серед пацієнтів було 66 %, а в КГ — 72 %, у решти контингенту ми виявили гетерозиготний поліморфізм CG. Мінорний генотип GG гена CYP2E1 не був виявлений. Отже, носіїв алелі C серед усіх досліджуваних була переважна більшість — 83 і 86 %. Аналіз співвідношення шансів за нашими даними також показав відсутність асоціацій поліморфізму CG із розвитком ПДР на тлі ЦД2.

Аналіз вмісту аргінази-1 у плазмі крові в КГ показав як суттєву варіабельність у досліджуваних осіб, так і значну різницю залежно від генотипу гена CYP2E1. У групі ДГ-2 і КГ була схожа тенденція, вміст аргінази-1 був у 1,5 раза вище в носіїв мажорного генотипу CC. Вміст аргінази-1 у пацієнтів з ДГ-1 не відрізнявся

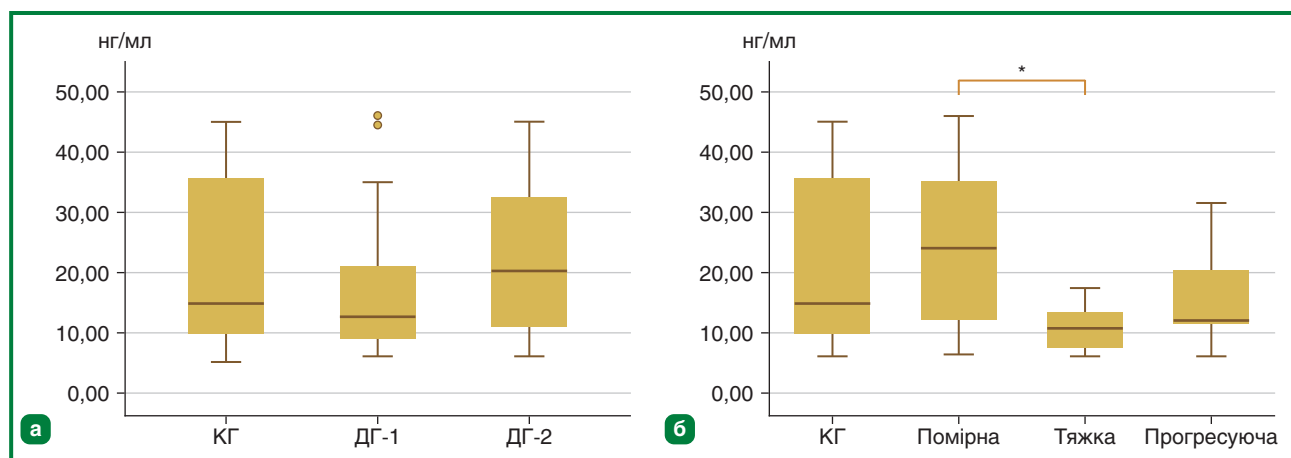


Рисунок 1. Вміст аргінази-1 у плазмі крові хворих на ПДР: а) у групах пацієнтів з різною тривалістю ЦД2; б) у групах пацієнтів з різними стадіями ПДР

Примітка: * — $p < 0,05$.

Таблиця 1. Результати розрахунку оцінки асоціацій між носіями різних генотипів гена CYP2E1 у групі пацієнтів із ПДР і ЦД2 та осіб КГ через визначення OR і ДІ

rs2070676	ПДР + ЦД2 (n = 106)	%	КГ (n = 43)	%	OR	ДІ
CC	70	66	31	72	0,75	0,34–1,63
CG	36	34	12	28	1,32	0,61–2,89
GG	0		0			
C	176	83	74	86	0,79	0,39–1,60
G	36	17	12	14	1,26	0,62–2,55

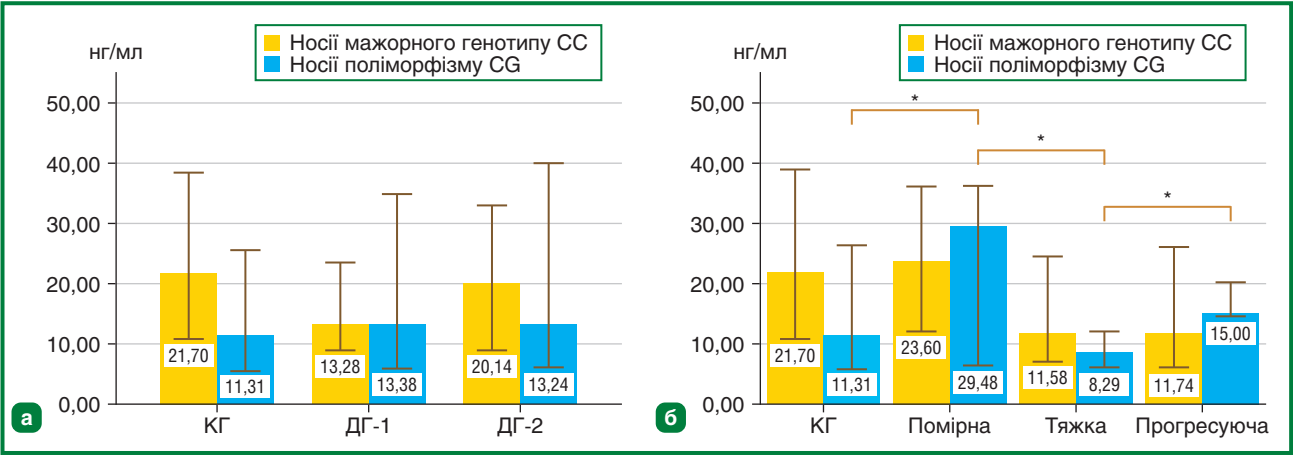


Рисунок 2. Вміст аргінази-1 у плазмі крові осіб з різним генотипом гена CYP2E1: а) у групах пацієнтів із різною тривалістю ЦД2; б) у групах пацієнтів із різними стадіями ПДР

Примітка: * — $p < 0,05$.

залежно від генотипу. Якщо підвищення рівня аргінази-1 у плазмі крові вважається фактором ризику для виникнення судинних ускладнень через ушкодження ендотелію, то наявність поліморфізму CG можна вважати протекторною щодо ендотеліальної дисфункції при початковій стадії ЦД2, яка не перевищує 20 років. Однак ми не виявили статистичних відмінностей, тому ця думка висловлена як припущення.

Розвиток і поглиблення ПДР супроводжувалося підвищенням вмісту аргінази-1 у плазмі крові й поступовим зменшенням рівня ферменту протягом прогресування захворювання. У носіїв мажорного генотипу різниця була менш значною, і вміст аргінази-1 при поглибленні стадії з помірної до тяжкої зменшувався у 2 рази. З огляду на значну варіабельність показника ми не отримали статистично вірогідні відмінності. У носіїв поліморфного варіанта гена вміст аргінази-1 був більше, ніж у КГ, у 2,6 раза ($p < 0,05$), при поглибленні стадії з помірної до тяжкої зменшувався в 3,5 раза ($p < 0,05$) і на прогресуючій стадії був вище у 1,8 раза ($p < 0,05$) порівняно з тяжкою ПДР.

Вміст аргінази в плазмі досліджуваних осіб показав суттєву розбіжність і варіабельність, вірогідно це пояснюється поширеністю ферменту в тканинах і клітинах організму [10]. Дослідження продемонстрували участь аргінази в патогенетичних каскадах при розвитку гіпертонії, ожиріння, діабету тощо [2, 11, 12]. У даний час аргіназа розглядається науковою спільнотою як потен-

ційний біомаркер перебігу й тяжкості цих захворювань. Автори стверджують, що аргіназа може сприяти прогресуванню ЦД2 і його ускладнень завдяки своїй регулюючій ролі у функціях β -клітин, інсулінорезистентності та судинної дисфункції через опосередкування метаболізму L-аргініну, запальних реакцій та окисного стресу [13].

Наші дані про вміст аргінази в пацієнтів були вкрай несподіваними, оскільки нашою нульовою гіпотезою було підвищення аргінази-1 у хворих із ПДР. Дослідження вмісту аргінази залежно від тривалості ЦД2 і поглиблення ПДР показали підвищення аргінази в пацієнтів з ПДР на тлі ЦД2 тривалістю понад 20 років. І максимальним вміст ферменту був у хворих з помірною ПДР, коли захворювання переходить саме в стадію проліферації і активуються судинні механізми ушкодження сітківки. Подальше поглиблення ретинопатії вже не супроводжується високою активністю аргінази-1. Це дає нам підставу вважати, що саме на стадії помірної ПДР відбувається критичний вплив надекспресії аргінази, що є шкідливим для ендотеліальних клітин.

Є думка про те, що продукція гена CYP2E1 відіграє вирішальну роль у розвитку ЦД2 через механізми впливу на вільні форми кисню в пацієнтів з ожирінням [7, 9]. Надекспресований CYP2E1 демонструє високу здатність продукувати вільні радикали, які, імовірно, спричиняють пошкодження печінки й перекисне окиснення ліпідів. За нашими даними, носії поліморфного варіанта CYP2E1, зокрема алелі G, були однаково поширені в

популяції, але мали підвищену схильність до експресії аргінази-1 при розвитку ПДР. Що також є підставою вважати механізми впливу оксидативно-нітрозативного стресу базовими в патогенезі ендотеліальної дисфункції та виникненні мікросудинних аномалій.

Висновки

Отже, клінічні й експериментальні дослідження свідчать про те, що аргіназа може бути біомаркером і діагностичним параметром ЦД2 і ПДР як його ускладнення. Однак не існує стандарту клінічного визначення активності аргінази або рівня експресії ферменту в крові для діагностики цих захворювань. Дослідження в цьому напрямку є багатообіцяючим підходом, який сформує нові поштовхи для розробки фармацевтичних інгібіторів аргінази, удосконалення фармакологічної терапії ПДР на тлі ЦД2.

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

Список літератури

1. Visaria J., Iver N.N., Raval A., Kong S., Hobbs T., Bouchard J., Kern D.M., Willey V. Incidence and prevalence of microvascular and macrovascular diseases and all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus: A 10-year study in a US commercially insured and Medicare Advantage population. *Clin. Ther.* 2019. 41. 1522-1536. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.05.012.
2. Wang S., Fang F., Jin W.B., Wang X., Zheng D.W. Assessment of serum arginase 1, as a type 2 diabetes mellitus diagnosis biomarker in patients. *Exp. Ther. Med.* 2014. 8. 585-590. doi: 10.3892/etm.2014.1768.
3. Romero M.I., Platt D.H., Tawfik H.E., Labazi M., Remessy A.B., Bartoli M., Caldwell R., Caldwell R.W. Diabetes-induced coronary vascular dysfunction involves increased arginase activity. *Circ. Res.* 2008. 102. 95-102. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.107.155028.
4. Buraczynska M., Zakrocka I. Arginase Gene Polymorphism Increases Risk of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *J. Clin. Med.* 2021 Nov 19. 10(22). 5407. doi: 10.3390/jcm10225407. PMID: 34830689; PMCID: PMC8620112.
5. Elms S.C., Togue H.A., Rajas M., Xu Z., Caldwell R.W., Caldwell R.B. The role of arginase 1 in diabetes-induced retinal vascular dysfunction in mouse and rat models of diabetes. *Diabetologia.* 2013. 56. 654-662. doi: 10.1007/s00125-012-2789-5.
6. Narayanan S.P., Rojas M., Suwanpradit J., Togue H.A., Caldwell W., Caldwell R.B. Arginase in retinopathy. *Prog. Retin. Eye Res.* 2013. 36. 260-280. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.06.002.
7. Zhang L., Tang J., Wang Y., Wang X., Wang F. Association of CYP7A1 and CYP2E1 Polymorphisms with Type 2 Diabetes in the Chinese Han Populations. *Pharmgenomics Pers. Med.* 2022. 15. 843-855.
8. Arinç E., Arslan S., Bozcaarmutlu A., Adali O. Effects of diabetes on rabbit kidney and lung CYP2E1 and CYP2B4 expression and drug metabolism and potentiation of carcinogenic activity of N-nitrosodimethylamine in kidney and lung. *Food Chem. Toxicol.* 2007 Jan. 45(1). 107-118. doi: 10.1016/j.fct.2006.07.026. Epub 2006 Aug 30. PMID: 17034923.
9. Wang Z., Hall S.D., Maya J.F. et al. Diabetes mellitus increases the in vivo activity of cytochrome P450 2E1 in humans. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003. 55(1). 77-85. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01731.x https://doi.org/10.2147/PGPM.S367806.
10. Ming X.F., Rajapakse A.G., Yepuri G. et al. Arginase II promotes macrophage inflammatory responses through mitochondrial reactive oxygen species, contributing to insulin resistance and atherogenesis. *Journal of the American Heart Association.* 2012. 1(4). doi: 10.1161/JAHA.112.000992.
11. Adebayo A.A., Oboh G., Ademosun A.O. Effect of dietary inclusion of almond fruit on sexual behavior, arginase activity, pro-inflammatory, and oxidative stress markers in diabetic male rats. *Journal of Food Biochemistr.* 2021. 45(3). doi: 10.1111/jfbc.13269.
12. Ren Y., Li Z., Li W., Fan X., Han F., Huang Y., Yu Y., Qian L., Xiong Y. Arginase: Biological and Therapeutic Implications in Diabetes Mellitus and Its Complications. *Oxid Med. Cell. Longev.* 2022 Oct 26. 2022. 2419412. doi: 10.1155/2022/2419412. PMID: 36338341; PMCID: PMC9629921.
13. Zhou Z., Mahdi A., Tratsiakovich Y. et al. Erythrocytes from patients with type 2 diabetes induce endothelial dysfunction via arginase I. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018. 72(7). 769-780. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.052.

Отримано/Received 10.02.2023

Рецензовано/Revised 24.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2023 ■

Information about author

V. M. Hanyuk, PhD student at the Department of ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6368-2916>

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

V.M. Hanyuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Arginase-1 content in patients with proliferative diabetic retinopathy with different duration of diabetes depending on the CYP2E1 genotype

Abstract. Background. Arginase-1 is an enzyme that is expressed in the endothelium and can contribute to the accumulation of oxidants and the occurrence of vascular dysfunction. The CYP2E1 gene (rs2070676) encodes an enzyme involved in drug metabolism, inactivation of N-nitrosamines, polycyclic carbohydrates,

and other low-molecular-weight compounds. The purpose of the work is to study the content of arginase-1 in the blood serum of patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) with different duration of type 2 diabetes depending on the CYP2E1 genotype as a possible factor for the development of endothelial

dysfunction. **Materials and methods.** One hundred and six patients of the ophthalmology clinic with a diagnosis of PDR and type 2 diabetes duration of up to and over 20 years (groups G-1 and G-2) were involved in the study. The control group (CG) consisted of 43 volunteers without diabetes who were comparable in terms of age and gender to the patients from groups G-1 and G-2. Gene polymorphism was determined using real-time polymerase chain reaction on the GeneAmp® PCR System 7500 amplifier. The content of arginase-1 in the blood serum was evaluated by the enzyme-linked immunosorbent assay (Human Arginase kit, Hycult Biotech). Data were compared using the Kruskal-Wallis test in the SPSS 23 statistical program. **Results.** In the G-1 group, the level of arginase-1 was 12.66 ± 11.81 ng/ml, in the G-2 group, 17.57 ± 12.97 ng/ml, which was not significantly different from the CG values of 14.80 ± 14.31 ng/ml. In the group with moderate PDR, the protein content was 1.7 times higher than in the CG and was 24.02 ± 13.16 ng/ml. In the group of severe PDR, protein level was 10.70 ± 7.24 ng/ml, a 2.4-fold decrease was observed compared to the group with moderate PDR ($p < 0.05$). In patients with

progressing PDR, the content was 13.24 ± 11.93 ng/ml. In carriers of the major (CC) genotype of the CYP2E1 gene, the difference was less significant, and the content of arginase-1 at the stage of PDR progression from moderate to severe decreased by 2 times. Among carriers of the polymorphic variant of the gene, the content of arginase-1 in the CG was more than 2.6 times higher ($p < 0.05$), at the stage of aggravation from moderate PDR to severe, it decreased by 3.5 times ($p < 0.05$) and at the advanced PDR stage, it was 1.8 times higher ($p < 0.05$) in comparison with severe PDR. **Conclusions.** At the stage of moderate PDR, there is a critical effect of arginase overexpression, which is harmful to endothelial cells. Carriers of the CYP2E1 polymorphic variant, in particular the G allele, were equally common in the population (14–17 %) but had an increased tendency to express arginase-1 in PDR development. These data confirm the idea about the effect of oxidative-nitrosative stress as a basic mechanism in the pathogenesis of endothelial dysfunction and the occurrence of microvascular abnormalities.

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes; genotype; arginase-1

Карлійчук М.А.^{1,3}, Бездітко П.А.², Пінчук С.В.³¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна³ Центр мікрохірургії ока «Ваш Зір», м. Чернівці, Україна

Структурні особливості решітчастої пластинки склери як чинник розвитку ретинальної нейродегенерації при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Актуальність. Останніми роками все частіше висувається гіпотеза про те, що ретинальна нейродегенерація виникає до судинних змін, які класично асоціюються з діабетичною ретинопатією, і зумовлює патогенез захворювання. У низці досліджень був встановлений розвиток ранньої нейроретинальної дегенерації при цукровому діабеті (ЦД). Відомо, що структурні зміни решітчастої пластинки склери можуть призвести до деформації пор та безпосереднього пошкодження нервових волокон зорового нерва, які проходять крізь них. Логічно припустити існування взаємозв'язку між структурними властивостями решітчастої пластинки склери у хворих на ЦД 2-го типу та змінами шару перипапільарних нервових волокон і комплексу гангліонарних клітин сітківки (ГКС). **Мета дослідження:** визначити особливості змін шару перипапільарних нервових волокон та комплексу ГКС у хворих на ЦД 2-го типу залежно від товщини решітчастої пластинки склери. **Матеріали та методи.** Обстежено 575 хворих на ЦД 2-го типу (1150 очей) та 50 здорових осіб (50 очей) віком $55,9 \pm 7,8$ року. На додаток до стандартних офтальмологічних методів виконували оптичну когерентну томографію сітківки та зорового нерва. Аналізували середню товщину шару перипапільарних нервових волокон та товщину цього шару у верхній і нижній половині, а також стан комплексу ГКС: середню товщину, середню товщину у верхньому та нижньому сегментах, показник локального витончення комплексу ГКС (індекс фокальної втрати об'єму Focal loss volume — FLV) та показник загального витончення комплексу ГКС (індекс глобальної втрати об'єму Global loss volume — GLV). **Результати.** У 1-й групі (78,9 % очей хворих на ЦД) спостерігали незначне потовщення решітчастої пластинки склери (< 700 мкм); у 17,6 % очей (2-га група) — помірне потовщення решітчастої пластинки склери (700–900 мкм) та у 3,8 % очей — значне потовщення решітчастої пластинки склери (> 900 мкм). У хворих на ЦД 2-го типу встановлені томографічні особливості ураження зорового нерва залежно від товщини решітчастої пластинки склери: середня товщина шару перипапільарних нервових волокон сітківки при помірному потовщенні решітчастої пластинки на 38,9 % перевищує, а при значному її потовщенні — на 15,5 % менше відповідних показників здорових осіб відповідного віку. Найменший показник середньої товщини перипапільарних нервових волокон сітківки відмітили у хворих 3-ї групи, який був на 16,3 % менше такого показника у 1-й групі та на 64,3 % — у 2-й групі ($p < 0,001$). Аналогічна тенденція спостерігалась щодо товщини шару перипапільарних нервових волокон сітківки верхньої та нижньої половини: найменша середня товщина відмічена у хворих 3-ї групи зі значним потовщенням решітчастої пластинки склери. Показник FLV у хворих із середнім та значним потовщенням решітчастої пластинки склери у 13,2 та 16,4 рази відповідно перевищує аналогічний показник здорових осіб відповідного віку; показник GLV у хворих із середнім та значним потовщенням решітчастої пластинки склери у 2,9 та 5,3 рази відповідно перевищує показник здорових осіб відповідного віку. **Висновки.** У результаті досліджень встановлено потовщення решітчастої пластинки склери у хворих на ЦД 2-го типу порівняно зі здоровими особами. Виявлені морфометричні зміни шару перипапільарних нервових волокон сітківки та комплексу ГКС при ЦД 2-го типу залежать від стану решітчастої пластинки склери, зміни товщини якої можна розглядати як один із патогенетичних чинників розвитку ретинальної нейродегенерації при ЦД 2-го типу. **Ключові слова:** решітчаста пластинка склери; шар перипапільарних нервових волокон; комплекс гангліонарних клітин сітківки; цукровий діабет

Вступ

Останніми роками все частіше висувається гіпотеза про те, що ретинальна нейродегенерація виникає до судинних змін, які класично асоціюються з діабетичною ретинопатією, і зумовлює патогенез захворювання [1–5]. Існує все більше структурних і функціональних доказів із досліджень на тваринах і людях, які свідчать про те, що саме ретинальна нейродегенерація є ранньою складовою діабетичної ретинопатії [2, 6–8]. Так, метааналіз даних, отриманих у 2005–2015 роках, вказує на витончення шару перипапільярних нервових волокон сітківки (за результатами оптичної когерентної томографії (ОКТ)) у хворих на цукровий діабет (ЦД) без ознак діабетичної ретинопатії [9].

Відомо, що структурні зміни решітчастої пластинки склери можуть призвести до деформації пор та безпосереднього пошкодження волокон зорового нерва, які проходять крізь них [10]. Крім того, зміна біомеханічних властивостей решітчастої пластинки, а саме її ригідність і зниження еластичності, може призвести до компресії ламінарних капілярів і порушення кровотока в них [11]. У низці досліджень було доведено, що посилення ригідності решітчастої пластинки може відбуватися шляхом крослінкінга колагену внаслідок відкладень кінцевих продуктів глікування (advanced glycation end) [12–14].

Таким чином, результатами експериментальних робіт *ex vivo* доведено зміну біомеханічних властивостей решітчастої пластинки при ЦД через посилення її жорсткості та зменшення еластичності. Логічно припустити існування взаємозв'язку між структурними властивостями решітчастої пластинки склери у хворих на ЦД і змінами шару перипапільярних нервових волокон сітківки та комплексу гангліонарних клітин сітківки (ГКС).

Мета: визначити особливості змін шару перипапільярних нервових волокон та комплексу ГКС у хворих на ЦД 2-го типу залежно від товщини решітчастої пластинки склери.

Матеріали та методи

Обстежено 575 хворих на ЦД 2-го типу (1150 очей), середній вік яких становив $55,9 \pm 7,8$ року (286 жінок (49,7 %) та 289 чоловіків (50,3 %)). Була відібрана група хворих на ЦД 2-го типу без глаукоми в анамнезі, у яких показники тонометричного тиску не перевищували 21 мм рт.ст. за Гольдманом. У дослідження включали очі з еметропією або з гіперметропією чи міопією слабого ступеня; без катаракти або з початковою віковою катарактою; без хірургічних втручань в анамнезі, у тому числі лазерних. Тривалість ЦД до 5 років відзначалася у більшості хворих (71,8 %, 413 осіб), від 5 до 10 років — у 16,2 % хворих (93 особи), понад 10 років — у 12,0 % хворих (69 осіб). Контрольну групу становили 50 здорових осіб (100 очей) без ЦД та хірургічних втручань на очах в анамнезі (26 жінок (52 %) та 24 чоловіки (48 %)).

Крім стандартних (візометрія, тонометрія, дослідження очного дна), методи офтальмологічного дослідження включали ОКТ сітківки та зорового нерва. Для спектральної ОКТ використовували RTVue-100 (Optovue, США) з роздільною здатністю 5 мікрон. Використовували спосіб вимірювання товщини решітчастої

пластинки склери за допомогою SD ОКТ із застосуванням програми LC_Thickness_programm.m та main_low_noise_filters_programm.m, заснований на алгоритмі адаптивної компенсації для усунення шуму високого рангу в глибоких шарах головки зорового нерва й поліпшення візуалізації задньої межі решітчастої пластинки, а також на обробці В-скану набором із 3 цифрових фільтрів: низькочастотним фільтром Батерворта інверсного зображення, низькочастотним фільтром аналізу вейвлет Добеши оригінального та інверсного зображення [15].

Аналіз сканування головки зорового нерва проводили на площі $3,4 \text{ мм}^2$. Аналізували середню товщину шару перипапільярних нервових волокон і товщину цього шару у верхній (Superior Hemisphere — SH) і нижній половинах (Inferior Hemisphere — IH). Аналіз комплексу гангліонарних клітин сітківки проводився в макулярній ділянці розміром $6 \times 6 \text{ мм}$ з центром 1 мм темпорально від фовеоли, що відповідає 20 градусам на мапі поля зору (10 градусів у верхньому та нижньому напрямку, 7 градусів у назальному та 13 градусів — у темпоральному напрямку). При дослідженні комплексу ГКС проаналізовані 5 показників: середня товщина, середня товщина у верхньому та нижньому сегментах, показник локального витончення комплексу гангліонарних клітин сітківки (індекс фокальної втрати об'єму Focal loss volume — FLV) та показник загального витончення комплексу гангліонарних клітин сітківки (індекс глобальної втрати об'єму Global loss volume — GLV). Вимірювали товщину сітківки у фовеолі, пара- й перимакулярно, з діаметром дослідження 1, 3 та 5 мм відповідно.

Статистична обробка матеріалу здійснювалася з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програмного комп'ютерного забезпечення Microsoft Excel 2000. Розраховували середню арифметичну величину (M), стандартне відхилення (σ), стандартну похибку середнього (m), коефіцієнт варіації (C_v), показник вірогідності відмінності (p), 95% інтервал довіри (ІД). У роботі прийнятий критерій значимості відмінності $p < 0,05$.

Результати

Товщина решітчастої пластинки склери в контрольній групі становила від 173 до 435 мкм (у середньому $303 \pm 56 \text{ мкм}$). Залежно від товщини решітчастої пластинки склери хворі на ЦД були поділені на такі групи: 1-шу групу — з незначним потовщенням решітчастої пластинки склери ($< 700 \text{ мкм}$) — становили 78,6 % очей хворих на ЦД (904 ока); 2-гу групу — з помірним потовщенням решітчастої пластинки склери (700–900 мкм) — становили 17,6 % очей хворих на ЦД (202 ока); 3-тю групу — зі значним потовщенням решітчастої пластинки склери ($> 900 \text{ мкм}$) — 3,8 % очей хворих на ЦД (44 ока).

Аналізуючи показник середньої товщини шару перипапільярних нервових волокон сітківки у хворих на ЦД 2-го типу, виявили його залежність від товщини решітчастої пластинки склери (табл. 1).

Як видно з табл. 1, найменший показник середньої товщини перипапільярних нервових волокон сітківки відмітили у хворих 3-ї групи, який був на 16,3 % менше за відповідний показник у 1-й групі та на 64,3 % — у 2-й групі

($p < 0,001$). Аналогічну тенденцію спостерігали щодо показника середньої товщини перипапільярних волокон верхньої половини сітківки (у хворих 3-ї групи він був на 16,2 % менше такого у 1-й групі та на 64,7 % — у 2-й групі ($p < 0,001$)) та нижньої половини сітківки (у хворих 2-ї групи він був на 36,9 % вище ($p < 0,001$), 3-ї групи — на 16,6 % менше такого у контрольній групі ($103,2 \pm 10,0$ мкм) ($p < 0,05$), а у хворих 1-ї групи ві-

рогідно не відрізнявся від такого у контрольній групі ($p > 0,05$); найменшим він був у хворих 3-ї групи — на 16,2 % менше відповідного показника у 1-й групі та на 64,7 % — у 2-й групі ($p < 0,001$)).

Аналізуючи показник товщини перипапільярних волокон сітківки в секторі TU у хворих на ЦД, також виявили залежність від товщини решітчастої пластинки склери (табл. 2).

Таблиця 1. Показники товщини перипапільярних волокон сітківки у хворих на ЦД 2-го типу залежно від товщини решітчастої пластинки склери

Показники, мкм		Контроль, n = 100 очей	1-ша група, n = 904 ока	2-га група, n = 202 ока	3-тя група, n = 44 ока
Середній	M ± m	101,9 ± 9,6	100,1 ± 9,2 [#]	141,5 ± 20,8 ^{**}	86,1 ± 9,8 [*]
	Коливання	80,5–130,4	68,3–122,4	97,4–237,2	56,9–99,1
	95% ІД	98,8–104,9	95,9–104,8	130,9–151,8	81,2–91,2
Верхньої половини	M ± m	100,6 ± 9,1	99,9 ± 9,0 [#]	141,6 ± 20,6 ^{**}	86,0 ± 9,8 [*]
	Коливання	79,9–128,6	60,4–121,2	98,6–239,2	61,2–91,0
	95% ІД	97,9–103,8	96,8–103,2	130,9–151,8	80,9–91,1
Нижньої половини	M ± m	103,2 ± 10,0	100,3 ± 9,4 [#]	141,3 ± 21,0 ^{**}	86,1 ± 9,7 [*]
	Коливання	81,8–132,0	58,0–123,6	96,1–235,2	52,6–107,2
	95% ІД	99,9–106,5	95,4–105,7	130,8–151,7	85,4–91,3

Примітки: * — вірогідна відмінність між середнім значенням показника у досліджуваній та контрольній групах; [#] — вірогідна відмінність між середнім значенням показника у досліджуваній та 3-й групах.

Таблиця 2. Показники товщини перипапільярних волокон різних секторів сітківки у хворих на ЦД 2-го типу залежно від товщини решітчастої пластинки склери

Показники, мкм		Контроль, n = 100 очей	1-ша група, n = 904 ока	2-га група, n = 202 ока	3-тя група, n = 44 ока
TU	M ± m	77,9 ± 7,0	76,2 ± 7,2	156,4 ± 21,9 ^{**}	69,8 ± 8,9 [*]
	Коливання	61,2–98,8	50,2–100,6	84,0–241,3	46,1–138,4
	95% ІД	74,5–80,3	73,0–79,7	146,1–167,3	62,5–76,4
ST	M ± m	125,3 ± 12,0	119,7 ± 11,8 [#]	158,5 ± 19,9 ^{**}	105,7 ± 11,2 [*]
	Коливання	100,1–156,6	74,3–153,3	122,4–273,2	63,2–133,9
	95% ІД	118,6–131,8	112,5–126,6	157,9–168,4	98,3–113,6
SN	M ± m	121,5 ± 10,1	128,9 ± 9,9 [#]	155,8 ± 21,1 ^{**}	104,8 ± 10,8 [*]
	Коливання	100,3–142,5	72,8–138,3	115,2–238,6	69,4–134,9
	95% ІД	117,2–126,2	124,5–132,8	144,1–166,3	96,7–112,9
NU	M ± m	77,6 ± 7,2	74,7 ± 7,0 [#]	95,8 ± 19,5 ^{**}	63,8 ± 8,1 [*]
	Коливання	60,1–93,6	44,2–92,4	72,8–203,6	38,8–76,9
	95% ІД	73,8–80,4	70,0–78,9	85,3–106,2	57,5–70,3
NL	M ± m	73,2 ± 7,3	70,5 ± 6,6 [#]	100,4 ± 20,0 ^{**}	60,0 ± 7,8 [*]
	Коливання	58,5–90,6	38,9–89,7	67,1–214,4	33,8–81,2
	95% ІД	70,1–76,8	67,1–73,8	90,1–111,5	54,2–66,4
IN	M ± m	127,7 ± 12,1	124,6 ± 11,5 [#]	148,3 ± 19,8 ^{**}	109,1 ± 10,8 [*]
	Коливання	105,9–156,6	65,4–150,8	120,8–235,7	60,2–123,8
	95% ІД	123,5–132,6	120,1–130,2	139,1–158,5	102,3–116,3
IT	M ± m	135,3 ± 13,0	130,7 ± 12,4 [#]	175,6 ± 21,2 ^{**}	109,4 ± 10,1 [*]
	Коливання	114,2–157,6	80,8–156,9	118,6–263,1	76,1–154,8
	95% ІД	129,7–139,9	124,9–136,9	164,3–186,7	102,3–115,9
TL	M ± m	76,7 ± 7,6	75,2 ± 7,0	140,9 ± 22,8 ^{**}	65,9 ± 10,1 [*]
	Коливання	57,3–97,6	46,9–96,9	77,8–227,7	40,3–115,5
	95% ІД	73,1–79,9	71,9–79,0	128,9–152,3	59,5–72,9

Примітки: * — вірогідна відмінність між середнім значенням показника у досліджуваній та контрольній групах; [#] — вірогідна відмінність між середнім значенням показника у досліджуваній та 3-й групах.

Найменший середній показник товщини перипапільярних волокон сітківки відмічено в секторах ST і SN у хворих 3-ї групи, який був на 13,2 і 23 % відповідно менше аналогічного у 1-й групі ($p < 0,05$) та на 50 і 48,7 % відповідно — у 2-й групі ($p < 0,001$). Найменший середній показник товщини перипапільярних волокон сітківки в секторі NU також спостерігався у хворих 3-ї групи (на 17,1 % менше відповідного у 1-й групі ($p < 0,05$) та на 50,2 % — у 2-й групі ($p < 0,001$)). Як видно з табл. 2, аналогічна тенденція залежності від товщини решітчастої пластинки склери спостерігалась у секторах NL, IN, TL та IT перипапільярних волокон сітківки.

Як видно з табл. 3, показник середньої товщини комплексу гангліонарних клітин сітківки у хворих 2-ї групи на 19,0 % перевищував, а у хворих 3-ї групи — був на 11,4 % менше відповідного у контрольній групі ($95,8 \pm 8,2$ мкм) ($p < 0,05$). Найменший показник середньої товщини комплексу гангліонарних клітин сітківки відмітили у хворих 3-ї групи, він був на 34,3 % нижче відповідного у хворих 2-ї групи ($p < 0,001$). Середній показник співвідношення товщини комплексу гангліонарних клітин сітківки у верхній та нижній половині (S-I) у хворих 2-ї групи у 5,5 раза перевищував, а у хворих 3-ї групи — був у 5,3 раза менше такого у контрольній групі ($-0,9 \pm 2,2$) ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 4, середній показник загального витончення комплексу гангліонарних клітин сітківки (GLV) у хворих 2-ї групи у 2,9 раза, а 3-ї групи — у 5,3 раза перевищував відповідний у контрольній групі ($3,51 \pm 2,73$ %) ($p < 0,001$). Найвищим цей показник був у хворих 3-ї групи, де він у 1,8 раза перевищував такий у 2-й групі та у 3,7 раза — у 1-й групі ($p < 0,001$).

Середній показник локального витончення комплексу ГКС (FLV) у хворих 2-ї групи у 13,2 раза, а 3-ї групи — у 16,4 раза перевищував відповідний у контрольній групі ($0,70 \pm 0,81$ %) ($p < 0,001$). Вищезазначений показник у хворих 1-ї групи вірогідно не відрізнявся від такого у контрольній групі ($p > 0,05$). Найвищим цей показник був у хворих 3-ї групи, де він у 5,9 раза перевищував відповідний у 1-й групі ($p < 0,001$), але вірогідно не відрізнявся від показника 2-ї групи ($p > 0,05$).

Обговорення

В експерименті доведено, що при ЦД відбувається пошкодження ретроградного аксонального транспорту у гангліонарних клітинах сітківки, що призводить до пошкодження їх аксонів і клітинних тіл [16] та проявляється витонченням як гангліонарного шару, так і шару нервових волокон сітківки [2, 17]. Клінічно за допомогою ОКТ у хворих на ЦД було виявлено ранне

Таблиця 3. Показники товщини комплексу ГКС у хворих із ЦД 2-го типу залежно від товщини решітчастої пластинки склери

Показники		Контроль, n = 100 очей	1-ша група, n = 904 ока	2-га група, n = 202 ока	3-тя група, n = 44 ока
Середній, мкм	M ± m	95,8 ± 8,2	92,1 ± 8,8	114,0 ± 12,3**	84,9 ± 10,1*
	Коливання	79,6–115,1	64,1–114,8	96,3–160,3	61,7–101,7
	95% ІД	91,2–100,4	87,5–97,1	98,1–110,4	79,3–90,1
Верхньої половини, мкм	M ± m	95,3 ± 7,9	91,2 ± 8,6	116,3 ± 12,2**	82,5 ± 10,3*
	Коливання	79,1–115,5	62,4–114,2	95,1–160,8	59,8–103,9
	95% ІД	91,5–99,1	87,0–95,6	102,6–119,2	76,6–88,5
Нижньої половини, мкм	M ± m	96,2 ± 8,4	93,0 ± 9,0	111,7 ± 12,4**	87,3 ± 9,9*
	Коливання	81,8–117,0	65,7–115,3	94,3–160,9	62,9–99,9
	95% ІД	92,0–100,4	87,6–98,2	105,2–117,8	81,8–83,4
S-I	M ± m	-0,9 ± 2,2	-1,8 ± 3,3	4,6 ± 8,3**	-4,8 ± 5,0*
	Коливання	-5,8–3,5	-11,3–6,1	-16,9–20,7	-5,8–15,5
	95% ІД	-2,0–0,2	-5,6–2,2	0,6–10,8	-7,5–(-1,4)

Примітки: * — вірогідна відмінність між середнім значенням показника у досліджуваній та контрольній групах; ** — вірогідна відмінність між середнім значенням показника у досліджуваній та 3-й групах.

Таблиця 4. Показники загального та локального витончення комплексу ГКС у хворих на ЦД 2-го типу залежно від товщини решітчастої пластинки склери

Показники		Контроль, n = 100 очей	1-ша група, n = 904 ока	2-га група, n = 202 ока	3-тя група, n = 44 ока
GLV, %	M ± m	3,51 ± 2,73	5,02 ± 3,65*	10,34 ± 6,87**	18,55 ± 5,91*
	Коливання	0,01–9,13	0,04–11,53	3,23–32,79	9,03–31,17
	95% ІД	1,93–5,54	2,53–7,61	5,09–15,51	14,42–22,39
FLV, %	M ± m	0,70 ± 0,81	1,93 ± 1,39*	9,21 ± 6,52*	11,47 ± 4,42*
	Коливання	0,01–2,30	0,002–5,84	2,28–31,67	3,37–21,29
	95% ІД	0,35–1,16	1,21–3,18	4,34–14,38	7,53–15,56

Примітки: * — вірогідна відмінність між середнім значенням показника у досліджуваній та контрольній групах; ** — вірогідна відмінність між середнім значенням показника у досліджуваній та 3-й групі.

потоншення шару нервових волокон, гангліонарного шару та інших шарів сітківки, що відбувалось ще до появи ознак діабетичної ретинопатії [7, 18–22].

Результати наших досліджень узгоджуються з точкою зору D.S. Ng зі співавторами, які вказують на те, що втрати ГКС присутні в осіб із ЦД і без діабетичної ретинопатії, а нейрональне пошкодження при ЦД клінічно може бути визначено за допомогою ОКТ [18]. Е. Pekel зі співавторами виявили у хворих на ЦД 2-го типу більш тонкий, порівняно зі здоровими особами контрольної групи, шар ГКС і внутрішній плексиформний шар у верхньоназальному секторі макули [19]. Р. Carpineto зі співавторами також відмічають суттєве зменшення товщини шару ГКС та шару нервових волокон сітківки у діабетичних очах без ретинопатії та підкреслюють, що нейроретинальні пошкодження передують мікросудинним при ЦД [6].

Отримані нами результати щодо змін секторальної товщини шару перипапільних волокон сітківки узгоджуються з даними метааналізу цього показника у хворих на ЦД без діабетичної ретинопатії, опублікованого X. Chen та співавторами: автори виявили витончення у верхньому, нижньому та назальному секторах [9]. Є відомості, що нижній і темпоральний сектори шару перипапільних волокон сітківки є найбільш чутливими до пошкодження глюкозою та, відповідно, слугують індикаторами раннього ураження, і саме вони пов'язані з ранньою ретинальною нейродегенерацією при ЦД та раннім виявленням діабетичної ретинопатії [22, 23].

За даними А. Araszkiwicz зі співавторами, при ЦД 1-го типу загальне витончення шару нервових волокон сітківки спостерігалось за рахунок верхнього та носового сегментів [24]. На наш погляд, такі зміни секторальної товщини шару перипапільних волокон сітківки можна пояснити регіонарними відмінностями архітекtonики решітчастої пластинки: у верхньому та нижньому квадрантах щільність сполучної тканини менше, а розмір пор та їх сумарна площа більше, що призводить до більшої схильності до пошкодження аксонів у цій ділянці, зокрема при глаукомі [25, 26]. Виявлена нами залежність середньої товщини шару перипапільних волокон сітківки у хворих на ЦД 2-го типу від товщини решітчастої пластинки склери узгоджується з встановленим низкою авторів фактом збільшення ймовірності пошкодження аксонів зорового нерва при товстій ригідній решітчастій пластинці склери [27, 28].

Висновки

У результаті досліджень встановлено потовщення решітчастої пластинки склери у хворих на ЦД 2-го типу порівняно зі здоровими особами. Виявлені морфометричні зміни шару перипапільних нервових волокон сітківки та комплексу ГКС при ЦД 2-го типу залежать від стану решітчастої пластинки склери, зміни товщини якої можна розглядати як один із патогенетичних чинників розвитку ретинальної нейродегенерації при ЦД 2-го типу.

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

Список літератури

1. Zafar S., Sachdeva M., Frankfort B.J. et al. Retinal Neurodegeneration as an Early Manifestation of Diabetic Eye Disease and Potential Neuroprotective Therapies. *Curr. Diab. Rep.* 2019. 19. 17. doi.org/10.1007/s11892-019-1134-5.
2. Barber A.J. Diabetic retinopathy: recent advances towards understanding neurodegeneration and vision loss. *Sci. China Life Sci.* 2015. 58(6). 541-549. doi.org/10.1007/s11427-015-4856-x.
3. Satue M., Cipres M., Melchor I., Gil-Arribas L., Vilades E., Garcia-Martin E. Ability of Swept source OCT technology to detect neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2020 Jul. 64(4). 367-377. doi: 10.1007/s10384-020-00729-0.
4. Ciprés M., Satue M., Melchor I., Gil-Arribas L., Vilades E., Garcia-Martin E. Retinal neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol. (Engl. Ed).* 2022 Apr. 97(4). 205-218. doi: 10.1016/j.oftale.2022.02.009.
5. Sachdeva M.M. Retinal Neurodegeneration in Diabetes: an Emerging Concept in Diabetic Retinopathy. *Curr. Diab. Rep.* 2021. 65. doi.org/10.1007/s11892-021-01428-x.
6. Carpineto P., Toto L., Aloia R., Ciciarelli V., Borrelli E., et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eye (Lond).* 2016 May. 30(5). 673-9. doi.org/10.1038/eye.2016.13.
7. El-Fayoumi D., Badr Eldine N.M., Esmail A.F., Ghalwash D., Soliman H.M. Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thicknesses Are Reduced in Children with Type 1 Diabetes with No Evidence of Vascular Retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016 Oct 1. 57(13). 5355-5360. doi: 10.1167/iov.16-19988.
8. Gundogan F.C., Akay F., Uzun S., Yolcu U., Çağıltay E., Toyran S. Early Neurodegeneration of the Inner Retinal Layers in Type 1 Diabetes Mellitus. *Ophthalmologica.* 2016. 235(3). 125-32. doi: 10.1159/000442826.
9. Chen X., Nie C., Gong Y., Zhang Y., Jin X., Wei S., Zhang M. Peripapillary retinal nerve fiber layer changes in preclinical diabetic retinopathy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015 May 12. 10(5). e0125919. doi: 10.1371/journal.pone.0125919.
10. Voorhees A.P., Jan N.J., Sigal I.A. Effects of collagen microstructure and material properties on the deformation of the neural tissues of the lamina cribrosa. *Acta Biomater.* 2017 Aug. 58. 278-290. doi: 10.1016/j.actbio.2017.05.042.
11. Kim J.H., Lee T.Y., Lee J.W., Lee K.W. Comparison of the thickness of the lamina cribrosa and vascular factors in early normal-tension glaucoma with low and high intraocular pressures. *Korean J. Ophthalmol.* 2014 Dec. 28(6). 473-8. doi: 10.3341/kjo.2014.28.6.473.
12. Lapolla A., Fedele D., Reitano R., Bonfante L., Pastori G., et al. Advanced glycation end products/peptides: an in vivo investigation. *Ann. NY Acad. Sci.* 2005 Jun. 1043. 267-75. doi: 10.1196/annals.1333.032.
13. Mabuchi F., Lindsey J.D., Aihara M., Mackey M.R., Weinreb R.N. Optic nerve damage in mice with a targeted type I collagen mutation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004 Jun. 45(6). 1841-5. doi: 10.1167/iov.03-1008.
14. Spoerl E., Boehm A.G., Pillunat L.E. The influence of various substances on the biomechanical behavior of lamina cribrosa and peripapillary sclera. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005 Apr. 46(4). 1286-90. doi: 10.1167/iov.04-0978.
15. Bezditko P.A., Karlychuk M.A., Lukhanin O.O., Zavoloka O.V. Peculiarities of spectral optical coherent tomography using for investigation of the scleral lamina cribrosa thickness and the area of its scleral channel. *Kharkiv Surgical School.* 2017. № 3–4 (84–85). 63-69.

16. Zhang L., Inoue M., Dong K., Yamamoto M. Alterations in retrograde axonal transport in optic nerve of type I and type II diabetic rats. *Kobe J. Med. Sci.* 1998. 44(5–6). 205–215.
17. Van Dijk H.W., Verbraak F.D., Kok P.H., Stehouwer M., Garvin M.K., et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012. 53 (6). 2715–2719. doi: 10.1167/iovs.11-8997.
18. Ng D.S., Chiang P.P., Tan G., Cheung C.G., Cheng C.Y., et al. Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016 May. 44(4). 243–50. doi: 10.1111/ceo.12724.
19. Pekel E., Tufaner G., Kaya H., Kaşıkçı A., Deda G., Pekel G. Assessment of optic disc and ganglion cell layer in diabetes mellitus type 2. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul. 96(29). e7556. doi: 10.1097/MD.0000000000007556.
20. Rodrigues E., Müller U., Fernando P., Badaró E., Novais E., Meirelles R., et al. Diabetes induces changes in neuroretina before retinal vessels: a spectral-domain optical coherence tomography study. *Int. J. Retina Vitreous*. 2015 Apr 15. 1. 4. doi: 10.1186/s40942-015-0001-z.
21. Simó R., Stitt A.W., Gardner T.W. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018. 61. 1902–1912. doi.org/10.1007/s00125-018-4692-1.
22. Jia X., Zhong Z., Bao T., Wang S., Jiang T. et al. Evaluation of Early Retinal Nerve Injury in Type 2 Diabetes Patients Without Diabetic Retinopathy. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2020 Sep 29. 11. 475672. doi: 10.3389/fendo.2020.475672.
23. Toyama T., Kawai H., Hashimoto Y., Azuma K., Shiraya T., Numaga J., Obuchi S., Ueta T.; OTASSHA Study Group. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer thinning in eyes with prediabetes in the elderly population: OTASSHA study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2022 Dec 1. doi: 10.1007/s00417-022-05925-x.
24. Araszkiewicz A., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Meller M., Bernardczyk-Meller J., Piłaciński S. et al. Neurodegeneration of the retina in type 1 diabetic patients. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2012. 122(10). 464–70.
25. Jonas J.B., Mardin C.Y., Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1991. 32(2). 401–405.
26. Winkler M., Jester B., Nien-Shy C., Massey S., Minckler D.S., Jester J.V., Brown D.J. High resolution three-dimensional reconstruction of the collagenous matrix of the human optic nerve head. *Brain Res. Bull.* 2010 Feb 15. 81(2–3). 339–48. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.06.001.
27. Coudrillier B., Campbell I.C., Read A.T., Gerald D.M., Vo N.T., Feola A., Mulvihill J. et al. Effects of Peripapillary Scleral Stiffening on the Deformation of the Lamina Cribrosa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016 May 1. 57(6). 2666–77. doi: 10.1167/iovs.15-18193.
28. Sigal I.A., Flanagan J.G., Ethier C.R. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005 Nov. 46(11). 4189–99. doi: 10.1167/iovs.05-0541.

Отримано/Received 17.01.2023

Рецензовано/Revised 30.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2023 ■

M.A. Karlychuk^{1,3}, P.A. Bezditko², S.V. Pinchuk³¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine³ Eye Microsurgery Center "Vash Zir", Chernivtsi, Ukraine

Structural features of lamina cribrosa sclerae as a factor for the development of retinal neurodegeneration in type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. In recent years, retinal neurodegeneration is being increasingly hypothesized to occur prior to the vascular changes that are classically associated with diabetic retinopathy and contribute to disease pathogenesis. In several studies, the development of early neuroretinal degeneration in diabetes mellitus (DM) has been detected. It is known that structural changes in lamina cribrosa sclerae can lead to deformation of the pores and direct damage to the nerve fibers of the optic nerve that pass through them. It is logical to assume the existence of a relationship between the structural features of the lamina cribrosa sclerae in patients with type 2 diabetes and changes in the layer of peripapillary nerve fibers and the retinal ganglion cell complex (GCC). The purpose was to define the peculiarities of the peripapillary retinal nerve fiber layer and GCC changes in patients with DM depending on the lamina cribrosa sclerae thickness. **Materials and methods.** Five hundred and seventy-five patients (1,150 eyes) with type 2 diabetes and 50 healthy persons (50 eyes) aged 55.9 ± 7.8 years were examined. In addition to standard ophthalmologic methods, optical coherent tomography of the retina and optic nerve was performed. An average peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and thickness of this layer in the superior and inferior hemispheres were analyzed, as well as the state of the retinal GCC: average thickness, average thickness in the upper and lower segments, index of local thinning of the GCC (focal loss volume) and index of general thinning of the GCC (global loss volume). **Results.** In the group 1 (78.9 % of eyes of DM patients), a mild thickening of lamina cribrosa sclerae ($< 700 \mu\text{m}$) was observed; in 17.6 % of eyes (group 2), a moderate thickening ($700\text{--}900 \mu\text{m}$), and in 3.8 % of eyes (group 3), a significant thickening ($> 900 \mu\text{m}$) was detected. In patients with type 2 DM,

tomographic features of optic nerve damage were found depending on the thickness of the lamina cribrosa sclerae: the average thickness of the peripapillary retinal fiber layer with moderate thickening of the lamina cribrosa exceeds the corresponding indicators in healthy persons of the corresponding age by 38.9 %, and with its significant thickening, it is by 15.5 % lower. The average retinal peripapillary nerve fiber layer thickness was minimal in patients of the group 3 that was 16.3 % less than the corresponding one in the first group, and 64.3 % less than that of the group 2 ($p < 0.001$). The similar tendency was observed for the peripapillary retinal nerve fiber thickness of the superior and inferior hemispheres: the minimal average thickness was noted in patients of the group 3 with significant thickening of the lamina cribrosa sclerae. The focal loss volume index in patients with moderate and significant thickening of the lamina cribrosa sclerae is 13.2 and 16.4 times higher, respectively, than the similar indices of healthy individuals of the corresponding age; the global loss volume index in patients with moderate and significant thickening of the lamina cribrosa sclerae is 2.9 and 5.3 times higher, respectively, than the index of healthy individuals of the corresponding age. **Conclusions.** As a result of the studies, thickening of the lamina cribrosa sclerae was detected in patients with type 2 DM compared to healthy individuals. The detected morphometric changes in the peripapillary retinal nerve fiber layer and retinal GCC in type 2 DM depend on the state of the lamina cribrosa sclerae, changes in the thickness of which can be considered as one of the pathogenetic factors for the development of retinal neurodegeneration in type 2 DM.

Keywords: lamina cribrosa sclerae; peripapillary nerve fiber layer; retinal ganglion cell complex; diabetes mellitus

Діабетичний макулярний набряк при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2-го типу і вміст у крові L-селектину

Резюме. Актуальність. Незважаючи на прогрес у розумінні патогенезу та лікуванні діабетичної ретинопатії (ДР) та діабетичного макулярного набряку (ДМН) за цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), визначення специфічних і чутливих біомаркерів є важливим для прогнозування та ранньої діагностики. **Мета дослідження:** встановити роль L-селектину у розвитку діабетичного макулярного набряку при діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2-го типу. **Матеріали та методи.** Дослідження включало 124 пацієнти (124 ока) із ЦД 2-го типу, у яких за Міжнародною клінічною шкалою тяжкості ДР Американської академії офтальмології (2002 рік) виявлена легка (29 очей, 1-ша група), помірна або тяжка (35 очей, 2-га група) непроліферативна ДР та проліферативна ДР (31 око, 3-тя група); контрольну групу становили 29 пацієнтів без ЦД. Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, а також спектрально-домовна оптична когерентна томографія (ОКТ) з визначенням наявності та класифікації ДМН за ОКТ-критеріями: збільшення товщини сітківки за нормативною базою даних, наявність інтраретинальної рідини, а також додаткові параметри: центральна товщина сітківки (ЦТС, мкм) та макулярний об'єм (МО). Уміст L-селектину у крові визначали імуноферментним методом (Invitrogen ThermoFisher Scientific, США). Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). **Результати.** Уміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів з ДР та ЦД2 був вірогідно збільшений у всіх групах (у 1-й групі у 2,0 раза, у 2-й — у 2,3 раза і у 3-й — у 3,2 раза порівняно з контролем; $p < 0,05$) та корелював з показниками, що відображали тяжкість порушення вуглеводного обміну (вмістом глюкози та глікованого гемоглобіну), та товщиною сітківки. При розподілі за наявністю ДМН уміст L-селектину був вищим тільки при помірній НПДР і не відрізнявся при інших стадіях ДР. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту L-селектину з розвитком ДМН було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину (ВШ = 1,09; 95% ВІ 1,05–1,14 на кожну одиницю зростання, нг/мл). **Висновки.** Результати дослідження підтвердили сучасну концепцію щодо значення L-селектину як одного з ключових біомаркерів запалення, що відіграють роль у розвитку ДР і ДМН при ЦД2. **Ключові слова:** діабетичний макулярний набряк; діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; L-селектин, прогноз

Вступ

Діабетична ретинопатія (ДР) та діабетичний макулярний набряк (ДМН) є частими очними ускладненнями цукрового діабету (ЦД) та основною причиною сліпоти та сліпоти у дорослих працездатного віку [1].

Міжнародна діабетична федерація (IDF) оцінила світову популяцію хворих на ЦД у 463 мільйони у 2019 році та прогнозувала збільшення кількості хворих до 700 мільйонів у 2045 році. Серед осіб із ЦД глобаль-

на поширеність ДР становила 22,27 % (95% ВІ 19,73–25,03 %), а ДМН — 4,07 % (95% ВІ 3,42–4,82 %). У 2020 році кількість таких пацієнтів у всьому світі становила 103,12 мільйона для ДР і 18,83 мільйона для ДМН. До 2045 року прогнозується, що цифри зростуть до 160,50 і 28,61 мільйона відповідно [1]. Необхідно зазначити, що більшість пацієнтів з ДР не мають жодних симптомів, доки не розвинеться діабетична макулопатія (ДМП) з можливим розвитком ДМН або проліферативна ДР.

Гіперглікемія та метаболічні порушення призводять до інтенсифікації окиснювального стресу, запалення та розвитку нейродегенерації вже на початкових стадіях ЦД і навіть ще при предіабеті, коли ДР спостерігається вже у 0,3–14,1 % пацієнтів [2, 3]. Розвиток ДР позитивно корелює з тривалістю діабету, ступенем гіперглікемії та артеріальною гіпертензією, тоді як високий рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) пов'язаний із її прогресуванням [4]. При ЦД 2-го типу (ЦД2) тісно пов'язана з ризиком ДР добова варіабельність глікемії [5].

Незважаючи на прогрес у дослідженнях патогенезу та лікуванні ДР та ДМН, визначення більш специфічних і чутливих біомаркерів є важливим для прогнозування та полегшення раннього виявлення таких ускладнень ЦД2 [6]. Системні біомаркери, що пов'язані з патологічним процесом і ризиком ДР, включають маркери запалення, такі як С-реактивний білок, гомоцистеїн та кінцеві продукти посиленого глікування (AGE) [7–9].

Збільшення ангіогенних факторів, як-от тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор некрозу пухлини α (TNF α) і гормон ендотелію — ендотелін-1 (ET1), впливає на розвиток ДР, ДМП та пов'язане з ускладненнями їх хірургічного лікування [10].

Відомо, що важливим фактором судинної регуляції за умов ЦД2 є система молекул міжклітинної адгезії, у тому числі сімейство селектинів — L-, E- та P-селектини [11]. Під дією P- та E-селектинів здійснюється часткова затримка лейкоцитів з неповною зупинкою на поверхні ендотелію, так званий ролінг. Розчинний L-селектин (sCD62L або sLECAM-L) являє собою глікопротеїн, що експресується на лімфоцитах, нейтрофілах, моноцитах та інших мієлоїдних клітинах і опосередковує ефект їх ролінгу уздовж судинної стінки [12]. Також L-селектин сприяє трансендотеліальній міграції нейтрофілів, що відбувається через TNF-активовані ендотеліальні моношари [12].

Дослідження у хворих на ЦД2 показали зниження рівня L-селектину в сироватці крові, що супроводжувалося й зниженням поверхневої експресії L-селектину лейкоцитами [13]. Водночас проведені експериментальні дослідження показали збільшення вмісту L-селектину у спинному мозку щурів з діабетом, що супроводжувалося збільшенням міграції нейтрофілів та сприяло розвитку діабетичної нейропатії [14]. Також у дітей з ЦД 1-го типу відсоток T-лімфоцитів, що експресують L-селектин, був підвищеним, особливо за наявності судинних ускладнень [15].

Отже, можна вважати остаточно невизначеною роль L-селектину у розвитку ДР різних стадій та ДМН при ЦД2.

Мета дослідження: встановити роль L-селектину у розвитку діабетичного макулярного набряку при діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2-го типу.

Матеріали та методи

У дослідження залучено 124 пацієнти (124 ока), серед яких 95 (95 очей) мали ЦД2 та ДР різних стадій, а 29 (29 очей) ЦД не мали (контроль). Вік пацієнтів становив від 43 до 85 років, у середньому $66,80 \pm 0,75$ року. Жінок у контрольній групі було 16 (55,2 %), чоловіків — 13

(44,8 %), а серед пацієнтів з ЦД2 та ДР жінок було 65 (68,4 %), чоловіків — 30 (31,6 %). При порівнянні за точним критерієм Фішера статистично значущої різниці у розподілі пацієнтів за статтю виявлено не було ($p = 0,164$).

Дослідження було проспективним, когортним, випадок — контроль.

Усі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009.

Усі обстежені свідомо надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, рефрактометрію, тонометрію, статичну периметрію, гоніоскопію, біомікроскопію, офтальмоскопію. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk Super/Field (NC, USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана відповідно до протоколу ETDRS. Також усім пацієнтам виконували спектрально-нодоменну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі 3D OCT-1000 (Topcon, Japan) (протокол Macula 3D, RetinaRaster). За даними ОКТ визначали наявність ДМН за 2 критеріями: перший оснований на збільшенні товщини макулярної ділянки сітківки по полях решітки ETDRS, другий — на наявності інтратретинальної рідини на ОКТ b-scan. ДМН встановлювали при потовщенні сітківки більше за значення нормативної бази даних програмного забезпечення приладу ОКТ, враховуючи стать та вік пацієнта, за полями ETDRS спектрально-нодоменної ОКТ. Визначення наявності набряку та його класифікацію за критерієм інтратретинальної рідини проводили на зрізах ОКТ у відповідних полях решітки ETDRS. Окремо аналізували такі параметри: центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) і макулярний об'єм (МО).

Стадію ДР визначали за Міжнародною клінічною шкалою тяжкості ДР Американської академії офтальмології (2002 рік) [16]. Ступінь тяжкості ДМН визначали за Міжнародною шкалою тяжкості діабетичного макулярного набряку Американської академії офтальмології (2003 рік).

За результатами обстеження та відповідно до Міжнародної клінічної шкали тяжкості ДР пацієнтів розподілили на 3 групи: 1-ша ($n = 29$) — з легкою непроліферативною ДР (НПДР), 2-га ($n = 35$) — з помірною та тяжкою НПДР і 3-тя ($n = 31$) — з проліферативною ДР (ПДР).

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

Уміст L-селектину у крові визначали імуноферментним методом із застосуванням реактивів Human sE-selectin INSTANT ELISA™ Kit виробництва Invitrogen ThermoFisher Scientific (США).

Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba) [17].

Таблиця 1. Уміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів з ДР за групами і у групі контролю (нг/мл)

Група	Вміст L-селектину, нг/мл	p*
Контроль	12,5 ± 3,5	< 0,001
ДР	31,2 ± 8,6	
1-ша	24,7 ± 6,4 ^{2,3}	< 0,001
2-га	29,3 ± 5,4 ^{1,3}	
3-тя	39,5 ± 6,5 ^{1,2}	

Примітки: ДР — усі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу дані наведені у вигляді $M \pm SD$; * — для порівняння використано ANOVA; для постеріорних порівнянь — критерій Шеффе: ¹ — відмінність від групи 1 статистично значима, $p < 0,05$; ² — відмінність від групи 2 статистично значима, $p < 0,05$; ³ — відмінність від групи 3 статистично значима, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Показники рангової кореляції Спірмена вмісту L-селектину з клінічними показниками

Вік	Тривалість діабету	Глюкоземія	Вміст HbA1c	МГЗК	ЦТС
1-ша група					
—	—	—	0,816	—	0,373
2-га група					
—	—	0,526	0,806	—	0,467
3-тя група					
—	—	—	—	—	—

Примітка: указано тільки значення, що статистично відмінні від 0 при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що пацієнти з ДР та ЦД2 ($n = 95$) мали гіперглікемію (рівень глюкози венозної плазми натще становив $8,51 \pm 0,82$ ммоль/л), а також збільшений вміст у крові глікованого гемоглобіну ($7,36 \pm 0,15$ %), гіршу гостроту зору ($0,60 \pm 0,03$) та більшу ЦТС ($318 \pm 11,2$ мкм) за даними ОКТ порівняно з контролем ($p < 0,001$ за всіма показниками). Це підтверджувало наявність тривалих порушень вуглеводного обміну, збільшення неферментного глікування білків та специфічного діабетогенного пошкодження сітківки.

Частота ДМН у пацієнтів з ДР та ЦД2 становила в середньому 62,1 %, що за групами розподілялося таким чином: у 1-й — 48,3 %, у 2-й — 77,1 % і у 3-й — 58,1 %;

Таблиця 3. Уміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів за групами при розподілі за наявністю діабетичного макулярного набряку (нг/мл)

Група	Вміст L-селектину, нг/мл		p*
	ДМН–	ДМН+	
ДР	30,5 ± 10,0	31,7 ± 7,6	0,248
1-ша	21,9 ± 5,7	31,2 ± 3,8	0,006
2-га	31,1 ± 5,8	38,6 ± 10,9	0,146
3-тя	39,9 ± 6,7	44,4 ± 6,6	0,392

Примітки: ДМН– — макулярного набряку не було, ДМН+ — макулярний набряк наявний; ДР — усі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу дані наведені у вигляді $M \pm SD$; * — для порівняння використано критерій Стьюдента.

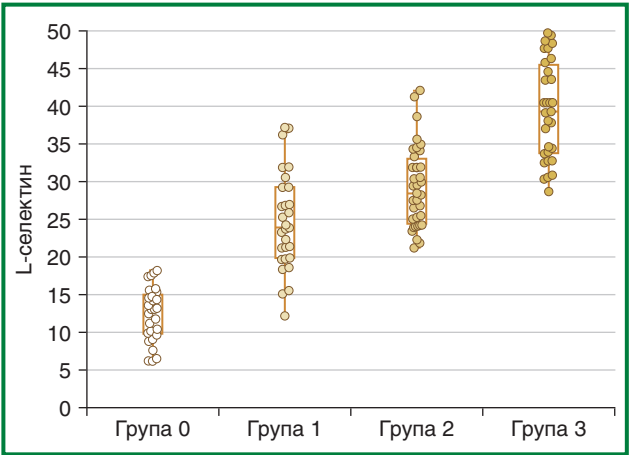


Рисунок 1. Розподіл значень умісту у сироватці крові L-селектину (нг/мл) за групами пацієнтів. Наведено медіанне значення, прямокутниками позначено дані, що попадають у міжквартильний інтервал, вуса обмежують мінімальне та максимальне значення; відмінність між кожною парою груп статистично значуща ($p < 0,05$ за критерієм Шеффе)

вірогідної різниці між частотою ДМН у групах пацієнтів виявлено не було ($p > 0,2$).

Проведене дослідження вмісту L-селектину у сироватці крові показало його вірогідне збільшення як у загальній групі пацієнтів, так і при стратифікації їх за стадіями ДР, що відображає табл. 1.

Загалом уміст L-селектину у пацієнтів з ДР та ЦД2 було збільшено у 2,5 раза порівняно з контролем ($p < 0,001$). При аналізі за групами було встановлено (рис. 1), що вміст L-селектину поступово збільшувався та перевищував контроль у 1-й групі у 2,0 раза, у 2-й — у 2,3 раза і у 3-й — у 3,2 раза ($p < 0,05$ при порівнянні груп між собою).

Кореляційний аналіз, що був проведений у групах пацієнтів, показав наявність позитивних зв'язків вмісту L-селектину з показниками вуглеводного обміну (глюкоземією та вмістом глікованого гемоглобіну) та ЦТС у 1-й та 2-й групах, що відображено у табл. 2. Ці результати підтверджували зв'язок збільшення вмісту у крові L-селектину з основними показниками, що відображали тяжкість ДР та ЦД2.

Як було встановлено, розвиток ДМН спостерігався у 62,1 %, що вірогідно не відрізнялося по групах і, відповідно, не залежало від стадії ДР. Уміст L-селектину при розподілі пацієнтів з ДР та ЦД2 за наявністю ДМН не відрізнявся (табл. 3).

Натомість при стратифікації за групами така відмінність була встановлена для 1-ї групи пацієнтів, у яких за наявності ДМН вміст L-селектину був вищим, ніж без такого (у 1,4 раза; $p = 0,06$). В інших групах ця тенденція також мала місце (рис. 2), але розбіжності статистичної значущості не набули ($p > 0,1$). Отже, можна було припустити, що збільшення вмісту L-селектину могло мати значення для розвитку ДМН тільки на початкових стадіях розвитку ДР.

Отримані результати стали підставою для проведення математичного аналізу зв'язку вмісту у крові L-селектину з ДМН, для чого було використано метод побудови однофакторної моделі логістичної регресії [17].

Усього в цьому дослідженні у 59 пацієнтів спостерігався ДМН (результуюча змінна $Y = 1$), у 36 пацієнтів ДМН не було (результуюча змінна $Y = 0$). Як для фактора ризику аналіз проводився для вмісту L-селектину у крові. Побудова однофакторної моделі регресії (табл. 4) виявила зростання ($p < 0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину (ВШ = 1,09; 95% ВІ 1,05–1,14) на кожну одиницю зростання показника (нг/мл).

На рис. 3 наведено криву операційних характеристик тесту прогнозування ризику ДМН за показником L-селектину.

Площа під кривою операційних характеристик цього тесту $AUC = 0,74$ (95% ВІ 0,73–0,84). При виборі оптимального порогу чутливість тесту становить 96,6 % (95% ВІ 89,2–98,2 %), специфічність — 58,5 % (95% ВІ 48,2–68,9 %). Низька специфічність моделі не дозволяла рекомендувати її для клінічного застосування, але на доказовому рівні підтверджувала значущість приросту вмісту у крові L-селектину для виникнення ДМН. Також було встановлено, що межевим значенням вмісту у сироватці крові L-селектину для прогнозування ДМН було 21,4 нг/мл.

Таким чином, вміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів з ДР та ЦД2 був вірогідно збільшеним у всіх групах, з максимумом при ПДР, та добре корелював з показниками, що відображали тяжкість ЦД2 та ДР. Вміст L-селектину при розподілі за наявністю ДМН був вищим тільки при помірній НПДР і не відрізнявся при інших стадіях ДР. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту L-селектину з розвитком ДМН була підтверджена у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину (ВШ = 1,09; 95% ВІ 1,05–1,14 на кожну одиницю зростання, нг/мл).

Відомо, що поліморфноядерні нейтрофіли відіграють важливу роль у патогенезі діабетичних судинних ускладнень, що пов'язано з десквамацією L-селектину [18]. За даними К. Karadayi et al. (2003), вміст L-селектину в сироватці крові у пацієнтів з ДР та ЦД2 був значно більшим, ніж у контрольній групі ($36,5 \pm 18,1$ нг/мл проти $11,4 \pm 7,5$ нг/мл; $p < 0,001$) [18]. Також була значна різниця між пацієнтами з ЦД2 з ДР та без такої ($36,5 \pm 18,1$ нг/мл проти $24,2 \pm 13,5$ нг/мл; $p < 0,05$). Отримані результати повністю узгоджуються з нашими даними та підтверджують значення L-селектину при ДР. Крім того, рівень L-селектину значно корелював з HbA1c ($r = 0,93$; $p < 0,001$) і з тривалістю діабету ($r = 0,44$; $p < 0,001$). У нашому дослідженні також була

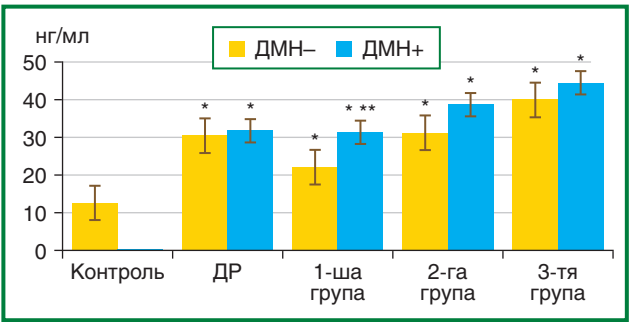


Рисунок 2. Уміст L-селектину у сироватці крові (нг/мл) за групами пацієнтів за наявності ДМН
Примітки: ДМН– — діабетичного макулярного набряку не було, ДМН+ — діабетичний макулярний набряк наявний; ДР — усі пацієнти з діабетичною ретинопатією; * — $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** — $p < 0,05$ при порівнянні ДМН– і ДМН+ у групі

Таблиця 4. Коефіцієнти однофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику виникнення ДМН за вмістом у крові L-селектину

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
L-селектин	$0,089 \pm 0,020$	$< 0,001$	1,09 (1,05–1,14)

встановлена сильна кореляція з рівнем HbA1c, але не з тривалістю діабету (табл. 2).

Крім нейтрофілів, доведена і роль лімфоцитів у розвитку ДР: показана активація лімфоцитів та збільшення їх адгезії до ендотелію, підвищення рівня мРНК L-селектину у лімфоцитах та вмісту циркулюючого L-селектину [19].

Отримані результати підтверджують сучасну концепцію, що рівні L-селектину та інших біомаркерів запалення підвищуються при поганому глікемічному контролі, що може вплинути на активність ендотеліальних клітин і спричинити мікросудинні ускладнення [20].

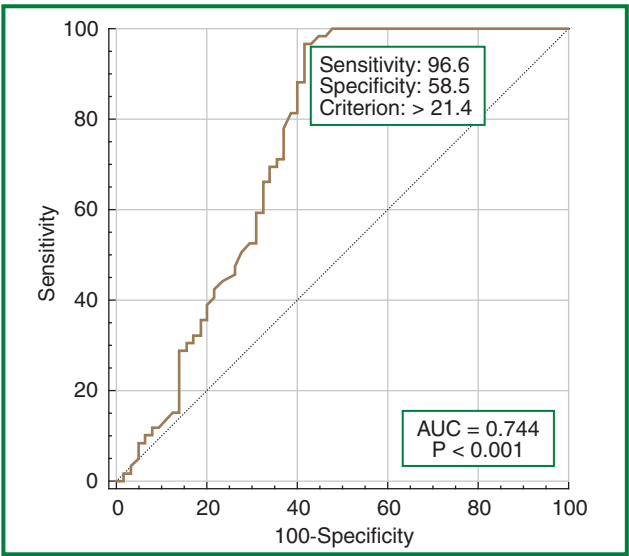


Рисунок 3. ROC-крива прогнозування ризику ДМН за показником L-селектину

Висновки

1. Встановлено, що вміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів з ДР та ЦД2 був вірогідно збільшеним у всіх групах порівняно з контролем: у 1-й групі у 2,0 раза, у 2-й — у 2,3 раза і у 3-й — у 3,2 раза ($p < 0,05$ при порівнянні груп між собою та з контролем).

2. Уміст L-селектину корелював з показниками, що відображали тяжкість порушення вуглеводного обміну (умістом глюкози та глікованого гемоглобіну), та показниками, які підтверджували наявність ДМН.

3. Уміст L-селектину при розподілі за наявністю ДМН був вищим тільки при помірній НПДР і не відрізнявся при інших стадіях ДР.

4. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту L-селектину з розвитком ДМН була підтверджена у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину ($ВШ = 1,09$; 95% ВІ 1,05–1,14 на кожну одиницю зростання, нг/мл).

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

Список літератури

1. Teo Z.L., Tham Y.C., Yu M., Chee M.L., Rim T.H., Cheung N., et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov. 128(11). 1580–1591. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>.
2. Wong T.Y., Cheung C.M., Larsen M., Sharma S., Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016 Mar 17. 2. 16012. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2016.12>.
3. Kirithi V., Nderitu P., Alam U., Evans J.R., Nevitt S., Malik R.A., et al. The prevalence of retinopathy in prediabetes: A systematic review. *Surv. Ophthalmol.* 2022 Sep–Oct. 67(5). 1332–1345. <http://doi.org/10.1016/j.survophthal.2022.04.002>.
4. Hainsworth D.P., Bebu I., Aiello L.P., Sivitz W., Gubitosi-Klug R., Malone J., et al. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2019 May. 42(5). 875–882. <http://doi.org/10.2337/dc18-2308>.
5. Lu J., Ma X., Zhang L., Mo Y., Ying L., Lu W., et al. Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring and the risk of diabetic retinopathy in latent autoimmune diabetes of the adult and type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2019 May. 10(3). 753–759. <http://doi.org/10.1111/jdi.12957>.
6. Lin K.Y., Hsieh W.H., Lin Y.B., Wen C.Y., Chang T.J. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J. Diabetes Investig.* 2021 Aug. 12(8). 1322–1325. <http://doi.org/10.1111/jdi.13480>.
7. Song J., Chen S., Liu X., Duan H., Kong J., Li Z. Relationship between C-Reactive Protein Level and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Dec 4. 10(12). e0144406. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0144406>.
8. Tawfik A., Mohamed R., Elsherbiny N.M., DeAngelis M.M., Bartoli M., Al-Shabraway M. Homocysteine: A Potential Biomarker for Diabetic Retinopathy. *J. Clin. Med.* 2019 Jan 19. 8(1). 121. <http://doi.org/10.3390/jcm8010121>.
9. Xu J., Chen L.J., Yu J., Wang H.J., Zhang F., Liu Q., Wu J. Involvement of Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Cell Physiol. Biochem*. 2018. 48(2). 705–717. <http://doi.org/10.1159/000491897>.
10. Mogilevskyy S.Yu., Panchenko Iu.O., Ziablitshev S.V. New risk factors for post-surgical recurrent diabetic maculopathy in type 2 diabetes mellitus. *J. Ophthalmol. (Ukraine)*. 2019. 5. 9–17. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh20195917>.
11. Nomura S., Omoto S., Yokoi T., Fujita S., Ozasa R., Eguchi N., Shouzu A. Effects of miglitol in platelet-derived microparticle, adiponectin, and selectin level in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Gen. Med.* 2011. 4. 539–45. <http://doi.org/10.2147/IJGM.S22115>.
12. Rahman I., Collado Sánchez A., Davies J., Rzeniewicz K., Abukscem S., Joachim J., et al. L-selectin regulates human neutrophil transendothelial migration. *J. Cell Sci.* 2021 Feb 8. 134(3). jcs250340. <http://doi.org/10.1242/jcs.250340>. Erratum in: *J. Cell Sci.* 2022 Oct 15. 135(20). PMID: 33408247; PMCID: PMC7888707.
13. Mastej K., Adamiec R. Steżenie sL-selektyny w surowicy krwi oraz ekspresja L-selektyny na powierzchni leukocytów chorych z cukrzycą typu 2 [Serum level of sL-selectin and leukocyte surface expression of L-selectin in patients with type 2 diabetes]. *Przegl Lek.* 2011. 68(3). 140–5. Polish. PMID: 21812228.
14. Newton V.L., Guck J.D., Cotter M.A., Cameron N.E., Gardiner N.J. Neutrophils Infiltrate the Spinal Cord Parenchyma of Rats with Experimental Diabetic Neuropathy. *J. Diabetes Res.* 2017. 2017. 4729284. <http://doi.org/10.1155/2017/4729284>.
15. Pawłowski P., Urban M., Peczyńska J. Czy ekspresja L-selektyny może być wczesnym markerem nadciśnienia tętniczego i mikroangiopatii w przebiegu cukrzycy typu 1 u młodocianych pacjentów? [Could the expression of L-selectin be an early marker of arterial hypertension and microangiopathy in the course of type 1 diabetes mellitus in juvenile patients?]. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2005. 11(3). 147–52. Polish. PMID: 16232368.
16. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified Airlie house classification: ETDRS report № 10. *Ophthalmology*. 2020 Apr. 127(4S). 99–119. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.030>.
17. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Парій В.Д., Короткий О.В., Чалий О.В., Чалий К.О., Цехмістер Я.В. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакемі EZR (R-statistics). Київ: Вісмка, 2018. 208 с.
18. Karadayi K., Top C., Gülecek O. The relationship between soluble L-selectin and the development of diabetic retinopathy. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2003 Jun. 11(2). 123–9. <http://doi.org/10.1076/ocii.11.2.123.15920>.
19. MacKinnon J.R., Knott R.M., Forrester J.V. Altered L-selectin expression in lymphocytes and increased adhesion to endothelium in patients with diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 2004 Sep. 88(9). 1137–41. <http://doi.org/10.1136/bjo.2003.040329>.
20. Bartol-Puyal F.A., Isanta C., Verdes G., Ruiz-Moreno Ó., Calvo P., Pablo L. Influence of inflammatory plasma biomarkers on choroidal thickness in type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. Ophthalmol.* 2023 Jan. 33(1). 468–482. <http://doi.org/10.1177/11206721221124691>.

Отримано/Received 28.02.2023

Рецензовано/Revised 08.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 12.03.2023 ■

S.O. Rykov, D.I. Chuhaiev

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Diabetic macular edema in diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus and content of L-selectin in the blood

Abstract. Background. Despite progress in understanding the pathogenesis and treatment of diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) in type 2 diabetes mellitus (T2DM), the identification of specific and sensitive biomarkers is important for prognosis and early diagnosis. The purpose of the study is to clarify the role of L-selectin in the development of diabetic macular edema in diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** The study included 124 patients (124 eyes) with T2DM who had mild (29 eyes, group 1), moderate or severe (35 eyes, group 2) non-proliferative DR and proliferative DR (31 eyes, group 3) according to the International clinical scale of DR severity of the American Academy of Ophthalmology (2002); the control group consisted of 29 individuals without diabetes. All patients underwent standard ophthalmological examinations, as well as spectral domain optical coherence tomography (OCT) with the determination of the presence and classification of DME according to OCT criteria: an increase in retinal thickness according to the normative database, the presence of intraretinal fluid, and additional parameters: central retinal thickness (μm) and macular volume. The content of L-selectin in the blood was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (Invitrogen Thermo Fisher

Scientific, USA). MedStat and MedCalc v.15.1 software packages (MedCalc Software bvba) were used for statistical research. **Results.** The content of L-selectin in the blood serum of patients with DR and T2DM was significantly increased in all groups (in group 1 by 2.0 times, in the second one by 2.3 times and in the third one by 3.2 times compared to the controls; $p < 0.05$) and correlated with indicators reflecting the severity of carbohydrate metabolism disorder (glucose and glycated hemoglobin content) and retinal thickness. When dividing by the presence of DME, the content of L-selectin was higher only in moderate non-proliferative DR and did not differ in other stages of DR. The presence of a pathogenetic relationship between an increase in the content of L-selectin and the development of DME was confirmed in regression analysis: an increase in the risk of DME with an increase in the content of L-selectin was found (odds ratio = 1.09; 95% confidence interval 1.05–1.14 for each unit of growth, ng/ml). **Conclusions.** The results of the study confirmed the modern concept of the importance of L-selectin as one of the key biomarkers of inflammation that play a role in the development of DR and DME in T2DM.

Keywords: diabetic macular edema; diabetic retinopathy; type 2 diabetes; L-selectin; prognosis

Могілевський С.Ю., Іванюта Є.П.

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

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Взаємозв'язок тяжкості діабетичного макулярного набряку та стадії діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Актуальність. На сьогодні остаточно не з'ясований взаємозв'язок розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) за стадіями та ступеня тяжкості діабетичного макулярного набряку (ДМН) за умов цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). **Мета роботи:** дослідити взаємозв'язок тяжкості діабетичного макулярного набряку, стадії діабетичної ретинопатії та цукрового діабету 2-го типу. **Матеріали та методи.** Дослідження включало 81 пацієнта (81 око) із ЦД2, у яких за Міжнародною клінічною шкалою тяжкості ДР Американської академії офтальмології (2002 рік) виявлена легка (10 очей, 1-ша група), помірна або тяжка (33 ока, 2-га група) непроліферативна ДР та проліферативна ДР (38 очей, 3-тя група); контрольну групу становили 50 пацієнтів (50 очей) з ЦД2, нормалізованим вуглеводним обміном, ДР 0 (ретинопатія відсутня) та відсутнім ДМН. Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, оптична когерентна томографія (ОКТ). ДМН встановлювали при товщині сітківки більше ніж значення нормативної бази даних за полями ETDRS програмного забезпечення спектральнодоменої ОКТ. Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v. 15.1 (MedCalc Software bvba). **Результати.** У пацієнтів з ЦД2, які на момент першого звернення по спеціалізовану офтальмологічну допомогу мали ДР і ДМН, був встановлений прямий взаємозв'язок стадії ДР та ступеня тяжкості ДМН ($p = 0,043$). Ранговий кореляційний аналіз Спірмена показав наявність позитивного зв'язку стадії ДР та ступеня ДМН ($r = 0,25$; 95% ДІ 0,04–0,45; $p = 0,022$). При порівнянні пацієнтів за стадіями ДР або за ступенем тяжкості ДМН встановлена відповідність клініко-офтальмологічних показників (віку, внутрішньоочного тиску, вмісту у крові глюкози та глікованого гемоглобіну). Встановлена позитивна залежність тривалості ЦД2 від ступеня тяжкості ДМН ($p = 0,021$), але не від стадії ДР ($p = 0,603$). **Висновок.** Проведене дослідження виявило особливості пацієнтів з ЦД2, ДР та ДМН, які вперше звернулися по спеціалізовану офтальмологічну допомогу. **Ключові слова:** діабетичний макулярний набряк; діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; глікемія

Вступ

Міжнародна діабетична федерація (IDF) оцінила світову популяцію хворих на цукровий діабет (ЦД) у 463 мільйони у 2019 році та спрогнозувала її ріст до 700 мільйонів у 2045 році [1]. Діабетична ретинопатія (ДР) та діабетичний макулярний набряк (ДМН) залишаються найбільш поширеними ускладненнями ЦД та основною причиною сліпоти у дорослих працездатного віку [2].

У 2020 році кількість дорослих у всьому світі з ДР, ДР, що загрожує зору, та клінічно значущим ДМН становила 103,12 млн, 28,54 млн та 18,83 млн відповідно; до 2045 року прогнозовано їх зріст до 160,50 млн, 44,82 млн і 28,61 млн відповідно [1]. З 2015 по 2019 рік для хворих з ЦД поширеність ДР становила 27,0 %, зокрема 25,2 % — непроліферативна ДР (НПДР), 1,4 % — проліферативна ДР (ПДР) та 4,6 % — ДМН [3, 4].

У 2021 р. глобальна поширеність ДР оцінювалася в 10,5 % (536,6 млн осіб) і, як очікується, збільшиться до 12,2 % (783,2 млн осіб) у 2045 р. [5].

Вивчення 10-річної (з 2009 по 2018 р.) тенденції поширеності та лікування ДР та ДМН серед дорослих з ЦД показало збільшення їх щорічної поширеності відповідно з 2,1 до 3,4 % ($P < 0,001$) та з 0,7 до 2,6 % ($P < 0,001$) [6]. При цьому у чоловіків поширеність була вищою, ніж у жінок. Відмічено збільшення (у 2–3,5 раза) використання для лікування ін'єкцій анти-VEGF при зниженні (у 2–2,5 раза) використання лазерної фотокоегуляції сітківки.

В останньому метааналізі оцінки глобальної поширеності ДМН, який був діагностований за допомогою оптичної когерентної томографії (ОКТ), визначена його загальна поширеність на рівні 5,47 % (95% ДІ 3,66–7,62 %) [7]. Зазначено, що ОКТ є інформативним методом раннього виявлення ДМН.

Пацієнти з ЦД 2-го типу (ЦД2), які отримують інсулін, мають високий ризик ДМН та ДР, дефіцит вітаміну D майже втричі збільшує ймовірність ДР, тоді як інтенсивний контроль артеріального тиску знижує такий ризик на 20 %, а помірна фізична активність — на 31 % [8].

Існують дані про відповідність розвитку ДР за стадіями та ступеня тяжкості ДМН; так, при НПДР розвиток ДМН відмічається у 3–38 % пацієнтів, при проліферативній ДР — у 20–63 %, а при ПДР кількість збільшується понад 70 % [5]. Разом з цим обґрунтована думка про незалежність розвитку ДМН і ДР [9, 10].

Мета роботи: дослідити взаємозв'язок тяжкості діабетичного макулярного набряку, стадії діабетичної ретинопатії та цукрового діабету 2-го типу.

Матеріали та методи

У дослідження залучений 131 пацієнт (131 око), серед яких 81 мав ЦД2, ДР та ДМН, а 50 — тільки ЦД2 (контрольна група). Вік пацієнтів становив від 53 до 85 років, у середньому $65,7 \pm 0,83$ року. Різниця розподілу осіб у дослідженні за статтю не було — серед осіб контрольної групи жінок було 52,0 %, чоловіків — 48,0 %, серед пацієнтів з ЦД2 та ДР відповідно 45,7 та 54,3 % ($p = 0,495$).

Дослідження було проспективним когортним, випадок — контроль.

Пацієнти, які були залучені в дослідження, надавали інформовану згоду.

Усі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних науковців товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009.

Пацієнти, які були відібрані у це дослідження, мали ЦД2 та вперше зверталися по спеціалізовану офтальмологічну допомогу. Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візіометрію, рефрактометрію, тонометрію з

визначенням внутрішньоочного тиску (ВОТ; мм рт.ст.), статичну периметрію, гоніоскопію, біомікроскопію, офтальмоскопію. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk 90D (США) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана відповідно до протоколу ETDRS [11]. Усім пацієнтам виконували оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі SWEPT source OCT Triton plus (Topcon, Японія) у режимі ОКТ за протоколом сканування 3D Macula (H) 7*7 mm та фото очного дна. У всіх пацієнтів була діагностована ДР. Стадію ДР визначали за Міжнародною клінічною шкалою тяжкості ДР Американської академії офтальмології (2002 рік). За результатами обстеження пацієнтів розподілили на 3 групи: 1-ша ($n = 10$) — з легкою НПДР, 2-га ($n = 33$) — з помірною та тяжкою НПДР і 3-тя ($n = 38$) — з ПДР. Контрольну групу становили 50 пацієнтів (50 очей) з ЦД2, нормалізованим вуглеводним обміном, ДР 0 (ретинопатія відсутня) та відсутнім ДМН.

Визначали наявність ДМН за даними таких критеріїв оптичної томографії: перший критерій ґрунтувався на збільшенні товщини макулярної ділянки сітківки згідно з решіткою ETDRS, другий критерій визначав наявність інтраретинальної рідини на двовимірних томографічних зрізах (B-scan). Діагноз ДМН встановлювали при визначенні потовщення сітківки макулярної ділянки, що перевищувало значення нормативної бази даних ОКТ, при цьому враховували стать, вік та расу пацієнта. Збільшення товщини сітківки виражалось в перцентилях та підсвічувалось помаранчевим та рожевим кольором за шкалою, що відповідало потовщенню сітківки в програмному забезпеченні приладу. Для аналізу допускали знімки ОКТ хорошої якості, що відповідали індексу градації якості більше ніж 40.

Ступінь тяжкості ДМН визначали за Міжнародною клінічною шкалою тяжкості ДМН Американської академії офтальмології (2003 рік). Ступеню ДМН 0 відповідали знімки сітківки з товщиною макулярної ділянки, що відповідала середньостатистичній нормі (всі 9 секторів решітки ETDRS позначалися зеленим кольором); знімки не фіксували наявності інтраретинальної рідини на B-scan в усіх секторах. Ступеню ДМН 1 (легкий ступінь) відповідали знімки зі збільшеною товщиною сітківки в секторах 6, 7, 8, 9 решітки ETDRS, що позначалися помаранчевим або рожевим кольором, причому в інших секторах 1–5 товщина макули відповідала нормі (маркування зеленим). За критерієм наявності інтраретинальної рідини не визначалося її ознак в секторах 1–5. При ДМН 2 (середній ступінь тяжкості) товщина макулярної ділянки була підвищена в секторах 2–5 решітки ETDRS, що позначалося помаранчевим або рожевим кольором, причому в секторі 1 товщина відповідала нормі. Критеріями відповідності ДМН 3 (тяжкий ступінь) було маркування рожевим кольором, що відповідало потовщенню в секторі 1. За критерієм інтраретинальної рідини її наявність відмічалася в секторі 1. Окремо аналізували центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) і загальний об'єм сітківки (ЗОС, мм³).

Порушення вуглеводного обміну визначали за рівнем глюкози венозної плазми натще та вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Таблиця 1. Клініко-офтальмологічні показники у пацієнтів з ЦД2 і ДР по групах

Показник	Контроль	1-ша група	2-га група	3-тя група	P
Вік, років	64 (63–73) ⁰	67 (65–76) ⁰	65 (58,75–69,5) ⁰	65 (58–69) ⁰	0,342
ТЗ, років	9,1 ± 5,9	11,6 ± 7,3	10,8 ± 6,1	12,0 ± 6,3	0,603
ЦТС, мкм	236 ± 15 ^{1, 2, 3}	375 ± 152 ⁰	363 ± 134 ⁰	399 ± 132 ⁰	< 0,001
ЗОС, мм ³	5,78 ± 0,59 ^{1, 2, 3}	8,69 ± 1,81 ⁰	9,61 ± 2,24 ⁰	10,35 ± 2,31 ⁰	< 0,001
ВОТ, мм рт.ст.	15 (12–17)	18,5 (14–20)	15 (11–18)	15 (13–18)	0,366
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (4,5–5,5) ^{1, 2, 3}	7,3 (5,25–8) ⁰	6,75 (5,9–11) ⁰	7,2 (5,7–9,95) ⁰	< 0,001
HbA1c, %	5,37 ± 0,40 ^{1, 2, 3}	7,28 ± 0,82 ⁰	7,24 ± 0,88 ⁰	7,26 ± 0,69 ⁰	< 0,001

Примітки: ТЗ — тривалість захворювання; при проведенні порівняння використано метод дисперсійного аналізу у випадку нормального закону розподілу або критерій Крускала — Уолліса у випадку закону розподілу, відмінного від нормального. Апостеріорні порівняння проведені за критеріями множинних порівнянь: ⁰ — відмінність від групи здорових статистично значуща, $p < 0,05$; ¹ — відмінність від групи 1 статистично значуща, $p < 0,05$; ² — відмінність від групи 2 статистично значуща, $p < 0,05$; ³ — відмінність від групи 3 статистично значуща, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів різних груп за наявністю ДМН різного ступеня тяжкості, n (%)

Група	Ступінь тяжкості ДМН		
	ДМН 1	ДМН 2	ДМН 3
Разом	15 (18,5)	22 (27,2)	44 (54,3)
1-ша	4 (40,0)	3 (30,0)	3 (30,0)
2-га	6 (18,2)	11 (33,3)	16 (48,5)
3-тя	5 (13,2)	8 (21,1)	25 (65,8)
P-value (two-sided)	0,043		

Примітка: для проведення порівнянь використано Jonckheere-Terpstra trend test.

Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v. 15.1 (MedCalc Software bvba) [12]. У випадку нормального закону розподілу показники наведено у вигляді $M \pm SD$, у випадку закону розподілу, відмінного від нормального, — Me (QI–QIII).

Результати та обговорення

Супутні захворювання ока були наявні у 71,6 % пацієнтів з ЦД2 та ДР, що по групах статистично значуще не розрізнялося ($p = 0,663$). Глаукома була діагностована у 9,9 % пацієнтів, кількість таких пацієнтів по групах також статистично не відрізнялася ($p = 0,425$). Катаракта була визначена у 60,5 % пацієнтів, серед яких у 13,6 % вона була клінічно значущою.

Крім ДР, більшість пацієнтів (96,3 %) мали й інші ускладнення ЦД2: нефропатію — 38,3 %, енцефалопатію — 27,2 %, макроангіопатію — 14,8 %, а 16,0 % мали всі три ускладнення. Різниця розподілу таких пацієнтів по групах статистичної значущості не мала ($p = 0,728$).

Клініко-офтальмологічні показники у групах пацієнтів суттєво відрізнялися від таких у контрольній групі. Клініко-офтальмологічні показники у пацієнтів з ЦД2 і ДР по групах наведено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, показники ЦТС і ЗОС були значно вищими за умов ДР та ЦД2 (у 1,5–1,8 раза; $p < 0,001$). Однак, незважаючи на загальну тенденцію до зростання у групах, статистично значущої різниці між груповими показниками виявлено не було ($p > 0,05$).

Величини ВОТ у пацієнтів з ДР та у контрольній групі суттєво не відрізнялися ($p = 0,366$). Уміст у крові глюкози та глікованого гемоглобіну був більшим у пацієнтів з ДР та ЦД2, ніж у контрольній групі (у 1,3–1,6 раза; $p < 0,001$), але по групах суттєвої різниці цих показників відмічено не було ($p > 0,05$).

Також нами було проведено порівняння розподілу пацієнтів по групах залежно від наявності ДМН різного ступеня. Розподіл пацієнтів різних груп за наявністю ДМН різного ступеня тяжкості наведено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, виявлено збільшення ступеня ДМН ($p = 0,043$) при збільшенні тяжкості ДР. Ранговий кореляційний аналіз Спірмена показав наявність слабого позитивного зв'язку стадії ДР та ступеня ДМН ($r = 0,25$; 95% ДІ 0,04–0,45; $p = 0,022$).

При цьому у 1-й групі розподіл пацієнтів за ступенем ДМН був приблизно однаковим, тоді як у 2-й та 3-й групах збільшувалася частка пацієнтів з ДМН 2 і ДМН 3 (табл. 2). З іншого боку, кількість пацієнтів з ДМН 1 по групах суттєво знижувалася (з 40,0 до 13,2 %), тоді як кількість пацієнтів з ДМН 3 — збільшувалася (з 30,0 до 65,8 %).

На рис. 1 наведені трендові тенденції, які показують високу величину вірогідності апроксимації (R^2) як для

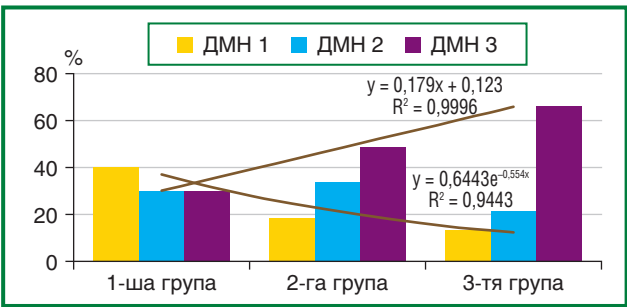


Рисунок 1. Розподіл пацієнтів різних груп (%) за наявністю ДМН

Таблиця 3. Клініко-офтальмологічні показники у пацієнтів з ДР та ЦД2 за наявністю ДМН різного ступеня

Показник	Контроль (n = 50)	ДМН 1 (n = 15)	ДМН 2 (n = 22)	ДМН 3 (n = 44)	P
Вік, років	64 (63–73) ⁰	67 (62–68,75)	63,5 (52–70)	65 (59,5–70,5)	0,304
ТЗ, років	9,1 ± 5,9	6 (4,25–12,5) ³	9 (6–14)	13,5 (8,5–16,5) ¹	0,021
ЦТС, мкм	236 ± 15 ^{2, 3}	276 ± 78 ³	308 ± 104 ^{0, 3}	455 ± 119 ^{0, 1, 2}	< 0,001
ЗОС, мм³	5,78 ± 0,59 ^{1, 2, 3}	7,73 ± 1,30 ^{0, 3}	8,43 ± 0,99 ^{0, 3}	11,27 ± 1,97 ^{0, 1, 2}	< 0,001
ВОТ, мм рт.ст.	15 (12–17)	15 (11–17,75)	14,5 (11–17)	17 (13–19)	0,229
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (4,5–5,5) ^{1, 2, 3}	5,4 (5,08–7,93) ⁰	7,65 (6,25–8,05) ⁰	7,4 (5,95–10,68) ⁰	< 0,001
HbA1c, %	5,37 ± 0,40 ^{1, 2, 3}	6,98 ± 0,88 ⁰	7,02 ± 0,78 ⁰	7,42 ± 0,71 ⁰	< 0,001

Примітки: ТЗ — тривалість захворювання; при проведенні порівняння використано метод дисперсійного аналізу у випадку нормального закону розподілу або критерій Крускала — Уолліса у випадку закону розподілу, відмінного від нормального. Апостеріорні порівняння проведені за критеріями множинних порівнянь: ⁰ — відмінність від групи здорових статистично значуща, $p < 0,05$; ¹ — відмінність від групи 1 статистично значуща, $p < 0,05$; ² — відмінність від групи 2 статистично значуща, $p < 0,05$; ³ — відмінність від групи 3 статистично значуща, $p < 0,05$.

ДМН 1 — $R^2 = 0,94$ (експоненціальна апроксимація), так і для ДМН 3 — $R^2 = 0,99$ (лінійна апроксимація).

З огляду на такі результати нами було проаналізовано клініко-офтальмологічні показники у пацієнтів за наявністю ДМН. Клініко-офтальмологічні показники у пацієнтів з ДР та ЦД2 за наявністю ДМН різного ступеня відображено в табл. 3.

Різниця віку, тривалості захворювання, ВОТ та вмісту в крові глюкози й глікованого гемоглобіну були аналогічні груповим порівнянням (табл. 1). На відміну від розподілу пацієнтів по групах (за стадіями ДР), при розподілі за ступенем тяжкості ДМН тривалість захворювання суттєво збільшувалася ($p = 0,021$) від 6,0 року при ДМН 1 до 13,5 року при ДМН 3 (рис. 2).

ЦТС і ЗОС, як і можна було очікувати, показали виражену тенденцію до збільшення залежно від ступеня ДМН.

Таким чином, у пацієнтів була виявлена певна відповідність клініко-офтальмологічних показників при розподілі за стадією ДР або за ступенем тяжкості ДМН. Також був встановлений позитивний взаємозв'язок між стадією ДР та ступенем ДМН, що було визначено вже при первинному зверненні до офтальмолога. При цьому привертало увагу, що кількість пацієнтів із ДМН помірного та особливо тяжкого ступеня була найбільшою при помірній та тяжкій НПДР і ПДР. Такі результати узгоджувалися із встановленим взаємозв'язком стадії ДР та тяжкості ДМН ($p < 0,05$) [13].

При дослідженні пацієнтів з НПДР наявність ДМН була встановлена у 9 % очей з початковою стадією, тоді як при помірній стадії — вже у 15 % очей [14]. Такі дані збігалися з нашими результатами, оскільки також вказували на паралельне збільшення тяжкості ДР і ДМН. З іншого боку, прогресування ДМН на початкових стадіях ДР відбувалося незалежно від ступеня тяжкості ретинопатії.

Ще одним цікавим результатом дослідження є встановлення відносної незалежності стадії ДР при первинному зверненні пацієнтів з ЦД2 по спеціалізовану офтальмологічну допомогу від показників вуглеводного обміну. Рівень у крові глюкози та глікованого гемоглобіну у пацієнтів з ЦД2 був суттєво підвищений, але за стадіями ДР не відрізнявся. Така особливість цього

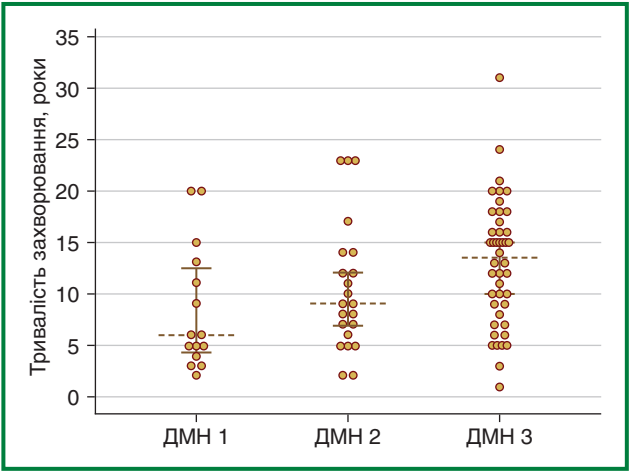


Рисунок 2. Розподіл значень тривалості захворювання (позначено кружальцями) у пацієнтів з різним ступенем тяжкості ДМН; пунктирні риси — медіани, суцільні лінії — 95% вірогідний інтервал ($p = 0,021$)

дослідження, на нашу думку, була пов'язана з ретельним обстеженням та лікуванням основного захворювання — ЦД2 та свідчила про добрий контроль глікемії. Відомо, що для розвитку ДР критичну важливість має контроль рівня глюкози та глікованого гемоглобіну [15].

Також цікавою знахідкою є встановлена відсутність залежності тривалості захворювання від стадії ДР за наявності такої від ступеня тяжкості ДМН. У нашому дослідженні тривалість захворювання значно збільшувалася від 6,0 року при ДМН 1 до 13,5 року при ДМН 3 ($p = 0,021$). Отже, існувала пряма залежність розвитку ДМН від стажу діабету.

Висновки

- 1. У результаті проведеного дослідження було встановлено, що у пацієнтів з ЦД2, які на момент першого звернення по спеціалізовану офтальмологічну допомогу мали ДР і ДМН, відзначений прямий взаємозв'язок стадії ДР та тяжкості ДМН ($p = 0,043$).
- 2. При порівнянні пацієнтів за стадіями ДР або за ступенем тяжкості ДМН встановлена відповідність клініко-офтальмологічних показників (віку, внутріш-

нього тиску, вмісту у крові глюкози та глікованого гемоглобіну).

3. Встановлена позитивна залежність тривалості ЦД2 від ступеня тяжкості ДМН ($p = 0,021$), але не від стадії ДР ($p = 0,603$).

Список літератури

1. Teo Z.L., Tham Y.C., Yu M., Chee M.L., Rim T.H., Cheung N., et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov. 128(11). 1580-1591. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
2. Ixamey M., Palma C. Diabetic macular edema. *Dis. Mon.* 2021 May. 67(5). 101138. doi: 10.1016/j.disamonth.2021.101138.
3. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., et al.; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019 Nov. 157. 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
4. Wong T.Y., Sabanayagam C. Strategies to tackle the global burden of diabetic retinopathy: from epidemiology to artificial intelligence. *Ophthalmologica*. 2020. 243(1). 9-20. doi: 10.1159/000502387.
5. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan. 183. 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
6. Lundeen E.A., Kim M., Rein D.B., Wittenborn J.S., Saadine J., Ehrlich J.R., et al. Trends in the Prevalence and Treatment of Diabetic Macular Edema and Vision-Threatening Diabetic Retinopathy Among Commercially Insured Adults Aged < 65 Years. *Diabetes Care*. 2023 Apr 1. 46(4). 687-696. doi: 10.2337/dc22-1834.
7. Im J.H.B., Jin Y.P., Chow R., Yan P. Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Surv. Ophthalmol.* 2022 Jul-Aug. 67(4). 1244-1251. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.01.009.
8. Trott M., Driscoll R., Pardhan S. Associations between diabetic retinopathy and modifiable risk factors: An umbrella review of meta-analyses. *Diabet Med.* 2022 Jun. 39(6). e14796. doi: 10.1111/dme.14796.
9. Могілевський С.Ю., Панченко Ю.О. Особливості діабетичної макулопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Архів офтальмології України*. 2018. Т. 6 (2 (11)). С. 28-32.
10. Могілевський С.Ю., Панченко Ю.О., Зяблицев С.В. Прогнозування ризику діабетичного макулярного набряку при діабетичній ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Офтальмологічний журнал*. 2019. № 3. С. 3-8.
11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified Airlie house classification: ETDRS report № 10. *Ophthalmology*. 2020 Apr. 127(4S). 99-119. http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.030.
12. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Парій В.Д., Короткий О.В., Чалий О.В., Чалий К.О., Цехмістер Я.В. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Бісмка, 2018. 208.
13. Saini D.C., Kochar A., Poonia R. Clinical correlation of diabetic retinopathy with nephropathy and neuropathy. *Indian J. Ophthalmol.* 2021 Nov. 69(11). 3364-3368. doi: 10.4103/ijo.IJO_1237_21. PMID: 34708806; PMCID: PMC8725070.
14. Lobo C., Santos T., Marques I.P., Madeira M.H., Santos A.R., Figueira J., Cunha-Vaz J. Characterisation of progression of macular oedema in the initial stages of diabetic retinopathy: a 3-year longitudinal study. *Eye (Lond)*. 2023 Feb. 37(2). 313-319. doi: 10.1038/s41433-022-01937-3.
15. Tarasiewicz D., Conell C., Gilliam L.K., Melles R.B. Quantification of risk factors for diabetic retinopathy progression. *Acta Diabetol.* 2023 Mar. 60(3). 363-369. doi: 10.1007/s00592-022-02007-6. Epub 2022 Dec 17. PMID: 36527502.

Отримано/Received 04.02.2023

Рецензовано/Revised 26.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2023

S.Yu. Mogilevskyy, Ye.P. Ivaniuta

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The correlation between the severity of diabetic macular edema and the stage of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. To date, the correlation between the development of diabetic retinopathy (DR) according to the stages and severity of diabetic macular edema (DME) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) has not been definitively clarified. Objective: to study the correlation between the severity of diabetic macular edema, the stage of diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** Observation involved 81 patients (81 eyes) with T2DM who were diagnosed with a mild (10 eyes, group 1), moderate or severe form (33 eyes, group 2) of non-proliferative DR and proliferative DR (38 eyes, group 3) according to the International clinical DR severity scale of the American Academy of Ophthalmology (2002); the control group consisted of 50 patients (50 eyes) with T2DM, normalized carbohydrate metabolism, DR 0 (no retinopathy) and no DME. All patients underwent generally accepted ophthalmological examinations, optical coherence tomography (OCT). DME was detected at a retinal thickness greater than the values of the normative database on the ETDRS fields of the spectral domain OCT software. MedStat

and MedCalc v.15.1 (MedCalc Software byba) software packages were used for statistical research. **Results.** In patients with T2DM who at the time of the first visit for specialized eye care had DR and DME, a direct connection between the stage of DR and the degree of DME severity was found ($p = 0.043$). Spearman's rank correlation analysis showed a positive connection between the stage of DR and the degree of DME ($r = 0.25$; 95% confidence interval 0.04–0.45; $p = 0.022$). When comparing patients by stages of DR or degree of DME severity, the correspondence of clinical and ophthalmological parameters (age, intraocular pressure, blood glucose and glycated hemoglobin) was found. A positive dependence of the duration of T2DM on the degree of DME severity was noted ($p = 0.021$), but not on the stage of DR ($p = 0.603$). **Conclusion.** The conducted study revealed the peculiarities of patients with T2DM, DR, and DME who sought specialized eye care for the first time.

Keywords: diabetic macular edema; diabetic retinopathy; type 2 diabetes mellitus; glycemia; disease duration

Жабоедов Д.Г., Кирпичников О.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Медичний центр «Зір 100 %», м. Київ, Україна

Вплив цукрового діабету 2-го типу на віддалені результати хірургічного лікування катаракти

Резюме. Актуальність. Основною проблемою при цукровому діабеті (ЦД) є неконтрольований високий рівень глюкози в крові — гіперглікемія, яка призводить до вироблення кінцевих продуктів глікування, посилення окиснювального стресу та активації поліолового шляху утилізації глюкози, що зрештою може призвести до розвитку катаракти. Але, незважаючи на останні технічні досягнення в галузі хірургії катаракти — мінімізацію операційного розрізу, зниження часу впливу та потужності ультразвуку, дозована фізична травма ока під час операції, як і раніше, залишається провідною причиною розвитку післяопераційної неінфекційної ексудативно-запальної реакції. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 165 пацієнтів (296 очей). 1-шу групу спостереження становили 80 пацієнтів (146 очей) із катарактою, хворих на ЦД 2-го типу, яким виконувалася факоемульсифікація (ФЕК) з імплантацією інтраокулярної лінзи (ІОЛ). ЦД 2-го типу у всіх пацієнтів був компенсований за даними дослідження показників вуглеводного обміну (рівень глюкози венозної плазми натще і вміст глікованого гемоглобіну). У всіх пацієнтів супутньою була легка або помірна непроліферативна діабетична ретинопатія (НПДР) відповідно до Міжнародної шкали тяжкості діабетичної ретинопатії Американської академії офтальмології (2002 рік). Групу контролю становили 85 хворих (150 очей) із віковою катарактою без супутніх захворювань, яким також виконувалася ФЕК з імплантацією ІОЛ. **Результати.** Після виконання ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із ЦД 2-го типу через 1 рік спостережень некоригована гострота зору статистично значуще нижча на 25 % ($t = 7,42$; $p \leq 0,01$), максимально коригована гострота зору нижча на 16 % ($t = 4,95$; $p \leq 0,01$) порівняно із пацієнтами без діабету. Частота післяопераційних ускладнень через 1 рік у середньому становила 6,83 % і була вища в 3 рази, ніж у пацієнтів без діабету (контрольна група) ($\chi^2_{1 \text{ рік}} = 3,617$, $p = 0,05$), показник ВОТ вищий на 11 % ($t = 4,08$; $p \leq 0,01$), середня кількість ендотеліальних клітин нижча на 4 % ($t = 4,08$; $p \leq 0,01$), середня товщина фовеолярної зони сітківки вища на 10 % ($t = 6,58$; $p \leq 0,01$). Частота запальних ускладнень у пацієнтів з ЦД 2-го типу в середньому становила 20,91 %, що було статистично значуще вище у 10 разів, ніж у пацієнтів контрольної групи, у яких їх частота становила 2 % ($\chi^2 = 22,506$, $p < 0,001$). Після виконання ФЕК з імплантацією ІОЛ при ЦД 2-го типу в 16,67 % випадків зафіксовано перехід в тяжку стадію НПДР.

Ключові слова: катаракта; факоемульсифікація; післяопераційні ускладнення; віддалені результати; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Основною проблемою при цукровому діабеті (ЦД) є неконтрольований високий рівень глюкози в крові — гіперглікемія, яка призводить до вироблення кінцевих продуктів глікування, посилення окиснювального стресу та активації поліолового шляху утилізації глюкози, що зрештою може призвести до розвитку катаракти [1].

Кінцеві продукти розширеного глікування виникають через неферментативне глікування та глікоксидацію та включають пентозидин, аргпіримідин, карбоксиметилізін та ін [2]. З роками багато кінцевих продуктів розширеного глікування утворюється та накопичується в кристалику, що призводить до збільшення його непрозорості. Це накопичення, як наслідок, призво-

дить до збільшення фотоокиснювального стресу білків кришталика, підвищення осмотичного тиску та гідратації кришталика. У хворих на цукровий діабет підвищена концентрація глюкози в крові зрештою підвищує рівень глюкози навіть у внутрішньоочній рідині і кришталику, що призводить до підвищення рівня вільних радикалів через глікоокисацію. Це веде до окиснювального стресу через неадекватну антиоксидантну нейтралізацію високого рівня вільних радикалів. Крім того, цей процес відбувається на початку діабетичного катарактогенезу. Загалом кожен із цих механізмів суттєво впливає на патофізіологію ускладненої катаракти при цукровому діабеті [3].

Відомо, що 90 % пацієнтів з катарактою страждають на ЦД 2-го типу.

На сучасному етапі розвитку офтальмохірургії стандартом лікування катаракти визнано факоемulsифікацію (ФЕК) з імплантацією еластичної задньокамерної інтраокулярної лінзи (ІОЛ) [4]. На сьогодні ця технологія є найпоширенішою у всіх країнах світу. Зменшення обсягу операційної травми, малий самогерметизований розріз, внутрішньокапсульна фіксація ІОЛ сприяють зниженню частоти розвитку всіх ускладнень, досягненню високих показників післяопераційної гостроти зору [5, 6]. Але, незважаючи на останні технічні досягнення в галузі хірургії катаракти — мінімізацію операційного розрізу, зниження часу впливу та потужності ультразвуку, дозована фізична травма ока під час операції, як і раніше, залишається провідною причиною розвитку післяопераційної неінфекційної ексудативно-запальної реакції [7, 8].

Пацієнти з ЦД 2-го типу у поєднанні з катарактою часто є літніми, тому ймовірно пошкодження рогівки під час хірургічного втручання призводить до неминучої дисфункції ендотелію рогівки. Рутинна оцінка ендотелію рогівки рекомендується усім пацієнтам перед втручанням. З іншого боку, перша процедура різко поліпшує гостроту зору та знижує ризик астигматизму. У багатьох дослідженнях повідомлялося про морфологічну трансформацію та функціональні пошкодження рогівки при цукровому діабеті на додаток до відстроченого післяопераційного набряку. Після операції макулярний набряк може розвинути у пацієнтів із тривалим стажем цукрового діабету, який зберігається або погіршується залежно від загального стану пацієнта. Тому раннє хірургічне втручання у поєднанні з 6-місячним післяопераційним спостереженням зменшує розвиток і прогресування діабетичної ретинопатії (ДР) і її ускладнень, а також дає можливість швидкого лазерного втручання для запобігання втраті зору [9–13].

Мета: дослідити вплив цукрового діабету 2-го типу на віддалені результати хірургічного лікування катаракти.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало 165 пацієнтів (296 очей).

1-шу групу спостереження становили 80 пацієнтів (146 очей) із катарактою, хворих на ЦД 2-го типу, яким виконувалася ФЕК з імплантацією ІОЛ. ЦД 2-го типу у

всіх пацієнтів був компенсований за даними дослідження показників вуглеводного обміну (рівень глюкози венозної плазми натще і вміст глікованого гемоглобіну). У всіх пацієнтів супутньою була легка або помірна не-проліферативна діабетична ретинопатія (НПДР) відповідно до Міжнародної шкали тяжкості діабетичної ретинопатії Американської академії офтальмології (2002 рік).

Групу контролю становили 85 хворих (150 очей) із віковою катарактою без супутніх захворювань, яким також виконувалася ФЕК з імплантацією ІОЛ.

Усі клінічні дослідження виконували відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законів України й наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. № 690.

Пацієнти, дані яких використовували у дослідженні, давали інформовану згоду на участь.

Факоемulsифікація катаракти у всіх пацієнтів була виконана одним хірургом із використанням техніки Stop and Chop. Проводили інстиляційну анестезію 0,5% розчином алкаїну. Встановлювали блефаростат. Виконували рогівковий самогерметизуючий тунельний розріз зі скроневої сторони, тобто на меридіані 9 годин для правого ока, на меридіані 3 години для лівого ока. Тунельний розріз був шириною 2,2 мм для мікрокоаксальної факоемulsифікації. Далі виконували 2 рогівкових парацентези на меридіанах 2 і 8 годин. Після цього вводили в передню камеру маркаїн з мезатоном. Наступним етапом проводили забарвлення передньої капсули кришталика та вводили віскоеластик за технікою soft-shell. Проводили круговий безперервний капсулорексис за допомогою капсульного цангового пінцета, який вводили через парацентез. Далі виконували гідродисекцію та гідроділенняцію. Потім вводили в передню камеру ока факоемulsифікаційну голку розміром 0,9 мм та видаляли вільний кортекс. Розлом ядра кришталика проводили за допомогою факошпателя Koch. Наступним етапом виконували аспірацію кортикальних мас, використовуючи бімануальну систему іригації-аспірації. Перед імплантацією інтраокулярної лінзи капсульний мішок заповнювали віскоеластиком. Імплантацію гнучкої асферичної ІОЛ AcrySof IQ Natural (Alcon, США) здійснювали в капсульний мішок. Після імплантації ретельно вимивали залишки віскоеластиком. Проводили гідратацію операційних доступів, інстиляції крапель дексаметазону. Надягали захисні окуляри.

Пацієнтам обох груп спостереження до операції та у післяопераційному періоді в динаміці проводили рефрактометрію, дослідження гостроти зору, внутрішньоочного тиску, біомікроскопію, ендотеліальну біомікроскопію, оптичну когерентну томографію сітківки, оптичну когерентну томографію сітківки в режимі ангио та en face.

Пацієнтам обох груп спостереження проводили операційну передопераційну підготовку та післяопераційне лікування.

У роботі досліджували ефективність хірургічного лікування, характер і частоту післяопераційних ускладнень, а також вплив ФЕК на стан внутрішньоочного тиску (ВОТ), ендотелію рогівки, на прогресування ДР у віддалені терміни спостереження у пацієнтів з ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами без діабету.

Для подання кількісних показників розраховувалося середнє значення змінної (М), стандартна помилка ($\pm m$). Для розуміння частоти зустрічальності розраховували відсоткове відношення (Р) і стандартну помилку (m%). При порівнянні двох та більше груп використовувався Н-критерій Крускала — Уолліса (Kruskal-Wallis test), призначений для оцінки відмінностей одночасно між двома і більше вибірками за рівнем якої-небудь ознаки. Для порівняння частот категоріальних змінних використовували непараметричний критерій χ^2 Пірсона. Нульову гіпотезу про відсутність ефекту відкидали і відмінності між показниками вважали статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Строк спостереження — 1 рік.

Результати

При огляді пацієнтів 1-ї групи спостереження до оперативного втручання некоригована гострота зору в середньому становила $0,079 \pm 0,005$, максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,13 \pm 0,08$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $16,75 \pm 0,20$ мм рт.ст., середня кількість ендотеліальних клітин (CD/mm²) — $2169,95 \pm 20,80$, товщина сітківки в макулярній ділянці становила $226,41 \pm 0,61$ мкм.

Через 3 місяці після оперативного лікування у 1-ї групи спостереження некоригована гострота зору в середньому становила $0,52 \pm 0,02$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,66 \pm 0,02$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $15,24 \pm 0,20$ мм рт.ст., середня кількість ендотеліальних клітин (CD/mm²) — $1864,21 \pm 10,41$; за даними ОКТ, товщина фовеальної зони сітківки за шкалою ETDRS становила $268,21 \pm 1,44$ мкм.

На 2 очах (1,37 %) розвинувся гострий іридоцикліт. На 5 очах (3,4 %) діагностували увеїт, що мляво перебігає, завись клітин у передній камері ока у вигляді ефекту Тіндаля, спостерігалися складки десцеметової оболонки рогівки, гіпотонія, що потребувало додаткової протизапальної терапії.

При обстеженні 77 пацієнтів (139 очей) 1-ї групи через 6 місяців після оперативного лікування некоригована гострота зору в середньому становила $0,59 \pm 0,02$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,71 \pm 0,02$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $17,33 \pm 0,36$ мм рт.ст., середня кількість ендотеліальних клітин (CD/mm²) — $1842,19 \pm 10,36$; за даними ОКТ, товщина фовеальної зони сітківки за шкалою ETDRS становила $265,18 \pm 4,36$ мкм.

На 4 очах (2,88 %) зберігався увеїт, що мляво перебігає, завись клітин у передній камері ока у вигляді ефекту Тіндаля, складки десцеметової оболонки рогівки, гіпотонія, що потребувало додаткової протизапальної терапії.

При обстеженні 73 пацієнтів (132 ока) 1-ї групи через 1 рік після оперативного лікування некоригована гострота зору в середньому становила $0,63 \pm 0,02$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,72 \pm 0,02$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $17,73 \pm 0,38$ мм рт.ст., середня кількість ендотеліальних клітин (CD/mm²) — $1824,85 \pm 14,69$; за даними ОКТ, товщина фовеальної зони сітківки за шкалою ETDRS становила $261,16 \pm 3,32$ мкм. На 22 очах (16,67 %) зафіксовано перехід у тяжку стадію НПДР.

На 2 очах (1,52 %) діагностували увеїт, що мляво перебігає, складки десцеметової оболонки рогівки, гіпотонія, що потребувало додаткової протизапальної терапії.

При огляді пацієнтів групи контролю до оперативного втручання некоригована гострота зору в середньому становила $0,077 \pm 0,004$, максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,12 \pm 0,07$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $16,64 \pm 0,20$ мм рт.ст., середня кількість ендотеліальних клітин (CD/mm²) — $2172,44 \pm 19,60$, товщина сітківки в макулярній ділянці становила $228,13 \pm 0,56$ мкм.

Через 3 місяці після оперативного лікування у групі контролю некоригована гострота зору в середньому становила $0,87 \pm 0,02$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,89 \pm 0,02$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $16,39 \pm 0,20$ мм рт.ст., середня кількість ендотеліальних клітин (CD/mm²) — $1900,21 \pm 10,18$; за даними ОКТ, товщина фовеальної зони сітківки за шкалою ETDRS становила $239,28 \pm 1,65$ мкм.

При обстеженні 83 пацієнтів (147 очей) групи контролю через 6 місяців після оперативного лікування некоригована гострота зору в середньому становила $0,86 \pm 0,02$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,88 \pm 0,02$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $16,44 \pm 0,20$ мм рт.ст., середня кількість ендотеліальних клітин (CD/mm²) — $1897,98 \pm 10,23$; за даними ОКТ, товщина фовеальної зони сітківки за шкалою ETDRS становила $238,69 \pm 1,78$ мкм.

При обстеженні 80 пацієнтів (142 ока) групи контролю через 1 рік після оперативного лікування некоригована гострота зору в середньому становила $0,84 \pm 0,02$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,86 \pm 0,02$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $15,98 \pm 0,20$ мм рт.ст., середня кількість ендотеліальних клітин (CD/mm²) — $1897,68 \pm 10,16$; за даними ОКТ, товщина фовеальної зони сітківки за шкалою ETDRS становила $236,77 \pm 1,65$ мкм.

При проведенні порівняльного аналізу частоти інтраопераційних ускладнень після ФЕК з імплантацією ІОЛ у хворих на ЦД та у групі контролю було встановлено, що у хворих на ЦД 2-го типу загальна частота інтраопераційних ускладнень статистично значуще вища в 3 рази ($\chi^2 = 6,045$, $p = 0,014$), ніж у пацієнтів без діабету (контрольна група). Що стосується ранніх післяопераційних ускладнень, то у хворих на ЦД 2-го типу частота їх статистично значуще вища в 5 разів ($\chi^2_{1\text{-ша доба}} = 22,506$, $p < 0,001$; $\chi^2_{10\text{-та доба}} = 4,166$, $p = 0,042$; $\chi^2_{1\text{ міс.}} = 7,128$, $p = 0,008$; $\chi^2_{3\text{ міс.}} = 23,133$, $p < 0,001$), ніж у пацієнтів без діабету (контрольна група).

Необхідно зазначити, що запальні ускладнення у пацієнтів із ЦД 2-го типу після ФЕК з імплантацією ІОЛ розвивалися на всіх строках спостереження протягом 1 року, водночас у пацієнтів без діабету вони розвинулися тільки на першу добу. Частота запальних ускладнень у пацієнтів з ЦД 2-го типу в середньому становила 20,91 %, що було статистично значуще вище у 10 разів, ніж у пацієнтів контрольної групи, у яких їх частота становила 2 % ($\chi^2 = 22,506$, $p < 0,001$).

Після виконання ФЕК з імплантацією ІОЛ у хворих на ЦД 2-го типу частота післяопераційних ускладнень через 6 місяців в середньому становила 19,44 % і була статистично значуще вища в 10 разів ($\chi^2_{6\text{ міс.}} = 22,994$, $p < 0,001$), ніж у пацієнтів без діабету (контрольна група). Частота післяопераційних ускладнень через 1 рік в середньому становила 6,83 % і була вища в 3 рази, ніж у пацієнтів без діабету (контрольна група), але ці дані були статистично не значущі ($\chi^2_{1\text{ рік}} = 3,617$, $p = 0,058$).

У табл. 1 наведено порівняльний аналіз динаміки гостроти зору в найближчі та віддалені терміни після ФЕК з імплантацією ІОЛ у хворих на ЦД 2-го типу та у групі контролю ($M \pm m$).

Як видно із табл. 1, після виконання ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із ЦД 2-го типу через 1 рік спостереження некоригована гострота зору статистично значуще нижча на 25 % ($t = 7,42$; $p \leq 0,01$), максимально коригована гострота зору нижча на 16 % ($t = 4,95$; $p \leq 0,01$) порівняно із пацієнтами без діабету.

У табл. 2 наведено порівняльний аналіз динаміки ВОТ у найближчі та віддалені терміни після ФЕК з імплантацією ІОЛ у хворих на ЦД 2-го типу та у групі контролю ($M \pm m$).

Як видно із табл. 2, після виконання ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із ЦД 2-го типу через 1 рік спостереження ВОТ статистично значуще вищий на 11 % ($t = 4,08$; $p \leq 0,01$) порівняно із пацієнтами без діабету.

У табл. 3 наведено порівняльний аналіз динаміки кількості ендотеліальних клітин (CD/mm^2) у найближчі та віддалені терміни після ФЕК з імплантацією ІОЛ у хворих на ЦД 2-го типу та у групі контролю ($M \pm m$).

Як видно із табл. 3, після виконання ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із ЦД 2-го типу через 1 рік спостереження середня кількість ендотеліальних клітин статистично значуще нижча на 4 % ($t = 4,08$; $p \leq 0,01$) порівняно із пацієнтами без діабету.

Таблиця 1. Порівняльний аналіз динаміки гостроти зору у віддалені терміни після ФЕК з імплантацією ІОЛ у хворих на ЦД 2-го типу та у групі контролю ($M \pm m$)

Терміни спостереження	Некоригована гострота зору		Максимально коригована гострота зору	
	1-ша група	Група контролю	1-ша група	Група контролю
До операції	0,079 ± 0,005	0,077 ± 0,004	0,13 ± 0,08	0,12 ± 0,07
Через 3 місяці	0,52 ± 0,02*	0,87 ± 0,02	0,66 ± 0,02*	0,89 ± 0,02
Через 6 місяців	0,59 ± 0,02*	0,86 ± 0,02	0,71 ± 0,02*	0,88 ± 0,02
Через 1 рік	0,63 ± 0,02*	0,84 ± 0,02	0,72 ± 0,02*	0,86 ± 0,02

Примітка: рівень значущості відмінностей $p \leq 0,01$ порівняно з групою контролю, розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 2. Порівняльний аналіз динаміки ВОТ у найближчі та віддалені терміни після ФЕК з імплантацією ІОЛ у хворих на ЦД 2-го типу та у групі контролю ($M \pm m$)

Терміни спостереження	ВОТ, мм рт.ст.	
	1-ша група	Група контролю
До операції	16,75 ± 0,20	16,64 ± 0,20
Через 3 місяці	15,24 ± 0,20*	16,39 ± 0,20
Через 6 місяців	17,33 ± 0,36*	16,44 ± 0,20
Через 1 рік	17,73 ± 0,38*	15,98 ± 0,20

Примітка: рівень значущості відмінностей $p \leq 0,01$ порівняно з групою контролю, розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 3. Порівняльний аналіз динаміки кількості ендотеліальних клітин (CD/mm^2) у найближчі та віддалені терміни після ФЕК з імплантацією ІОЛ у хворих на ЦД 2-го типу та у групі контролю ($M \pm m$)

Терміни спостереження	Кількість ендотеліальних клітин (CD/mm^2)	
	1-ша група	Група контролю
До операції	2169,95 ± 20,80	2172,44 ± 19,60
Через 3 місяці	1864,21 ± 10,41*	1900,21 ± 10,18
Через 6 місяців	1842,19 ± 10,36*	1897,98 ± 10,23
Через 1 рік	1824,85 ± 14,69*	1897,68 ± 10,16

Примітка: рівень значущості відмінностей $p \leq 0,01$ порівняно з групою контролю, розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 4. Порівняльний аналіз динаміки товщини фовеолярної зони в найближчі та віддалені терміни після ФЕК з імплантацією ІОЛ у хворих на ЦД 2-го типу та у групі контролю ($M \pm m$)

Терміни спостереження	Товщина фовеолярної зони сітківки, μm	
	1-ша група	Група контролю
До операції	226,41 $\pm$ 0,61	228,13 $\pm$ 0,56
Через 3 місяці	268,21 $\pm$ 1,44	239,28 $\pm$ 1,65
Через 6 місяців	265,18 $\pm$ 4,36	238,69 $\pm$ 1,78
Через 1 рік	261,16 $\pm$ 3,32	236,77 $\pm$ 1,65

Примітка: рівень значущості відмінностей $p \leq 0,01$ порівняно з групою контролю, розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

У табл. 4 наведено порівняльний аналіз динаміки товщини фовеолярної зони сітківки в найближчі та віддалені терміни після після ФЕК з імплантацією ІОЛ у хворих на ЦД 2-го типу та у групі контролю ($M \pm m$).

Як видно із табл. 4, після виконання ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із ЦД 2-го типу через 1 рік спостереження середня товщина фовеолярної зони сітківки статистично значуще вища на 10 % ($t = 6,58$; $p \leq 0,01$) порівняно з пацієнтами без діабету.

Обговорення

За даними різних досліджень, частота розвитку вікової і ускладненої катаракти у хворих на ЦД безпосередньо залежить від тривалості захворювання. За результатами дослідження SN-DREAMS 1 (Sankara Nethralaya-Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study, Індія, 2003–2005), поширеність вікової ускладненої катаракти на тлі ЦД становить 64,5 % [14, 15].

Золотим стандартом хірургії катаракти на сьогодні є факоемулсифікація з імплантацією задньокамерної інтраокулярної лінзи. Проведення ФЕК знижує травматичність хірургічного лікування, сприяє швидкій соціально-трудовай реабілітації пацієнтів та забезпечує стабільну високу гостроту зору. Операція з видалення катаракти є поширеною та безпечною процедурою, але вона може бути пов’язана із загрозовими для зору ускладненнями у хворих на діабет, як-от діабетичний макулярний набряк, післяопераційний макулярний набряк, прогресування діабетичної ретинопатії, помутніння задньої капсули, запальні процеси та ін [16]. Впровадження мікроінвазивних технологій дозволило знизити частоту розвитку післяопераційних запальних ускладнень у хірургії катаракти. Через вихідне пошкодження гематофтальмічного бар’єра у хворих на ЦД ризик розвитку неінфекційного запалення після ФЕК вищий більше ніж на 30 % порівняно із соматично здоровими пацієнтами. За даними літератури, ступінь вираженості ексудативно-запальної реакції переднього відрізка ока в ранньому післяопераційному періоді має пряму кореляцію зі стадією діабетичної ретинопатії [17].

Отже, проведені нами дослідження упродовж 1 року встановили, що у хворих на ЦД 2-го типу частота інтраопераційних ускладнень після ФЕК статистично значуще вища в 3 рази ($\chi^2 = 6,045$, $p = 0,014$), ніж у пацієнтів без діабету (контрольна група). У хворих на ЦД

2-го типу частота ранніх післяопераційних ускладнень статистично значуще вища в 5 разів ($\chi^2_{1\text{-ша доба}} = 22,506$, $p < 0,001$; $\chi^2_{10\text{-та доба}} = 4,166$, $p = 0,042$; $\chi^2_{1\text{ міс.}} = 7,128$, $p = 0,008$; $\chi^2_{3\text{ міс.}} = 23,133$, $p < 0,001$), частота післяопераційних ускладнень через 6 місяців в середньому становила 19,44 % і була статистично значуще вища в 10 разів ($\chi^2_{6\text{ міс.}} = 22,994$, $p < 0,001$), ніж у пацієнтів без діабету (контрольна група).

Також у нашому дослідженні встановлено, що запальні ускладнення у пацієнтів із ЦД 2-го типу після ФЕК з імплантацією ІОЛ розвивалися на всіх строках спостереження протягом 1 року, тоді як у пацієнтів без діабету вони розвинулися тільки на першу добу. Частота запальних ускладнень у пацієнтів з ЦД 2-го типу в середньому становила 20,91 %, що було статистично значуще вище у 10 разів, ніж у пацієнтів контрольної групи, у яких їх частота становила 2 % ($\chi^2 = 22,506$, $p < 0,001$). На 22 очах (16,67 %) зафіксовано перехід у тяжку стадію НПДР.

Висновки

1. Після виконання ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із ЦД 2-го типу через 1 рік спостережень некоригована гострота зору статистично значуще нижча на 25 % ($t = 7,42$; $p \leq 0,01$), максимально коригована гострота зору нижча на 16 % ($t = 4,95$; $p \leq 0,01$) порівняно із пацієнтами без діабету.

2. У хворих на ЦД 2-го типу частота післяопераційних ускладнень через 1 рік у середньому становила 6,83 % і була вища в 3 рази, ніж у пацієнтів без діабету (контрольна група) ($\chi^2_{1\text{ рік}} = 3,617$, $p = 0,05$), показник ВОТ вищий на 11 % ($t = 4,08$; $p \leq 0,01$), середня кількість ендотеліальних клітин нижча на 4 % ($t = 4,08$; $p \leq 0,01$), середня товщина фовеолярної зони сітківки вища на 10 % ($t = 6,58$; $p \leq 0,01$).

3. Частота запальних ускладнень у пацієнтів з ЦД 2-го типу в середньому становила 20,91 %, що було статистино значуще вище у 10 разів, ніж у пацієнтів контрольної групи, у яких їх частота становила 2 % ($\chi^2 = 22,506$, $p < 0,001$).

4. Після виконання ФЕК з імплантацією ІОЛ при ЦД 2-го типу в 16,67 % випадків зафіксовано перехід у тяжку стадію НПДР.

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

Список літератури

1. Grzybowski A., Kanclerz P., Huerva V., Ascaso F.J., Tuuminen R. Diabetes and Phacoemulsification Cataract Surgery: Difficulties, Risks and Potential Complications. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 May. 8(5). 716.
2. Peterson S.R., Silva P.A., Murtha T.J., Sun J.K. Cataract surgery in patients with diabetes: management strategies. *In Seminars in Ophthalmology*. 2018 Jan 2. 33 (1). 75-82.
3. Haddad N.M., Sun J.K., Abujaber S., Schlossman D.K., Silva P.S. Cataract surgery and its complications in diabetic patients. *In Seminars in Ophthalmology*. 2014 Sep 1. 29 (5-6). 329-337.
4. Osher R.H. Microcoaxial phacoemulsification Part 2: Clinical study. *J. Cataract Refract. Surg.* 2007. 33 (3). 408-412.
5. Hoffman R.S., Fine I.H., Packer M. New phacoemulsification technology. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2005. 16. 1. P. 38-43.
6. Frone E., Tataru C. Incisions in cataract surgery through phacoemulsification. *Oftalmologia*. 2010. 54. 3. 105-109.
7. Kahraman G., Amon M., Franz C. et al. Intraindividual comparison of surgical trauma after bimanual microincision and conventional small-incision coaxial phacoemulsification. *J. Cataract Refract. Surg.* 2007. 33. 4. 618-622.
8. Muller M., Kohnen T. Incisions for biaxial and coaxial microincision cataract surgery. *Ophthalmologie*. 2010. 107 (2). 108-115.
9. Kiziltoprak H., Tekin K., Inanc M., Goker Y.S. Cataract in diabetes mellitus. *World journal of diabetes*. 2019 Mar 15. 10(3). 140.
10. Hugod M., Storr-Paulsen A., Norregaard J.C., Nicolini J., Larsen A.B., Thulesen J. Corneal endothelial cell changes associated with cataract surgery in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cornea*. 2011 Jul 1. 30(7). 749-53.
11. Yang R., Sha X., Zeng M., Tan Y., Zheng Y., Fan F. The Influence of Phacoemulsification on Corneal Endothelial Cells at Varying Blood Glucose Levels. *Eye science*. 2016 Aug 24. 26(2). 91-5.
12. Zhang J.Y., Feng Y.F., Cai J.Q. Phacoemulsification versus manual small-incision cataract surgery for age-related cataract: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013 May-Jun. 41(4). 379-86.
13. Mohammadi S.F., Hashemi H., Mazouri A., Rahman A.N., Ashrafi E., Mehrjardi H.Z., Roohipour R., Fotouhi A. Outcomes of cataract surgery at a referral center. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2015 July. 10(3). 250.
14. Machan C.M., Hrynchak P.K., Irving E.L. Age-related cataract is associated with type 2 diabetes and statin use. *Optom. Vis. Sci.* 2012. 89(8). 1165-1171.
15. Raman R., Pal S.S., Adams J.S., et al. Prevalence and risk factors for cataract in diabetes: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study, report no. 17. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. 51(12). 6253-6261.
16. Peterson S.R., Silva P.A., Murtha T.J., Sun J.K. Cataract Surgery in Patients with Diabetes: Management Strategies. *Semin Ophthalmol*. 2018. 33(1). 75-82.
17. Haddad N.M., Sun J.K., Abujaber S., et al. Cataract surgery and its complications in diabetic patients. *Semin. Ophthalmol.* 2014. 29(5-6). 329-337.

Отримано/Received 27.02.2023

Рецензовано/Revised 26.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 28.03.2023 ■

D.H. Zhaboiedov, O.V. Kyrpichnikov
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
Medical Center "Vision 100 %", Kyiv, Ukraine

Effect of type 2 diabetes on long-term results of cataract surgery

Abstract. Background. The main problem in diabetes is an uncontrolled high level of glucose in the blood — hyperglycemia, which leads to the production of glycation end products, increased oxidative stress and activation of the polyol pathway of glucose utilization that ultimately can cause the development of cataract. However, despite the latest technical achievements in the field of cataract surgery, such as minimization of the surgical incision, reduction of exposure time and power of ultrasound, a dosed physical trauma to the eye during surgery remains the leading cause of postoperative non-infectious exudative-inflammatory reaction as before. **Materials and methods.** One hundred and sixty-five patients (296 eyes) were under observation. The first observation group consisted of 80 patients (146 eyes) with cataract and type 2 diabetes, who underwent phacoemulsification (PHACO) with intraocular lens (IOL) implantation. Type 2 diabetes in all patients was compensated according to the indicators of carbohydrate metabolism (fasting venous plasma glucose level and glycated hemoglobin content). All patients had concomitant mild or moderate nonproliferative diabetic retinopathy according to the international scale of diabetic retinopathy severity (American Academy of Ophthalmology, 2002). The control group consisted of 85 patients

(150 eyes) with age-related cataract without concomitant diseases who also underwent PHACO with IOL implantation. **Results.** After PHACO with IOL implantation in patients with type 2 diabetes, after 1 year of observation, the uncorrected visual acuity is statistically significantly lower by 25 % ($t = 7.42$; $p \leq 0.01$), the maximum corrected visual acuity is lower by 16 % ($t = 4.95$; $p \leq 0.01$) compared to patients without diabetes. The frequency of postoperative complications after 1 year averaged 6.83 % and was 3 times higher than in control group ($\chi^2_{1 \text{ year}} = 3.617$; $p = 0.05$), intraocular pressure was 11 % higher ($t = 4.08$; $p \leq 0.01$), the average number of endothelial cells is lower by 4 % ($t = 4.08$; $p \leq 0.01$), the average thickness of the foveolar zone of the retina is higher by 10 % ($t = 6.58$; $p \leq 0.01$). The frequency of inflammatory complications in patients with type 2 diabetes was 20.91 % on average, which was statistically significantly 10-fold higher than in control group, where their frequency was 2 % ($\chi^2 = 22.506$; $p < 0.001$). After performing PHACO with IOL implantation in type 2 diabetes, there were detected 16.67 % of cases of transition to the severe stage of nonproliferative diabetic retinopathy.

Keywords: cataract; phacoemulsification; postoperative complications; type 2 diabetes

Прусак О.І.¹, Слободянюк А.С.²¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Інститут післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Використання хірургічних навігаційних шаблонів при декомпресії орбіти в лікуванні ендокринної орбітопатії

Резюме. Актуальність. Ендокринна орбітопатія (ЕО) зустрічається в молодих осіб працездатного віку, негативно впливає на якість життя, може призвести до втрати зору, що є медико-соціальною проблемою. При тяжкому й середньому ступені тяжкості ендокринної орбітопатії застосовують хірургічну декомпресію, частота ускладнень якої становить від 9,3 до 35 %. На сьогоднішній день пошук нових можливостей для профілактики післяопераційних ускладнень є актуальною проблемою щелепно-лицевої хірургії та офтальмології.

Мета: оцінити результати лікування та визначити частоту ускладнень при проведенні декомпресії орбіти з використанням хірургічних навігаційних шаблонів при лікуванні пацієнтів з ендокринною орбітопатією.

Матеріали та методи. Проведено аналіз результатів декомпресії орбіти у 17 пацієнтів з ЕО, що проходили лікування на базі Київської обласної клінічної лікарні та Київської міської клінічної лікарні № 1 в період з 2017 по 2021 р. Для проведення дослідження нами був використаний відповідний цифровий протокол.

Результати. За даними передопераційної екзофтальмометрії, середня величина екзофтальму на правому та лівому оці становила $23,75 \pm 3,07$ мм і $24,27 \pm 3,26$ мм відповідно. В післяопераційному періоді виявлено, що середня величина екзофтальму для правого ока становила $18,88 \pm 2,18$ мм, для лівого — $19,47 \pm 3,01$ мм; статистично вірогідної відмінності в обстежуваній групі також не було виявлено ($p = 0,892$). Середня величина зменшення екзофтальму в досліджуваній групі — $4,84 \pm 0,27$ мм. За допомогою методів варіативної статистики нами було підтверджено вірогідне зменшення величини екзофтальму в досліджуваній групі порівняно з передопераційними показниками ($p < 0,001$). Серед післяопераційних ускладнень у терміни спостереження 3 місяці в одного хворого нами спостерігалася диплопія, а після лікування трьох пацієнтів зберігалася гіпестезія у зоні іннервації II гілки трійчастого нерва. При проведенні декомпресії 5 орбіт було виявлено незначну кровотечу, що не потребувала додаткових методів зупинки. При цьому в жодному випадку ми не спостерігали такого загрозливого післяопераційного ускладнення, як лікворея. **Висновки.** При лікуванні пацієнтів з ЕО використання CAD/CAM технології дозволяє вдосконалити етап планування оперативного втручання завдяки можливості віртуальної симуляції кісткової декомпресії орбіти на передопераційному етапі. Використання хірургічних навігаційних шаблонів при декомпресії орбіти в лікуванні ендокринної орбітопатії дозволяє досягти суттєвого зменшення екзофтальму (у середньому на $4,84 \pm 0,27$ мм) на фоні зменшення площі кісткової резекції, що знижує ризик післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: ендокринна орбітопатія; декомпресія орбіти; персоналізований підхід; хірургічні навігаційні шаблони; профілактика ускладнень

Вступ

Ендокринна орбітопатія (ЕО) (в англійській літературі Thyroid eye disease (TED), Graves' ophthalmopathy) — це аутоімунне запальне захворювання орбіти і періорбітальних тканин, яке характеризується ретракцією верхньої повіки, лагофтальмом, кон'юнктивітом і екзофтальмом унаслідок збільшення об'єму жирової

клітковини та окорухових м'язів. Серед основних ланок патогенезу цього захворювання виділяють активацію орбітальних фібробластів аутоантитілами, що призводить до вивільнення Т-клітинних хемоатрактантів, диференціації і проліферації фібробластів у міофібробласти й ліпофібробласти. Подальше відкладання глікозаміногліканів, які зв'язують воду, сприяє набряку

тканин та додатковому збільшенню об'єму м'якотканинного вмісту орбіти. Надалі очорухові м'язи та орбітальна жирова клітковина проходять стадії від набряку та інфільтрації до фіброзу і ремоделювання тканин, що клінічно проявляється екзофтальмом та обмеженням рухів очного яблука. У 90 % випадків ЕО асоційована з хворобою Грейвса, коли мішенню імунної реактивності стають не лише тканини щитоподібної залози, а й орбітальні фібробласти, але ця патологія може спостерігатись у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, а також з еутиреоїдним статусом [1, 2].

Зважаючи на основні симптоми цього захворювання, як-от лагофтальм, екзофтальм, набряк періорбітальних тканин, кератокон'юнктивіт, обмеження рухів очного яблука, прогресуюча втрата зору, спричинені дистиреоїдною оптичною нейропатією, наслідки його перебігу мають важливе медико-соціальне значення. Зниження гостроти зору та виникнення диплопії істотно знижує якість життя пацієнтів з ЕО, утруднюючи виконання не лише професійних обов'язків, а й звичних дій у побуті. Зміни зовнішнього вигляду, обумовлені екзофтальмом та набряком оточуючих періорбітальних тканин, стають причиною соціальної дезадаптації. З огляду на щорічне зростання поширеності тиреоїдитів на 100 тис. населення в Україні за період 2007–2017 рр. у 2,5 раза (з 209,8 до 520,7 ‰), гіпотиреозу — в 1,7 раза (з 170,4 до 282,3 ‰), гіпертиреозу — в 1,5 раза (з 106,2 до 154,4 ‰) проблема комплексної реабілітації пацієнтів з ЕО набуває все більшої актуальності [3, 4].

Згідно з рекомендаціями EUGOGO-2021 (The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy), лікування ЕО вимагає мультидисциплінарного підходу із залученням променевого діагноста, ендокринолога, офтальмолога й щелепно-лицевого хірурга та включає застосування кортикостероїдів, променевої терапії, а також хірургічного лікування залежно від активності, тяжкості, тривалості захворювання. При тяжкому і середньому ступені ЕО застосовують хірургічне лікування, яке включає декомпресію орбіти і реабілітаційну офтальмопластичну хірургію. Однак, за даними різних авторів, частота ускладнень хірургічної декомпресії орбіти становить від 9,3 до 35 %. Серед основних ускладнень цього виду хірургічного лікування виділяють появу диплопії (10–35 %), рідше — гіпестезію V2 (9,7–13 %), гіпестезію V1 (8,0 %), витік спинномозкової рідини внаслідок пошкодження мозкових оболонок у середній або передній черепній ямці (0,67–2,6 %), втрату гостроти зору (0,13–3,23 %), кровотечі в орбіті (0,25 %) тощо [5–8].

Саме тому на сьогодні актуальним є пошук нових можливостей для планування і проведення хірургічної декомпресії орбіти з метою профілактики зазначених ускладнень. Серед сучасних трендів розвитку медицини в аспекті планування хірургічних втручань та точної їх реалізації можна відзначити використання технології Computer-Aided Design (CAD)/Computer-Aided Manufacturing (CAM), яка допомагає розв'язувати найскладніші клінічні завдання в різних галузях медицини, зокрема в щелепно-лицевій та офтальмопластичній хі-

рургії [9–12]. Одним із варіантів втілення цього підходу є використання різноманітних варіантів цифрової інтраопераційної навігації. Один з них передбачає використання навігаційних хірургічних шаблонів (НХШ), що являють собою вироби медичного призначення, дизайн та виготовлення яких проводиться на основі комп'ютерної томографії за допомогою CAD/CAM технологій, а основним завданням стає позиціонування трансплантатів або імплантатів, встановлення меж проведення резекції чи остеотомії.

У пацієнтів з ЕО при використанні передопераційної віртуальної симуляції можливо прецизійно визначити параметри остеотомії, межі безпечних зон при проведенні оперативного втручання відповідно до індивідуальних особливостей анатомії лицьового скелета. Базуючись на аналізі томограм, у ході оперативного втручання можна врахувати розташування контрфорсів орбіти (які є «опорою» для очного яблука), місця прикріплення очорухових м'язів, розташування каналу підочном'язового нерва, кісткових відділів орбіти, які одночасно є стінками передньої черепної ямки тощо. А використання НХШ гарантує проведення остеотомії за межами цих анатомічних структур, що впливають на виникнення післяопераційних ускладнень та результат, досягнутий у ході декомпресії орбіти. Використання віртуальної симуляції та НХШ при лікуванні ЕО забезпечує точність, зменшує час та поліпшує ефективність майбутнього оперативного втручання та, крім того, потенційно здатне забезпечити детермінованість та високу прогнозованість хірургічного результату — редукцію екзофтальму при зменшенні частоти післяопераційних ускладнень. Водночас у доступній нам літературі є поодинокі роботи, присвячені можливості використання комп'ютерного моделювання та стереотаксичної навігації для проведення декомпресії орбіти, але обмежене застосування цього підходу та невелика кількість пацієнтів у цих клінічних серіях свідчать про суперечливість отриманих результатів, відсутність практичних рекомендацій щодо використання такого підходу у клінічній практиці [13–15]. Тому питання залежності редукції екзофтальму від площі остеотомії, а також залежності частоти післяопераційних ускладнень від планування та проведення декомпресії орбіти досі залишається предметом подальших наукових досліджень.

Мета: оцінити результати лікування та визначити частоту ускладнень при проведенні декомпресії орбіти з використанням хірургічних навігаційних шаблонів при лікуванні пацієнтів з ендокринною орбітопатією.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз результатів декомпресії орбіти 17 пацієнтів з ЕО, які проходили лікування на базі Київської обласної клінічної лікарні та Київської міської клінічної лікарні № 1 в період з 2017 по 2021 р. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність діагностованої ЕО, відсутність позитивної динаміки у відповідь на консервативне лікування, виконане оперативне втручання в обсязі кісткової декомпресії орбіти, задокументована клінічна картина, а також наявність перед- та післяопераційної

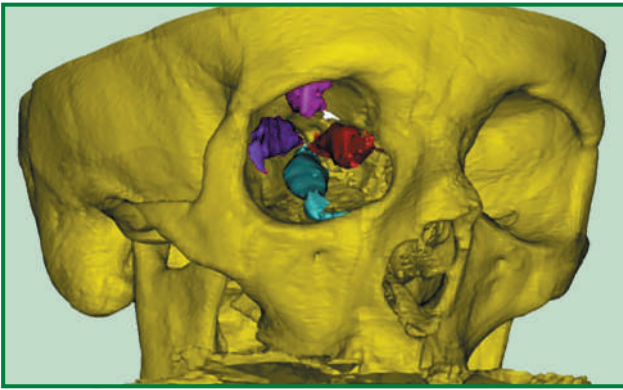


Рисунок 1. Віртуальна тривимірний модель орбіти та окорухових м'язів

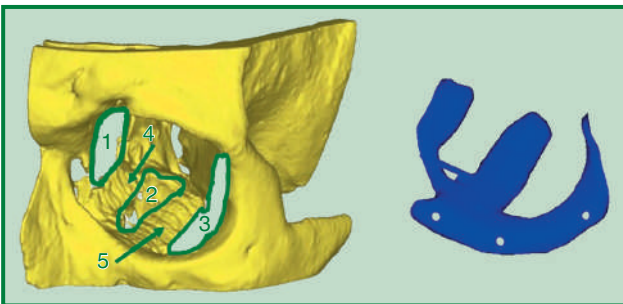


Рисунок 2. Віртуальна симуляція кісткової декомпресії (1, 2, 3 — зони остеотомії, стрілки: 4 — внутрішньоорбітальний контрфорс, 5 — проєкція каналу підчочномкового нерва) та дизайн хірургічного навігаційного шаблону

мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ); період спостереження не менше ніж 3 місяці після оперативного втручання. Критеріями виключення були: діти (до 18 років), травматичні ушкодження очного яблука та орбіти, неопластичні процеси параорбітальної ділянки, наявність протипоказань до проведення оперативного втручання, комп'ютерна томографія незадовільної якості, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Вищевказаним критеріям відповідали 17 пацієнтів: 6 (35,3 %) чоловіків та 11 (64,7 %) жінок. Середній вік досліджуваної групи становив $45,7 \pm 9,6$ року (від 28 до 61 року). Передопераційне обстеження пацієнтів включало стандартну оцінку офтальмологічного статусу та консультацію ендокринолога. Для визначення топографо-анатомічних особливостей орбіти, а також для контролю післяопераційних змін пацієнтам, включеним у дослідження, виконувалась перед- та післяопераційна мультиспіральна комп'ютерна томографія (Toshiba Activion 16 i Philips Diamond Select Brilliance CT 64, 0,5 mm slice thickness). Вимірювання величини екзофтальму в досліджуваній групі пацієнтів проводили на основі МСКТ за методикою Ramli et al. (2015) або екзофтальмометром Гертеля [12].

Для проведення дослідження нами був використаний відповідний цифровий протокол. Дані комп'ютерної томографії експортували у програмне забезпечення D2P (1.0.2.53, Symbionix Ltd/3D Systems Inc., Beit Golan, Ізраїль), де здійснювалась їх сегментація та створення віртуальних моделей орбіт. Після чого шляхом редагу-

вання даних віртуальних моделей проводилась симуляція кісткової декомпресії в межах «безпечних зон» щодо анатомічних структур орбіти та її м'якотканинного вмісту. Далі відредаговані моделі орбіт у форматі STL-файлів експортували у програмне забезпечення Geomagic Freeform Plus (3D systems, Rock Hill, Південна Кароліна, США), після чого створювався дизайн навігаційного шаблону, віртуальну модель якого генерували шляхом створення площини певної форми та товщини, яка відтворювала рельєф стінок орбіти (рис. 1, 2). Після узгодження вигляду конструкції модель навігаційного шаблону у STL-форматі надсилали виробнику (Imatech Medical Ltd, Київ, Україна) для друку. Виготовлений навігаційний шаблон, пройшовши виробничу обробку, піддавався стерилізації для подальшого використання в умовах операційної.

Хірургічне лікування в досліджуваних групах полягало у проведенні оперативного втручання під загальним знеболюванням. Стандартним субциліарним доступом проводилось скелетування стінок орбіти, після чого шаблони встановлювались у задане положення, фіксувались до кісткового ложа за допомогою титанових мінігвинтів та згідно із заданими орієнтирами виконувалась остеотомія кісткових стінок орбіти в «безпечних зонах». Після остеотомії накісткові фіксатори та шаблон видалялись з операційної рани (рис. 3). Післяопераційне лікування було ідентичним в обох групах хворих і полягало у застосуванні протинабрякової, знеболювальної та антибактеріальної терапії. З місцевої терапії застосовували офтальмологічні кератопротектори, а також судинозвужувальні назальні краплі.

Аналіз отриманої інформації проводили методами варіаційної статистики з визначенням середніх величин і середніх похибок, перевіркою вибірки на нормальність розподілу на основі критерію Колмогорова — Смирнова та їх порівняння з використанням парного критерію Стьюдента.

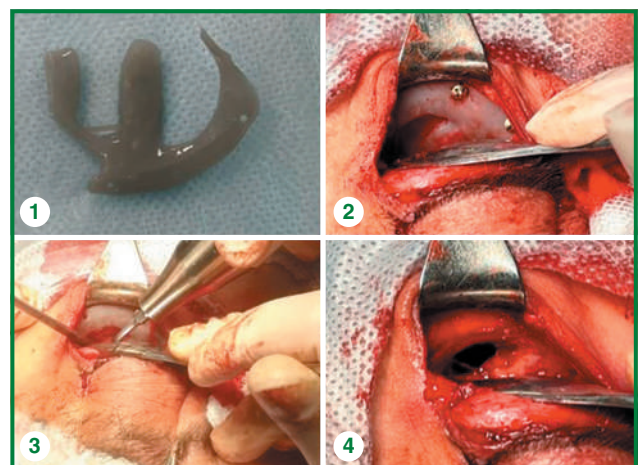


Рисунок 3. Етапи 1–4: 1) проведення скелетування стінок орбіти після субциліарного доступу, 2) встановлення НХШ у задане положення та фіксація до кісткового ложа за допомогою титанових мінігвинтів, 3) виконання остеотомії кісткових стінок орбіти в межах «безпечних зон», 4) кістковий дефект після видалення мінігвинтів та НХШ

Результати та обговорення

Це дослідження включало аналіз результатів лікування 17 пацієнтів, яким проводилася кісткова декомпресія орбіт (двостороння декомпресія — 90,3 %, одностороння — 9,7 %, таким чином, усього було прооперовано 31 орбіту). Основні клінічні дані пацієнтів (частота дистироїдної оптичної нейропатії, лагофталму, окорухових порушень, виразок рогівки та диплопії), включених у дослідження, до лікування відображено на рис. 4.

За даними передопераційної екзофтальмометрії, середня величина екзофтальму на правому та лівому оці становила $23,75 \pm 3,07$ мм і $24,27 \pm 3,26$ мм відповідно, що свідчить про відсутність статистично вірогідної різниці між досліджуваними критеріями ($p = 1,000$). У післяопераційному періоді виявлено, що середня величина екзофтальму для правого ока становила $18,88 \pm 2,18$ мм, для лівого — $19,47 \pm 3,01$ мм ($p = 0,892$), при цьому показник вірогідно не відрізнявся для правої та лівої орбіт (рис. 5).

Згідно з отриманими результатами, ступінь екзофтальму в досліджуваній групі вірогідно відрізнявся до та після лікування як загалом, так і для кожної прооперованої сторони ($p < 0,001$ для обох досліджуваних сукупностей). Середня величина зменшення екзофтальму в досліджуваній групі становила $4,84 \pm 0,27$ мм. Серед післяопераційних ускладнень у строки спостереження 3 місяці в 1 хворого нами відзначена диплопія, а в 3 пацієнтів після лікування зберігалась гіпестезія в зоні іннервації II гілки трійчастого нерва. При проведенні декомпресії 5 орбіт було виявлено незначну кровотечу, що не потребувала додаткових методів зупинки. При цьому в жодному випадку ми не спостерігали такого загрозливого післяопераційного ускладнення, як лікворея. Водночас поліпшення гостроти зору було виявлено при обстеженні 8 очей: середнє значення гостроти зору обох очей перед лікуванням становило $0,76 \pm 0,34$, а в післяопераційному періоді (спостереження становило 3 міс.) — $0,82 \pm 0,30$.

Залежно від переважного ураження жирової орбітальної клітковини, набряку та/або фіброзу окорухових м'язів або їх рівномірного поєднання розрізняють ліпогенну, міогенну та змішану форму ЕО. Різні типи декомпресії орбіти (жирова, декомпресія дна орбіти, латеральна, інферомедіальна, збалансована декомпресія латеральної і медіальної стінок орбіти в поєднанні з жировою декомпресією, тристінна і чотиристинна) мають свої переваги та недоліки і застосовуються при різних формах і ступенях тяжкості ЕО.

Кісткова декомпресія орбіти залишається одним з основних методів хірургічного лікування пацієнтів з тяжкою ЕО. У її класичному виконанні вона передбачає максимально можливе видалення кісткових стінок орбіти: нижньої, медіальної або латеральної. Проведення цього втручання має на меті збільшення обсягу орбіти і створення можливості для виходу м'якотканинного вмісту орбіти в розташовані поруч порожнини. Разом з тим радикальне видалення кісткових стінок орбіти супроводжується зміщенням очного яблука, зміною фокусної відстані, пошкодженням вмісту орбіти, включно з підочним нервом.

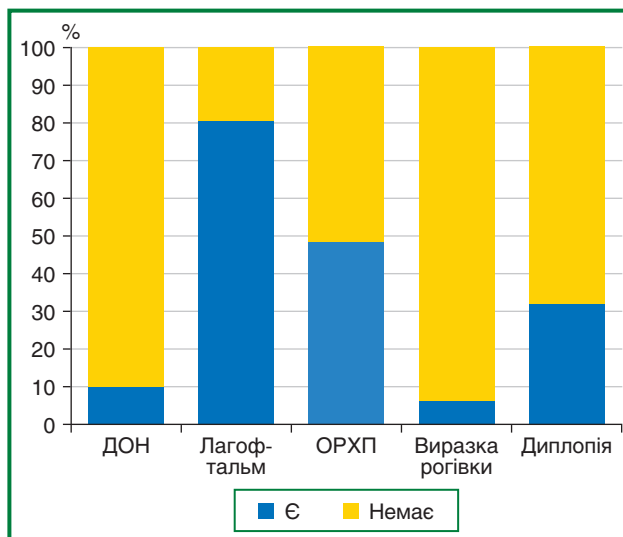


Рисунок 4. Результати обстеження пацієнтів із ЕО перед лікуванням (частота дистироїдної оптичної нейропатії (ДОН), лагофталму, окорухових порушень (ОРХП), виразок рогівки та диплопії)

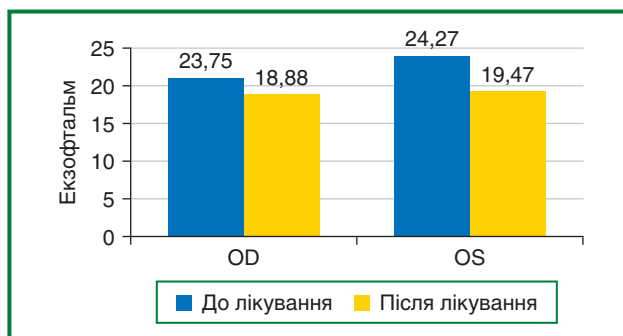


Рисунок 5. Середні значення величини екзофтальму до та після лікування на правому (OD) та лівому (OS) оці відповідно

Водночас, відповідно до отриманих результатів, запропонований підхід із застосуванням технології CAD/CAM продемонстрував ефективність щодо зменшення екзофтальму як провідного симптому ЕО, який є основною причиною естетичного та функціонального дефіциту в даній категорії пацієнтів (рис. 6).

Отримані нами результати щодо середньої величини зменшення екзофтальму в досліджуваній групі ($4,84 \pm 0,27$ мм) подібні до отриманих F. Gioacchini et al. (2021), які аналізували ефективність різних традиційних технік декомпресії орбіти. Так, при декомпресії лише нижньої стінки орбіти автори досягали зменшення екзофтальму в середньому на 4,88 мм (95% ДІ, від 5,68

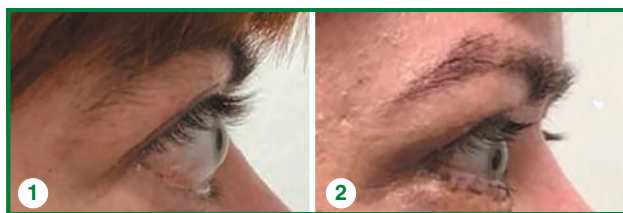


Рисунок 6. Зовнішній вигляд пацієнта з ЕО до (1) та після (2) лікування

до 4,08 мм), при здійсненні поєднаної остеотомії медіальної та латеральної стінок — на 4,32 мм (95% ДІ, від 4,80 до 3,84 мм), тоді як після видалення латеральної стінки орбіти редукція екзофтальму становила 5,45 мм (95% ДІ, від 6,16 до 4,74 мм). Водночас при порівняльній величині зменшення екзофтальму апробований у цьому дослідженні підхід дозволив зменшити площу кісткових дефектів при проведенні декомпресії, зберігаючи внутрішньоорбітальні контрфорси та здійснюючи її в найбільш функціонально значущих зонах. Такими визначались середня та апікальна частини нижньої та медіальної стінок орбіти, що містили «ключову зону» за Hammer (1995), та латеральна стінка орбіти. Також проведення остеотомії передбачало збереження підочного каналу та ділянок прикріплення очорухових м'язів. Однією з переваг запропонованого підходу стала симетричність у відтворенні післяопераційного результату — величина екзофтальму лівого та правого ока в цьому дослідженні статистично вірогідно не відрізнялась.

Детермінована форма та розташування дефектів, на нашу думку, дозволили уникнути значної кількості ускладнень, що притаманні традиційним методам декомпресії. Зокрема, частота вперше виявленої диплопії після декомпресії орбіти, згідно з метааналізом F. Gioacchini et al. (2021), що включав результати 23 досліджень (653 оперативні втручання), становила в середньому 12 % (95% ДІ, від 7 до 16 %) [7], що вище, ніж отримані нами результати. Зазначимо, що частота пізніх післяопераційних ускладнень у досліджуваній групі пацієнтів нижча, ніж після проведення класичних декомпресій орбіти, що свідчить про оптимізацію оперативного втручання завдяки використанню ХНШ.

Потреба в індивідуальному підході при проведенні декомпресії орбіти також обумовлена й анатомо-топографічними особливостями орбіти. Зокрема, Kamer et al. у своєму дослідженні визначали морфометричні показники 140 орбіт за допомогою комп'ютерного 3D-моделювання на основі даних КТ орбіт. Авторами було відмічене значне коливання в об'ємі орбіт від 18,9 до 33,4 мл, об'єму очного яблука від 6,0 до 10,1 мл, кута орбітального конуса від 39,7 до 65,7°. Зважаючи на це, можливо припустити, що при застосуванні стандартних підходів результати в різних пацієнтів можуть значно відрізнятися [16]. З огляду на необхідність індивідуального підходу до пацієнта, використання технології CAD/CAM в лікуванні ЕО має низку переваг. Отримання тривимірних моделей черепа розширює можливості вивчення особливостей анатомії та топографії стінок орбіти, дозволяє обчислювати її об'єм та його зміну після операції, виготовлення резекційних хірургічних шаблонів допомагає спланувати оперативне втручання, результатом якого є суттєве зменшення екзофтальму та профілактика післяопераційних ускладнень.

Водночас основним обмеженням цього дослідження слід вважати невелику кількість пацієнтів, що змушує розглядати його як клінічну серію результатів. Проте виявлені переваги запропонованого підходу засвідчили його перспективність щодо подальшого наукового пошуку та вдосконалення з визначенням його клінічної ефективності.

Висновки

При лікуванні пацієнтів з ЕО використання CAD/CAM технології дозволяє вдосконалити етап планування оперативного втручання завдяки можливості віртуальної симуляції кісткової декомпресії орбіти на передопераційному етапі. Оцінка її анатомо-топографічних особливостей на основі даних комп'ютерного моделювання дає змогу реалізувати індивідуальний підхід при лікуванні пацієнтів з ЕО.

Використання хірургічних навігаційних шаблонів при декомпресії орбіти в лікуванні ЕО дозволяє досягти суттєвого зменшення екзофтальму (у середньому на $4,84 \pm 0,27$ мм) на фоні зменшення площі кісткової резекції, що знижує ризик післяопераційних ускладнень.

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

Список літератури

1. Bartalena L., Kahaly G.J., Baldeschi L., Dayan C.M., Eckstein A., Marcocci C., Marinò M., Vaidya B., Wiersinga W.M., & EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2021. 185(4). G43-G67. Retrieved Oct 14, 2022.
2. Kahaly G.J. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2018. 7. 167-186. Available at: <https://doi.org/10.1159/000490384>.
3. Tkachenko V.I., Maksymets Ya.A., Vydyborets N.V., Kovalenko O.F. Analysis of the prevalence of thyroid pathology and its incidence among the population of Kyiv region and Ukraine for 2007–2017. *International Journal of Endocrinology*. 2018. 14(3). 279-284. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2018_14_3_14.
4. Cherenko M.S. Safety of pulse therapy with glucocorticoid hormones in the treatment of endocrine orbitopathy. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2018. 3(63). Available at: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.3\(63\).2018.142675](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(63).2018.142675).
5. Leong S.C., Karkos P.D., Macewen C.J. A systematic review of outcomes following surgical decompression for dysthyroid orbitopathy. *Laryngoscope*. 2009. 119. 1106-15.
6. Sellari-Franceschini S., Dallan I., Bajraktari A. Surgical complications in orbital decompression for Graves' orbitopathy. *Complicanze chirurgiche in pazienti sottoposti a decompressione orbitaria per oftalmopatia di Graves*. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2016. 36(4). 265-274. doi: 10.14639/0392-100X-1082.
7. Gioacchini F.M., Kaleci S., Cassandro E., Scarpa A., Tulli M., Cassandro C., Ralli M., Re M. Orbital wall decompression in the management of Graves' orbitopathy: a systematic review with meta-analysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021 Feb 18. doi: 10.1007/s00405-021-06698-5.
8. Willaert R., Maly T., Ninclaus V., Huvenne W., Vermeersch H., Brusselsaers N. Efficacy and complications of orbital fat decompression in Graves' orbitopathy: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2020 Apr. 49(4). 496-504. doi: 10.1016/j.ijom.2019.08.009.
9. Chepurnyi Y., Chernogorskyi D., Kopchak A., Petrenko O. Clinical efficacy of peek patient-specific implants in orbital reconstruction. *J. Oral. Biol. Craniofac. Res.* 2020. 10(2). 49-53.

10. Chepurnyi Iu., Chernogorskyi D., Petrenko O., Kopchak A. Reconstruction of Post-Traumatic Orbital Defects and Deformities with Custom-Made Patient-Specific Implants: Evaluation of the Efficacy and Clinical Outcome. *Craniomaxillofac Trauma Reconstruction Open*. 2019. 3. e9-e17.

11. Chepurnyi Y., Chernohorskyi D., Prykhodko D., Poutala A., Kopchak A. Reliability of orbital volume measurements based on computed tomography segmentation: Validation of different algorithms in orbital trauma patients. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2020. 48(6). 574-81. doi: 10.1016/j.jcms.2020.03.007.

12. Hierl T., Huempfer-Hierl H., Sterker I., Krause M. Decompression in endocrineorbitopathy with a navigated piezosurgical bone grinder. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017. 55. 330-332. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.09.008>.

13. Millar M.J., Maloof A.J. The application of stereotactic navigation surgery to orbital decompression for thyroid-associated orbitopathy. *Eye (Lond)*. 2009 Jul. 23(7). 1565-71. doi: 10.1038/eye.2009.24.

14. Kahana A., Heisel C.J. Reply re: "Stereotactic Navigation Improves Outcomes of Orbital Decompression Surgery for Thyroid Associated Orbitopathy". *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2020. 36(5). 521-522. doi: 10.1097/IOP.000000000000181.

15. Heisel C.J., Tuohy M.M., Riddering A.L., Sha C., Kahana A. Stereotactic Navigation Improves Outcomes of Orbital Decompression Surgery for Thyroid Associated Orbitopathy. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2020. 36(6). 553-556. doi: 10.1097/IOP.0000000000001630.

16. Kamer L. Anatomy-Based Surgical Concepts for Individualized Orbital Decompression Surgery in Graves Orbitopathy. I. Orbital Size and Geometry. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2010. 26(5). doi: 10.1097/IOP.0b013e3181c9bb52.

Отримано/Received 09.01.2023

Рецензовано/Revised 23.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 30.01.2023 ■

O.I. Prusak¹, Slobodianiuk A.S.²

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Postgraduate Institute of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Use of surgical guides for orbital decompression in the treatment of endocrine orbitopathy

Abstract. Background. Endocrine orbitopathy occurs in young people of working age, negatively affects the quality of life, can lead to vision loss, which is a medical and social problem. Surgical decompression is used for severe and moderate endocrine orbitopathy, its complication rate ranges from 9.3 to 35 %. Today, the search for new options to prevent postoperative complications is an urgent problem of maxillofacial surgery and ophthalmology. Objective: to evaluate the results of treatment and determine the frequency of complications during orbital decompression using surgical guides for the management of patients with endocrine orbitopathy. **Materials and methods.** To achieve this goal, an analysis of the results of orbital decompression was performed in 17 patients with endocrine orbitopathy treated at the Kyiv Regional Clinical Hospital and Kyiv City Clinical Hospital 1 from 2017 to 2021. We used the appropriate digital protocol to conduct the study. **Results.** According to preoperative exophthalmometry, the average value of exophthalmos in the right and left eyes was 23.75 ± 3.07 mm and 24.27 ± 3.26 mm, respectively. In the postoperative period, the average value of exophthalmos for the right eye was 18.88 ± 2.18 mm, for the left 19.47 ± 3.01 mm; there we no statistically significant differences in the study group ($p = 0.892$). The average reduction of

exophthalmos in the study group was 4.84 ± 0.27 mm with significant difference between pre- and postoperative values ($p < 0.001$). Among the postoperative complications during the observation period of 3 months, diplopia was detected in one patient, and hypoesthesia in the area of innervation of the second branch of the trigeminal nerve after treatment remained in three patients. During the decompression of 5 orbits, there was a minor bleeding, which did not require additional methods to stop it. We didn't observe such threatening postoperative complication as cerebrospinal fluid leak at all. **Conclusions.** In the treatment of patients with endocrine orbitopathy, the use of CAD/CAM technology allows improving the planning of surgical intervention due to the possibility of virtual simulation of bone decompression of the orbit at the preoperative stage. The use of surgical guides during orbital decompression allows achieving a significant reduction in exophthalmos (on average by 4.84 ± 0.27 mm) against the background of reducing the area of bone resection, which can potentially decrease the risk of postoperative complications.

Keywords: endocrine orbitopathy; orbital decompression; personalized approach; surgical navigation guides; prevention of complications

УДК 617.723-002(075.8)

Зборовська О.В., Дорохова О.Е.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН», м. Одеса, Україна

Застосування куркуміну в комплексній терапії HLA-B27-асоційованих увеїтів

Резюме. Актуальність. Потенційним кандидатом для лікування увеїтів є куркумін завдяки його протизапальному ефекту при мінімумі побічних явищ, оскільки він є натуральним рослинним продуктом. **Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування передніх HLA-B27-асоційованих увеїтів шляхом додавання до комплексної терапії препарату, що містить у своєму складі куркумін. **Матеріали та методи:** 27 пацієнтів (47 очей) з переднім HLA-B27-асоційованим увеїтом. Термін спостереження становив 24 місяці. Усі включені пацієнти отримували системну терапію метилпреднізолоном і метотрексатом. Пацієнти основної групи протягом усього терміну спостереження приймали комплексний препарат з куркуміном. Пацієнти контрольної групи отримували комплексні препарати з подібним складом, але без куркуміну. **Результати.** Ми не виявили різниці між групами щодо кількості рецидивів. Ми встановили значущу різницю між групами щодо інтенсивності запалення, виявленої за даними лазерної фотометрії при рецидивах. Більшість епізодів рецидиву увеїту в пацієнтів основної групи були з показниками фотометрії в межах від 20 до 50, а в контрольній групі — від 50 до 100. У пацієнтів основної групи при 6 епізодах увеїту показники фотометрії були нижче за 20. При цьому в пацієнтів контрольної групи дані фотометрії нижче за 20 не спостерігались взагалі. Показники фотометрії понад 100 в основній групі визначались лише при двох епізодах, а в контрольній — при п'яти. Ми спостерігали різницю між групами в гостроті зору на початку рецидиву: в основній групі гострота зору становила 0,52 (SD 0,24) проти 0,32 (SD 0,21), $p = 0,0003$. Встановлено сильний кореляційний зв'язок між показниками фотометрії та гостротою зору під час рецидиву увеїту. Тривалість рецидиву в основній групі становила 9,62 (SD 1,98) дні, а в контрольній групі — 10,14 (SD 2,24), різниці статистично незначуща. **Висновки.** Додавання до комплексної терапії препарату, що містить у своєму складі куркумін, дозволяє підвищити ефективність лікування передніх HLA-B27-асоційованих увеїтів. При його постійному прийомі суттєво знижується тяжкість рецидиву увеїту і менше порушується зір, але прийом куркуміну не впливає на частоту рецидивів.

Ключові слова: увеїт; терапія; куркумін

Вступ

Увеїт являє собою опосередковану Т-клітинами анормальну імунну відповідь на антигени в оці, що призводить до гострої або хронічної дисрегуляції нормальної імунної реакції очей [5]. Переважаючою формою увеїту в більшості вивчених популяцій є передній увеїт, він становить приблизно 50–60 % від усіх випадків увеїту, які спостерігаються в медичних центрах третинного рівня. HLA-B27-асоційований увеїт — найпоширеніша форма переднього увеїту, що становить 18–32 % усіх випадків передніх увеїтів у всьому світі [21]. Зазвичай лікування включає застосування місцевих (інстиляції та ін'єкції) і системних кортикостероїдів, хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів, таких як

метотрексат і сульфасалазин, а також інгібіторів TNF- α [3]. Але всі ці препарати при тривалому застосуванні мають досить тяжкі побічні ефекти [6, 12, 18, 19]. Тож весь час ведеться пошук нових препаратів і більш ефективних схем лікування увеїтів при мінімізації побічних ефектів.

Як потенціальний кандидат для лікування увеїтів нашу увагу привернув куркумін завдяки його протизапальному ефекту при мінімумі побічних явищ, оскільки він є натуральним рослинним продуктом [7, 10, 14, 16].

Метою цього дослідження було підвищити ефективність лікування передніх HLA-B27-асоційованих увеїтів шляхом додавання до комплексної терапії препарату, що містить у своєму складі куркумін.

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologii Ukraini»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Дорохова Олександра Едуардівна, лікар-офтальмолог відділення запальних захворювань ока та мікрохірургічного лікування їх наслідків, ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН», Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, 65061, Україна; e-mail: dorochovaa@gmail.com; контактний тел.: 0632359633

For correspondence: Dorokhova Olesandra, ophthalmologist, department of inflammatory eye diseases and microsurgical treatment of its consequences, SI "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS", French boulevard, 49/51, Odesa, 65061, Ukraine; e-mail: dorochovaa@gmail.com; contact phone: 0632359633

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН». До дослідження увійшли 27 пацієнтів віком від 18 до 40 років (47 очей) із переднім HLA-B27-асоційованим увеїтом. У 20 пацієнтів увеїт був двобічний, в інших 7 — монолатеральний. Офтальмологічне обстеження пацієнтів включало оцінку скарг пацієнтів, візометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, тонометрію, лазерну фотометрію (Kowa FM-600). Термін спостереження становив 24 місяці. У дослідження були включені тільки пацієнти, які отримували системну терапію метилпреднізолоном (доза від 2 до 8 мг на добу, постійний прийом) і метотрексатом (доза від 7,5 до 17,5 мг на тиждень, постійний прийом). Пацієнти, які не отримували ці препарати або отримували іншу терапію (наприклад, адаліму-маб, сульфасалазин, азатіоприн, мікофенолату мофетил та ін.), були виключені з дослідження, щоб не створювати можливу похибку оцінки ефективності додаткової терапії куркуміном. Пацієнти включались в дослідження під час ремісії увеїту і вже приймали системну терапію, яка їх компенсувала. Тобто в пацієнтів на момент початку дослідження в анамнезі був як мінімум 1 епізод увеїту.

Лікування увеїту проводилось в умовах стаціонару і включало застосування місцевих кортикостероїдів у вигляді парабульбарних/субкон'юнктивальних ін'єкцій, системних нестероїдних протизапальних препаратів, а також, у деяких випадках, збільшення доз метилпреднізолону і/або метотрексату. Також за наявності ускладнень, таких як офтальмогіпертензія/вторинна глаукома, кістозний макулярний набряк і набряк зорового нерва, додатково призначались необхідні препарати, а саме антигіпертензивні краплі, діуретики, нейропротектори.

Пацієнти були поділені на 2 групи: пацієнти основної групи (загалом 14 пацієнтів, 10 пацієнтів — двобічний увеїт, 4 пацієнти — монолатеральний увеїт) додатково до основної системної терапії постійно протягом усього терміну спостереження приймали комплексний препарат Оптикс Преміум, до складу якого входить куркумін у дозі 50 мг. Окрім куркуміну в комплексний препарат входять етилові ефіри омега-3 кислот, вітамін С, вітамін Е, лютеїн, коензим Q10, цинк, астаксантин, зеаксантин, мідь, вітамін D. Пацієнти контрольної групи (загалом 13 пацієнтів, 10 пацієнтів — двобічний увеїт, 3 пацієнти — монолатеральний увеїт) додатково до основної системної терапії отримували комплексні препарати з подібним складом, але без куркуміну.

Критеріями ефективності терапії були оцінка частоти рецидивів на рік, даних лазерної фотометрії при загостренні, оцінка гостроти зору на момент початку рецидиву й у період ремісії (через місяць після рецидиву), оцінка тривалості рецидиву.

Для зручності оцінки інтенсивності запалення за даними лазерної фотометрії ми визначили категорії відповідно до даних фотометрії (одиниця виміру — кількість фотонів/мс). До 20 — перша категорія, від 20 до 50 — друга категорія, від 50 до 100 — третя категорія, понад 100 — четверта категорія.

Статистична обробка проводилась у програмі Statistica 9, визначались середнє, SD, коефіцієнт кореляції.

Дослідження виконувались відповідно до правил і принципів біоетики. Хворі були ознайомлені зі змістом діагностичних і лікувальних процедур і підписали форму інформованої згоди як досліджувані.

Результати

З 27 пацієнтів, включених в дослідження, у 21 пацієнта увеїт був на фоні системного захворювання з групи серонегативних спондилоартропатій, у 6 пацієнтів увеїт був ізолюваний, без будь-якого системного ураження. Із цих пацієнтів із встановленим системним діагнозом із групи серонегативних спондилоартропатій 18 осіб хворіли на анкілозуючий спондилоартрит, 1 — на реактивний артрит, 2 — на псоріаз. Усі ці пацієнти, окрім спостереження в офтальмолога, перебували під спостереженням ревматолога.

Кількість епізодів рецидиву увеїту в пацієнтів основної групи в середньому становила 1,54 (SD 1,14) при мінімумі 0 і максимумі 4 епізоди за 2 роки. Загальна кількість епізодів рецидиву увеїту в цій групі становила 37 випадків за 2 роки.

Кількість епізодів рецидиву увеїту в пацієнтів контрольної групи в середньому становила 1,48 (SD 1,08) при такому ж мінімумі 0 і максимумі 4 епізоди за 2 роки. Загальна кількість епізодів рецидиву увеїту в цій групі становила 34 випадки за 2 роки.

Статистичної різниці між кількістю епізодів загострення увеїту серед пацієнтів основної і контрольної групи виявлено не було, $p = 0,85$.

На відміну від кількості епізодів рецидивів увеїту ми встановили різницю між групами щодо інтенсивності запалення, виявленої за даними лазерної фотометрії при рецидивах. Різниця між групами статистично значуща, $p = 0,0002$.

Що дуже важливо, у пацієнтів основної групи інтенсивність запалення при 6 епізодах увеїту була першої категорії, тобто дані фотометрії були нижче за 20. При цьому у пацієнтів контрольної групи даних фотометрії нижче за 20 взагалі не спостерігалось. Інтенсивність запалення другої категорії (тобто в межах показників лазерного фотометра від 20 до 50) була в 19 епізодах рецидиву в пацієнтів основної групи проти 9 епізодів серед пацієнтів контрольної групи. 10 випадків з показниками лазерної фотометрії третьої категорії (50–100) були в пацієнтів основної групи проти 20 випадків контрольної групи. І показники фотометра понад 100 в основній групі визначались лише при двох епізодах увеїту, а в контрольній — при п'яти. Отже, в основній групі в більшості пацієнтів показники фотометрії були в межах від 20 до 50, а в контрольній групі в більшості пацієнтів — від 50 до 100.

Таким чином, ми спостерігали в пацієнтів основної групи значно меншу активність увеїту під час рецидиву порівняно з пацієнтами контрольної групи.

Також ми спостерігали різницю між групами в гостроті зору на початку рецидиву. Так, в основній групі гострота зору становила 0,52 (SD 0,24) проти 0,32 (SD 0,21), $p = 0,0003$. При мінімумі 0,1 і максимумі 1,0 для основної групи і мінімумі 0,05 і максимумі 0,8 у контрольній групі.

А от у гостроті зору в період ремісії (вимірюваній через місяць після кожного рецидиву) ми не встановили різниці. В основній групі гострота зору дорівнювала 0,92 (SD 0,12), а в контрольній — 0,88 (SD 0,16), різниця статистично не значуща, $p = 0,07$.

Ми встановили сильний кореляційний зв'язок між показниками фотометрії та гостротою зору під час рецидиву увеїту. Для основної групи коефіцієнт кореляції становив 0,9, а для контрольної групи — 0,92.

Тривалість рецидиву в основній групі становила 9,62 (SD 1,98) дня, а в контрольній групі — 10,14 (SD 2,24). Але різниця статистично незначуща, $p = 0,3$.

Обговорення

Найбільш перспективні ефекти куркуміну — це його протизапальні й антиоксидантні властивості. Куркумін приводить до порушення регуляції утворення TNF- α і прозапальних інтерлейкінів (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 та IL-12) завдяки своїй здатності пригнічувати янус-кіназу і впливу на транскрипцію [8, 11, 13]. Відомо, що при автоімунних увеїтах продукція TNF- α відіграє дуже важливу роль, і саме цей цитокін є мішенню найсучаснішого лікування даної патології (інгібітори TNF- α). TNF- α — це прозапальний цитокін, що відіграє ключову роль у розвитку запальної реакції. До того ж, крім нормальної запальної відповіді, TNF- α провокує і патологічні імунні реакції, такі як надмірне запалення й альтерація. За вироблення цього цитокіну відповідають макрофаги й лімфоцити, а також низка неімунних клітин [2, 17, 20].

Ми вважаємо, що в нашому дослідженні тривалий прийом куркуміну завдяки його властивості пригнічувати синтез прозапальних цитокінів, а саме TNF- α , сприяв зменшенню активності увеїту під час рецидиву. Звісно ж, те, що гострота зору в пацієнтів, які приймали куркумін, була вищою, ніж у пацієнтів контрольної групи, пояснюється тим, що в них був легший перебіг увеїту. Тобто флер і завись так званих запальних клітин в передній камері були більше в пацієнтів контрольної групи, що, у свою чергу, призводило до більшого утворення фібринних плівок в зіниці і, відповідно, сильнішого зниження зору. Окрім того, куркуміну притаманні нейропротективні властивості [1, 9]. Також були дослідження, у яких було продемонстровано захист клітин сітківки куркуміном від оксидативного стресу [4]. Тож ми припускаємо, що він міг позитивно вплинути на стан сітківки при кістозному макулярному набряку, яким часто ускладнюються HLA-B27-асоційовані увеїти. Але вплив куркуміну на ускладнення увеїту, особливо з боку заднього полюса ока, які в цьому дослідженні ми не оцінювали, потребує більш детального подальшого вивчення.

Є цікаве дослідження щодо застосування куркуміну саме при хронічному увеїті, дані якого певною мірою співвідносяться з нашими результатами [15]. Звісно ж, дизайн дослідження значно відрізнявся. По-перше, у більшості досліджених пацієнтів була туберкульозна етіологія увеїту, а пацієнтів з позитивним HLA-B27-антигеном взагалі не було. По-друге, пацієнти були поділені таким чином, що і контрольна, і основна група отримували куркумін. Різниця між групами полягала в тому, що пацієнти основної групи приймали тільки куркумін, а в контрольній групі разом з куркуміном приймали протитуберкульозну терапію. До контрольної групи було відібрано пацієнтів із сильнішою реакцією PPD (шкірний тест очищених похідних білка). Тобто в нашому дослідженні куркумін було додано в комплекс лікування, у той час як у дослідженні В. Lal зі співавторами куркумін був основним препаратом лікування увеїту. До того ж пацієнти обох груп зовсім не приймали ні системні, ні місцеві кортикостероїди. Автори, як і ми, оцінювали рецидиви увеїту. За термін спостереження (3 роки) у 55 % пацієнтів основної групи і 36 % — контрольної групи розвинувся рецидив. У великій кількості пацієнтів в дослідженні було відзначено втрату зору через ускладнення: 22 % в основній групі і 21 % — у контрольній. І хоча в дослідженні не було великої різниці між групами, навіть стосовно рецидивів кращий результат продемонстрували пацієнти контрольної групи, слід враховувати, що проводилась монотерапія куркуміном (без додавання кортикостероїдів і протитуберкульозних препаратів). Тож куркумін продемонстрував дуже непоганий результат лікування хронічного увеїту. Автори пояснюють ефективність терапії куркуміном його дією, подібною до дії кортикостероїдів. Це співвідноситься з нашими результатами дослідження, у якому куркумін (як додаткова терапія) продемонстрував ефективність стосовно зниження активності запалення при автоімунному увеїті.

Додавання до комплексної терапії препарату, що містить у своєму складі куркумін (Оптикс Преміум), дозволяє підвищити ефективність лікування передніх HLA-B27-асоційованих увеїтів. При його постійному прийомі суттєво знижується тяжкість рецидиву увеїту і менше порушується зір, але прийом куркуміну не впливає на частоту рецидивів.

Висновки

Додавання до комплексної терапії препарату, що містить у своєму складі куркумін (Оптикс Преміум), дозволяє підвищити ефективність лікування передніх HLA-B27-асоційованих увеїтів. При його постійному прийомі суттєво знижується тяжкість рецидиву увеїту і менше порушується зір, але прийом куркуміну не впливає на частоту рецидивів.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проведено за бюджетні кошти з фінансуванням з державного джерела.

Інформація про внесок кожного автора. Зборовська О.В. — концепція, дизайн дослідження, аналіз отриманих матеріалів; Дорохова О.Е. — збирання й обробка матеріалу, написання тексту.

Список літератури

1. Askarizadeh A., Barreto G.E., Henney N.C., Majeed M., Sahebkar A. Neuroprotection by curcumin: A review on brain delivery strategies. *Int. J. Pharm.* 2020 Jul 30. 585. 119476. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119476. Epub 2020 May 27. PMID: 32473377.
2. Balevic S.J., Rabinovich C.E. Profile of adalimumab and its potential in the treatment of uveitis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016. 10. 2997-3003. doi: 10.2147/DDDT.S94188.
3. Bouzid N. et al. Impact of systemic treatments on the course of HLA-B27-associated uveitis: A retrospective study of 101 patients. *PLoS One.* 2020. 15(3). e0230560. doi: 10.1371/journal.pone.0230560.

4. Bucolo C., Drago F., Maisto R., Romano G.L., D'Agata V., Maugeri G., Giunta S. Curcumin prevents high glucose damage in retinal pigment epithelial cells through ERK1/2-mediated activation of the Nrf2/HO-1 pathway. *J. Cell. Physiol.* 2019. 234. 17295-17304.
5. Becker M.D., Adamus G., Davey M.P., Rosenbaum J.T. The role of T cells in autoimmune uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2000. 8. 93-100. PMID: 10980681.
6. Castiblanco C., Foster C.S. Review of Systemic Immunosuppression for Autoimmune Uveitis. *Ophthalmol. Ther.* 2014. 3(1-2). 17-36.
7. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *The Journal of Alternative & Complementary Medicine.* 2003. 9(1). 161-168. DOI: 10.1089/107555303321223035.
8. Cho J.W., Lee K.S., Kim C.W. Curcumin attenuates the expression of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha as well as cyclin E in TNF-alpha-treated HaCaT cells; NF-kappaB and MAPKs as potential upstream targets. *Int. J. Mol. Med.* 2007 Mar. 19(3). 469-74. PMID: 17273796.
9. Cole G.M., Teter B., Frautschy S.A. Neuroprotective effects of curcumin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007. 595. 197-212. doi: 10.1007/978-0-387-46401-5_8. PMID: 17569212; PMCID: PMC2527619.
10. Fadus M.C. et al. Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. *Journal of traditional and complementary medicine.* 2017. 7(3). 339-346. doi: 10.1016/j.jtcme.2016.08.002.
11. Franzone F., Nebbioso M., Pergolizzi T., Attanasio G., Musacchio A., Greco A. et al. Anti-inflammatory role of curcumin in retinal disorders (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2021 May 21. 790. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10222>.
12. García-Lagunár M.H. et al. Reasons for discontinuation and adverse effects of TNF α inhibitors in a cohort of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Annals of Pharmacotherapy.* 2017. 51(5). 388-393.
13. Jain S.K., Rains J., Croad J., Larson B., Jones K. Curcumin supplementation lowers TNF-alpha, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF-alpha, IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxid. Redox Signal.* 2009 Feb. 11(2). 241-9. doi: 10.1089/ars.2008.2140. PMID: 18976114; PMCID: PMC2933148.
14. Jurenka J.S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern. Med. Rev.* 2009 Sep. 14(3). 277. PMID: 19594223.
15. Lal B., Kapoor A.K., Asthana O.P., Agrawal P.K., Prasad R., Kumar P., Srimal R.C. Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytother. Res.* 1999 Jun. 13(4). 318-22. doi: 10.1002/(SICI)1099-1573(199906)13:4<318::AID-PTR445>3.0.CO;2-7. PMID: 10404539.
16. Menon V.P., Sudheer A.R. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007. 595. 105-125. doi: 10.1007/978-0-387-46401-5_3.
17. Pérez-Guijo V. et al. Tumour necrosis factor-alpha levels in aqueous humour and serum from patients with uveitis: the involvement of HLA-B27. *Curr. Red. Res. Opin.* 2004. 20(2). 155-157.
18. Sampaio-Barros P.D., van der Horst-Bruinsma I.E. Adverse effects of TNF inhibitors in SpA: are they different from RA? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2014 Oct. 28(5). 747-763. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.001. Epub 2014 Oct 31.
19. Taylor S.R., Isa H., Joshi L. et al. New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Ophthalmologica.* 2010. 224 Suppl. 1. 46-53. doi: 10.1159/000318021.
20. Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol. Ther.* 2008 Feb. 117(2). 244-279. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001.
21. Wakefield D., Chang H.J., Amjadi S., Maconochie Z., el-Asrar A.A., McCluskey P. What is new HLA-B27 acute anterior uveitis? *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2011 Apr. 19(2). 139-44. doi: 10.3109/09273948.2010.542269.

Отримано/Received 18.03.2023

Рецензовано/Revised 28.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 03.04.2023

O. Zborovska, O. Dorokhova

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

The use of curcumin in the comprehensive therapy of HLA-B27-associated uveitis

Abstract. Background. Curcumin is a potential candidate for the treatment of uveitis due to its anti-inflammatory action with a minimum side effect, as it is a natural plant product. The purpose of the study was to increase the effectiveness of treatment for anterior HLA-B27-associated uveitis by addition of curcumin-containing drug to comprehensive therapy. **Materials and methods.** Twenty-seven patients (47 eyes) with anterior HLA-B27-associated uveitis were examined. The observation period was 24 months. All included patients received systemic therapy with methylprednisolone and methotrexate. Patients of the main group took a combination drug with curcumin during the entire observation period. Controls received combination drugs with a similar composition, but without curcumin. **Results.** We found no difference in the number of relapses between groups. A significant difference between groups was detected in the intensity of inflammation using laser flare photometry during relapses. Most uveitis episodes in the main group had photometry indicators in the range from 20 to 50, and in the control group — from 50 to 100. The photometry

data were below 20 during 6 episodes of uveitis in patients of the main group. At the same time, photometry data below 20 were not observed at all in the control group. Photometry data above 100 in the main group were only in two episodes, and in five in the control group. We observed a difference between groups in visual acuity at the onset of relapse: in the main group, visual acuity was 0.52 (standard deviation (SD) 0.24) vs. 0.32 (SD 0.21), $p = 0.0003$. A strong correlation was found between photometric parameters and visual acuity during uveitis recurrence. The duration of relapse in the main group was 9.62 (SD 1.98) days, and in the control group 10.14 (SD 2.24) days, the difference was not statistically significant. **Conclusions.** Addition of curcumin-containing drug to comprehensive therapy increases the effectiveness of treatment for anterior HLA-B27-associated uveitis. With its constant intake, the severity of uveitis recurrences is significantly reduced, and vision is less impaired, but curcumin intake does not affect the frequency of relapses.

Keywords: uveitis; therapy; curcumin

УДК 617-007.681-021.5

Коновалова Н.В.¹, Гузун О.В.², Храменко Н.І.², Ковтун О.В.¹¹ Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна² ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМНУ», м. Одеса, Україна

Мезодермальна есенціальна дистрофія райдужки (клінічний випадок)

Резюме. Актуальність. Актуальність вивчення даної проблеми полягає в тому, що увеопатії частіше виникають в осіб молодого й середнього віку і призводять до значного зниження зору; медикаментозне лікування не завжди ефективне. **Мета:** проаналізувати клінічний випадок есенціальної мезодермальної дистрофії райдужної оболонки і вторинної глаукоми. **Матеріали та методи.** Хворий Ж., 44 роки, надійшов з діагнозом есенціальної мезодермальної дистрофії райдужної оболонки, вторинної некомпенсованої глаукоми лівого ока. **Результати.** Застосування препарату для зниження внутрішньоочного тиску і нейропротекторної дії (фіксована комбінація інгібітору карбоангідрази/β-блокатора — дорзоламід/тимолол (Дорзоптик Комбі Еко)) і вітамінно-антиоксидантного комплексу (СуперОптік) сприяло стабілізації зорових функцій і морфофункціональних показників ока.

Ключові слова: мезодермальна есенціальна дистрофія райдужки; вторинна глаукома; Дорзоптик Комбі Еко; СуперОптік

Вступ

Есенційно-мезодермальна дистрофія райдужної оболонки — рідкісне захворювання, для якого характерна своєрідна клінічна картина, що викликає необхідність проведення диференціальної діагностики з деякими іншими, не менш серйозними захворюваннями. Перші згадки про захворювання з'явилися на початку минулого століття [1]. Есенційно-мезодермальна дистрофія райдужної оболонки вважається різновидом іридокорнеального ендотеліального синдрому і має хронічний прогресуючий перебіг. Етіопатогенез досі не зрозумілий, розглядаються такі фактори, як мезодермальний дисгенез, нейротрофічні порушення, алергічні процеси [2]. Захворювання (зазвичай одностороннє) починає розвиватися непомітно, без ознак запалення в осіб молодого віку (20–30 років). Іридоциліарні дистрофії — група захворювань райдужки і цилиарного тіла. Актуальність вивчення даної проблеми пов'язана з тим, що увеопатії частіше виникають в осіб молодого і середнього віку, призводять до значного зниження зору; медикаментозне лікування не завжди ефективне. Есен-

ціальна мезодермальна дистрофія райдужки має хронічний, багатолітній перебіг. Перший симптом — зміна кольору райдужки і деформація зіниці (грушоподібна або еліпсоїдна). Починається непомітно з формування в прикореневій зоні райдужної оболонки локального фіброзу, надалі це призводить до підтягування кореня райдужної оболонки і деформації зіниці. При ретельному огляді очного яблука за допомогою щільної лампи на задній поверхні рогівки виявляють дрібні сіруваті або слабо пігментовані преципітати. Типова діагностична ознака цього періоду — вивертання пігментного листка з боку формування гоніосинехії. Зміна кольору райдужної оболонки відбувається спочатку в її зіничному поясі, а потім — у зоні лімбу. Згодом до цих симптомів приєднуються нові — виворт пігментного листка райдужної оболонки і поява наскрізних отворів. Якщо їх кілька, то в пацієнтів може з'явитися монокулярна диплопія. У зоні деформації зіниці утворюються передні периферичні синехії. Число їх збільшується, що служить причиною стабільного підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ) на тлі зменшення продукції внутрішньо-

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologii Ukraini»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Коновалова Наталія Валеріївна, доктор медичних наук, доцент кафедри офтальмології, Одеський національний медичний університет, Ольгіївська, 4, м. Одеса, 65000, Україна; e-mail: kvnkonovalova@gmail.com; тел. +38 (067) 66 35 779

For correspondence: Konovalova Nataliya, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Odessa National Medical University, Olgiyevska st., 4, Odessa, 65000, Ukraine; e-mail: kvnkonovalova@gmail.com; contact phone +38 (067) 66 35 779

очної рідини через наростання дистрофії циліарного тіла. Подальше прогресування захворювання супроводжується склерозуванням строми райдужної оболонки, натягом її волокон і появою розривів з оголенням пігментного листка. Розростання фіброзної тканини в куті передньої камери, гоніосинехії та передні синехії можуть блокувати більшу частину периметра камерного кута. Даний період розвитку хвороби супроводжується підвищенням офтальмотонусу й розвитком вторинної глаукоми.

Крім того, у процес також втягується рогова оболонка ока, зміни в якій відбуваються за типом ендотеліальної дистрофії, що відображається у появі дрібних сіруватих або пігментованих відкладень на задній поверхні рогівки відповідно до місця розташування гоніосинехій. Іноді спостерігається набряк ендотелію і строми рогівки [2].

Існує декілька форм цього захворювання. По-перше, есенціальна прогресуюча мезодермальна дистрофія райдужної оболонки й рогівки, що частіше виникає в жінок. Зазвичай це односторонній процес. Характерні ознаки: атрофія мезодермального листка райдужної оболонки, зміна форми зіниці (грушоподібна), полікорія, до аніридії; деформація відростків циліарного тіла; дистрофія ендотелію рогівки; гоніосинехії — потужні, грубі, у певних зонах, а потім по всьому периметру; зіниця зміщується в бік гоніосинехій; перебіг повільний, у пізніх стадіях приєднуються глаукома і катаракта. Привертає увагу дуже тяжкий перебіг глаукоми; медикаменти майже не допомагають, ефект операцій часто тимчасовий.

Наступна форма — прогресуюча мезодермальна дистрофія райдужної оболонки Франк-Каменецького, сімейно-спадкове захворювання. Хворіють виключно чоловіки (з 10–15 років). Чоловіки не передають захворювання своїм нащадкам. Сини хворих батьків здорові. Жінки — носії гена передають ген своїм дітям з імовірністю 50 %, при цьому чоловіки, які отримали ген, будуть хворі, а жінки найчастіше є лише носіями даного гена. Описано проф. Франк-Каменецьким у 1925 році [3].

Деякі вчені відносять більшість увеопатій до запальних захворювань. Вчені дотримуються концепції про нейродистрофічні основи патогенезу увеопатій. Існує також думка, що в основі увеопатії на ранніх стадіях лежить млявий хронічний запальний процес, до якого в пізній стадії приєднується дистрофічний компонент. Клінічний перебіг відрізняється швидким прогресуванням і приєднанням глаукоми зі зловідомим перебігом [4]. Характерні ознаки — аномальна гіпертрофія пігментного листка (значно товщий за норму), ектопія зіниці та радіальні трикутні дефекти периферії пігментного листка основою до лімба [5].

Ще одна форма — прогресуюча волокниста інволюційна дистрофія мезодермального листка райдужної оболонки — іридошизис. Хворіють особи обох статей після 60 років. Захворювання частіше двостороннє: мезодермальний листок райдужної оболонки поступово відшаровується від пігментного листка й у вигляді окремих ниток коливається в передній камері, більше в її нижній половині.

Синдром Когана — Різа. Закритокутова глаукома. Захворювання виникає, як правило, у жінок 30–40 років [6]. Однобічний процес. У райдужці — атрофія строми й пігментні вузлики або дифузні пігментні зміни, гетерохромія. Зіниця іноді грушоподібної форми, може зустрічатися полікорія. Помірно розвинені проліферація і набряк ендотелію. Кут передньої камери закритий гоніосинехіями й передніми синехіями. Прогресування повільне.

Синдром Чандлера. Найчастіше хворіють жінки віком 20–35 років. Атрофія мезодермального листка і децентрація зіниці виражені менше, ніж при есенціальній мезодермальній дистрофії райдужної оболонки. Відзначається проліферація ендотелію рогівки. Виникає глаукома за закритокутовим типом. Значно виражені помутніння і дистрофія ендотелію та строми рогівки з порушеннями епітелію рогівки, синдромом бульозної кератопатії.

Синдром Рігера. Описаний у 1935 р. Автор назвав цю аномалію розвитку райдужної оболонки, рогівки і кута передньої камери мезодермальним дисгенезом рогівки і райдужної оболонки, зіниця набуває щільної форми, що нагадує котяче око [7]. Відзначається порушення розвитку райдужної оболонки й затримка зворотного розвитку корнеосклеральної мембрани, залишки якої виявляються у вигляді інтенсивного помутніння периферії рогівки, а також змінами форми рогівки.

Різні підтипи іридокорнеального синдрому можуть мати різні прояви за результатами ультразвукової біомікроскопії, що може допомогти визначити закриття кута в парному оці при односторонніх проявах [8].

Характерною рисою увеопатій більшість авторів вважають аутоімунізацію і аутоенсибілізацію до різних оболонок ока (уверетинальний антиген).

Мета роботи: проаналізувати клінічний перебіг захворювання в пацієнта з есенціальною мезодермальною дистрофією райдужної оболонки і вторинною глаукомою.

Матеріали та методи

Хворий Ж., 44 роки, надійшов з діагнозом: есенціальна мезодермальна дистрофія райдужної оболонки, вторинна глаукома лівого ока. Період спостереження становив 26 років. Основні скарги під час надходження: зниження і періодичне затемнювання зору, болісні відчуття в лівому оці. Сімейний анамнез не обтяжений.

Результати

З поданих документальних даних: хворий спостерігався офтальмологом з приводу увеїту лівого ока неясного генезу протягом двадцяти п'яти років, до інституту був направлений у зв'язку з розвитком вторинної глаукоми для вирішення питання про подальше лікування.

При першому зверненні: скарги на виникнення сильного туману перед оком, звуження поля зору з носового боку, головний біль, райдужні кола при погляді на джерело світла.

Максимально коригована гострота зору правого ока становила 1,0, лівого — 0,06. Внутрішньоочний тиск на правому оці — 20,0 мм рт.ст., на лівому — 34,0 мм рт.ст.

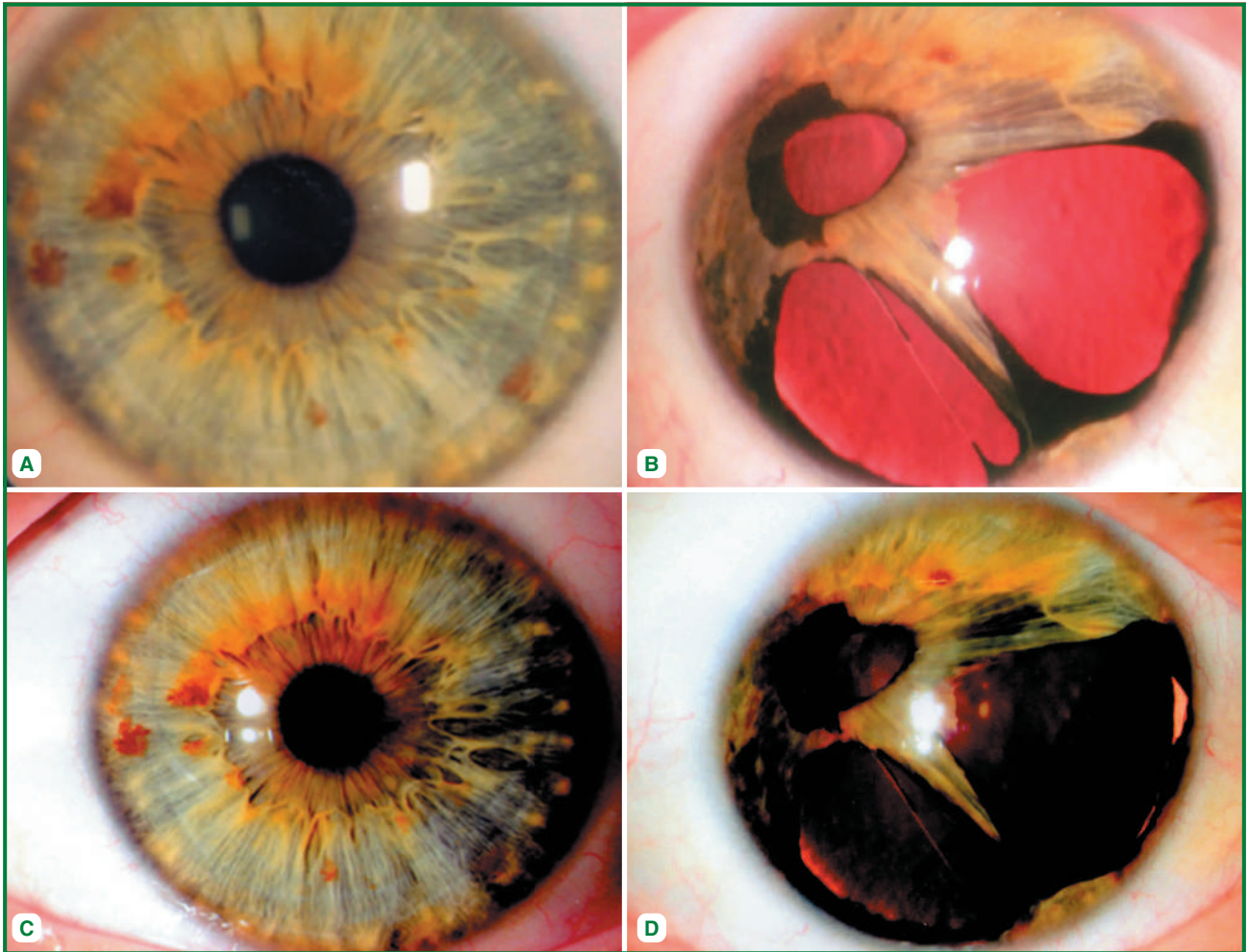


Рисунок 1. Фото переднього відділу правого ока: А) 2018 рік; С) 2023 рік; лівого ока: В) 2018 рік; D) 2023 рік

Поріг електричної чутливості за фосфеном (ПЕЧф): праве око — 64 мкА, ліве око — 120 мкА. Товщина рогівки в центрі правого і лівого ока становила 534 і 518 мм відповідно.

Поля зору: правого ока в нормі, лівого ока: звуження полів зору до 10–15° від точки фіксації. Біомікроскопія обох очей: очні яблука спокійні, набряк ендотелію рогівки 1–2-го ступеня на лівому оці, дрібнодисперсна преципітація переважно в нижніх і центральних відділах, дистрофія рогівки. Зміна кольору райдужної оболонки зі зміщенням палітри в бік білого, ділянки витончення мезодермального листка, зіниця лівого ока неправильної форми, виворіт заднього пігментного листка лівого ока, полікорія. При прогресуванні процесу відбувається все більше підтягування райдужної оболонки до місця локалізації фіброзної гоніосинехії. Через витончену розтягнуту трабекулу проглядається судинна мережа райдужної оболонки. Рис. 1 відображає стан переднього відділу обох очей за період 6 років.

Локальний фіброз. Кришталик і склоподібне тіло прозорі. При діафаноскопії визначили зміщення зіниці в бік гоніосинехій, виворіт пігментної облямівки і зони стоншення райдужної оболонки, наскрізні дефекти райдужної оболонки неправильної форми різних розмірів аж до залишків тканин у вигляді тонких ни-

ток, натягнутих від ектопованої зіниці. На парному оці жодних змін кольору та структури райдужної оболонки візуально не визначається. Гоніоскопія: кут передньої камери закритий: периферичні синехії та розростання фіброзної тканини в куті передньої камери на різному протязі (рис. 2). Кут передньої камери парного ока відкритий, трабекула не змінена.

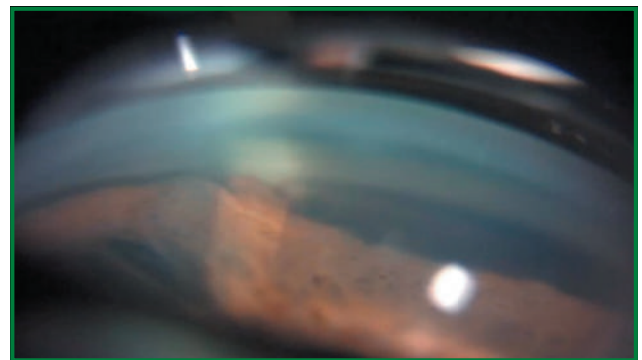


Рисунок 2. Гоніоскопічно на лівому оці визначають гоніосинехію, яка займає 50–60 % кута передньої камери, що кріпиться вище за переднє кільце Швальбе. Спостерігається деформація відростків циліарного тіла, що місцями виглядають як суцільний бугристий склеєний конгломерат

Очне дно правого ока: передній відрізок без змін, середовища прозорі, передня камера середньої глибини, діаметр зіниці 3 мм, райдужка сіро-зелена, трабекулярного типу. Очне дно: диск зорового нерва (ДЗН) блідо-рожевий, екскавація фізіологічна.

Очне дно лівого ока: глаукоматозна екскавація до 1/2 діаметра диска зорового нерва, вогнищевої патології не виявлено.

Оптична когерентна томографія (ОКТ) переднього відділу лівого ока визначає та оцінює на томограмі товщину пігментного листка райдужної оболонки і її строми і при нормальній товщині пігментного листка і зменшенні товщини строми райдужної оболонки щодо норми та її ущільненні дозволяє діагностувати есенціальну мезодермальну дистрофію райдужної оболонки ока. Ультразвукове сканування переднього відділу лі-

вого ока: передня камера середньої глибини 3,2 мм. У верхньому квадранті кут передньої камери 40°, в іншому напрямку райдужка витончена, укорочена і прилягає коренем до задньої поверхні рогівки на протязі 0,6–1,0 мм (рис. 3).

На ОКТ заднього відділу ока відзначена асиметрія правого і лівого диска зорового нерва, але екскавація як у горизонтальному, так і у вертикальному сканах стабільна протягом спостереження в динаміці (рис. 4).

Пацієнту був діагностований знижений внутрішньоочний кровообіг, реографічний коефіцієнт (RQ) за даними реоофтальмографії (РОГ) становив для правого ока 1,26 ‰ і для лівого — 0,6 ‰ (норма 3,0–3,5 ‰). Також відзначена асиметрія товщини судинної оболонки на правому (340 μm) і лівому оці (290 μm) за даними ОКТ.

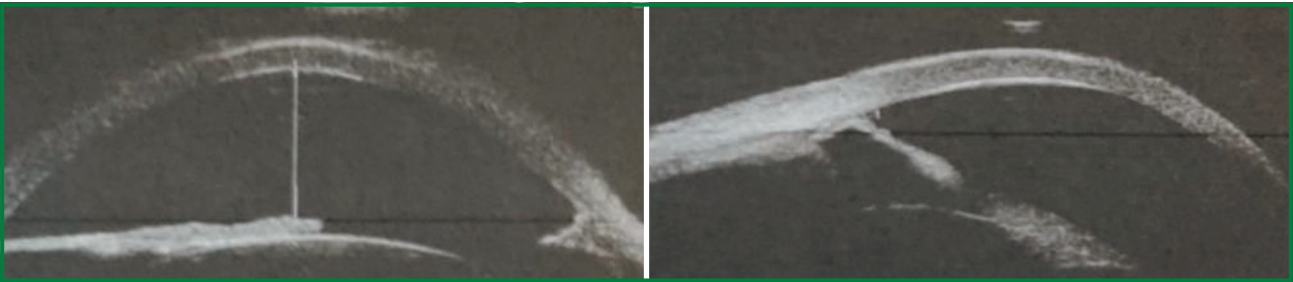


Рисунок 3. Ультразвукове сканування переднього відділу лівого ока

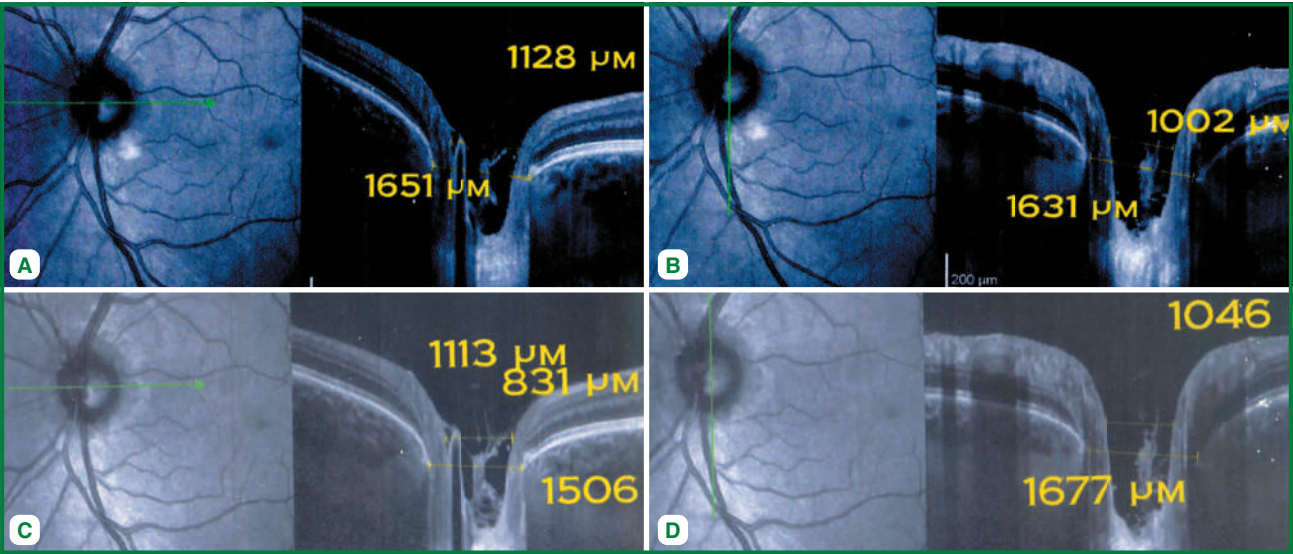


Рисунок 4. ОКТ диска зорового нерва правого ока: А) 2018 рік; С) 2023 рік; лівого ока: В) 2018 рік; D) 2023 рік

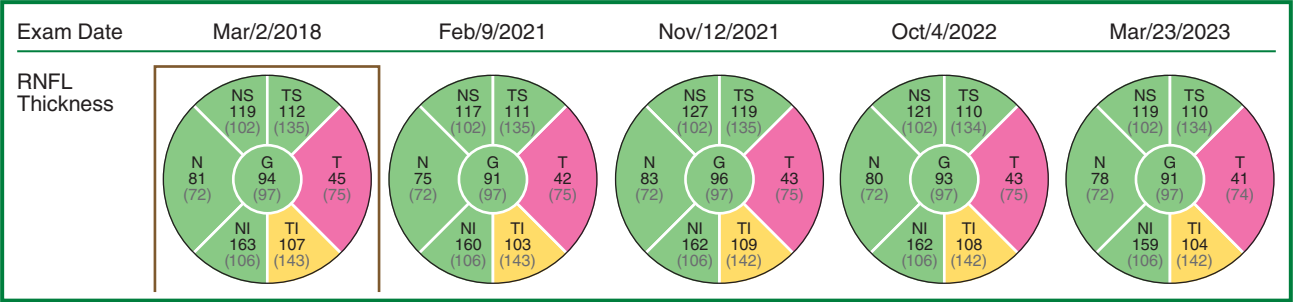


Рисунок 5. Шар перипапілярних нервових волокон лівого ока в динаміці за 6 років

Пацієнту було проведено імунологічне дослідження і виявлено підвищення рівня експресії біомаркера CD54 у периферичній крові: абсолютного показника — до 478 кл/мл і відносного — до 25 % (N до 168 кл/мл і 20 % відповідно).

Дослідження пацієнта на простий герпес, вірус Епштейна — Барр і цитомегаловірус були негативними.

На підставі клінічного обстеження пацієнту встановлений діагноз: есенційна мезодермальна дистрофія райдужної оболонки лівого ока, вторинна некомпенсована глаукома.

Призначене лікування: антиглаукоматозні краплі в ліве око: фіксована комбінація інгібітору карбоангідрази/β-блокатора — дорзоламід/тимолол (Дорзоптик Комбі Еко по 1 краплі 2 рази на добу постійно). Для зниження активності циклооксигенази (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) призначався нестероїдний протизапальний препарат (бромфенак) у вигляді ендоназального електрофорезу з аноду 10 сеансів, надалі — інстиляції протягом 3 місяців 3 рази/день. З метою нейропротекції кожні пів року проводили курс діодної лазерної стимуляції сітківки і ДЗН (СМ-4.3, W = 4 мВт/см², t = 5 хв, 10 сеансів), призначали цитиколін, вітамінно-антиоксидантний комплекс (СуперОптік 1 капсула 1 раз/добу 6 місяців).

Динаміка лікування

Основна мета нагляду за хворим і лікування — пригальмувати по змозі розвиток дистрофічного процесу в райдужній оболонці, коли залишки стромальних волокон райдужної оболонки і пігментних листків остаточно витончуються і зруйнуються та відбудеться розвиток повної аніридії. Деформована зіниця при цьому зсувається до лімба, зливаючись з гоніосинехіями і передніми синехіями, що блокує більшу частину периметра камерного кута, викликає синехіальну блокаду і вторинну термінальну глаукому з втратою всіх зорових функцій.

Після курсу лікування максимально коригована гострота зору правого ока становила 1,0; лівого — 0,08. ВОТ на правому оці — 18,0 мм рт.ст., на лівому — 21,0 мм рт.ст. У період спостереження понад 6 років ВОТ у пацієнта був стабільним, компенсованим у межах 20–22 мм рт.ст., функції ока стабільні.

Упродовж спостереження було значно покращено електричну чутливість зорового аналізатора (ПЕЧФ) знизився на правому оці до 58 мкА, на лівому оці — до 100 мкА).

За даними ОКТ стан стабілізований, шар перипапільярних нервових волокон (RNFL) лівого ока в динаміці за 6 років лікування поданий на рис. 5.

Позитивний вплив нейропротекторного лікування виражається також у поліпшенні внутрішньоочного кровообігу: відбулось поліпшення показника RQ (за даними РОГ) і потовщення судинної оболонки (за даними ОКТ) за період спостереження на лівому оці (рис. 6).

Дані імунологічного дослідження дозволили проаналізувати динаміку запального біомаркера CD54 протягом останніх 6 місяців лікування і показали, що

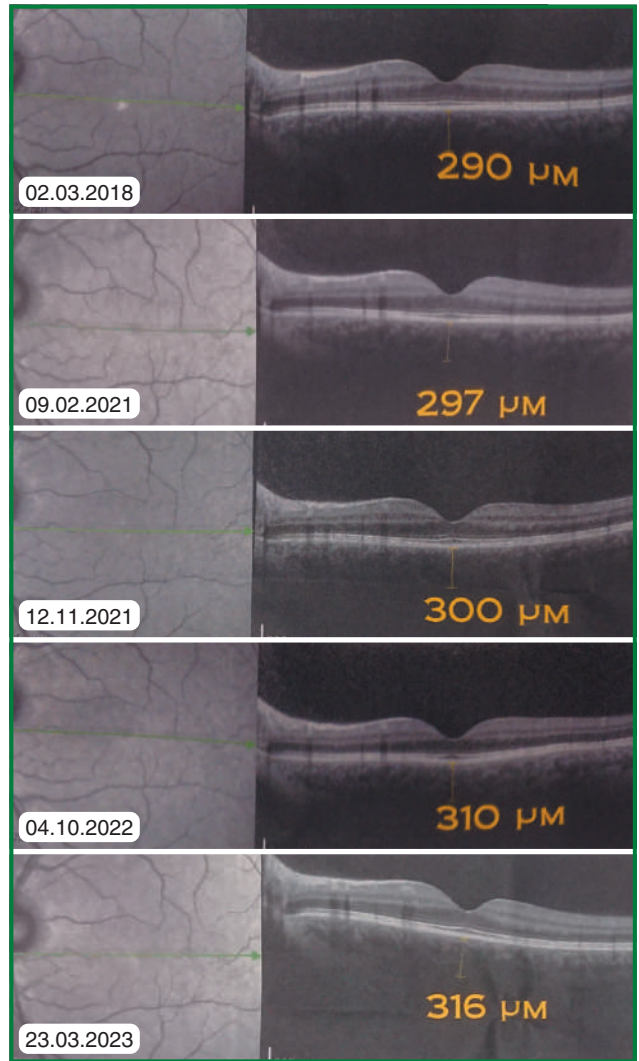


Рисунок 6. Товщина судинної оболонки лівого ока в динаміці за 6 років

абсолютний показник запального біомаркера CD54 у периферичній крові знизився на 44 % — до 270 кл/мл, а відносний показник знизився на 12 % — до 22 % (але вони залишалися вище від норми).

Обговорення результатів

Іридокорнеальний ендотеліальний синдром — це рідкісне захворювання, що має три клінічні форми: прогресуюча есенціальна атрофія райдужної оболонки, синдром Когана — Різа і синдром Чандлера. Гістологічно він характеризується метаплазією нормальних ендотеліальних клітин в епітеліоподібні клітини з міграційною здатністю. Аномальна проліферація ендотелію рогівки через структури кута, райдужки і нормальний ендотелій визначають клінічні ознаки, які включають зміни строми райдужної оболонки, широкі периферичні передні синехії, вторинну закритокутову глаукому і недостатність ендотелію рогівки [9]. Декомпенсація рогівки і вторинна глаукома є найчастішими причинами втрати зору в цих пацієнтів.

Методи лікування, які застосовуються для неінфекційних увеїтів і дають позитивний результат, не завжди ефективні при лікуванні увеопатій [10].

Наявність змін роگیвки за типом ендотеліальної дистрофії, розвиток набряку ендотелію, а пізніше і строми роگیвки, зниження її чутливості дозволяє диференціювати цю патологію з рідкісною формою глаукоми Франк-Каменецького. На жаль, медикаментозне лікування глаукоми малоефективне, зниження внутрішньочного тиску і стабілізація зорових функцій може бути досягнута поєднанням операції фістулізуючого типу і гіпотензивної терапії, спрямованої на пригнічення продукції камерної вологи, але має тимчасовий характер. Тимчасовий ефект пов'язують з подальшим прогресуванням захворювання, що супроводжується склерозуванням строми райдужної оболонки, натягом її волокон і появою розривів з оголенням пігментного листка.

Як правило, аналоги простагландинів є фармакологічною терапією першої лінії, однак у літературі зазначено, що аналоги простагландинів не є добрим вибором для лікування вторинної глаукоми у пацієнтів з іридокорнеальним ендотеліальним синдромом, тому що можуть привести до розвитку макулярного набряку [11]. Н. Bouvard і співавт. (2022) повідомляють про клінічний випадок пацієнтки з синдромом Когана — Різа і рефрактерною офтальмогіпертензією, у якій під час спостереження розвинувся кістозний макулярний набряк [12]. За відсутності компенсації офтальмотону розвиваються всі симптоми, що характерні для глаукоматозного процесу, дуже важливе своєчасне втручання для уникнення цих змін. Нам вдалося стабілізувати ВОТ призначенням фіксованої комбінації інгібітору карбоангідрази/β-блокатора — дорзоламід/тимолол (Дорзоптик Комбі Еко) і утриматися від хірургічного лікування, від якого хворий завжди відмовлявся.

Наша думка збігається з поглядами авторів, які вважають, що клінічні форми іридокорнеального синдрому мають запальний характер, успішно реагують на місцеві нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), і саме це було виявлено в нашого пацієнта імуноцитохімічним методом за допомогою моноклональних антитіл крові. Однак немає єдиної думки щодо тривалості їх використання і можливості рецидивів під час припинення лікування [12]. У нашому випадку ендоназальний електрофорез з подальшим місцевим застосуванням НПЗЗ протягом 3 місяців сприяв зменшенню запальних проявів, що підтверджувала позитивна динаміка запального біомаркера CD54 у периферичній крові на тлі лікування.

Стабілізація зорових функцій відбулася за рахунок зниження ВОТ і нейропротекторної терапії. Судинна оболонка, що кровопостачає зовнішню частину сітківки, має першорядне значення, бо забезпечує гангліозні клітини сітківки перфузією, тим самим сприяючи метаболізму клітин для нормальної зорової функції. Лазерна стимуляція сьогодні активно використовується для поліпшення церебральної перфузії, що підтверджує вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на весь зоровий аналізатор [13], а також для комплексної нейропротекторної терапії у хворих з глаукомною оптичною нейропатією [14]. У літературі, як і в наших спостереженнях, відзначали поліпшення гостроти зору й потовщення субфовеолярної хоріоїдеї [15]. Інші відзначали потовщення макулярної хоріоїдеї після хірур-

гічного зниження ВОТ [16], і ми також відзначали це в даному клінічному випадку, тільки після медикаментозної гіпотензивної стабілізації ВОТ.

Велике значення мають постійний контроль харчового статусу, прийом нутрицевтичних добавок, цитиколіну, корекція судинних змін [17]. Використання антиоксидантів запобігає втраті гангліозних клітин сітківки при глаукомі [18], тому в комплексну нейропротекцію увійшли наші рекомендації з довготривалим використанням вітамінно-антиоксидантного комплексу.

Комплексна нейропротекція сприяла поліпшенню електричної чутливості зорового аналізатора.

Висновки

Описаний клінічний випадок демонструє типовий перебіг різновиду іридокорнеального ендотеліального синдрому мезодермальної есенціальної дистрофії райдужки. Зниження внутрішньочного тиску було досягнуто гіпотензивними краплями з фіксованою комбінацією дорзоламід/тимолол (Дорзоптик Комбі Еко), воно було спрямоване на пригнічення продукції камерної вологи, протизапальний ефект досягався ендоназальним електрофорезом НПЗЗ (бромфенак) з подальшою тримісячною інстиляцією, а стабілізація зорових функцій протягом 6 років — курсами нейропротекторної терапії (лазерна стимуляція сітківки і ДЗН — курс 6 місяців, цитиколін, вітамінно-антиоксидантний комплекс — СуперОптік довготривало).

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

Внесок авторів. Коновалова Н.В. — концепція і дизайн дослідження; Гузун О.В. — збирання й обробка матеріалів; Храменко Н.І. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Ковтун О.В. — аналіз літератури, оформлення ілюстрацій.

Список літератури

1. Lindberg J. Kliniska Undersokningar Over Demigmentering av Pupillarranden och Genomlysbarhet av Iris Vid Fall av Alderstarr Samt I Normala Ogon Hos Gamla Personer: Inaug Diss. Helsingfors, 1917; Vogt A. Graefe-Saeimischs Hdb. d. Ges. Vogt A. Klin. (Mbl.) Augenheilk. 1925. Bd. 75. P. 1-12.
2. Шульпіна Н.Б., Алієва З.А., Гонтуар Н.С., Грачова Г.В. Терапевтична офтальмологія. М.: Медицина, 1985. С. 304-321.
3. Франк-Каменецкий З.Г. Свообразная наследственная форма глаукомы. Русский офтальмологический журнал. 1925. № 3. С. 203-219.
4. Стукалов С.Е., Щепетнева М.А. Увеопатии. Воронеж, 1990. 88 с.
5. Шуко А.Г., Юрьева Т.Н., Чекмарева Л.Т., Малышев В.В. Дифференциальная диагностика редких форм глаукомы. Иркутск: Облмашинформ, 2004. 192 с.
6. Cogan D.G., Reese A.B. A syndrome of iris nodules, ectopic Descemet's membrane, and unilateral glaucoma. Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol. 1969. 26. 424-433.
7. Меркулов И.И. Клиническая офтальмология. Книга 2. Харьков, 1971. С. 225-227.

8. Zhang M., Chen J., Liang L., Laties A.M., Liu Z. Ultra-sound biomicroscopy of Chinese eyes with iridocorneal endothelial syndrome. *Br. J. Ophthalmol.* 2006 Jan. 90(1). 64-9. doi: 10.1136/bjo.2005.074864.
9. Bergés M., Kirkegaard E., Azarfane B., Oliveres J., Andrade A., Sánchez-Vela L., Castany M., Bisbe L. Iridocorneal endothelial syndrome: Descemet's membrane-endothelium complex assessed by high-resolution anterior segment optical coherence tomography. *J. Fr. Ophthalmol.* 2022 Jun. 45(6). e280-e283.
10. Vieira R., Sousa-Pinto B., Figueira L. Efficacy and Safety of Corticosteroid Implants in Non-infectious Uveitis: A Systematic Review with Network Meta-analysis. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2022. 30(1). 215-222.
11. Dubey S., Jain K., Singh S., Mukhejee S. Iridocorneal Endothelial Syndrome with Coexisting Macular Edema and Neurosensory Detachment: An Unusual Case Report. *J. Curr. Glaucoma Pract.* 2021 Sep-Dec. 15(3). 149-152.
12. Bouvarel H., Hamard P., Agard E., Billant J., El Chehab H., Dot C. Macular edema in Cogan-Reese syndrome. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2022 Jan 26. 25. 101318.
13. Chao L.L. Effects of Home Photobiomodulation Treatments on Cognitive and Behavioral Function, Cerebral Perfusion, and Resting-State Functional Connectivity in Patients with Dementia: A Pilot Trial. *Photobiomodul. Photomed Laser Surg.* 2019. Vol. 37. № 3. P. 133-141.
14. Guzun O.V., Khramenko N.I., Slobodanyk S.B., Ponomarchuk V.S., Peretyagin O.A. Efficacy of complex neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy. *J. Ophthalmol. (Ukraine).* 2018. № 5. P. 32-38.
15. Shao L., Xu L., Wei W.B., Chen C.X., Du K.F., Li X.P. et al. Visual acuity and subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2014 Oct. 158(4). 702-709.e1.
16. Gambini G., Carlà M.M., Caporossi T., Baldascino A., Crincoli E., De Vico U., Savastano A., Caporossi A., Rizzo S. Early evaluation of optic nerve head morphology and choroidal thickness after PreserFlo MicroShunt implantation. *Int. Ophthalmol.* 2023 Apr. 43(4). 1207-1214.
17. García-López C., García-López V., Matamoros J.A., Fernández-Albarral J.A., Salobrar-García E., de Hoz R. et al. The Role of Citicoline and Coenzyme Q10 in Retinal Pathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2023 Mar 7. 24(6). 5072.
18. Jabbehdari S., Chen J.L., Vajaranant T.S. Effect of dietary modification and antioxidant supplementation on intraocular pressure and open-angle glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.* 2021 Jul. 31(4). 1588-1605.

Отримано/Received 27.03.2023

Рецензовано/Revised 10.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 14.04.2023 ■

N.V. Konovalova¹, O.V. Guzun², N.I. Khramenko², A.V. Kovtun¹¹ Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine² State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences", Odessa, Ukraine

Mesodermal essential dystrophy of the iris (clinical case)

Abstract. Background. The relevance of studying this problem consists in the fact that uveopathies occur more often in young- and middle-aged people, lead to a significant vision impairment; drug treatment is not always effective. **Objective:** to analyze a clinical case of essential mesodermal dystrophy of the iris and secondary glaucoma. **Materials and methods.** Patient Zh. aged 44 years was diagnosed with essential mesodermal dystrophy of the iris, secondary uncompensated glaucoma of the left eye.

Results. Prescribed treatment for lowering intraocular pressure and neuroprotective effect (fixed combination of carbonic anhydrase inhibitor/ β -blocker — dorzolamide/timolol (Dorzoptic Combi Eco)) and vitamin-antioxidant complex (Super Optic) contributed to the stabilization of visual functions and morpho-functional indicators of the eye.

Keywords: mesodermal essential dystrophy of the iris; secondary glaucoma; Dorzoptic Combi Eco; SuperOptic

УДК 617.7+616.12-008.318

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.1.2023.318>Лаврик Н.С.¹, Зінченко Ю.В.², Міхалєва Т.В.², Новак Л.П.¹¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, Україна

Клінічні випадки токсичного ураження очей на фоні застосування антиаритмічного препарату аміодарон

Резюме. Аміодарон — один із найбільш широко застосовуваних антиаритмічних препаратів. Незважаючи на високу фармакологічну ефективність, аміодарон має широкий спектр ускладнень, як кардіальних, так і екстракардіальних. Аміодароніндуковані дисфункції легень, щитоподібної залози, печінки та інших органів є приводом до відміни препарату. Можливість розвитку офтальмологічних порушень унаслідок використання препарату потребує обов'язкового динамічного спостереження офтальмологом таких пацієнтів.

Ключові слова: аміодарон; побічна дія; кератопатія

Вступ

Деякі з лікарських засобів, надаючи терапевтичну дію, викликають небажані токсичні ускладнення. Відомо, що побічні реакції при застосуванні ліків перебувають на п'ятому місці у світі після захворювань серця, легень, онкологічної та травматичної патології. До побічної дії ліків відносять будь-які небажані прояви при призначенні препаратів з метою діагностики або лікування. Відомо про багато фактів щодо виникнення побічної дії різної тяжкості при застосуванні будь-яких ліків. Вони залежать від таких особливостей, як вік пацієнтів, стать, захворювання, а також від характеристик самих препаратів, а саме: фармакодинаміки, дозування, термінів застосування. Відмічено, що 73 % випадків побічної дії пов'язані з алергією, а 21 % — з особливостями фармакологічного впливу на тканини. Побічна дія ліків на орган зору недостатньо вивчена, але знайшла відображення в нечисленній літературі [1].

Аміодарон — високоефективний антиаритмічний препарат. Частота побічних ефектів, що виникають при застосуванні препарату, становить 15 % у перший рік і до 50 % — при тривалому призначенні. Відомо про розвиток деяких побічних ефектів: неврологічні (до 30 %), дерматологічні (25–75 %) та офтальмологічні (100 %). Найбільш поширене офтальмологічне ускладнення на фоні прийому аміодарону — це кератопатія. Аміодарон здатний виділятися слезною залозою та акумулюватися на поверхні рогівки. Це призводить до виникнення

рогівкових депозитів. Вони виявляються при біомікроскопії — «вихороподібні завитки», що були описані в 1911 р. як «котячі вуса» або лінії Стелі — Гудзона (Stahli, Godson) (цит. за: Черепнин А.И., 2014). Аміодаронова, або «мутовчата», кератопатія зустрічається часто, майже у 100 % хворих, які приймають аміодарон. Можливо, формування субепітеліальних депозитів при аміодароновій дистрофії рогівки пов'язане з накопиченням нерозчинних полярних ліпідів, що утворюються в лізосомах при зв'язуванні молекул аміодарону з іонами водню. Припускається, що певну роль у появі рогівкових депозитів можуть відігравати субепітеліальні відкладення гранул ліпофусцину [2–6]. Також відомо, що аміодарон може бути причиною розвитку аміодароніндукованої оптичної нейропатії (АІОН) як ускладнення, що розвивається після тривалого застосування препарату. АІОН проявляється набряком диска зорового нерва (ДЗН), перипапільною геморагією. У 2/3 випадків АІОН була двобічною [7].

Мета: повідомити про спостереження випадків токсичного ураження органа зору, що індуковане застосуванням аміодарону у хворих на аритмію.

Матеріали та методи

Проведено стандартне офтальмологічне обстеження, що включало: візометрію, рефрактометрію, статичну периметрію, тонометрію (внутрішньоочний тиск, ВОТ), біомікроскопію (фото), офтальмоскопію.

Результати та обговорення

Клінічний випадок 1

Хворий Р., 63 роки, звернувся (за направленням кардіолога) із скаргами на відчуття стороннього предмета в обох очах, зниження зору. Відомо, що пацієнт приймав аміодарон з приводу шлуночкової екстрасистолії протягом 2 років у дозі 200 мг. Упродовж останнього року у хворого з'явилися пароксизми фібриляції передсердь (ФП).

Гострота зору: праве око — 0,8, з +0,5 = 1,0; ліве око — 0,9–1,0. Поле зору в межах норми. ВОТ: праве око — 14 мм рт.ст., ліве око — 13 мм рт.ст. При біомікроскопії обох очей: повіки та кон'юнктива без особливостей, поверхня рогової оболонки блискуча, у нижній половині рогівки та в центральній зіничній зоні в субепітеліальному шарі помічені тонкі сіруваті лінії — за всіма ознаками, лінії Стелі — Гудзона, або «котячі вуса». Флюоресцеїном не забарвлюється (рис. 1). Райдужна оболонка з чітким рисунком, зіниця реагує на світло. Кришталік прозорий. Очне дно в межах вікової норми, з ознаками ангіосклерозу, ДЗН з чіткими межами, блідо-рожевий.

Діагноз: аміодаронова кератопатія обох очей.

Рекомендовано: 1) консультація кардіолога з метою можливої відміни аміодарону; 2) місцево — для поліпшення метаболічних процесів у рогівці: вітамінні краплі (Офтан Катахром) — 2 краплі 3 р. на день та препарат на основі гіалуронової кислоти (Теалоз Дуо) — 2 краплі 3 р. на день.

Діагноз токсичних змін тканин ока при застосуванні аміодарону встановлений на основі визначених змін тканин рогової оболонки та анамнестичних даних.

Клінічний випадок 2

Хворий К., 69 років, звернувся зі скаргами на відчуття стороннього предмета в обох очах, зниження зору. Приймав аміодарон упродовж 3 років з метою профі-

лактики пароксизмів ФП. При зверненні до нашої клініки препарат був неефективний, оскільки аритмія у своїй основі мала вагусний механізм запуску. Пароксизми виникали з частотою до кількох разів на тиждень, були нормосистолічними і задовільно толерувались пацієнтом.

Гострота зору: праве око — 0,5, з +2,0 Д = 1,0; ліве око — 0,4, з +2,5 Д = 1,0, поле зору в межах норми (світлочутливість (за Хамфрі) помірно знижена). ВОТ: праве око — 10 мм рт.ст., ліве око — 10 мм рт.ст. При біомікроскопії обох очей: повіки та кон'юнктива без особливостей, подразнення відсутнє, поверхня рогівки блискуча, флюоресцеїном не забарвлюється. У нижній половині рогівки між середньою та нижньою третинами (при інтактній зіничній зоні) в субепітеліальному шарі прослідковуються тонкі сіруваті лінії — лінії Стелі — Гудзона (рис. 2). Райдужна оболонка з чітким рисунком, зіниця реагує на світло. Кришталік — ущільнення ядра. При офтальмоскопії: ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, у зоні жовтої плями відмічені жовтуваті вогнища дистрофічного типу, артерії склерозовані, вени звичайного калібру.

Діагноз: кератопатія обох очей, індукована прийомом аміодарону. Факосклероз обох очей.

Рекомендовано: 1) відмінити призначення аміодарону (за дозволом кардіолога); 2) місцево: вітамінні краплі (Офтан Катахром) — 2 краплі 3 р. на день та препарат на основі гіалуронової кислоти (Теалоз Дуо) — 2 краплі 3 р. на день.

Важливо зазначити, що це не перший випадок фіксації нами токсичного ураження рогової оболонки при застосуванні аміодарону [2]. Це підтверджує необхідність спостереження офтальмологом хворих на аритмію, тому що відомо, що виникнення субепітеліальних депозитів при аміодароніндукованій дистрофії рогівки пов'язують з накопиченням нерозчинних ліпідів, що виникають при токсичній дії молекул препарату.

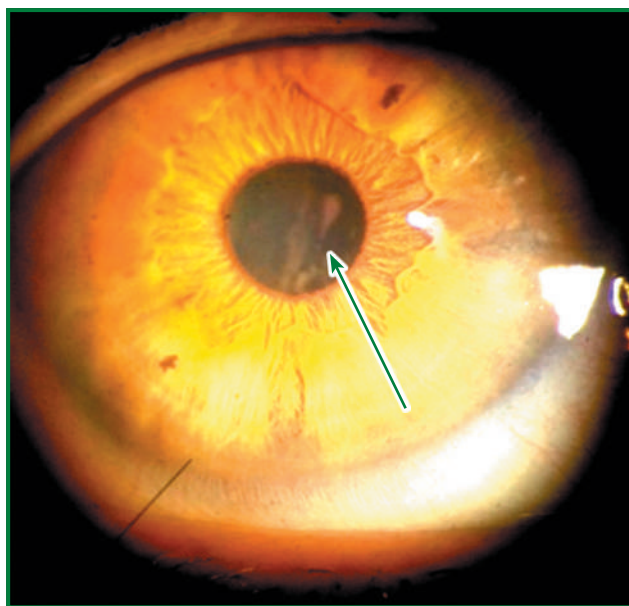


Рисунок 1. Фото правого ока хворого Р., 63 р. Біомікроскопія ОД. Аміодаронові депозити в роговій оболонці («котячі вуса»)

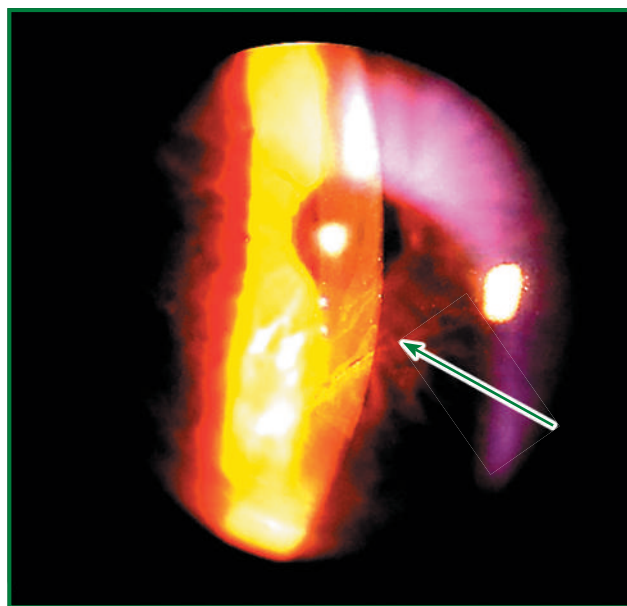


Рисунок 2. Фото правого ока хворого К., 69 р. Біомікроскопія ОД. Аміодаронові депозити в роговій оболонці («котячі вуса»)

Висновки

1. Рання діагностика токсичного впливу аміодарону на орган зору й успішна терапія істотно знижують небезпеку переходу захворювання у хронічну форму.
2. Можливість розвитку офтальмологічних порушень унаслідок використання аміодарону (засобу лікування серцевої патології) потребує обов'язкового динамічного спостереження офтальмологом таких пацієнтів.

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

Список літератури

1. Коритнюк Р.С., Риков С.О., Шаргородська І.В., Давтян Л.Л., Вишневська Л.І. Офтальмологічні ускладнення як результат побічної дії лікарських засобів. *Архив офтальмологии Украины*. 2019. Т. 7. № 2.
2. Zinchenko Yu.V., Mikhaleva T.V., Stasyshena O.V. та ін. Екстракардіальні токсичні ефекти аміодарону: огляд літератури

ри і власні спостереження. *Український кардіологічний журнал*. 2021. Т. 28. № 6. С. 28-38.

3. Сивякова О.Н., Шманова Н.Ю., Дулеба А.П. Случай множественных побочных эффектов амиодарона. *Consilium Medicum*. 2018. Т. 20. № 5. С. 71-74.

4. Erven L., Schalij M.J. Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects. *Heart*. 2010. Vol. 96(19). P. 1593-1600.

5. Крачмер Д., Пелей Д. Роговица. Атлас. 2007. С. 371.

6. Черепнин А.И., Сипина Ю.В., Черепнин Д.А., Елсакова Н.В. Клинические случаи кератопатии, возникшие при приеме антиаритмического препарата Кордарона. *Современные технологии в офтальмологии*. 2014. № 2. С. 168-169.

7. Казарян А.А., Обвинцева Л.В., Лебенкова О.А., Барсегян А.С. Амиодарон-индуцированная оптическая нейропатия: клинический случай. *Российский офтальмологический журнал*. 2015. Т. 8. № 4. С. 43-53.

Отримано/Received 10.02.2023

Рецензовано/Revised 02.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 06.03.2023 ■

N.S. Lavryk¹, Yu.V. Zinchenko², T.V. Mikhaleva², L.P. Novak¹

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Clinical cases of toxic eye damage on the background of using the antiarrhythmic drug amiodarone

Abstract. Amiodarone is one of the most widely used antiarrhythmic drugs. Despite its high pharmacological activity, amiodarone has a wide range of complications, both cardiac and extracardiac. Amiodarone-induced dysfunctions of the lungs, thyroid gland, liver and other organs

are grounds for discontinuation of the drug. Due to the risk of developing ophthalmic disorders caused by the use of amiodarone, such patients require mandatory dynamic monitoring by an ophthalmologist.

Keywords: amiodarone; side effect; keratopathy

Бездітко П.А.¹, Бездітко Н.В.², Мужичук О.П.³, Мужичук В.О.¹¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна² Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна³ Харківська клінічна лікарня імені проф. Гіршмана, м. Харків, Україна

Деякі аспекти клініки та лікування увеальної глаукоми

Резюме. Глаукома є одним із руйнівних ускладнень увеїту. Загальна поширеність глаукоми в очах з увеїтом коливається від 10 до 20 %. Увеальна глаукома (УГ) визначається в тих випадках, коли у хворого на увеїт є підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ) та пошкодження зорового нерва за глаукомним типом. У розвитку УГ мають місце механізми відкритого та закритого кута. Особливості УГ пов'язані зі змінами продукції та складу камерної вологи та із застосуванням кортикостероїдів. Підвищення рівня простагландинів при увеїті збільшує увеосклеральний відтік, що сприяє гіпотонії ока і призводить до проблем при призначенні гіпотензивної терапії і хірургії УГ. Призначення різних гіпотензивних препаратів у цих випадках може непередбачувано порушити баланс вироблення камерної вологи, шляхів відтоку внутрішньоочної рідини, що може призвести до провалу в гіпотонію ока. Хірургія увеальної глаукоми при активній простагландиновій реакції та активізації увеосклерального відтоку небезпечна через післяопераційну гіпотонію, цілохоріоїдальне відшарування. Терапевтичний підхід до увеальної глаукоми індивідуальний, нерозривно пов'язаний із основною етіологією і включає лікування запалення ока та підвищеного очного тиску. З огляду на особливості перебігу увеальної глаукоми, нестабільність очного тиску підбір гіпотензивних препаратів у цих хворих потрібно проводити дуже ретельно, з постійним контролем ВОТ. У випадках, коли антиглаукомні препарати неадекватні (приблизно 25–30 %), розглядаються хірургічні методи лікування.

Ключові слова: увеїт; глаукома; увеальна глаукома; простагландини; аналоги простагландинів; увеосклеральний відтік; гіпотонія; кортикостероїди; безконсервантні кортикостероїди; гіпотензивні засоби; трабекулотомія; іридєктомія; дренажна хірургія ока

Вступ

Увеальна глаукома (УГ) — багатофакторний процес, який виникає в результаті запалення структур очного яблука, що призводить до підвищення внутрішньоочно-го тиску (ВОТ). Глаукома є одним із багатьох потенційно руйнівних ускладнень увеїту. Загальна поширеність глаукоми в очах з увеїтом коливається від 10 до 20 %. На підставі епідеміологічних досліджень увеїту приблизно у 34–94 осіб на 100 000 розвивається увеальна глаукома. Пацієнти з УГ мають значно більший ризик втрати полів зору у довгостроковій перспективі порівняно з пацієнтами, які мають тільки увеїт. Пацієнти з увеальною глаукомою також потребують постійного

регулярного догляду. Це захворювання вимагає особливої уваги, оскільки воно складається з двох різних захворювань очей, кожне з яких серйозне і складне саме по собі, — увеїту і глаукоми. УГ частіше зустрічається при хронічному увеїті і може досягати 46 %. Підвищення внутрішньоочного тиску через 3 місяці після гострого увеїту реєструється в 12,0 % випадків і в 27,0 % — при уповільненій формі [17, 30, 34, 53].

Історично зв'язок між увеїтом та глаукомою був вперше описаний G. Veer у 1813 році як артритний ірит з наступною глаукомою та сліпотою. У 1891 р. P. Smith запропонував першу сучасну класифікацію увеальної глаукоми [7, 46].

Етіологія увеальної глаукоми

Увеїт передній, проміжний, задній або панувеїт; кератоувеїт; увеїт після травми або внутрішньоочних операцій. При увеальній глаукомі ураження зорового нерва розвивається внаслідок підвищення внутрішньоочного тиску. Для виникнення глаукомних змін зорового нерва, крім офтальмогіпертензії, немає ніяких передумов на відміну від первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ), і потрібен доволі значний час гіпертензії. Тому при гострому увеїті навіть при значному підвищенні ВОТ зміни зорового нерва за глаукомним типом можуть бути відсутніми. З іншого боку, слід обережно встановлювати діагноз увеальної глаукоми за відсутності даних про попередній рівень внутрішньоочного тиску, оскільки в деяких випадках увеїт виникає і у хворих на ПВКГ [9, 32].

Увеальна глаукома визначається в тих випадках, коли у хворого на увеїт є підвищений ВОТ та пошкодження зорового нерва за глаукомним типом, що викликає типову прогресуючу втрату поля зору. Відмінності між постувеальною глаукомою та увеальною офтальмогіпертензією полягають саме у наявності або відсутності відповідних змін зорового нерва та поля зору [15, 16, 32]. І це важлива особливість увеальної глаукоми.

Підвищення ВОТ може бути гострим на початку, із швидким початком запалення, обструкцією міжтрабекулярних просторів та подальшим підвищенням ВОТ. Офтальмогіпертензія може бути хронічною, з нападами увеїту, що повторюються, призводять до фіброblastної інфільтрації та утворення рубцевої тканини, яка повільно обтурує шляхи відтоку внутрішньоочної рідини [6, 47].

Класифікація увеальної глаукоми

Доцільно виділяти 3 основні клінічні форми увеальної глаукоми: закритокутова, відкритокутова, змішана. Закритокутова УГ поділяється на закритокутову із зіничним блоком і закритокутову без зіничного блока. Механізми відкритого кута є найпоширенішою причиною підвищення ВОТ при увеїті. І виникають вони через механічну обструкцію або дисфункцію трабекулярної мережі.

— Трабекула може бути заблокована запальними клітинами, білками, дебрисом або фібрином, що вивільняється з порушеного гематоофтальмічного бар'єра [14, 27].

— Підвищення ВОТ може бути спричинене цитокинами та простагландинами. Цитокини, що вивільняються запальними клітинами, ще більше посилюють запалення в трабекулі (трабекуліт) та можуть стимулювати, зокрема, і неоваскуляризацію [58].

— Специфічні ферменти, такі як ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) і Rho-кіназа, можуть втручатися в патогенез увеальної глаукоми [19, 38, 39, 42].

При хронічному увеїті утруднення відтоку водянистої рідини може бути наслідком рубцювання та облітерації трабекулярної мережі чи шоломового каналу або розростання фіброваскулярної тканини у кута передньої камери (КПК) [35]. Вторинна закритокутова увеальна глаукома може бути результатом низки механізмів в увеальних очах.

— Закриття КПК з блокадою зіниці відбувається в результаті *occlusio* чи *seclusio* зіниці, бомбажу райдужки.

— Внутрішньоочне запалення у передній камері призводить до утворення периферичних передніх синехій (гоніосинехій), які мають широку основу і можуть призвести до повного закриття КПК.

— Рідше закритокутова УГ може розвинутиися без блока зіниці, коли запалення та набряк циліарного тіла викликають ротацію циліарного тіла вперед, закриваючи кут передньої камери [34, 45].

Але є й особливості, які позначаються на перебігу як відкритокутової, так і закритокутової увеальної глаукоми. Це пов'язано з 2 факторами:

— патогенез увеальної глаукоми залежить від змін продукції та складу камерної вологи;

— крім того, пацієнти з увеїтом мають високий ризик розвитку глаукоми, викликаний застосуванням кортикостероїдів.

Сьогодні відомо, що в очах з увеїтами підвищується рівень простагландинів. Крім запальних ефектів, простагландини збільшують увеосклеральний відтік. При увеїті відзначається посилення увеосклерального відтоку. Якщо у пацієнтів з увеїтом знижується продукція водянистої рідини і збільшується увеосклеральний відтік, це призводить до гіпотонії, яка розвивається у 10 % хворих з увеїтами [55, 56]. Але запальні зміни також відбуваються й у дренажному апараті ока, у трабекулі. Вони виникають в результаті цілої низки патогенетичних механізмів (підвищення рівня АПФ та Rho-кінази, високі рівні IL-8 і PDGF-AB/BB, IL-6, IL-8, моноцитарного хемотаксичного білка 1, фактора некрозу пухлини (ФНП) α , VEGF). І якщо зміни КПК передують змінам увеосклерального відтоку, ВОТ підвищується спочатку до норми, а потім і до гіпертензії [36]. Які загрози для хворих з увеїтом та увеальною глаукомою виникають у зв'язку з цим?

— Призначення кортикостероїдів та нестероїдних протизапальних засобів хворим з увеїтом, зокрема, блокує простагландини і тим самим впливає на увеосклеральний відтік. При цьому блокада трабекули залишається, і в результаті цього підвищується ВОТ, розвивається гіпертензія. Чи розвивається у цьому випадку кортикостероїдна офтальмогіпертензія? Чи слід відмовлятися у цьому випадку від кортикостероїдів у лікуванні увеїту [24, 40]? Однозначної відповіді на це питання немає. Дуже велике значення в лікуванні увеальної глаукоми в цьому випадку має клінічний досвід офтальмологів.

— Крім того, призначення різних гіпотензивних препаратів у цих випадках у хворих на УГ може передбачувати порушити баланс вироблення камерної вологи, шляхів відтоку внутрішньоочної рідини, що може призвести до провалу в гіпотонії ока, зниження метаболізму тканин ока та загрози активізації запального процесу. У цьому випадку виникає, так би мовити, своєрідна гойдалка: гіпотонія — гіпертензія ока. Тому в цих випадках необхідно посилити увагу офтальмологів до моніторингу ВОТ та вибору ефективних і безпечних гіпотензивних препаратів [33].

— Хірургія увеальної глаукоми при активній простагландиновій реакції та активізації увеосклерального відтоку небезпечна через післяопераційну гіпотонію,

циліохоріоїдальне відшарування та інші післяопераційні ускладнення. Тому хірургічне лікування увеальної глаукоми слід проводити у спокійний, без ознак активного запалення період.

Кортикостероїд-індукована глаукома

Підвищення ВОТ, пов'язане з кортикостероїдами при увеїтах, зареєстровано у 18–36 % пацієнтів. Це результат обструкції трабекулярної мережі за рахунок збільшення продуктів деградації позаклітинного матриксу та набряку клітин трабекулярної мережі. Один із механізмів набряку трабекули пов'язаний з обмеженням вивільнення гіалуронідази під впливом стероїдів. У відповідь на зниження тиску гоноцити, що в нормі складаються з фіброеластичних клітин передньої камери ока, секретують полімеризовані мукополісахариди. Це призводить до набухання клітин трабекулярної мережі та подальшого зменшення трабекулярного відтоку. Щоб скоротити ці ефекти та знизити внутрішньоочний тиск, гіалуронідазу розщеплює полімеризовані мукополісахариди. Однак вивільнення гіалуронідази може бути обмежене через застосування стероїдів, що викликають інгібування деполімеризації мукополісахаридів. Слід зауважити, що діти дуже сприйнятливі до підвищення ВОТ, яке пов'язане зі стероїдами. Клінічно відповідь на стероїди розвивається протягом 2–6 тижнів після початку терапії увеїту, але потенційно може статися будь-коли. Найчастіше саме терміни виникнення гіпертензії визначають виникнення кортикостероїдної глаукоми [40, 44].

Клініка

Крім підвищеного ВОТ, наявні ознаки гострого чи хронічного увеїту. Рівень ВОТ підвищений за звичайний для даного пацієнта, змішана ін'єкція, значна кількість лейкоцитів у волозі передньої камери і можлива її опалесценція; преципітати на ендотелії рогівки; кут передньої камери при гоніоскопії відкритий; можливі периферичні передні синехії. Міоз, задні синехії та посилена пігментація трабекулярної мережі. Коливання ВОТ при увеальній глаукомі можуть бути драматичними, і це особливо важливо для пацієнтів із граничними показниками офтальмотонусу. Дисфункція циліарного тіла, викликана загостренням хронічного увеїту, часто супроводжується зниженням ВОТ, що може маскувати основні ознаки розвитку вторинної глаукоми. Навіть в очах із значною офтальмогіпертензією (30–35 мм рт.ст.) у період загострення може спостерігатися гіпотонія. З купіруванням запального процесу та відновленням функції циліарного тіла офтальмотонус може підвищуватись унаслідок порушення відтоку камерної вологи. У результаті увеїту може розвинути гостре, транзиторне або хронічне підвищення внутрішньоочного тиску [33]. Характерні глаукомні зміни зорового нерва відбуваються на пізніх стадіях захворювання. Високі рівні тиску, пов'язані з глаукомою, можуть призвести до структурних пошкоджень зорового нерва, які можуть зникати при поверненні тиску до нормального рівня. Навпаки, в очах з увеїтом ВОТ іноді надмірно підвищений, незважаючи на наявність лише незначних препериметричних змін диска зорового нерва [26, 52]. Тому, крім клінічного огляду та оцінки

диска зорового нерва, дуже важливо проводити регулярні тести поля зору. Візуалізація диска зорового нерва — дуже корисний метод для моніторингу стану глаукоми, але слід зазначити, що увеїт є значним спотворюючим фактором при оцінці товщини RNFL. Дослідження Мооре та співавт. показали помітне потовщення RNFL в осіб з активним увеїтом та увеальною глаукомою, що може бути пов'язане з підвищеним виробленням простагландинів та порушенням гематоретинального бар'єра. Скринінг змін RNFL, пов'язаних з глаукомою, у пацієнтів з увеїтом повинен проводитись лише у період спокою. Також слід з обережністю підходити до встановлення діагнозу у пацієнтів з не характерним для глаукоми ураженням полів зору та нормальним станом диска зорового нерва. Це, у першу чергу, пов'язано з тим, що при багатьох формах увеїтів (особливо з ураженням заднього сегмента ока) розвиваються хоріоретинальні вогнища і вогнища в ділянці зорового нерва, що призводять до розвитку дефектів поля зору, не пов'язаних з глаукомою [5, 31].

При вторинній закритокутовій увеальній глаукомі можливі 2 механізми закриття КПК. У першому випадку задні синехії, що формуються, ексудат в передній камері ведуть до зрощення і/або зарощення зіниці, бомбажу райдужної оболонки. У другому випадку увеальний ексудат провокує циліохоріоїдальне відшарування, передню ротацію циліарного тіла, кришталика та кореня райдужки. У першому випадку при увеїтах утворюються масивні зрощення між райдужкою і передньою оболонкою кришталика та відбувається прогин тільки периферичної ділянки райдужної оболонки. Через ці зміни розвивається клінічна картина, подібна гострому нападу глаукоми. У другому випадку виникають умови для розвитку злоякісної глаукоми. Розвивається щільне прилягання райдужної оболонки по всій передній поверхні кришталика, виникає вітрокришталиковий блок, і циліарне тіло, кришталик разом з райдужкою блокують кут передньої камери. Можливі змішані механізми розвитку хронічної увеальної глаукоми з характерним поступовим підвищенням ВОТ до значних показників:

- хронічне запалення викликає формування передніх периферичних синехій та сприяє виникненню хронічної закритокутової глаукоми;

- при тяжких увеїтах продукція проангіогенних факторів веде до формування неоваскулярної мембрани, рубцеозу, зниження трабекулярного відтоку та глаукоми.

УБМ та ОКТ переднього сегмента ока дуже корисні для оцінки кута передньої камери, циліарного тіла, супрахоріоїдального простору, що дуже важливо для вибору методу лікування і профілактики очної гіпотонії [13, 28, 45].

Лікування

Терапевтичний підхід до увеальної глаукоми індивідуальний, нерозривно пов'язаний із основною етіологією і включає лікування запалення ока та підвищеного очного тиску. Запалення ока та глаукому можна контролювати за допомогою протизапальних засобів. У багатьох випадках купірування запального процесу також сприяє контролю внутрішньоочного тиску. У пацієнтів, які отримують агресивні протизапальні препарати швидкої дії, спосте-

рігається значно кращий клінічний перебіг глаукоми [33, 47]. Основна мета лікування увеальної глаукоми полягає в тому, щоб забезпечити пацієнту симптоматичне полегшення, захистити зоровий нерв від ушкоджуючої дії підвищеного ВОТ та запобігти утворенню задніх синехій, одночасно знижуючи ризик закриття кута та подальшої необхідності хірургічного лікування. Стандартні методи лікування увеїтів включають активне застосування кортикостероїдів. Дуже важливими моментами при виборі кортикостероїдів є безпекові опції. Виникнення кортикостероїдної глаукоми відзначалося у 37,03 % випадків у групі перорального застосування кортикостероїдів, у 14,28 % у групі заднього субтенонового введення та 8,57 % у групі місцевого застосування [3, 44]. Тому застосування топічних кортикостероїдів безпечніше, ніж інших методів уведення. Консерванти у складі топічних препаратів кортикостероїдів взагалі та дексаметазону зокрема порушують стабільність слізної плівки та викликають «сухе око», ушкоджують поверхню очей, призводять до токсичного ураження глибоких структур ока. Тому безконсервантні препарати — кращий вибір. Дексаметазон саме в краплях, а не в суспензії забезпечує стабільну ефективну концентрацію незалежно від обставин, тому що у суспензії вміст кортикостероїдів дуже відрізняється у кожній краплі. Концентрація кортикостероїдів залежить від перемішування, тривалості, інтенсивності, частоти струшування. Рекомендації з призначення дексаметазону при увеальній глаукомі не відрізняються від загальних:

- по 1 краплі, від 2 до 4 разів за добу;
- у тяжких випадках — 1 крапля 4–6 разів на день;
- рекомендується поступове зменшення дозування до 2 разів на день, щоб уникнути синдрому відміни;
- тривалість лікування коливається від кількох днів до максимум 14 днів;
- при УГ допускається призначення дексаметазону до 1 місяця;
- попередження: слід уникати тривалого безперервного лікування дітей кортикостероїдами через можливий ризик порушення функції надниркових залоз.

Є і особливості. Кортикостероїд-індукована глаукома може виникати у строки до 3 тижнів після початку застосування цих препаратів у хворих на увеїти. Раннє підвищення ВОТ потребує агресивного лікування кортикостероїдами. Якщо запалення вщухає, а ВОТ залишається високим, кортикостероїди необхідно поступово виводити зі схеми лікування. Почати лікування пацієнта імунодепресантами (наприклад, метотрексатом, азатиоприном, циклоспорином, мікофенолатом мофетиллом та такролімусом) або анти-ФНП, як-от інфліксимаб або етанерцепт. У цих випадках необхідно, щоб до лікування були залучені лікарі суміжних спеціальностей [43].

Гіпотензивне лікування глаукоми. З огляду на агресивність перебігу глаукомного процесу при увеїті слід використовувати найефективніші гіпотензивні препарати. Призначення цих препаратів має відповідати стану кута передньої камери та рівню ВОТ. У пацієнтів зі стійкою гіпертензією, які не отримували місцевої гіпотензивної терапії, ознаки постувеальної глаукоми з'явилися у 78,6 % випадків, у хворих, які отримували гіпотен-

зивну терапію, — у 16,7 %. Серед пацієнтів із частими транзиторними підвищеннями ВОТ, які отримували профілактичне лікування місцевими гіпотензивними засобами, ознак постувеальної глаукоми зареєстровано не було [52]. Водночас у хворих з нестійкими епізодами офтальмогіпертензії без профілактичного лікування постувеальна глаукома розвинулася у 34,8 %. Спектр доступних препаратів для зниження ВОТ значно розширився останніми роками. Переважну більшість цих препаратів можна використовувати для контролю підвищення внутрішньоочного тиску у пацієнтів з увеїтом, але із деякими обмеженнями. Згідно з останніми рекомендаціями алгоритм застосування гіпотензивних препаратів для лікування увеальної глаукоми дещо змінився. У гіпотензивні препарати першої лінії змістилися бета-адреноблокатори, інгібітори карбоангідрази (ІКА) та агоністи альфа-адренорецепторів [21]. Але оптимальних препаратів для лікування цього типу глаукоми немає. Кожна група препаратів має як переваги, так і недоліки. Зважаючи на особливості перебігу увеальної глаукоми, нестабільність очного тиску, вибір гіпотензивних препаратів у цих хворих потрібно проводити дуже ретельно, з постійним контролем очного тиску.

Неселективні топічні бета-адреноблокатори вважаються препаратами першої лінії, які використовуються для зниження ВОТ у пацієнтів з УГ без системних протипоказань. Але доволі низька гіпотензивна ефективність цих препаратів, а особливо їх системні протипоказання звужують коло хворих на увеальну глаукому, яким можна призначати бета-адреноблокатори [1, 25].

Незважаючи на те, що агоністи альфа-адренорецепторів мають деякі переваги завдяки нейропротективній дії, на сьогодні є дані про те, що ефективність цих препаратів може бути пригнічена одночасним прийомом нестероїдних протизапальних засобів. А в лікуванні увеїтів, як відомо, широко застосовуються нестероїдні протизапальні засоби. Крім того, після лікування бримонідіном у пацієнтів з УГ можлива реактивація переднього увеїту [12, 50].

Інгібітори карбоангідрази можуть бути ефективним засобом зниження ВОТ у хворих з увеальною глаукомою. Тим більше, що їх використання рекомендують у профілактиці та лікуванні макулярного набряку, який може ускладнювати увеїт. ІКА мають нейропротективні властивості. Але наявність рецепторів карбоангідрази у рогівці та залученість рогівки в клінічну картину увеїту та особливо кератоувеїту можуть ускладнювати перебіг запального процесу у рогівці при застосуванні ІКА [8, 25, 26].

Аналоги простагландинів (АПГ) мають схильність підвищувати запальну активність у пацієнтів з глаукомою. Тим не менш, аналоги простагландинів усе ж таки слід використовувати з обережністю при увеїтах, тому що ці препарати мають найпотужнішу гіпотензивну активність порівняно з іншими препаратами. Вивчивши клітини кон'юнктиви за допомогою імпресійної цитології, наявність маркерів запалення за допомогою протокової цитометрії, Taylor et al. виявили, що місцеве використання АПГ не викликає запалення кон'юнктиви порівняно з наявним у пацієнтів з УГ. Це відкриття підтримує використання місцевих АПГ у пацієнтів з

УГ [54]. Крім того, їх поєднання з нестероїдними протизапальними засобами, які застосовуються при лікуванні увеїту, приводить до зниження побічних ефектів і посилення гіпотензивної активності аналогів простагландинів. І звичайно, у лікуванні увеальної глаукоми особлива увага приділяється застосуванню безконсервантних форм. А на сьогодні в Україні є безконсервантні, безпечні форми аналогів простагландинів [22, 23].

Холінергічні агенти, або міотики, як правило, протипоказані для лікування УГ через потенційне загострення запалення у зв'язку з порушенням водного гематоенцефалічного бар'єра. Крім того, міотики сприяють розвитку задніх синехій, а у пацієнтів із закриттям синехіального кута ці препарати, як правило, неефективні, з огляду на їхній механізм дії, що полягає у посиленні трабекулярного відтоку рідини [25].

Сьогодні кількість методів лікування глаукоми зростає і змінюється швидше, ніж будь-коли. У 2017 та 2018 роках FDA затвердило новий набір препаратів для місцевого застосування для лікування глаукоми. Це вплинуло на офтальмологів усього світу, оскільки минуло 23 роки з того часу, як з'явилася нова категорія ліків (аналоги простагландинів). З'явилися гіпотензивні препарати, у механізмі дії яких є і інгібування Rho-кінази, яка посідає значне місце в розвитку УГ. Але системних досліджень щодо вивчення гіпотензивної дії цих препаратів у хворих на УГ на сьогодні немає.

Таким чином:

- гіпотензивний ефект більшості місцевих гіпотензивних препаратів при увеальній глаукомі через підвищення ГОБ, простагландинової реакції, зокрема й циліарного тіла, сильно варіює і буває непередбачуваним;
- нерідко взагалі може не бути відповіді на застосування гіпотензивних препаратів або можуть бути дуже нестабільні рівні ВОР, у тому числі і виникнення гіпотонії;
- призначаючи гіпотензивну терапію при увеальній глаукомі, не можна відмовлятися від жодних препаратів;
- моніторинг ВОР, контрольні відвідування хворих з глаукомою повинні бути частими та регулярними.

При увеальній глаукомі досить часто виникають умови для подразнення поверхні ока, ураження рогівки. Для запобігання цьому та усунення бактеріального ураження поверхні ока доцільно застосовувати безконсервантні очні краплі з антибіотиками. Перевагу слід віддати антибіотикам широкого спектра дії з мінімальною резистентністю бактеріальної флори (азитроміцин). Для підтримки стану епітелію рогової оболонки доцільно використовувати сльозозамінники без консервантів, що містять гіалуронову кислоту та речовини, що сприяють захисту та стабілізації клітинних мембран і мають антиоксидантну дію (трегалоза).

У випадках, коли антиглаукомні препарати неадекватні (приблизно 25–30 %), розглядаються хірургічні методи лікування [52]. Слід зазначити, що незалежно від типу хірургічного втручання ймовірність післяопераційних ускладнень при увеальній глаукомі значно вища, ніж при ПВКГ [10, 18, 20, 51]. Незадовільний контроль ВОР за відсутності змін зіниці є показанням до проведення фільтраційної операції. Класично трабе-

кулектомія була процедурою вибору для лікування УГ, за винятком афекції очей, неоваскуляризації або поганої зорової функції [18, 26]. Одним з найважливіших параметрів для успішної фільтраційної хірургії є підтримання мінімальної запальної активності до, під час та після операції. Але в більшості випадків фільтраційна хірургія потребує не планового втручання. Тому для пригнічення внутрішньоочної запальної активності потрібне передопераційне застосування місцевих та/або системних стероїдів. Можливе використання антипроліферативних препаратів при увеальній глаукомі. Є дослідження успішного поєднання трабекулектомії із застосуванням мітоміцину С (ММС) та 5-фторурацилу. Крім того, на заключному етапі операції можна ввести інтравітреально 4 мг тріамцінолону або зробити підочноямкову ін'єкцію 40 мг метилпреднізолону [43, 52, 57]. Найбільш частими ускладненнями після трабекулектомії у хворих на УГ є рецидивне запалення (17,6 %) та гіпотонія (11,8 %). Обов'язковий ретельний контроль запалення до операції та ретельний моніторинг реактивації запального процесу. З урахуванням супутнього ураження циліарного тіла у деяких пацієнтів з увеїтом доцільне обережне використання ММС, щоб уникнути тривалої післяопераційної гіпотонії.

Незважаючи на те, що субкон'юнктивальний бевацизумаб успішно застосовувався для контролю загоєння ран після фільтраційної хірургії глаукоми, немає опублікованих даних про безпеку та ефективність інтраопераційного застосування бевацизумабу як додаткового засобу при лікуванні УГ [45].

У невеликій попередній серії випадків із п'яти пацієнтів Lee et al. повідомили про безпеку та ефективність пристрою для фільтрації глаукоми Ex-PRESS з інтраопераційним введенням ММС для використання при УГ. Повні та кваліфіковані показники успіху становили 80 та 100 % відповідно після 6-місячного спостереження. Післяопераційна гіпотонія внаслідок порушень в циліарному тілі мала місце в 20 % випадків, один з яких ускладнився відшаруванням хоріоїди і тривалою гіпотонічною макулопатією (J.W.Y. Lee, J.C.H. Chan, L. Qing, S.M. Lai, 2014). Необхідні масштабніші випробування, щоб встановити довгострокову ефективність та безпеку Ex-PRESS для лікування УГ.

Неперфораційна глибока склеректомія — приваблива альтернатива хірургічному лікуванню глаукоми при УГ, особливо при спричиненому стероїдами підвищенні ВОР з відкритим кутом, оскільки дозволяє уникнути входу в передню камеру, маніпуляцій з райдужною оболонкою та тривалої гіпотонії. Відсутність маніпуляцій з райдужною оболонкою має особливе значення у пацієнтів з увеїтом і може знизити ризик післяопераційного запалення та гіфеми. Ці ускладнення пов'язані з підвищеним ризиком невдач після хірургії. Цілісність трабекулодесцеметичного вікна забезпечує контрольований відтік водянистої вологи, що знижує ризик глибокої та тривалої гіпотонії, а також запобігає виходу цитокінів та медіаторів запалення з передньої камери в субкон'юнктивальний простір, що знижує ризик запалення, рубцювання та невдачі фільтраційної хірургії [2, 4, 48].

Після попередніх досліджень Glaukos iStent може стати привабливою альтернативою для лікування стероїд-індукованої глаукоми з огляду на мікроінвазивність та оборотність процедури, хоча для підтвердження цього висновку необхідно більше добре спланованих досліджень [11].

Для рефрактерних випадків увеальної глаукоми, а також для випадків гострої глаукоми хірургічне лікування вимагає альтернатив. Серед хірургічних способів лікування бомбажу райдужної оболонки використовують такі методики:

- периферична хірургічна іридєктомія, яку виконують при прозорій рогівці та незначно вираженому запаленні очного яблука;
- лазерна іридєктомія, синєхіотомія виконується на псевдофакічних очах;
- хірургічна синєхіотомія проводиться на факічних очах.

За наявності активного запалення найкращим методом лікування є хірургічна іридотомія із заднім синєхіолізмом [49].

У разі рефрактерної закритокутової увеальної глаукоми можливі:

- хірургія кришталика;
- ретракція ціліохоріоїдального простору та кута передньої камери;
- найкращий довгостроковий контроль ВОТ у хворих на УГ забезпечує імплантація дренажного пристрою;
- при активному запаленні переважною хірургічною процедурою є імплантація дренажу;
- найбільш поширені типи клапанів — це клапани Ahmed, Baerveldt та Molte;
- краще уникати операції в гострій запальній фазі і завжди використовувати найменш інвазивний метод [11, 29, 52, 59].

Висновки

- Увеальна глаукома є одним із багатьох потенційно руйнівних ускладнень увеїту.
- Діагноз увеальної глаукоми підтверджується наявністю відповідних змін зорового нерва та поля зору.
- Унаслідок запальної реакції у хворих на увеальну глаукому внутрішньоочний тиск постійно балансує між гіпертензією та гіпотонією.
- Нераціональне використання кортикостероїдів у лікуванні увеїту призводить до підвищення ВОТ.
- У результаті етіопатогенетичного лікування увеїту рівень ВОТ може нормалізуватися.
- Гіпотензивний ефект більшості місцевих гіпотензивних препаратів при увеальній глаукомі значно варіює і буває непередбачуваним.
- Призначаючи гіпотензивну терапію при увеальній глаукомі, не можна відмовлятися від жодних препаратів.
- Незадовільний контроль ВОТ є показанням до хірургічного лікування.

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

Список літератури

1. Akingbehin T., Villada J.R. Metipranolol-associated granulomatous anterior uveitis. *British Journal of Ophthalmology*. 1991. 75. 9. 519-523.
2. Al Obeidan S.A., Osman E.A., Mousa A., Al-Muammar A.M., Abu El-Asrar A.M. Long-term evaluation of efficacy and safety of deep sclerectomy in uveitic glaucoma. *Ocular Immunology & Inflammation*. 2015. 23. 82-89.
3. Ang M., Ho C.L., Tan D., et al. Severe vernal keratoconjunctivitis requiring trabeculectomy with mitomycin C for corticosteroid-induced glaucoma. *Clin. Experiment. Ophthalmol*. 2012 May-Jun. 40(4). e149-155.
4. Arruabarrena Sánchez C., Muñoz-Negrete F.J., Márquez C., Rebolledo G. Results of nonpenetrating deep sclerectomy in inflammatory glaucoma: one year follow up. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2007. 82. 8. 483-487.
5. Asrani S., Moore D.B., Jaffe G.J. Paradoxical changes of retinal nerve fiber layer thickness in uveitic glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Jul. 132(7). 877-880.
6. Baneke A.J., Lim K.S., Stanford M. The Pathogenesis of Raised Intraocular Pressure in Uveitis. *Curr. Eye Res*. 2016. 41(2). 137-149.
7. Beer G.J. Die Lehre vd Augenkrankheiten. *Vein*, 1813. 1. 633.
8. Bezditko P.A. Zhovu pro inhibitory karboanhidrazy: suchasni aspekty yikh zastosuvannya v oftal'molohi. *Arkhiv Oftal'molohiyi Ukrainy*. 2021. 9. 2.
9. Bodh S.A., Kumar V., Rayna U.K. et al. Inflammatory glaucoma. *Oman J. Ophthalmol*. 2011. 4. 3-9; 2004. 13. 461-465.
10. Broadway D.C., Bates A.K., Lightman S.L., et al. The importance of cellular changes in the conjunctiva of patients with uveitic glaucoma undergoing trabeculectomy. *Eye*. 1993. 7. 495-501.
11. Buchacra O., Duch S., Milla E., Stirbu O. One-year analysis of the istent trabecular microbypass in secondary glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2011. 5. 1. 321-326.
12. Casado A., Cabarga C., de la Fuente M.A., Muñoz-Negrete F.J. Suspected granulomatous anterior uveitis associated with brimonidine tartrate 0.2% and timolol maleate 0.5% ophthalmic solution. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013. 251. 11. 2659-2660.
13. Ciancaglini M., Carpineto P., Agnifili L. et al. Filtering bleb functionality: a clinical, anterior segment optical coherence tomography and in vivo confocal microscopy study. *J. Glaucoma*. 2008 Jun-Jul. 17(4). 308-317.
14. Epstein D.L., Hashimoto J.M., Grant W.M. Serum obstruction of aqueous outflow in enucleated eyes. *Am. J. Ophthalmol*. 1978. 86. 101-105.
15. Foster S.C., Neri P., Azuara-Blanco A., Forrester J.V. Incidence of glaucoma in patients with uveitis. *J. Glaucoma*. 2004. 13. 461-465.
16. Foster S.C., Vitale A.T. *Diagnosis and treatment of uveitis*. Philadelphia: WB Saunders, 2001. 17-23.
17. Heinz C., Koch J.M., Zurek-Imhoff B., Heiligenhaus A. The prevalence of uveitis secondary glaucoma and the success of non-surgical treatment in adults and children in a tertiary referral center. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2009. 17. 243-8.
18. Iverson S.M., Bhardwaj N., Shi W. et al. Surgical outcomes of inflammatory glaucoma: a comparison of trabeculectomy and glaucoma-drainage-device implantation. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2015. 59. 3. 179-186.
19. Jah P., Bora P.S., Bora N.S. The role of complement in the immune response of the eye. In: Drath D.A., Dana R., D'amore P.,

Niederkorn J. Yu. *Immunology, inflammation and eye diseases*. Oxford, UK: Academic Press, 2011. 37.

20. Kalin-Hajdu E., Hammamji K., Gagné S., Harasymowycz P. Outcome of viscodilation and tensioning of Schlemm's canal for uveitic glaucoma. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2014. 49. 5. 414-419.

21. Kalogeropoulos Dimitrios, Velota C.T. Sung. Pathogenesis of Uveitic Glaucoma. *Journal of Current Glaucoma Practice*. 2018 Sep-Dec. 12(3). 125-138.

22. Kashiwagi K., Tsukahara S. Effect of non-steroidal anti-inflammatory ophthalmic solution on intraocular pressure reduction by latanoprost. *Br. J. Ophthalmol*. 2003. 87. 297-301.

23. Kaufman H.E., Varnell E.D., Thompson H.W. Latanoprost increases the severity and recurrence of herpetic keratitis in the rabbit. *Am. J. Ophthalmol*. 1999. 127. 531-536.

24. Kersey J.P., Broadway D.C. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond)*. 2006. 20. 407-416.

25. Kuchtey R.W., Lowder C.Y., Smith S.D. Glaucoma in patients with ocular inflammatory disease. *Ophthalmology Clinics of North America*. 2005. 18. 3. 421-430.

26. Kulkarni A., Barton K. Uveitic glaucoma. In: *Glaucoma. Medical Diagnosis & Therapy*. Shaarwy T.M., Sherwood M.B., Hitching R.A., Crowston J.G., Eds. Elsevier Saunders, London, UK, 2015. 410-424.

27. Ladas J.G., Yu F., Loo R., et al. Relationship between aqueous humor protein level and outflow facility in patients with uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2001. 42. 2584-2588.

28. Lopilly Park H.Y., Jung K.I., et al. Serial intracameral visualization of the Ahmed glaucoma valve tube by anterior segment optical coherence tomography. *Eye (Lond)*. 2012 Sep. 26(9). 1256-1262.

29. Mata A.D., Burk S.E., Netland P.A., Baltatzis S., Christen W., Foster C.S. Management of uveitic glaucoma with Ahmed glaucoma valve implantation. *Ophthalmology*. 1999. 106. 11. 2168-2172.

30. Merio-Lloves J., Power W.J., Rodriguez A. et al. Secondary glaucoma in patients with uveitis. *Ophthalmologica*. 1999. 213. 300-4.

31. Moore D.B., Jaffe G.J., Asrani S. Retinal nerve fiber layer thickness measurements: uveitis, a major confounding factor. *Ophthalmology*. 2015 Mar. 122(3). 511-517.

32. Moorthy R., Mermoud A., Baerveldt G., et al. Glaucoma associated with uveitis. *Surv. Ophthalmol*. 1997. 41. 361-394.

33. Muñoz-Negrete F.J., Moreno-Montañés J., Hernández-Martínez P., et al. Current Approach in the Diagnosis and Management of Uveitic Glaucoma. *Biomed Res. Int*. 2015. 2015. 742792.

34. Neri P., Azuara-Blanco A., Forrester J.V. Incidence of glaucoma in patients with uveitis. *J. Glaucoma*. 2004. 13. 461-465.

35. Netland P.A., Denton N.C. Uveitis glaucoma. *Contemp. Ophthalmol*. 2006. 5. 1-6.

36. Ohira S., Inoue T., Iwao K., et al. Factors Influencing Aqueous Proinflammatory Cytokines and Growth Factors in Uveitic Glaucoma. *PLoS One*. 2016 Jan 15. 11(1). e0147080.

37. Panek W., Krupin J. et al. Uveitis glaucoma. *Contemp. Ophthalmol*. 2006. 5. 1-6.

38. Pattabiraman P.P., Rao P.V. Mechanisms of Rho GTPase-induced extracellular matrix synthesis in trabecular meshwork cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2010. 298. C749-63.9.

39. Rao P.V., Deng P., Maddala R., Epstein D.L., Li C.Y., Shimokawa H. Expression of the dominant-negative Rho-binding domain of Rho-kinase in cultured organs of the anterior segments of the human eye increases aqueous humor outflow. *Mol. Vis*. 2005. 27. 288-97.

40. Razeghinejad M.R., Katz L.J. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2012. 47. 66-80.

41. Shaarwy T.M., Sherwood M.B., Hitching R.A., Crowston J.G., Eds. *Glaucoma*. Elsevier Saunders, London, UK, 2015. 410-424.

42. Shah G.B., Sharma S., Mehta A.A., et al. Oculohypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute and chronic models of glaucoma. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2000. 36. 169-175.

43. Shimizu A., Maruyama K., Yokoyama Y., Tsuda S., Ryu M., Nakazawa T. Characteristics of uveitic glaucoma and evaluation of its surgical treatment. *Clinical Ophthalmology*. 2014. 8. 2383-2389.

44. Shrestha S., Thapa M., Shah D.N. Pattern of intraocular pressure fluctuation in uveitic eyes treated with corticosteroids. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2014 Apr. 22(2). 110-115.

45. Siddique S.S., Selves A.M., Baheti U., et al. Glaucoma and uveitis. *Surv. Ophthalmol*. 2013. 58. 1-10.

46. Smith P. *Pathology and treatment of glaucoma*. London: J. and A. Churchill; 1891.

47. Sng C.C., Ang M., Barton K. Uveitis and glaucoma: new insights in the pathogenesis and treatment. *Prog. Brain Res*. 2015. 221. 243-269.

48. Souissi K., El Afrit M.A., Troje S.T., Kraiem A. Deep sclerectomy for the management of uveitic glaucoma. *Journal Francais d'Ophthalmologie*. 2006. 29. 3. 265-268.

49. Spencer N.A., Hall A.J.H., Stawell R.J. Nd:YAG laser iridotomy in uveitic glaucoma. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2001. 29. 4. 217-219.

50. Sponsel W.E., Paris G., Trigo Y., et al. Latanoprost and brimonidine; D.B. Byles, P. Frith, J.F. Salmon. Anterior uveitis as a side effect of topical brimonidine. *American Journal of Ophthalmology*. 2000. 130. 3. 287-291.

51. Stavrou P., Murray P.I. Long-term follow-up of trabeculectomy without antimetabolites in patients with uveitis. *Am. J. Ophthalmol*. 1999. 128. 434-439.

52. Sung V.C.T., Barton K. Management of inflammatory glaucomas. *Current Opinion in Ophthalmology*. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2004 Apr. 15(2). 136-140.

53. Takahashi T., Otani S., Miyata K., et al. Clinical evaluation of secondary glaucoma associated with uveitis. *Jpn. J. Ophthalmol*. 2002. 46. 556-62.

54. Taylor S.R.J., Gurbaxani A., Sallam A., Lightman S. Topical prostaglandin analogues and conjunctival inflammation in uveitic glaucoma. *Open Ophthalmology Journal*. 2012. 6. 75-78.

55. Toris C.B., Koepsell S.A., Yablonski M.E., et al. Aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *J. Glaucoma*. 2002. 11. 253-258.

56. Toris C.B., Yablonski M.E., Wang Y.-L., et al. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am. J. Ophthalmol*. 1999. 127. 407-412.

57. Towler H.M.A., McCluskey P., Shaer B., Lightman S. Long-term follow-up of trabeculectomy with intraoperative 5-fluorouracil for uveitis-related glaucoma. *Ophthalmology*. 2000. 107. 10. 1822-1828.

58. Townsend W.M., Kaufman H.E. Pathogenesis of glaucoma and endothelial changes in herpetic kerato-uveitis in rabbits. *Am. J. Ophthalmol*. 1971. 71. 904-910.

59. Vuori M.-L. Molteno aqueous shunt as a primary surgical intervention for uveitic glaucoma: long-term results. *Acta Ophthalmologica*. 2010. 88. 1. 33-36.

Отримано/Received 20.01.2023

Рецензовано/Revised 03.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2023 ■

Information about authors

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

N.V. Bezditko, Department of ophthalmology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

O.P. Muzhichuk, Department of ophthalmology, Prof. Hirshman Kharkiv Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

V.O. Muzhichuk, Department of ophthalmology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

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

P.A. Bezditko¹, N.V. Bezditko², O.P. Muzhichuk³, V.O. Muzhichuk¹

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

³ Prof. Hirshman Kharkiv Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

Some aspects of the clinical picture and treatment of uveitic glaucoma

Abstract. Glaucoma is one of the devastating complications of uveitis. The overall prevalence of glaucoma in eyes with uveitis ranges from 10 to 20 %. Uveitic glaucoma (UG) is detected in cases when a patient with uveitis has elevated intraocular pressure and damage to the optic nerve by the glaucomatous type. Open and closed angle mechanisms are involved in the development of UG. Features of UG are associated with changes in the production and composition of aqueous humor and with the use of corticosteroids. An increase in the level of prostaglandins in uveitis increases the uveoscleral outflow, which contributes to hypotony of the eye and leads to problems related to the prescription of hypotensive therapy and surgery for UG. The administration of various hypotensive drugs in these cases can unpredictably disrupt the balance of the production of aqueous humor, the ways of intraocular fluid outflow, which can lead to the fall into the ocular hypotony. Surgery for uveitic glaucoma with an

active prostaglandin reaction and activation of uveoscleral outflow is dangerous due to postoperative hypotension, ciliochoroidal detachment. The therapeutic approach to uveitic glaucoma is individual, inextricably linked to the underlying etiology and includes treatment for eye inflammation and increased eye pressure. Taking into account the peculiarities of the course of uveitic glaucoma, instability of the eye pressure, the selection of hypotensive drugs in these patients should be carried out very carefully, with constant intraocular pressure monitoring. In cases when antiglaucoma drugs are inadequate (approximately 25–30 %), surgical methods of treatment are considered.

Keywords: uveitis; glaucoma; uveitic glaucoma; prostaglandins; prostaglandin analogues; uveoscleral outflow; hypotension; corticosteroids; preservative-free corticosteroids; hypotensive agents; trabeculectomy; iridectomy; eye drainage surgery

Мойсеєнко Н.М.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Запальна оптична нейропатія і атрофія зорового нерва (клінічні випадки)

Резюме. Актуальність. Класифікація, патогенез і клінічні прояви неврит зорового нерва неоднозначні. Привертає увагу складність статистичного аналізу подібних випадків, особливо на початковому етапі, коли прояви схожі, але трактуються по-різному, обираються різні лікувальні тактики. **Мета:** дослідити особливості атрофії зорового нерва, викликані запаленням зорового нерва, за допомогою оптико-когерентної томографії (ОКТ). **Матеріали та методи.** Обстежено в амбулаторних умовах в Івано-Франківському національному медичному університеті 2 пацієнти (4 ока) із запаленням зорового нерва. Проведено візометрію, офтальмоскопію і аналіз даних комп'ютерної периметрії та ОКТ, виконаних у приватних установах у містах первинного обслуговування і в Івано-Франківську. **Результати.** Було обстежено два пацієнти, В., 31 рік, і К., 25 років, з прогресивним зниженням зору впродовж двох років і семи місяців. В обох випадках встановлено діагноз атрофії зорового нерва, асоційованої із вірусною інфекцією. У випадку пацієнта В. атрофія почалася зі збільшення товщини шару нервових волокон (ШНВ) на стороні ураження на 19 % порівняно із протилежною стороною, а в пацієнтки К. — відразу зі зменшення вдвічі. Надалі у першому випадку зменшилась товщина ШНВ і шару гангліонарних клітин (ШГК) вдвічі порівняно із попереднім періодом, а в другому випадку залишилась на попередньому рівні. Зменшення товщини ШНВ і ШГК може вважатися критерієм, що ускладнює прогноз при невриті, і може розглядатися як параметр трансформації запальної невропатії в атрофію зорового нерва. **Висновки.** Неврит є важливим фактором формування атрофії зорового нерва. Раннє застосування ОКТ-параметрів структурних пошкоджень головки зорового нерва дозволить диференціювати тяжкість ураження при запальній невропатії різного генезу. **Ключові слова:** неврит зорового нерва; запальна нейропатія; оптико-когерентна томографія; шар нервових волокон; атрофія зорового нерва

Вступ

Неврит зорового нерва [1] і запальна оптична нейропатія [2] — два терміни, які існують в літературі і пояснюють велику групу запалень зорового нерва [3], що характеризується неоднорідністю, чим ускладнює можливість статистичної обробки даних.

Класифікація невритів, теорії патогенезу та підходи щодо їх лікування в українській офтальмології, як і у світових товариствах з нейроофтальмології (NANOS і EUNOS), дещо відрізняються, а отже, немає єдиного підходу, зручного для практичного використання. Якщо в Україні користуються частіше класифікацією

за локалізацією (папіліт і ретробульбарний неврит) [4], то за кордоном надають перевагу поділу за патогенезом (типовий і атиповий неврит).

Ще донедавна, до 2016 року, поділ між типовим невритом, який вважається наслідком демієлінізуючих захворювань, і атиповим невритом, який має іншу природу, був більш чітким (табл. 1) [5].

Тим не менше, спроби систематизувати і класифікувати в більш зручній формі зазнають невдачі із-за великої різноманітності проявів, залежності від безпосередньої причини, расової чи географічної прив'язки і навіть початково вибраного лікування [6].

Таблиця 1. Диференціальна діагностика типового і атипового невриту

Симптом	Типовий неврит	Атиповий неврит
Клінічні прояви	Жінки	Чоловіки
	Однобічний	Двобічний
	Біль	Безболісний
	Середній вік 32 роки	До 18 або після 50 років
	Нормальний ДЗН (2/3) або помірний набряк ДЗН (1/3)	Виразений набряк ДЗН, вітрит
	Поліпшення впродовж 1 місяця	Прогресивне погіршення до 2 тижнів
	Порушення кольоровідчуття (дисхромазія)	Гострота зору 0,1 і нижче
	Зниження зору > 0,1	
МРТ-ознаки	Посилення контрастування передньої частини зорового нерва	Поширення > 1/2 задньої частини зорового нерва, перехрестя або тракту

Застосування нових діагностичних технологій відкриває тонкощі функціональних і структурних пошкоджень, а тому не зайвим було би використовувати їх дані для розробки лікувальної тактики чи прогнозування перебігу захворювання.

Атрофія зорового нерва — ускладнення, яке виникає при багатьох формах невриту (рис. 1), а тому розробка критеріїв раннього пошкодження окремих структурних елементів нерва (нервових волокон і/або гангліонарних клітин, периферичної частини або папіломакулярного пучка) дасть можливість оцінити активність запального процесу та формування вторинних пошкоджень [7–11], а отже, допоможе краще зрозуміти доцільність застосування лікувальних засобів.

Мета: дослідити критерії атрофії зорового нерва, викликані запаленням зорового нерва, за допомогою оптико-когерентної томографії (ОКТ).

Матеріали та методи

Обстежено в амбулаторних умовах в Івано-Франківському національному медичному університеті 2 пацієнти (4 ока) із запаленням зорового нерва. Проведено

візометрію, офтальмоскопію і аналіз даних комп’ютерної периметрії та оптико-когерентної томографії, виконаних у приватних установах в містах первинного обслуговування та в Івано-Франківську. В обох випадках у пацієнтів отримано інформовану згоду на обробку особистої інформації та її використання в наукових цілях.

Результати

Клінічний випадок 1. Пацієнт В., 31 рік. Звернувся на консультацію нейроофтальмолога у лютому 2023 року у зв’язку із погіршенням зору на праве око та біль скроневої частини правої половини голови. Скарги вперше з’явилися 2021 року, проводили неодноразове судино-розширювальне лікування в Рівному, без успішно.

Гострота зору з корекцією станом на 2021 рік була: праве око — 0,7, ліве око — 1,0. У 2023 році — 0,4 і 0,9 відповідно.

На очному дні правого ока в 2021 році виявлено незначне збліднення диска зорового нерва та розмитість носової межі, переривчастий хід нижнього пучка су-

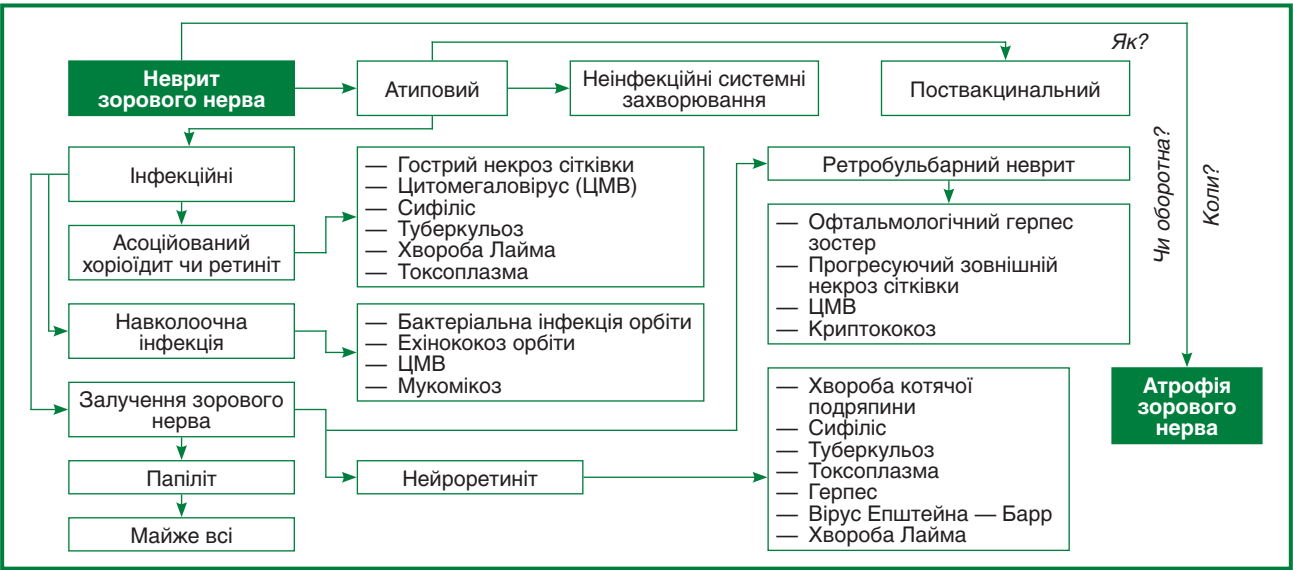


Рисунок 1. Схема диференціальної діагностики атипових невритів і розвитку атрофії зорового нерва

дин (рис. 2). Запалення нерва тоді не було розпізнане. Імовірно, трактували зміни як наслідок ішемічного пошкодження зорового нерва.

У 2023 році диск зорового нерва правого ока став монотонно білим, межі чіткі, з'явилась секторальна блідість лівого ока, що може свідчити про прогресування процесу та імовірне формування атрофії зорового нерва правого ока.

За даними периметрії Ферстера (зроблена при першому обстеженні 2021 року) визначено зовнішньо-верхнє звуження меж поля зору правого ока до 40–45°. Під час консультації 2023 року проведено комп'ютерну периметрію за допомогою глаукомного тесту, в обох очах виявлено множинні скотоми різної інтенсивності в межах 30-градусного поля від точки фіксації (рис. 3). При цьому середнє відхилення чутливості від вікової норми для правого ока становило –11,65 dB, для лівого ока –4,81 dB.

За даними ОКТ правого ока, проведеної в 2021 році, відмічалось збільшення товщини шару нервових волокон (ШНВ) у верхньоносовому сегменті порівняно із середньою віковою нормою, $p < 0,05$, що, імовірно, вказує на набряк і відображається підвищенням носової частини головки диска над лінією горизонту (рис. 4, стрілка). Середня товщина ШНВ становила 130 мкм. Станом на 2023 рік виявлено зменшення товщини ШНВ усіх сегментів, крім носового, $p < 0,01$. Середня товщина ШНВ зменшилась порівняно із попереднім періодом до 67 мкм (майже удвічі).

Щодо шару гангліонарних клітин (ШГК) в 2021 році виявлено зменшення товщини носового сегмента парамакулярної ділянки, $p < 0,05$, а в 2023 році розширення площі зони витончення на всю парамакулярну ділянку, $p < 0,01$.

Щодо лівого ока, то товщина ШНВ у 2021 році становила 103 мкм (на 27 мкм, тобто на 19 % менше порівняно із протилежною стороною) і залишалась незмінною в 2023 році. В парамакулярній ділянці виявлено в 2021 році поодинокі, а 2023 році — множинні вогнища із зменшеною товщиною ШГК, $p < 0,05$ (рис. 5).

Дані МРТ за 2021 рік виявили перивентрикулярно розширення периваскулярних просторів у скроневій

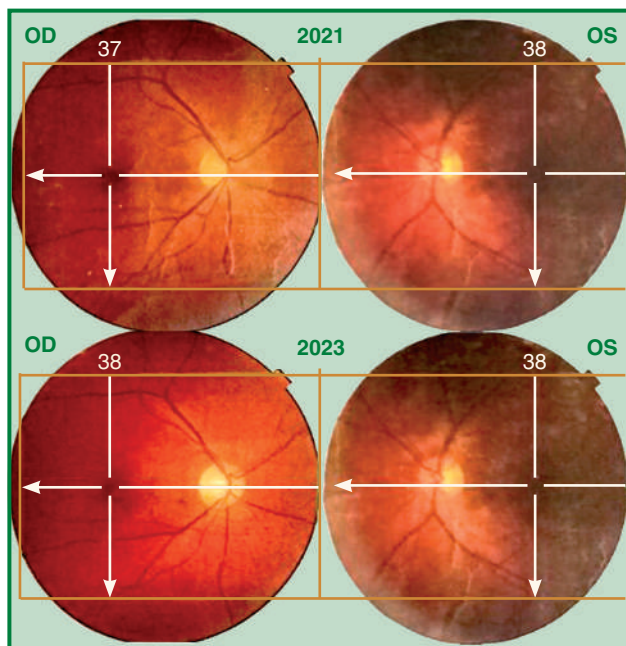


Рисунок 2. Динаміка поля зору пацієнта В.

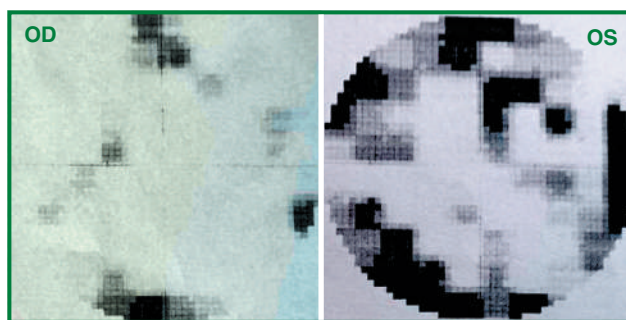


Рисунок 3. Дані периметрії пацієнта В.

ділянці, у білій речовині головного мозку — множинні вогнища до 3–4 мм з нечіткими контурами, розширення ліквороносних просторів у лобно-тім'яній ділянці, а також потовщення слизової оболонки верхньощелепної, лобної і решітчастої пазух справа. Однак тоді ці знахідки не мали належного трактування.

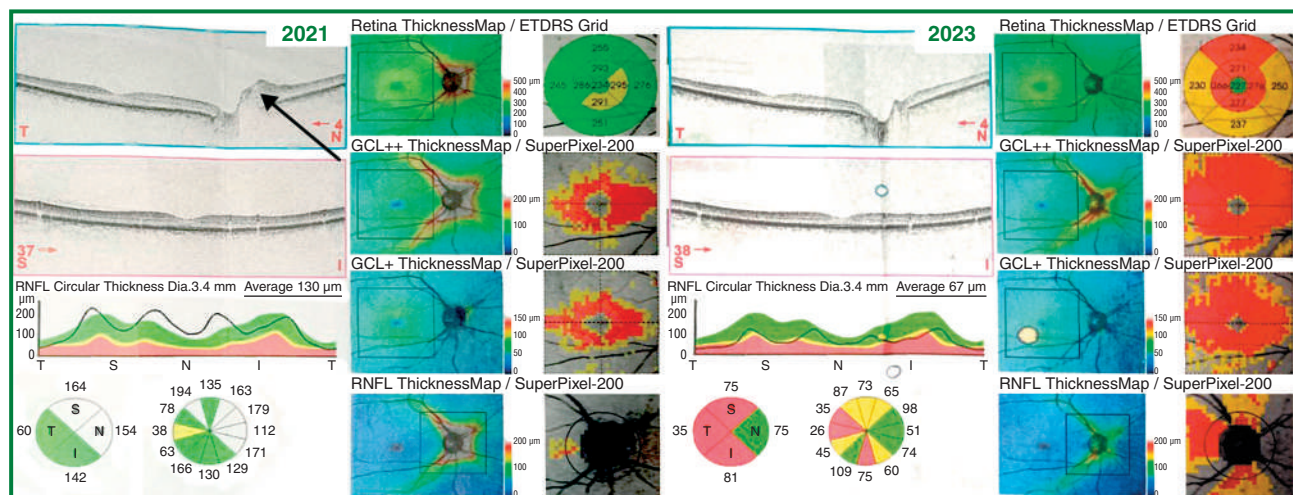


Рисунок 4. Динаміка ОКТ правого ока пацієнта В.
Стрілка — набряк носового сегмента диска зорового нерва

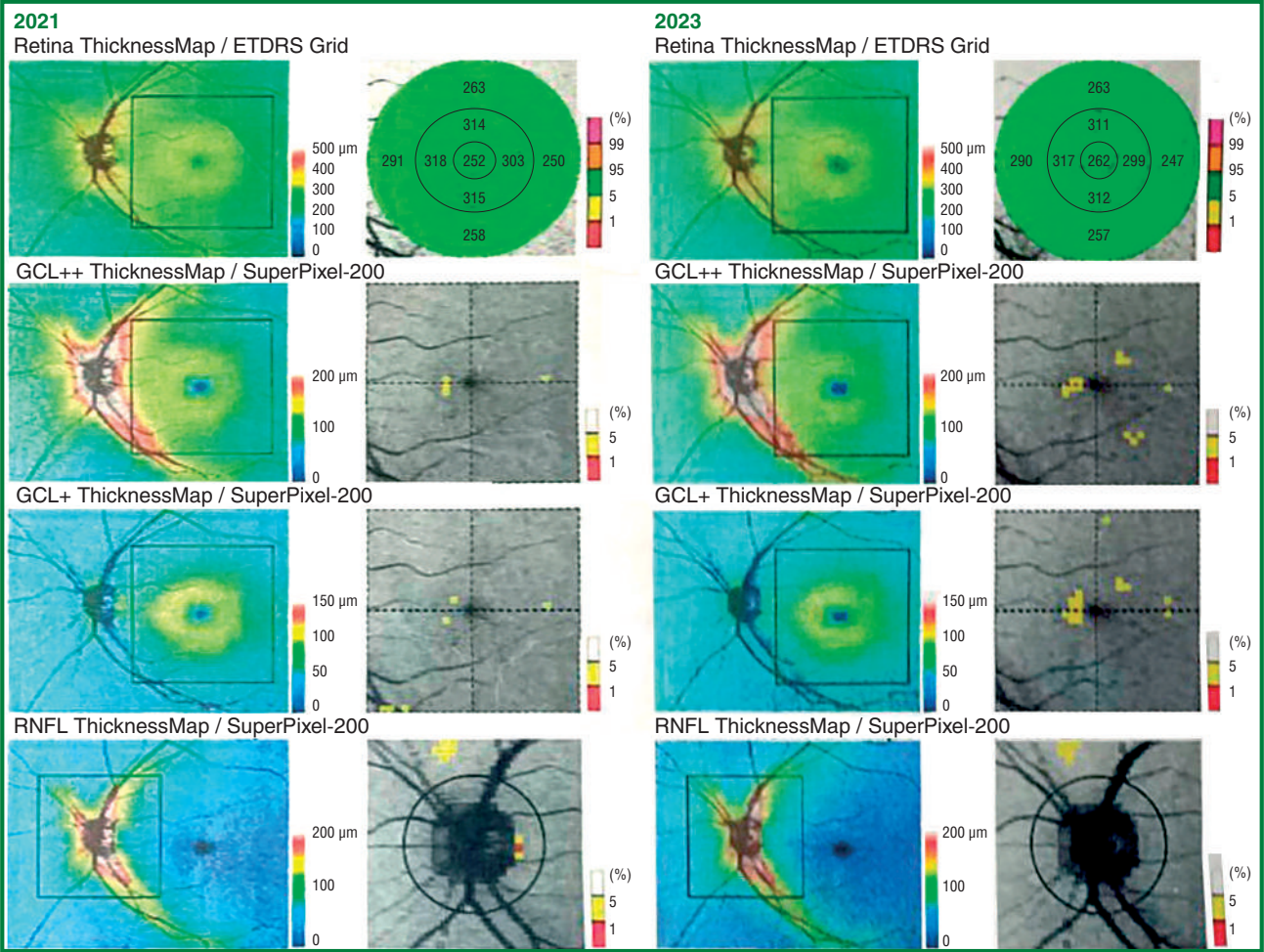


Рисунок 5. Динаміка ОКТ лівого ока пацієнта В.

У 2023 році, за даними МРТ, залишилися тільки розширення периваскулярних просторів у скроневій ділянці, усі інші зміни не були підтверджені.

У 2023 році проведено також вірусологічне дослідження крові. Виявлено позитивні результати на наявність імуноглобуліну G до цитомегаловірусу із концентрацією 438,2 AU/ml (при нормі до 5 AU/ml), імуноглобуліну M із індексом позитивності 8,44 (при нормі до 0,85) та імуноглобуліну G до вірусу герпесу-1 — 2,94 COI (при нормі до 0,6 COI).

Таким чином, зважаючи на наявність прогресуючого зниження зору обох очей, офтальмоскопічні зміни диска, зменшення набряку та формування дистрофічних змін за даними ОКТ зорового нерва, а також зникнення вогнищ у головному мозку, станом на 2023 рік встановлено діагноз: часткова атрофія зорового нерва правого ока, асоційована із вірусною інфекцією, як наслідок імовірного атипового нервиту правого ока та полісинуситу.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка К., 25 років, звернулась на нейроофтальмологічну консультацію у серпні 2021 року, оскільки починаючи з січня 2021 року відчувала прогресивне зниження гостроти зору на ліве око. Лікувалась у місті Дніпрі, зокрема із застосуванням високих доз кортикостероїдів, після чого відчула різкий біль за оком, зір знизився до світловідчуття і не повертався.

Гострота зору правого ока з корекцією становила 1,0, лівого ока в лютому була 0,3, у липні — рух руки біля обличчя.

У полі зору ще в лютому 2021 року методом динамічної периметрії виявлено скотому у верхній половині лівого ока. За даними статичної периметрії, HFA Single field analysis, з квітня до липня 2021 року сформувалась

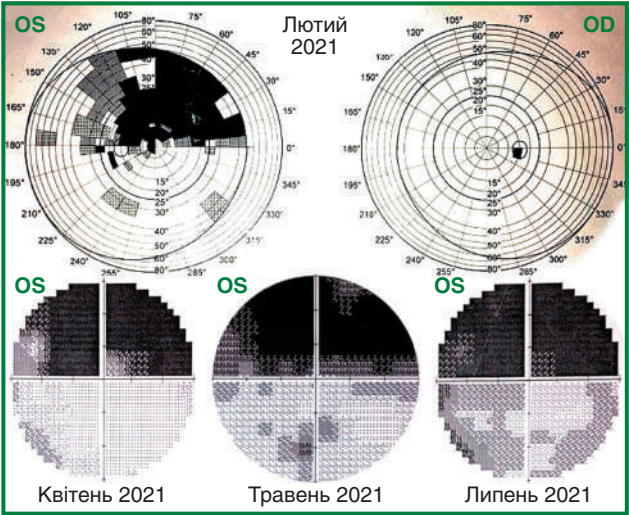


Рисунок 6. Динаміка поля зору пацієнтки К.

анопсія (рис. 6), середнє відхилення чутливості від вікової норми лівого ока було $-12,8$ dB, стало $-20,52$ dB, тобто знизилось на $7,72$ dB, 60 %.

За даними ОКТ відмічалось прогресивне зменшення середньої товщини ШНВ правого ока з $116,09$ мм у лютому 2021 року до $100,38$ мм у травні 2021 року, на $15,71$ мм, 14 %. На лівому оці показник становив $68,32$ мм (був відразу майже вдвічі менший, ніж на протилежній стороні) у лютому 2021 року і в травні 2021 року — 71 мм.

За цей час товщина ШГК на правому оці збільшилась з $87,94$ до 112 мкм, на $24,06$ мкм, 27 %, на лівому оці — з $59,91$ мкм (менше на $28,03$ мкм, 31 %, ніж на протилежній стороні) до $59,06$ мкм.

Додаткові обстеження включали:

— МРТ головного мозку в червні 2021 року — виявлено ознаки гліозу;

— доплерографія судин ока в червні 2021 року — порушення венозного кровотоку лівого зорового нерва;

— вірусологічне дослідження крові в лютому 2021 року: виявлено позитивні результати на наявність імуноглобуліну G до цитомегаловірусу із концентрацією 500 AU/ml (при нормі до 5 AU/ml), імуноглобуліну G до вірусу герпесу-1 — 8 COI (при нормі до $0,6$ COI) та імуноглобуліну G до токсоплазми — 340 МО/мл (при нормі до 1 МО/мл).

Таким чином, зважаючи на наявність прогресуючого зниження зору, анопсію лівого ока та зменшення товщини ШНВ і ШГК за даними ОКТ зорового нерва обох очей, встановлено діагноз: атрофія зорового нерва лівого ока, асоційована із вірусною інфекцією.

Обговорення

Було обстежено два пацієнти 31 і 25 років з прогресивним зниженням зору впродовж двох років і семи місяців. В обох випадках встановлено діагноз атрофії зорового нерва, асоційованої із вірусною інфекцією.

Привертає увагу складність статистичного аналізу подібних випадків, особливо на початковому етапі, коли прояви схожі, але трактується по-різному, обирається різна лікувальна тактика (у першому випадку судино-розширювальна терапія, у другому — відразу протизапальна).

У випадку пацієнта В. атрофія почалася із збільшення товщини ШНВ на стороні ураження на 19 % порівняно із протилежною стороною, а в пацієнтки К. — відразу із зменшення вдвічі. Надалі у першому випадку зменшилась товщина ШНВ і ШГК удвічі порівняно із попереднім періодом, а в другому випадку залишилась на попередньому рівні.

Постає питання, як трактувати подібні параметри ОКТ. За даними літератури, повідомляється про збільшення товщини ШНВ при набряку перипапільярної зони з подальшим зменшенням вказаного параметру при формуванні атрофії зорового нерва [12], що властиво невриту демієлінізуючої природи.

Також пропонується вимірювання товщини ШНВ у гострий період і після відновлення зору при ретробульбарному невриті. Таким чином, за розташуванням

ділянки із збільшеною товщиною вдається відрізнити неврит при розсіяному склерозі й оптичному нейромієліті [13].

З іншого боку, зазначається також, що у 30 % невритів може спостерігатися зменшення ШНВ, що корелює із зменшенням зорових функцій і провідності нервового імпульсу, а тому трактується як ознака атрофії вже в ранньому періоді [14].

Саме тому зменшення товщини ШНВ і ШГК може вважатися критерієм, що ускладнює прогноз при невриті, і може розглядатися як параметр трансформації запальної невропатії в атрофію зорового нерва в ранній період.

Висновки

Неврит є важливим фактором формування атрофії зорового нерва. Раннє застосування ОКТ-параметрів структурних пошкоджень головки зорового нерва дозволить диференціювати тяжкість ураження при запальній невропатії різного генезу.

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

Список літератури

1. Costello F. *Inflammatory Optic Neuropathies*. *Neuro-ophthalmology*. 2014. 20 (4). 816-837.
2. Yassa E.T., Bakbak B. *Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy*. *Med. Bull. Sisli. Etfal. Hosp.* 2019. 53(4). 437-440.
3. Wen Y.T., et al. *Inhibition of Retinal Ganglion Cell Loss By a Novel ROCK Inhibitor (E212) in Ischemic Optic Nerve Injury Via Antioxidative and Anti-Inflammatory*. *Actions. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2021. 62 (6). 21.
4. Moyseyenko N.M. *The pathogenic aspects of traumatic optical neuropathy's neuroprotective therapy*. *Art of Medicine*. 2019. 4 (12). 84-91.
5. Sharma P., Sharma R. *Toxic optic neuropathy*. *Indian. J. Ophthalmol.* 2011. 59. 137-141.
6. Chan J.W. *Optic Nerve Disorders Diagnosis and Management*. *Springer is part of Springer Science: Business Media*, 2014. 376.
7. Grzybowski A., Barboni P. *OCT and Imaging in Central Nervous System Diseases*. *The Eye as a Window to the Brain*. *Springer International Publishing AG Switzerland is part of Springer Science: Business Media*, 2020. 343.
8. Kidd D.P. *Chapter 7 Inflammatory Optic Neuropathies Not Associated with Multiple Sclerosis*. *Blue Books of Neurology*. 2008. 32. 153-190.
9. Clare G., Colley S., Kennett R., Elston J.S. *Reversible optic neuropathy associated with low-dose methotrexate therapy*. *J. Neuroophthalmol.* 2005. 25 (2). 109-112.
10. Sheity Z.H., Baydoun L., Schmidt S., Loeffler K.U. *Visual field changes in methotrexate therapy. Case report and review of the literature*. *J. Med. Liban.* 2006. 54 (3). 164-167.
11. Han S., et al. *Altitudinal Visual Field Defect in NAION and OAG*. *Korean. J. Ophthalmol.* 2015. 29 (6). 418-423.
12. Masoud Aghsaei Fard, Hossein Ghahvehchian, Prem S. Subramanian. *Optical coherence tomography in ischemic optic neuropathy*. *Ann. Eye Sci.* 2020. 5. 6.

13. Fraser J.A., Rueløkke L.L., Malmqvist L., Hamann S. Prevalence of Optic Disc Drusen in Young Patients With Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A 10-Year Retrospective Study. *J. Neuroophthalmol.* 2021. 41(2). 200-205.

14. Sanfilippo F., La Rosa V., Oliveri F., Astuto M. COVID-19, Hypercoagulability, and Cautiousness with Convalescent Plasma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2021. 203 (2). 257-258.

15. Yang J.M., Park S.W., Ji Y.S., Kim J., Yoo C., Heo H. Postural effects on intraocular pressure and ocular perfusion pressure in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *BMC Ophthalmol.* 2017. 17(1). 47.

Отримано/Received 05.02.2023

Рецензовано/Revised 21.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 28.02.2023 ■

Information about author

Nataliya Moyseyenko, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of ophthalmology, State Higher Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: natalymoyseenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5488-1390>; ResearchGate: <https://www.researchgate.net/profile/Nataliya-Moyseyenko>

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

N.M. Moyseyenko

State Higher Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine

Inflammatory optic neuropathy and optic nerve atrophy (clinical cases)

Abstract. Background. Classification, pathogenesis and clinical manifestations of optic neuritis are ambiguous. The complexity of the statistical analysis in such cases draws attention, especially at the initial stage, when the manifestations are similar, but are considered differently, various treatments are adopted. The purpose is to investigate the signs of optic nerve atrophy caused by inflammation of the optic nerve using optical coherence tomography (OCT).

Materials and methods. Two patients (4 eyes) with inflammation of the optic nerve were examined in outpatient conditions at the Ivano-Frankivsk National Medical University. Visometry, ophthalmoscopy and analysis of computer perimetry and OCT data conducted in private institutions of the city were carried out. **Results.** Two patients were examined for over 2 years and 7 months: V. aged 31 years and K. aged 25 years with progressive vision loss. In both cases, the diagnosis was as follows: optic nerve atrophy associated with a viral infection. In patient V., the atrophy began with an increase in the

thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) by 19 % on the side of the lesion compared to the opposite side, and in patient K., it immediately decreased by half. Subsequently, in the first case, the thickness of the RNFL and retinal ganglion cell layer decreased twice compared to the previous period, and in the second case, it remained at the previous level. A decrease in the thickness of the RNFL and retinal ganglion cell layer can be considered a criterion that complicates the prognosis in neuritis and can be considered as a predictor for the transformation of inflammatory neuropathy into optic nerve atrophy. **Conclusions.** Neuritis is an important factor in the formation of optic nerve atrophy. Early use of OCT parameters of structural damage to the optic nerve head will allow differentiating the severity of damage in inflammatory neuropathy of various genesis.

Keywords: optic neuritis; inflammatory neuropathy; optical coherence tomography; nerve fiber layer; optic nerve atrophy

Петров В.В.¹, Риков С.О.², Крючин А.А.¹, Антонов Є.Є.¹,
Шаргородська І.В.², Шанойло С.М.¹, Бутенко Л.В.¹

¹ Інститут проблем реєстрації інформації НАН України, м. Київ, Україна

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

Аналіз сучасних технологій діагностики й лікування бінокулярного зору і слабкозорості, набутих унаслідок травматичних уражень ока й головного мозку

Резюме. Проведено аналіз базових технологій використання мікропризмових структур для лікування порушень зору, набутих унаслідок травмування ока й головного мозку. Визначені переваги неінвазивного лікування таких порушень зору. Наведено результати використання мікропризмових структур для лікування порушень зору. Показано, що застосування мікропризмових структур дозволяє в багатьох випадках здійснювати ефективне лікування порушень зору, набутих унаслідок травмування ока й головного мозку. Аналіз результатів використання мікропризмових структур для неінвазивного лікування таких порушень зору показує, що висока якість лікування може бути досягнута при використанні мікропризмових структур високої оптичної якості. Досвід використання спеціально розроблених жорстких призм Френеля показує, що вони є ефективним методом лікування бінокулярного зору.

Ключові слова: мікропризмові структури; неінвазивне лікування порушень зору; черепно-мозкові травми; лікування бінокулярного зору

Вступ

Для неінвазивного лікування порушень зору, набутих унаслідок травмування ока й головного мозку, необхідно використовувати сучасні технології лікування. Досить поширеними тяжкими травмами є саме черепно-мозкові. Наприклад, у 2013 році в Сполучених Штатах Америки ~2,8 млн громадян отримали черепно-мозкову травму (ЧМТ), найчастіше через падіння, удар об'єктом або об нього, а також унаслідок аварій на транспортних засобах [1]. Ця кількість не включає 30 тис. або більше осіб на рік, які госпіталізуються з приводу інших форм ураження головного мозку, таких як порушення мозкового кровообігу, а також таких захворювань, як церебральний параліч, розсіяний склероз тощо [2, 3]. Військові рятувальники і жертви терористичних атак також ризикують отримати такі травми [4]. З 2000 року в армії США було зареєстровано понад 375 000 випадків черепно-мозкових травм серед військовослужбовців, багато з них були результатом сильних вибухових подій [1].

Війна і бойові дії становлять великий ризик для системи зору. Подальше зростання випадків черепно-мозкових травм і порушень зору стає звичайним явищем зі збільшенням використання потужних вибухових пристроїв. З розробкою потужних вибухових речовин, які мають значну осколкову здатність, кількість випадків травм очей, отриманих військовослужбовцями, значно зросла з XIX по XX століття. До Другої світової війни частота травм очей, пов'язаних із війною, становила менше за 2 %, і вона зросла до 13 % під час операції «Буря в пустелі» в 1991 р. [5]. Сучасні дослідження показують, що приблизно 80 % пацієнтів, які отримали черепно-мозкові травми, страждають від хвороб зору, що є прямим результатом травм.

Існує безліч типів травм головного мозку, які можуть призвести до розладів зору [6]. У цивільному середовищі травматична косоокість може бути наслідком дорожньо-транспортних пригод або інших травм, пов'язаних з гальмуванням, що призводять переважно до паралічу черепних нервів. Орбітальні переломи та-

кож можуть призвести до стійкої косоокості й проблеми диплопії [7].

Отже, є актуальною розробка методів діагностики й лікування травматичних порушень бінокулярного зору з використанням модифікованих мікропризмових елементів, які показали свою ефективність при лікуванні косоокості в дітей [8] і дорослих [9]. Високу точність діагностики та ефективність лікування можуть забезпечити тільки мікропризмові елементи (лінзи Френеля) високої оптичної якості. Обмежене їх використання для неінвазійного лікування дефектів бінокулярного зору в даний час значною мірою пов'язане з невисокою оптичною якістю гнучких лінз Френеля [9, 10], виготовлених з полімерних матеріалів, найчастіше з полівінілхлориду.

Загальні візуальні симптоми, які асоціюють із набутотою травмою головного мозку

Через глобальну природу травми головного мозку багато ділянок мозку й пов'язаних з ними функцій знають несприятливого впливу. Зокрема, це стосується зору — основної сенсорної модальності; половина черепних нервів пов'язана із зором. Пошкодження ділянок мозку, пов'язаних із зором, може призвести до низки дисфункцій, у тому числі окорухових, кольорового бачення й системи поля зору [4, 11]. Після черепно-мозкових травм часто виникає переривання зв'язку між очима й мозком. Дослідження показують, що пацієнти із ЧМТ страждають від зорових дисфункцій, виникає розмитість зору, підвищена чутливість до світла, труднощі з читанням, головні болі під час зорових завдань, зменшення або втрата поля зору й труднощі з рухами очей.

Функції зору часто не враховуються при діагностиці симптомів травми головного мозку, особливо під час початкового лікування травми. Проблеми із зором, якщо їх не лікувати, можуть мати серйозні наслідки [12]. Сучасні дослідження показують, що приблизно у 80 % людей, які отримали черепно-мозкові травми, виникає проблема із зором, яка є прямим результатом травм. Існує безліч типів травм головного мозку, які можуть призвести до розладів зору [13]. Перелік зорових симптомів, які асоціюють із набутотою травмою головного мозку, наведено в табл. 1.

Черепно-мозкова травма і пов'язаний з нею струс головного мозку призводять до різноманітних проблем із зором, включно із зоровим сприйняттям. У багатьох пацієнтів спостерігаються численні дефекти зору в поєднанні з погіршенням загального стану здоров'я. Таким пацієнтам може бути корисна реабілітація зору, заснована на призначенні окулярів із різними фільтрами й комбінаціями призм. Окрім того, пацієнти з хронічною дисфункцією зору після ЧМТ можуть потребувати професійної, вестибулярної, когнітивної та інших форм фізичної терапії [14]. Зорові дисфункції та симптоми зазвичай виникають навіть після легкої черепно-мозкової травми, незважаючи на наявність відмінної гостроти зору. Усі особи, які перенесли ЧМТ або струс мозку, повинні пройти скринінг на наявність симптомів зору й зорової дисфункції. Спеціальне обстеження зору при ЧМТ необхідне для виявлення візу-

Таблиця 1. Зорові симптоми, асоційовані з набутотою травмою головного мозку

Симптом	Прояв
Диплопія	Двоїння в очах
Сакади	Труднощі зі швидким переведенням погляду з однієї точки на іншу
Акомодаційна недостатність	Нездатність ока правильно сфокусуватися на об'єкті
Проблеми з бінокулярним зором	Нездатність очей дивитися в одному напрямку і бути сфокусованими на одному об'єкті
Чутливість до відблисків	Втрата гостроти зору при яскравому освітленні
Нездатність підтримувати візуальний (або зоровий) контакт	Посттравматичний стресовий розлад і алекситимія (іноді відома як емоційна сліпота), часто пов'язані з більшим дискомфортом при зоровому контакті

альних наслідків ЧМТ і вирішення будь-яких проблем із зором та очима, які можуть сприяти появі інших скарг після ЧМТ. План реабілітації зору, який включає зорову терапію, може поліпшити вторинну зорову дисфункцію після отримання ЧМТ [15].

Нейрооптометристи давно розпізнали симптоми й проблеми із зором, пов'язані з травмою, які впливають на функціональну зорову систему, і визначили посттравматичний зоровий синдром [2]. Найпоширенішими зоровими симптомами при ЧМТ були напруга очей при баченні поблизу (52 %), підвищена світлочутливість (50 %), головний біль при баченні поблизу (44 %) і розмитість зору поблизу (44 %). Дефіцит акомодації був присутній у 41 % пацієнтів з ЧМТ і 12,5 % пацієнтів із порушенням мозкового кровообігу, причому недостатність акомодації та відсутність акомодаційного засобу були найпоширенішими типами симптомів. Набута косоокість була присутня в 26 % випадків ЧМТ. Було виявлено, що однакова кількість пацієнтів із ЧМТ і порушеннями мозкового кровообігу має постійну косоокість або переривчасту та односторонню або альтернуючу косоокість [16]. Травматична косоокість зазвичай виникає внаслідок локального ушкодження обличчя із защемленням м'язів або крововиливом або внаслідок парезу черепних нервів [17].

Окрім того, залежно від ступеня травми часто спостерігаються численні проблеми щодо здатності до обробки візуальної інформації. Проблеми з обробкою візуальної інформації можуть сприяти виникненню і/або посиленню симптомів напруги очей, втоми, головного болю, труднощів із рівновагою, сприйняттям глибини, втрати пам'яті та надмірно повільної зорово-моторної роботи, що впливає на почерк людини [2, 3]. Першим кроком у лікуванні будь-якої дисфункції зору є виявлення й розуміння аномального стану зору разом із пов'язаними з ним симптомами. Лише після цього можна застосувати відповідну терапію для її виправлення (наприклад, зорову терапію) або отримати додаткову допомогу (наприклад, нейропсихологічні консультації). Завдяки успіху на цьому етапі лікування можна підвищити якість життя.

Таблиця 2. Оптичні пристрої для нейрооптометричної реабілітації

Назва пристрою	Характеристика пристрою	Галузь застосування	Примітки
Окуляри для біназальної оклюзії (binasal occlusion)	В окулярах розміщується спеціальна непрозора стрічка на внутрішній третині лінз (рис. 1)	Відновлення зорової чутливості до руху	Немає вірогідних доказів симптоматичної ефективності
Ярмові призми	Призми однакової сили, розташовані перед обома очима так, що вони відхиляють зображення на однакову величину в одному напрямку	Використовуються горизонтальні ярмові призми для лікування випадків гомонімної геміанопсії, зміщення середньої лінії, занедбаності та іноді — односторонньої просторової неуважності. Для поліпшення поведінки й уваги найчастіше використовуються вертикально орієнтовані ярмові призми	Точні механізми впливу не повністю зрозумілі
Вертикальні призми	Зазвичай вертикальна призма спрямована вниз в одному оці та вгору — в іншому	Використовуються для лікування вертикальної гетерофонії (тип дисфункції бінокулярного зору, що виникає внаслідок вертикального зміщення очей)	Немає вірогідних доказів симптоматичної ефективності
Світлофільтри	Лінзи FL-41 були зроблені для зменшення синьо-зеленого спектра світла, який, як вважають, відповідає за симптоми, викликані флюоресцентним освітленням	Використовуються для лікування поширеного посттравматичного симптому — непереносимості світла	Немає вірогідних доказів симптоматичної ефективності

Отже, якщо не провести відповідну зорову діагностику, зорові симптоми в пацієнта збережуться і, можливо, навіть посиляться. Пацієнт, швидше за все, матиме труднощі з читанням і письмом, вивченням письмових інструкцій, пересуванням у складних умовах [11].

Консервативні технології лікування зорових дисфункцій

Клінічний досвід довів, що мікропризми є потужним інструментом для лікування симптомів посттравматичного зорового синдрому. Автори дослідження визначають, що, можливо, більшість змін у стані здоров'я були миттєвими, за винятком головного болю. Подальше застосування мікропризм у пацієнтів, які мали подібні проблеми, привело до дуже високого відсотка полегшення симптомів [8]. Пропонується застосування низки пристроїв у сфері нейрооптометричної реабілітації для лікування стійких зорових скарг після легких черепно-мозкових травм. Інформація про оптичні пристрої наведена в табл. 2 [18].

До таких оптичних пристроїв належать окуляри для біназальної оклюзії (в окулярах розміщується спеціальна непрозора стрічка на внутрішній третині лінз; рис. 1), ярмові призми (призми однакової сили, розташовані перед обома очима так, що вони відхиляють зображення на однакову величину в одному напрямку; рис. 2), вертикальні призми (корисні для постійного або тимчасового полегшення астенопічних симптомів, що виникають через вертикальне зміщення зорових осей) і світлофільтри.



Рисунок 1. Окуляри для біназальної оклюзії [18]



Рисунок 2. Пацієнт з ярмовими призмовими окулярами [19]

Докази щодо використання розглянутих методів і пристроїв візуальної терапії для лікування симптомів після ЧМТ, на думку авторів дослідження [18], є обмеженими, логіка деяких викликає сумніви. Пояснення ефектів біназальної оклюзії не є правдоподібними, і немає доказів того, що вони забезпечують полегшення симптомів. Логічно, що призми відіграють роль в управлінні недостатністю конвергенції, але немає даних, які пояснюють їх корисність саме в посттравматичному стані. Потрібна додаткова робота для вивчення зорової терапії при легких черепно-мозкових травмах [18].

Спеціальні окуляри з мікропризматичними лінзами можуть бути дуже ефективними для полегшення симптомів черепно-мозкової травми. Струс мозку може спричинити проблеми із зором; зв'язок між відповідними симптомами (наприклад, головним болем, запамороченням, болем у шиї, тривогою) і зором з'ясовано [2]. Завдяки застосуванню методів нейровізуальної медицини в пацієнтів (включно з тими, хто має струс мозку або ЧМТ), у яких діагностовано вертикальну гетерофорию і які лікуються мікропризматичними лінзами, спостерігається загальне зменшення симптомів на 70–80 % [5].

Були проведені дослідження з лікування вертикальної гетерофрії, набутої внаслідок ЧМТ, з використанням призматичних окулярних лінз. Підгрупа пацієнтів із ЧМТ отримувала стандартне лікування, члени підгрупи мали стійкі симптоми після струсу мозку. Потім ті пацієнти, у яких була виявлена вертикальна гетерофорія, отримували індивідуальні призматичні окулярні лінзи. Усього на обстеження направлено 83 хворі; 77 були позитивними щодо вертикальної гетерофрії під час скринінгу, з них 43 мали повні набори даних і були включені для аналізу. Усі пацієнти отримували індивідуальні призматичні окулярні лінзи для корекції вертикальної гетерофрії. Результати оцінювали за різницею балів до і після втручання за допомогою об'єктивного інструменту — вертикального навантаження на симптоми гетерофрії (опитувальник симптомів вертикальної гетерофрії (VHS-Q)) і за суб'єктивним поліпшенням симптомів за словами пацієнта наприкінці втручання. Спостерігалось зменшення тягаря суб'єктивних симптомів на 71,8 % порівняно з вихідним рівнем до втручання. За 75-бальною шкалою спостерігалось абсолютне зниження оцінки VHS-Q на 16,7 бала, що означає відносне зниження оцінки VHS-Q на 48,1 %. Вертикальну гетерофорию було виявлено в групі пацієнтів із ЧМТ із симптомами постконтузії, і лікування вертикальної гетерофрії за допомогою індивідуальних призматичних окулярних лінз призвело до зменшення навантаження суб'єктивних симптомів на 71,8 % і відносного зниження оцінки VHS-Q на 48,1 % [20].

Мікропризматичні лінзи допомагають також тим, хто страждає від неправильної орієнтації очей, що може викликати численні симптоми дисфункції бінокулярного зору [20]. Проведені дослідження показали, що призми допомагають вирішити зазначені проблеми з орієнтацією очей [21].

Призми є потужним інструментом, який можна використовувати для успішного лікування різноманітних захворювань очей, що призводять до диплопії. При па-

ралітичній косоокості призми використовуються для усунення диплопії шляхом направлення додаткового зображення в зону пригнічення або на периферію сітківки, де його можна легко ігнорувати. Зараз у призматичній практиці частіше використовуються призми Френеля, оскільки вони дуже тонкі, мають незначну вагу і більш косметично прийнятні навіть при великих значеннях призматичної дії (~30 PD), ніж звичайні призми. Їм надають перевагу в більшості випадків при лікуванні зорових проблем, спричинених травмою.

Призми Френеля також ефективні для полегшення диплопії різної етіології [21]. Оптичні методи лікування, включно з призмовими технологіями, можуть використовуватися для лікування пацієнтів з диплопією, пов'язаною з паралітичною косоокістю. Оптичні методи лікування включають призначення призм прямого напрямку на першому етапі та часткову оклюзію в інших напрямках або зонах, де пацієнти скаржаться на диплопію. Це дозволяє пацієнтам мати ширші бінокулярні поля зору на периферії в усіх напрямках погляду [22]. Призма Френеля є відмінним пристроєм для лікування диплопії в дорослих пацієнтів [23].

Відомі дослідження з використання призми Френеля, розміщеної на лінзах окулярів пацієнта з атрофією зорового нерва, що виникла внаслідок нещасного випадку. Електродіагностичні тести використовувалися для підтвердження й оцінки тяжкості нервового дефіциту на рівні сітківки й кори в результаті тривалої черепно-мозкової травми. Використання призми Френеля дозволило усунути постійну диплопію в полі зору. Незважаючи на зниження гостроти зору і контрастної чутливості, пацієнт вважав за краще мати призму Френеля на окулярних лінзах для перегляду на відстані. Диплопія викликала більше роздратування в пацієнта, ніж зниження зору [9].

Гострота зору з мембранною призмою Френеля дійсно є значно нижчою порівняно зі звичайною призмою. Суттєво знижена здатність підтримувати злиття зорових образів від обох очей може бути пов'язана з оптичними аберациями, які, у свою чергу, можуть бути спричинені самим процесом формування таких призм, а також використанням полівінілхлориду як матеріалу для формування призм [10]. Наведені дані вказують на те, що при виготовленні призм Френеля для лікувальних окулярів особлива увага в першу чергу повинна приділятися якості призм [8, 20].

Призматична корекція для відновлення бінокулярності в дорослих із диплопією може бути складною. Задоволення призматичною корекцією досягається приблизно у 80 % усіх дорослих пацієнтів зі складними випадками диплопії. Серед пацієнтів із вертикальною диплопією, косим відхиленням і паралічем четвертого нерва найвищі показники задоволеності становлять 100 і 92 % відповідно. Пацієнти із захворюваннями щитоподібної залози та переломами орбіти, пов'язаними з диплопією, мали найнижчий рівень задоволеності — 55 і 8 % відповідно. Для випадку горизонтальних відхилень найнижчі показники задоволеності мали пацієнти з декомпенсованою дитячою косоокістю з поєднанням горизонтальних і вертикальних відхилень і пацієнти з

недостатністю конвергенції, ці показники становлять 71 і 50 % відповідно. Пацієнти мають успіх при тривалому застосуванні призми. В одному дослідженні протягом періоду спостереження від 2 місяців до 6 років 86 % пацієнтів продовжували використовувати призму, тоді як 14 % пацієнтів вибрали хірургічне втручання. Хоча пацієнти з більшими відхиленнями в первинне положення були менш задоволені, на диво, 80 % все ще мали в основному задовільне використання призми. Пацієнти, старші від 65 років, швидше за все, були задоволені призмою в цьому дослідженні. Стать, сила призми, тривалість диплопії і подальше спостереження не були статистично пов'язані з успішним використанням призми.

Успішне використання призми вимагає корекції повного відхилення у випадках вертикальних відхилень, таких як набутий параліч четвертого нерва, для досягнення задоволення пацієнтів. Найменш імовірно, що призми успішно контролюють симптоми при недостатній конвергенції. Підвищує задоволеність пацієнтів застосування частого спостереження за пацієнтами для забезпечення контролю симптомів і відповідної модифікації призми [24, 25].

Досліджувалось використання мембранних призми Френеля перед призначенням призмових окулярів для дорослих для поліпшення зору. До моменту призначення призматичних окулярів для дорослих із диплопією виявилися корисними дослідження з використанням саме мембранних призми Френеля для визначення точного типу і сили призматичних окулярів, щоб допомогти пацієнтам продовжувати застосування призматичних окулярів [26].

Висновки

1. Неінвазивне лікування порушень зору, набутих унаслідок травмування ока і головного мозку, є актуальним завданням, для вирішення якого широко використовуються нейрооптометричні пристрої.

2. Проведені дослідження в багатьох медичних центрах різних країн показали досить високу ефективність лікування порушень зору, набутих унаслідок травмування ока й головного мозку, призмовими елементами. Для лікування і реабілітації найчастіше використовуються масивні призмові елементи.

3. Головною причиною обмеженого використання мікропризмових лінз Френеля є невисока оптична якість існуючих гнучких лінз Френеля, виготовлених з полімерних матеріалів, зокрема полівінілхлориду. У той же час розроблено технології виготовлення високоякісних жорстких лінз Френеля, які успішно використовуються для діагностики й лікування бінокулярного зору.

4. Досвід, отриманий при лікуванні косоокості в 4000 дітей в Україні і набуті косоокості у дорослих з використанням призмових елементів, може бути використаний для діагностики й лікування різних порушень бінокулярного зору.

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

Список літератури

1. Merezhinskaya N., Mallia R.K., Park D., Bryden D.W., Mathur K.B.S., Barker F. Visual Deficits and Dysfunctions Associated with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Optometry and Vision Science*. 2019. 96(8). P. 542-555. doi: 10.1097/OPX.0000000000001407.
2. Russel L. Post Trauma Vision Syndrome. April 12, 2020. <https://www.optometrists.org/vision-therapy/neuro-optometry/vision-and-brain-injuries/traumatic-brain-injury-and-neuro-optometry/vision-problems-and-traumatic-brain-injury>.
3. <https://www.neurovisionaustin.com/2019/08/05/micro-prism-lenses-may-be-the-answer>.
4. Langlois J.A., Rutland-Brown W., Wald M.W. The epidemiology and impact of traumatic brain injury. *J. Head Trauma Rehabil*. 2006. 21(5). P. 375-378. doi: 10.1097/00001199-200609000-00001.
5. Hussain S.F., Raza Z., Cash A.T.G., Zampieri T., Mazzoli R.A., Kardon R.H., Gomes R.S.M. Traumatic brain injury and sight loss in military and veteran populations — a review. *Mil. Med. Res*. 2021. 8(1). P. 42. doi: 10.1186/s40779-021-00334-3.
6. Vision Problems After Traumatic or Acquired Brain Injury. <https://www.visiontherapysuccess.com/headtrauma.php>.
7. Subramanian P.S., Birdsong R.H. Surgical management of traumatic strabismus after combat-related injury. *Mil. Med*. 2008 Jul. 173(7). 693-6. doi: 10.7205/milmed.173.7.693. PMID: 18700606.
8. Петров В.В., Антонов Е.Е., Крючин А.А., Шанойло С.М. Микропризмы в офтальмологии К.: Наук. думка, 2019. 224 с.
9. Woo G.C., Lovasik J.V. Fresnel prism correction for trauma-induced diplopia. *Ophthalmic Physiol. Opt*. 1985. 5(1). P. 59-62. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.1985.tb00636.x> PMID: 3975046.
10. Véronneau-Troutman S. Fresnel prisms and their effects on visual acuity and binocularity. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*. 1978. 76. P. 610-653. PMID: 754384; PMCID: PMC1311638.
11. Ciuffreda K.J., Kapoor N., Rutner D., Suchoff I.B., Han M.E., Craig S. Occurrence of oculomotor dysfunctions in acquired brain injury: a retrospective analysis. *Optometry*. 2007. 78(4). 155-61. doi: 10.1016/j.optm.2006.11.011.
12. About brain injuries & vision. <https://noravisionrehab.org/patients-caregivers/about-brain-injuries-vision>.
13. Vision Problems After Traumatic or Acquired Brain Injury. <https://www.visiontherapysuccess.com/headtrauma.php>.
14. Armstrong R.A. Visual problems associated with traumatic brain injury. *Clin. Exp. Optom*. 2018 Nov. 101(6). 716-726. doi: 10.1111/cxo.12670. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29488253.
15. Fox S.M., Koons P., Dang S.H. Vision Rehabilitation After Traumatic Brain Injury. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2018. doi: 10.1016/j.pmr.2018.09.001.
16. Conrad J.S., Mitchell G.L., Kulp M.T. Vision Therapy for Binocular Dysfunction Post Brain Injury. *Optom. Vis. Sci*. 2017 Jan. 94(1). P. 101-107. doi: 10.1097/OPX.0000000000000937. PMID: 27464572.
17. Subramanian P.S., Birdsong R.H. Surgical Management of Traumatic Strabismus after Combat-Related Injury. *Military Medicine*. 2008. 173(7). P. 693-696. <https://doi.org/10.7205/MILMED.173.7.693>.
18. Barton J.J.S., Ranalli P. Vision therapy: occlusion, prisms, filters and vestibular exercises for mild traumatic brain injury. *Survey of Ophthalmology*. 2020. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.08.001.
19. Taub M.B., Harris P., Groce A. Make Way For Yoked Prism. <https://www.reviewofoptometry.com/article/make-way-for-yoked-prism>.

20. Bowan M. Microprism Application in Acquired Brain Injury: A significant treatment intervention. 2015. doi: 10.13140/RG.2.1.1997.3602.
21. Visual dysfunctions common in even mild TBI patients. <https://health.mil/News/Articles/2021/03/30/Visual-dysfunctions-common-in-even-mild-TBI-patients>.
22. Suzuki T. Treatment at paralytic strabismus and indication of prism spectacles. *Japanese Orthoptic Journal*. 2018. 47. P. 25-28. doi: 10.4263/jorthoptic.047S002.
23. Flanders M., Sarkis N. Fresnel membrane prisms: clinical experience. *Can. J. Ophthalmol*. 1999 Oct. 34(6). P. 335-40. PMID: 10604055.
24. Gunton K.B., Brown A. Prism use in adult diplopia. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2012. 23(5). P. 400-404. doi: 10.1097/icu.0b013e3283567276.
25. Doble J., Feinberg D., Rosner M., Rosner A. Identification of Binocular Vision Dysfunction (Vertical Heterophoria) in Traumatic Brain Injury Patients and Effects of Individualized Prismatic Spectacle Lenses in the Treatment of Postconcussive Symptoms: A Retrospective Analysis. *PM & R: the Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*. 2010. 2. P. 244-253. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.01.011.
26. Fujiwara K., Ukai K., Takai Y., Ito Y., Terasaki H. Usefulness of Trial Fresnel Membrane Prisms before Prism Glasses Prescription to Improve Double Vision in Adults. *Japanese Orthoptic Journal*. 2015. 44. P. 35-42. doi: 10.4263/jorthoptic.044F002.

Отримано/Received 20.02.2023

Рецензовано/Revised 04.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.03.2023 ■

V.V. Petrov¹, S.O. Rykov², A.A. Kryuchyn¹, E.E. Antonov¹, I.V. Shargorodskaya², S.M. Shanoilo¹, L.V. Butenko¹¹ Institute for Information Recording Problems of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Analysis of modern technologies for diagnosis and treatment of binocular vision and low vision acquired due to traumatic eye and brain injuries

Abstract. An analysis of the basic technologies of using microprism structures for the treatment of visual impairments acquired as a result of eye and brain injuries has been carried out. The advantages of non-invasive treatment for such vision disorders have been determined. The results of using microprism structures for the treatment of vision disorders are given. It is shown that the use of microprism structures in many cases allows to effectively treat visual impairments acquired due to eye and brain injuries. Analysis of the

results of non-invasive treatment for such vision disorders shows that its high quality can be achieved when using microprism structures of high optical quality. Experience of using specially designed rigid Fresnel prisms shows that they are an effective method of treating binocular vision.

Keywords: microprism structures; non-invasive treatment of vision disorders; craniocerebral injuries; treatment of binocular vision

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.1.2023.321>



Офтальмологічна весна без консервантів



18 лютого 2023 року кафедра офтальмології Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з ГО «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України» провели науково-практичну конференцію «Офтальмологічна весна без консервантів», яка проходила в онлайн-режимі.



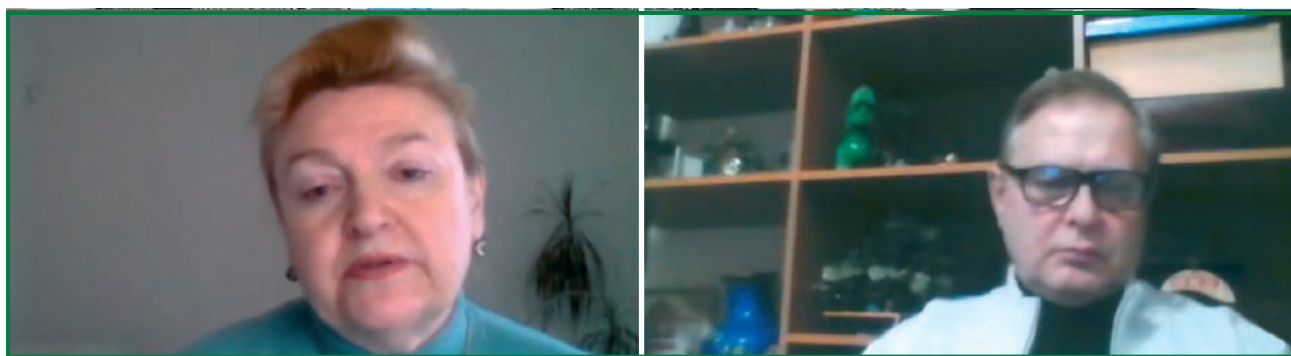
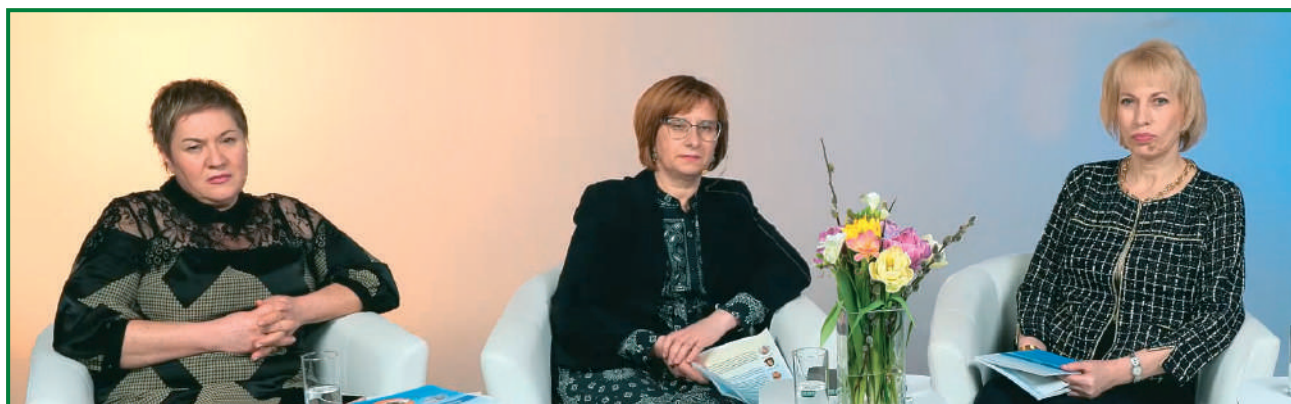
Мета конференції — поширення новітніх знань та навичок з офтальмології і оптометрії.

Проректор з наукової роботи НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, професор, доктор медичних наук Наталія Савичук, відкриваючи конференцію, наголосила на важливості безперервного професійного розвитку лікарів та обміну досвідом з колегами в сьогоднішній непростий для нашої держави час та побажала миру, перемоги та подальшого розвитку в професійній сфері всім учасникам.

Програма конференції включала чотири секційні засідання з тематичними лекціями («Бойова травма ока. Лікування посттравматичних ускладнень», «Проблемні питання лікування патології переднього відрізка ока», «Актуальні питання лікування глаукоми», «Діагностика та лікування патології сітківки») та майстер-класами з оволодіння практичними навичками («ОКТ-діагностика, моніторинг та лікування ВМД», «Як зберегти психологічну рівновагу та здоров'я в сьогоднішніх

реаліях»). У кінці кожної секції була проведена дискусійна панель за участю доповідачів і надані відповіді на численні запитання лікарів-офтальмологів, які надходили у чаті.

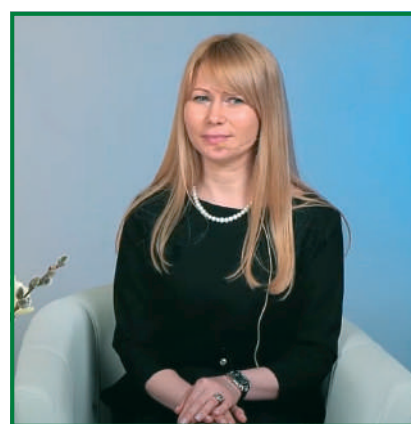
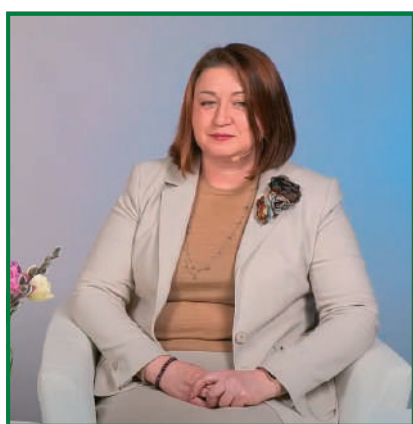
Завдяки впровадженню передових технологій протягом конференції слухачі з усіх регіонів України мали можливість підключитися до лекцій та майстер-класів провідних вітчизняних спеціалістів.



**ІІ ОЧЕЙ
ДО СОНЦЯ
НЕ РІВНЯЛИ.
CLINICAL CASES**

**РИКОВ
Сергій Олександрович**

чл.-кор. НАМН України, д. мед. н. професор
заслужений лікар України
завідувач кафедри офтальмології
Національного університету охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України
Голова правління ГО «Асоціація дитячих офтальмологів
та оптометристів України»



**Челендж
клінічних
випадків**

Дистрофічні зміни переднього відріаку ока.
Що треба пам'ятати? *

Фотоз. Coll. Prof. I.Shargorodoka

ВНИМАЮЧІ

**Шаргородська
Ірина**

Пряма трансляція усіх лекцій та майстер-класів відбувалася онлайн в інтернеті на YouTube.

Протягом чотирьох секційних засідань в онлайн-режимі були проведені жваві дискусії, розглянуті та обговорені клінічні приклади і складні випадки, надані відповіді на численні запитання. За добу до трансляції конференції на YouTube підключилося близько 3200 офтальмологів.

У рамках науково-практичної конференції «Офтальмологічна весна без консервантів» науково-педагогічними працівниками кафедри офтальмології Національного медичного університету охорони

здоров'я України імені П.Л. Шупика прочитано лекції: «Ії очей до сонця не рівняли. Clinical cases» (завідувач кафедри офтальмології, голова правління ГО «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України», чл.-кор. НАМН України, професор Сергій Риков); «Підозра на глаукому? А що насправді» (професор кафедри офтальмології Ірина Шаргородська); «Реконструкція післятравматичних рубцевих деформацій повік» (професор кафедри офтальмології, голова Асоціації фахівців з офтальмопластики та очного протезування Оксана Петренко), «Випадок лікування вродженої глаукоми», «Маршрут пацієн-

тів з вродженою катарактою» (професор кафедри офтальмології Юрій Барінов), «Рецидування ДМО після комбінованого хірургічного лікування (клінічний випадок)» (доцент кафедри офтальмології Юлія Панченко), «Диференційний підхід в лазерному лікуванні центральної серозної хоріоретинопатії: клінічні випадки (професор кафедри офтальмології Сергій Могилевський та асистент кафедри офтальмології Олег Пархоменко) та «Клінічний випадок хірургічного лікування важкої травми ока» (доцент кафедри Дмитро Жмурик).

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Офтальмологічна весна без консервантів» стала ще одним доказом актуальності проблем діагностики та лікування бойової травми ока та пост-

травматичних ускладнень, захворювань передньої поверхні ока та сітківки, катаракти та глаукоми і, що найголовніше, усвідомлення українськими лікарями важливості ролі офтальмолога та оптометриста у лікуванні та профілактиці сліпоти від офтальмологічних захворювань.

Більшість учасників науково-практичної конференції відзначили високий професійний та організаційний рівень її проведення.

Переглянути конференцію «Офтальмологічна весна без консервантів» можна за посиланням: <https://www.youtube.com/live/4GfGcosSMb8?feature=share>

*Матеріал надано
оргокомітетом конференції* ■



polpharma
ophthalmology

Бачити всі барви світу

Опатадин ЕКО

олопатадин 0,1%

ШВИДКА ДОПОМОГА ПРИ АЛЕРГІЇ ОЧЕЙ

БЕЗ КОНСЕРВАНТІВ



**Подвійний механізм дії
при алергії очей**



Відсутність консервантів



Зручне використання 2 р/д



**Зберігається до 90 днів
після відкриття флакона**



Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Опатадин ЕКО. РС UA/19029/01/01 від 28.10.2021 р.
Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Препарат відпускається за рецептом. Перечислені назви препаратів є зареєстрованими торговими марками Польфарма. З інформацією про препарати Ви можете ознайомитися в інструкціях для медичного використання. За додатковою інформацією щодо препаратів, повідомити про небажане явище або скаргу на якість препаратів Ви можете у 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



«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



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55