

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»

Том 12,
№ 1,
2024

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ




ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

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 Ukraїni

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у лютому 2013 року

Періодичність виходу: до 4 разів на рік

Том 12, № 1, 2024

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



mif.ua.com



Open Journal System

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 12, № 1, 2024

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Передплатний індекс: 98063



Спієзасновники:

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 13.03.2024 року, протокол № 3

Підписано до друку 15.03.2024

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 8,6
Тираж 2 000 прим. Зам. 2024-аоу-28.

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 «Ландпрес»

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

Редакційна колегія

Бездітко П.А.
(Харків, Україна)

Венгер Л.В.
(Одеса, Україна)

Гайдамака Т.Б.
(Одеса, Україна)

Гудзь А.С.
(Львів, Україна)

Коритнюк Р.С.
(Київ, Україна)

Лаврик Н.С.
(Київ, Україна)

Могілевський С.Ю.
(Київ, Україна)

Петренко О.В.
(Київ, Україна)

Сердюк В.М.
(Дніпро, Україна)

Улянова Н.А.
(Одеса, Україна)

Шаргородська І.В.
(Київ, Україна)

Paul J. Harasymowycz
(Montreal, Canada)

Sudi Patel
(Zagreb, Croatia)

Stefan Sereward
(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, 2024
© Громадська організація «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України», 2024
© Громадська організація «Асоціація фахівців з офтальмопластики та очного протезування», 2024
© Заславський О.Ю., 2024

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Архів офтальмології України

Archive Of Ukrainian Ophthalmology

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 12, № 1, 2024

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Subscription index: 98063 (in Ukraine)



Co-founders:

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

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

Editorial office address:

Zoologichna st., 3G, Kyiv, 03065, Ukraine,
Department of ophthalmology, Shupyk NHUU,
tel. +38 044 408 05 36, fax +38 044 404 44 85,
mob. +38 097 944 01 77 (Yakovets Antonina Ivanivna)
<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
University of Ukraine dated 13.03.2024, Protocol № 3*

Signed for print 15.03.2024

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 8,6
Circulation 2000. Order 2024-aou-28.

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, 2024

© Public organization "Association of pediatric ophthalmologists and optometrists", 2024

© Public organization "Association of specialists of ophthalmoplasty and ocular prosthetics", 2024

© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Contents

Клінічна офтальмологія

Clinical Ophthalmology

<i>Зінченко І.М.</i> Вплив рівня сироваткового галаніну на клінічний перебіг ретинопатії недоношених 6	<i>I.M. Zinchenko</i> The impact of serum galanin levels on the clinical course of retinopathy of prematurity 6
<i>Зяблицев С.В., Жупан Д.Б.</i> Експресія нейрон-специфічної енолази в сітківці та вплив на неї агоніста бензодіазепінових рецепторів карбацетаму при експериментальній діабетичній ретинопатії 9	<i>S.V. Zyblytzev, D.B. Zhupan</i> Expression of neuron-specific enolase in the retina and the effect on it of the benzodiazepine receptor agonist carbacetam in experimental diabetic retinopathy 9
<i>Рибачук О.В.</i> Прогностична оцінка впливу хемокіну CD54 на перебіг діабетичної ретинопатії 16	<i>O.V. Rybachuk</i> Prognostic assessment of the influence of CD54 chemokine on the course of diabetic retinopathy 16
<i>Риков С.О., Галицька Є.П.</i> Значення поліморфізму rs4986790 гена <i>TLR4</i> у розвитку діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2-го типу 22	<i>S.O. Rykov, Y.P. Galytska</i> The significance of the <i>TLR4</i> gene rs4986790 polymorphism in the development of diabetic retinopathy and diabetic macular edema in type 2 diabetes 22
<i>Риков С.О., Нетребін Л.І.</i> Оцінка ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу на тлі гіповітамінозу D 30	<i>S.O. Rykov, L.I. Netrebin</i> The assessment of the risk of progressing diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes on the background of hypovitaminosis D 30
<i>Риков С.О., Пінчук Є.А.</i> Дослідження показників внутрішньоочного тиску при різних видах тонометрії у пацієнтів з хворобою сухого ока 35	<i>S.O. Rykov, Ye.A. Pinchuk</i> Study of intraocular pressure indicators with different types of tonometry in dry eye disease patients 35
<i>Панченко Ю.О., Соріна А.О.</i> Ефективність багатоетапного методу лікування вторинної неоваскулярної глаукоми при проліферативній діабетичній ретинопатії: 1 місяць спостереження 43	<i>Iu.O. Panchenko, A.O. Sorina</i> The effectiveness of the three-stage treatment for secondary neovascular glaucoma in proliferative diabetic retinopathy: a one-month observation 43

<i>Слободянюк А.С., Прусак О.І.</i> Порівняльний аналіз волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією методами комп'ютерного моделювання 49	<i>A.S. Slobodianiuk, O.I. Prusak</i> Comparative analysis of the volumetric characteristics of the soft tissue contents of the orbit in patients with endocrine orbitopathy using computer modeling methods 49
<i>Цибульська Т.Є., Тіткова О.Ю.</i> Зміни рівня ретинолу та токоферолу у ротовій рідині дітей з міопією 57	<i>T.E. Tsybulska, O.U. Titkova</i> Changes in the level of retinol and tocopherol in the oral fluid of children with myopia 57

Офтальмохірургія

Ophthalmosurgery

<i>Путієнко О.О., Руднєв М.О.</i> Ефективність сучасних методів вітреоретинальної хірургії наскрізних макулярних розривів на обох очах 62	<i>O.O. Putienko, M.O. Rudnev</i> Effectiveness of modern methods of vitreoretinal surgery for full-thickness macular holes in both eyes 62
---	---

Обмін досвідом

Exchange of Experience

<i>Скрипник Р.Л., Тихончук Н.А.</i> Синдром сухого ока, асоційований з перенесеним травматичним кератитом 69	<i>R.L. Skrypnyk, N.A. Tykhonchuk</i> Dry eye syndrome associated with traumatic keratitis 69
---	--

Зінченко І.М.

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

Вплив рівня сироваткового галаніну на клінічний перебіг ретинопатії недоношених

Резюме. Актуальність. Ретинопатія недоношених (РН) — це судинне проліферативне ураження сітківки, яке виникає переважно у дітей з масою тіла при народженні менше ніж 1500 г і в деяких випадках призводить до необоротної сліпоти. Ретинопатія недоношеності є важливою причиною порушення зору та необоротної сліпоти у дітей по всьому світові. Людський галанін є нейромодулятором і виконує регуляторну функцію у ноцицепції, синаптичній нейротрансмісії та нервовій діяльності. **Мета.** Виявити зв'язок рівня галаніну в сироватці крові недоношених при народженні з прогнозуванням тяжкості клінічного перебігу ретинопатії недоношених. **Матеріали та методи.** У 35 недоношених немовлят без серйозних вроджених захворювань з масою тіла при народженні менше за 1500 г було забрано 3 мл крові з пунктирних артеріальних катетерів у перші дні життя. Після центрифугування $2400\times$ протягом 7 хвилин отримували супернатант сироватки та зберігали її при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до подальшого аналізу. Аналіз проводився за допомогою імуноферментного методу Human GAL (Galanin peptides) ELISA Kit Finetest. **Результати.** У результаті дослідження було вірогідно ($p < 0,05$) доведено підвищення концентрації галаніну в дітей, у яких надалі розвинулися РН II та РН III. Недоношені діти без РН — 16 немовлят, з РН I–II — 14 немовлят, з виявленою РН III стадії — 5 немовлят. У першій групі рівень галаніну становив $85,0 \pm 6,2$ пг/мл, у другій — $89,5 \pm 5,2$ пг/мл, у третій — $112,6 \pm 6,1$ пг/мл. **Висновки.** У нашому дослідженні ми вірогідно показали зв'язок рівня галаніну у крові в недоношеній дитині з імовірністю появи РН, що допоможе прогнозувати тяжкість клінічного перебігу захворювання. Це сприятиме вчасному виявленню недоношеної дитини з високим ризиком розвитку пізньої стадії РН.

Ключові слова: ретинопатія недоношених; галанін; імуноферментний метод дослідження

Згідно з сучасними уявленнями ретинопатія недоношених (РН) — це судинне проліферативне ураження сітківки, яке виникає переважно у дітей з масою тіла при народженні менше ніж 1500 г і в деяких випадках призводить до необоротної сліпоти. Через суттєві відмінності у структурі недоношених дітей, які вижили (за масою тіла, строками народження й соматичною обтяженістю), різницю в умовах виходжування недоношених немовлят та, можливо, в екологічних і соціально-економічних умовах частота й тяжкість РН широко змінюються в різних країнах, регіонах і містах.

Найактуальнішою постає проблема РН в індустріально розвинених країнах. РН виникає в середньому у 20 % недоношених дітей, із них у 5–7 % патологічні зміни призводять до повної втрати зору. Ретинопатія недоношеності є важливою причиною порушення зору та необоротної сліпоти у дітей по всьому світі [1–3].

РН спричинена розладом у метаболізмі кисню в недоношеній дитині, що, у свою чергу, призводить до гіпоксії/ішемії та секреції патологічних ангиогенних факторів у сітківці новонароджених дітей і розвитку аномальної неоваскуляризації сітківки, а в подальшому — її відшарування [4–6]. РН майже завжди розвивається саме у недоношених дітей через незрілу тканину сітківки, більш коротку осьову довжину та товщу рогівку [7, 8].

Частота і тяжкість РН вищі у дітей з малою масою при народженні та меншим гестаційним віком: 65,8 % недоношених новонароджених з масою тіла при народженні < 1251 г та 81,6 % немовлят з масою тіла при народженні < 1000 г страждають на РН [9, 10].

Утім, РН можна запобігти за допомогою високоякісного догляду за новонародженим, комплексних програм скринінгу та досвідчених офтальмологів [11]. Лікування ефективне у разі раннього виявлення та своєчасного

його початку. Поточні методи скринінгу РН покладаються на масу при народженні, гестаційний вік, бінокулярне непряме офтальмоскопічне обстеження сітківки недоношеної дитини [12, 13].

Сьогодні розробляються та впроваджуються у практику методи скринінгу на ґрунті телемедицини та штучного інтелекту для віддалених областей з обмеженим доступом до досвідчених офтальмологів. Однак ці методи не широко реалізовані в усьому світі, тому правильний і своєчасний діагноз РН, як і раніше, на жаль, залежить від дитячих офтальмологів з великим клінічним досвідом, але цей діагноз має високий ступінь суб'єктивності та мінливості [14, 15].

Об'єктивні методи діагностики та критерії для діагностики РН (як-от біохімічні й генетичні маркери) ще вірогідно не встановлені та майже не використовуються для встановлення діагнозу РН. Необхідно знайти баланс між точною ідентифікацією новонароджених з РН, які потребують терапії, та зниженням робочого навантаження, щоб зберегти ресурси й запобігти непотрібним і зайвим дослідженням недоношених дітей [16].

Тому вважається, що винайдення ефективних біомаркерів РН дуже важливе. Легкодоступні біомаркери нададуть значну й важливу інформацію про захворювання та допомогу в розробці нових ефективних методів діагностики. Оскільки питання стосується недоношених новонароджених, то ці біомаркери мають бути переважно неінвазивними та легкодоступними, як-от кров, сеча та фекалії [16].

Біомаркери є об'єктивними вимірами й оцінками, які є показниками для оцінювання нормальних біологічних процесів, патогенних процесів та відповідей на втручання або вплив [17].

Як показали деякі дослідження, нейропептиди можуть передбачити прогресування РН [18]. Наше дослідження спробувало виявити кореляцію між рівнем галаніну в сироватці крові та прогнозом розвитку ретинопатії недоношених.

Галанін — це нейропептид, який експресується в широкому спектрі тканин, включно з головним, спинним мозком і кишечником. Він відіграє вирішальну роль у забезпеченні нейроендокринної осі та бере участь у багатьох фізіологічних функціях, зокрема нейропротекторній активності, нейрогенезі, регуляції ноцицепції.

Людський галанін є нейромодулятором і виконує регуляторну роль у ноцицепції, синаптичній нейротрансмісії та нервовій діяльності, включно з когнітивними функціями, спинномозковими рефlekсами [19, 20].

Плейотропні функції сімейства пептидів галаніну дозволяють припустити, що вони діють як гомеостатичні сигнальні молекули міжклітинної комунікації в нейроендокринній осі. Він експресується у центральній нервовій системі, зокрема гіпоталамусі, гіпофізі та спинному мозку, і локалізується з іншими нейрональними пептидами всередині нейронів [21].

Порушення регуляції галаніну пов'язане з різними патологічними нейроендокринними станами [22].

Мета: виявити зв'язок рівня галаніну в сироватці крові недоношених при народженні з прогнозуванням тяжкості клінічного перебігу ретинопатії недоношених.

Матеріали та методи

Тридцять п'ять недоношених немовлят було включено до нашого дослідження. Це діти, які народилися в перинатальному центрі м. Києва у період з жовтня 2022 року по січень 2024 року, з масою тіла при народженні менше ніж 1500 г, без серйозних вроджених захворювань. Немовлята були включені в дослідження після отримання інформованої письмової згоди від батьків. Дослідження схвалено етичною комісією. Усі новонароджені проходили скринінг на РН у неонатальному періоді з щотижневими оглядами після пологів. Лікування проводилося за наявності показань (ETROP). Зразки крові збирали з пупкових артеріальних катетерів в перші дні життя. Брили 3 мл венозної крові, після центрифугування 2400× протягом 7 хвилин отримували супернатант сироватки та зберігали її при -80°C до подальшого аналізу. Аналіз проводився за допомогою імуноферментного методу (Human GAL (Galanin peptides) ELISA Kit Finetest).

Результати

У результаті дослідження було вірогідно ($p < 0,05$) доведено підвищення концентрації галаніну у дітей, у яких надалі розвинулися РН II та РН III.

Недоношені діти без РН — 16 немовлят, з РН I–II — 14 немовлят, з виявленою РН III стадії — 5 немовлят. У першій групі рівень галаніну становив $85 \pm 6,2$ пг/мл, у другій — $89,5 \pm 5,2$ пг/мл, у третій — $112,6 \pm 6,1$ пг/мл.

РН класифікували за стадіями I–III відповідно до ETROP. Жодних суттєвих відмінностей не було виявлено між будь-якою з груп. Немовлята з РН I або II були аналогічні немовлятам у групі без РН за гестаційним віком і масою тіла при народженні.

Висновки

У нашому дослідженні ми вірогідно показали зв'язок рівня галаніну у крові в недоношеної дитини з імовірністю появи РН, що допоможе прогнозувати тяжкість клінічного перебігу захворювання. Це сприятиме вчасному виявленню недоношеної дитини з високим ризиком розвитку пізньої стадії РН.

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

Список літератури

1. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol.* 2018;63:618-37. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002.
2. Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. *Arch Dis Child.* 2017;102:853-7. doi: 10.1136/archdischild-2016-310532.
3. Good WV. Retinopathy of prematurity incidence in children. *Ophthalmology.* 2020;127:S82-3. doi: 10.1016/j.optha.2019.11.026.
4. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over

30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study *Lancet Glob Health*. 2021;9:e144-60. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.

5. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013;382:1445-57. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60178-6.

6. Patel CK, Carreras E, Henderson RH, Wong SC, Berg S. Evolving outcomes of surgery for retinal detachment in retinopathy of prematurity: the need for a national service in the United Kingdom: an audit of surgery for acute tractional retinal detachment complicating ROP in the UK. *Eye*. 2021. doi: 10.1038/s41433-021-01679-8.

7. Fierston WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2018;142:e20183061. doi: 10.1542/peds.2018-3061.

8. Kardaras D, Papageorgiou E, Gaitana K, Grivea I, Dimitriou VA, Androudi S et al. The association between retinopathy of prematurity and ocular growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:98-106. doi: 10.1167/iovs.18-24776.

9. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2020;127:S84-96. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.034.

10. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.

11. Adams GGW. ROP in Asia. *Eye*. 2020;34:607-8. doi: 10.1038/s41433-019-0620-y.

12. Wu C, Petersen RA, VanderVeen DK. RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS*. 2006;10:107-11. doi: 10.1016/j.jaapos.2005.11.019.

13. Yonekawa Y, Thomas BJ, Thanos A, Todorich B, Dresner KA, Trese MT et al. The cutting edge of retinopathy of prematurity care: expanding the boundaries of diagnosis and treatment. *Retina*. 2017;37:2208-25. doi: 10.1097/IAE.0000000000001719.

14. Scruggs BA, Chan RVP, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF, Campbell JP. Artificial intelligence in retinopathy of prematurity diagnosis. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9:5. doi: 10.1167/tvst.9.2.5.

15. Patel TP, Aaberg MT, Paulus YM, Lieu P, Dedania VS, Qian CX et al. Smartphone-based fundus photography for screening of plus-disease retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257:2579-85. doi: 10.1007/s00417-019-04470-4.

16. Mgharbil E, Raffā LH, Alessa S, Alamri A. Screening premature infants for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2020;40:87-93. doi: 10.5144/0256-4947.2020.87.

17. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;243:213-21. doi: 10.1177/1535370217750088.

18. Markasz L, Olsson KW, Holmström G, Sindelar R. Cluster analysis of early postnatal biochemical markers may predict development of retinopathy of prematurity. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9:14. doi: 10.1167/tvst.9.13.14.

19. Sipin Zhu, Xiaoyong Hu, Samuel Bennett, Oscar Charlesworth, Shengnan Qin, Yuliang Mai, Haicheng Dou and Jiake Xu. Galanin family peptides: Molecular structure, expression and roles in the neuroendocrine axis and in the spinal cord. *Front. Endocrinol*. 06 December 2022;13. doi: 10.3389/fendo.2022.1019943.

20. Lundstrom L, Elmquist A, Barfai T, Langel U. Galanin and its receptors in neurological disorders. *Neuromol Med*. 2005;7(1-2):157-80. doi: 10.1385/NMM:7:1-2:157.

21. Mechenthaler I. Galanin and the neuroendocrine axes. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(12):1826-35. doi: 10.1007/s00018-008-8157-4.

22. Kerr BJ, Cafferty WB, Gupta YK, Bacon A, Wynick D, McMahon SB et al. Galanin knockout mice reveal nociceptive deficits following peripheral nerve injury. *Eur J Neurosci*. 2000;12(3):793-802. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00967.x.

Отримано/Received 13.02.2024

Рецензовано/Revised 24.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.02.2024 ■

Information about author

I.M. Zinchenko, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kancnmu@nmu.ua

Conflicts of interests. Author 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.

I.M. Zinchenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The impact of serum galanin levels on the clinical course of retinopathy of prematurity

Abstract. Background. Retinopathy of prematurity (ROP) is a vascular proliferative disorder of the retina that mainly occurs in children with a birth weight of less than 1,500 grams and in some cases leads to irreversible blindness. ROP is a significant cause of visual impairment and irreversible blindness in children worldwide. Human galanin acts as a neuromodulator and plays a regulatory role in nociception, synaptic neurotransmission, and nervous activity. Objective: to identify the correlation between serum galanin levels in premature infants at birth and predicting the severity of retinopathy of prematurity. **Materials and methods.** Blood samples (3 ml) were collected from 35 premature infants weighing less than 1,500 grams at birth, without serious congenital diseases, through umbilical arterial catheters in the first days of life. After centrifugation at 2,400 g for 7 minutes, serum supernatant was obtained and stored at -80°C for further analysis. The

analysis was performed using the Human GAL (Galanin peptides) ELISA Kit FineTest. **Results.** The study revealed a significant ($p < 0.05$) increase in galanin concentration in children who later developed ROP II and ROP III. There were 16 premature infants without ROP, 14 with ROP I–II, 5 with ROP III. In the first group, the level of galanin was 85.0 ± 6.2 pg/ml, in the second one, 89.5 ± 5.2 pg/ml, and in the third group, 112.6 ± 6.1 pg/ml. **Conclusion.** In our study, we convincingly demonstrated a correlation between the level of galanin in the blood of premature infants and the likelihood of ROP development, which can help predict the severity of the disease's clinical course. This may aid in timely identification of premature infants at high risk of developing late-stage ROP.

Keywords: retinopathy of prematurity; galanin; enzyme-linked immunosorbent assay

Експресія нейрон-специфічної єнолази в сітківці та вплив на неї агоніста бензодіазепінових рецепторів карбацетаму при експериментальній діабетичній ретинопатії

Резюме. Актуальність. На сьогодні визнано, що в патогенезі діабетичної ретинопатії (ДР) поряд з розвитком судинних порушень у сітківці незалежно розвивається дисфункція нейронів і процеси нейродегенерації. **Метою** наших досліджень було визначення експресії нейрон-специфічної єнолази (NSE) у сітківці на початкових стадіях розвитку експериментальної ДР і впливу на неї агоніста бензодіазепінових рецепторів карбацетаму. **Матеріали та методи.** У 45 трьохмісячних щурів-самців лінії Wistar моделювали ДР шляхом одноразового введення стрептозотоцину (50 мг/кг; Sigma-Aldrich, Co, China). Щурів було розподілено на 3 групи: контрольна, з введенням інсуліну (30 ОД; Novo Nordisk A/S, Denmark) і з введенням інсуліну й карбацетаму (5 мг/кг). Імуногістохімічно в сітківці виявляли NSE (ThermoFisher Scientific, USA). **Результати.** У сітківці щурів з експериментальною ДР NSE-позитивне забарвлення мали гангліонарні клітини, нейрони внутрішнього і зовнішнього ядерних шарів і внутрішній сегмент фоторецепторів. Інтенсивність забарвлення в контрольній групі збільшувалася до 14-ї доби, після чого лишалася на низькому рівні. У внутрішньому ядерному шарі спостерігалось фонове забарвлення, на тлі якого візуалізувалися численні нервові волокна. Через 2 місяці в контрольній групі загальна інтенсивність забарвлення в нейронах сітківки була слабкою, NSE-позитивні клітини групувалися навколо мікроаневризми, які на цей час утворювалися по внутрішній поверхні сітківки. У зовнішньому ядерному шарі формувалися численні клітинні фіброзні проліферати. Застосування інсуліну сприяло збереженню NSE-позитивно забарвлених клітин у шарах сітківки при зменшенні інтенсивності фонового забарвлення. Застосування інсуліну з карбацетамом посилювало цю тенденцію: NSE-позитивне забарвлення виявлялося в гангліонарних клітинах, клітинах внутрішнього ядерного шару і внутрішньому сегменті фоторецепторів. При цьому утворення мікроаневризми і клітинних проліфератів не спостерігалось. **Висновки.** У даному дослідженні показаний ефект карбацетаму щодо запобігання розвитку процесів нейродегенерації та збереження NSE-позитивних нейронів сітківки при ДР. **Ключові слова:** цукровий діабет; стрептозотозин; нейродегенерація; NSE-позитивні нейрони; мікроаневризми

Вступ

Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), станом на 2021 р. на цукровий діабет (ЦД) у світі хворіло 10,5 % дорослого населення [1]. За прогнозом, рівень захворюваності на ЦД до 2045 р. збільшиться до 12,2 %. Одним з найбільш частих ускладнень ЦД є діабетична ретинопатія (ДР), яка є основною причиною

сліпоти в осіб віком понад 50 років [2]. У 2020 р. кількість дорослих з ДР у всьому світі становила 103,12 млн, до 2045 року прогнозовано зростання цього показника до 160,5 млн [3].

На сьогодні визнано, що в патогенезі ДР поряд з розвитком судинних порушень у сітківці незалежно розвиваються дисфункція нейронів і процеси нейродегене-

рації [4]. Їх розвитку сприяють метаболічні порушення, мітохондріальна дисфункція, зниження ефективності аксональної передачі, нейрозапалення та інші фактори [5].

Єнолаза (EC 4.2.1.11) є добре відомим гліколітичним ферментом, який каталізує перетворення 2-фосфогліцерату на фосфоенолпіруват і зворотну реакцію під час глюконеогенезу [6]. Єнолаза бере участь у гліколітичному шляху, який розкладає глюкозу на піруват і виробляє як високоенергетичні сполуки АТФ, так і кофактор NADH, забезпечуючи енергетичну основу клітинного метаболізму. Дослідження показали, що єнолаза, а також піруваткіназа і гексокіназа можуть домінувати в метаболічному внеску при запаленні та сприяти проліферації пухлини в умовах гіпоксії шляхом підвищення гліколізу [7, 8].

Гамма-єнолаза обмежується нейрональними клітинами і має назву «нейрон-специфічна єнолаза» (NSE), тоді як альфа-єнолаза обмежена гліальними клітинами (ненейронна єнолаза) [9]. У сітківці NSE присутня в нейронах і міжфоторецепторному матриксі, а її фізіологічну роль пов'язують з регуляцією росту і розвитку нервових клітин [10]. У нормі експресія NSE знаходиться на низькому рівні, тоді як при пошкодженні нервових клітин у результаті ішемії, гіпоксії або гіперперфузії NSE може вивільнятися з клітин у великих кількостях і навіть надходити в кровотік через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр, що призводить до підвищення рівня NSE в крові [11].

У хворих на ДР визначені високі рівні NSE у сироватці й склоподібному тілі, що тісно пов'язано з тяжкістю ДР [10]. Крім того, NSE є специфічним маркером ушкодження нейронів при багатьох захворюваннях нервової системи і може точно відображати ушкодження нейронів і мозкової тканини. Підвищення рівня NSE у зразках сітківки свідчить про пошкодження нейронів сітківки, дисфункцію та пошкодження фоторецепторів, набряк і дезорганізацію у фоторецепторному шарі й інтерпретується як маркер дистресу нейронів сітківки [12]. Рівень сироваткової NSE при ДР суттєво підвищений, що може бути підставою для визнання її потенційним біомаркером тяжкості ДР [13–15].

Мета: визначити експресію нейрон-специфічної єнолази в сітківці на початкових стадіях розвитку експериментальної ДР і вплив на неї агоніста бензодіазепінових рецепторів карбацетаму.

Матеріали та методи

При виконанні роботи керувалися нормами і принципами Директиви 2010/63 ЄС із захисту тварин, Гельсінської декларації (2008) і вимогами Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009). Тварин тримали в умовах віварію на стандартному раціоні.

ЦД моделювали на 45 тримісячних щурах-самцях лінії Вістар масою 140–160 г одноразовою внутрішньоочеревинною ін'єкцією стрептозотоцину (50 мг/кг; Sigma-Aldrich, Китай). Тварин розподілили на 3 групи: у 1-й (контроль) вводили 0,5 мл фізіологічного розчину; у 2-й — інсулін (Actrapid НМ Penfill, Novo Nordisk A/S, Данія) у дозі 30 ОД, у 3-й — інсулін комбінували з

карбацетамом (5 мг/кг в 0,5 мл фізіологічного розчину). Препарати вводили внутрішньоочеревинно через день, починаючи із 7-го дня після ін'єкції стрептозотоцину.

Карбацетам був синтезований у відділі хімії біологічно активних сполук Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л.М. Литвиненка НАН України (Київ, Україна) під керівництвом доктора хімічних наук, старшого наукового співробітника С.Л. Богзи.

Уміст глюкози контролювали за допомогою глюкометра й одноразових тест-смужок (ACCU-Chek Instant, Roche, Німеччина) у крові, забраній із хвостової вени натще. У тварин усіх груп протягом спостереження вміст глюкози в крові був стабільно високим і на 28-му добу у контрольній групі становив $29,32 \pm 1,25$ ммоль/л, у 1-й і 2-й групах — $17,02 \pm 1,03$ ммоль/л і $14,38 \pm 1,25$ ммоль/л відповідно ($P < 0,05$ порівняно з контрольною групою).

Тварин через 7, 14, 28 днів і 2 місяці виводили з експерименту смертельною ін'єкцією тіопенталу (75 мг/кг) і декапітацією. Очі занурювали в 10% розчин нейтрального формаліну і заливали в парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікромомі НМ 325 (Thermo Shandon, Велика Британія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2–3 мкм. Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням моноклональних мишачих антитіл до NSE (Neuron Specific Enolase, gamma, Monoclonal Antibody, Invitrogen, ThermoFisher Scientific, Waltham, Massachusetts). Зрізи додатково забарвлювали гематоксином. Мікроскопію та фотоархівування проводили з використанням світлооптичних мікроскопів ZEISS (Німеччина) із системою обробки результатів Axio Imager. A2. Оцінку інтенсивності забарвлення проводили згідно з рекомендаціями D. Dabbs (2014) на підставі візуально-аналогової шкали: 0 балів — забарвлення відсутнє; 1 бал (+) — слабка інтенсивність забарвлення; 2 бали (++) — середня інтенсивність забарвлення; 3 бали (+++) — висока інтенсивність забарвлення [16].

Для статистичного аналізу застосовували програмне забезпечення Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Розраховували середні та їх стандартні похибки. Вибіркові середні порівнювали із застосуванням дисперсійного аналізу (ANOVA), вірогідними вважали значення при $P < 0,05$.

Результати

Експресія NSE у шарах сітківки при експериментальній ДР характеризувалася як дифузним розширенням NSE-позитивного забарвлення, так і певною клітинною локалізацією (рис. 1А–1С).

Через 7 днів у внутрішньому ядерному шарі забарвлювалися тіла дифузно розташованих відросткових клітин (білі зірочки на рис. 1А), що за морфологією відповідали амакриновим [4]. Інтенсивність забарвлення цих клітин за шкалою D. Dabbs відповідала 2 балам. Крім того, у внутрішньому ядерному шарі з інтенсивністю до 1 бала спостерігалось фонове забарвлення, на тлі якого візуалізувалися численні нервові волокна, що в різних напрямках перетинали клітину. Інтенсивність фонового забарвлення максимально виявлялася в контрольній групі на 14-ту добу (рис. 1В).

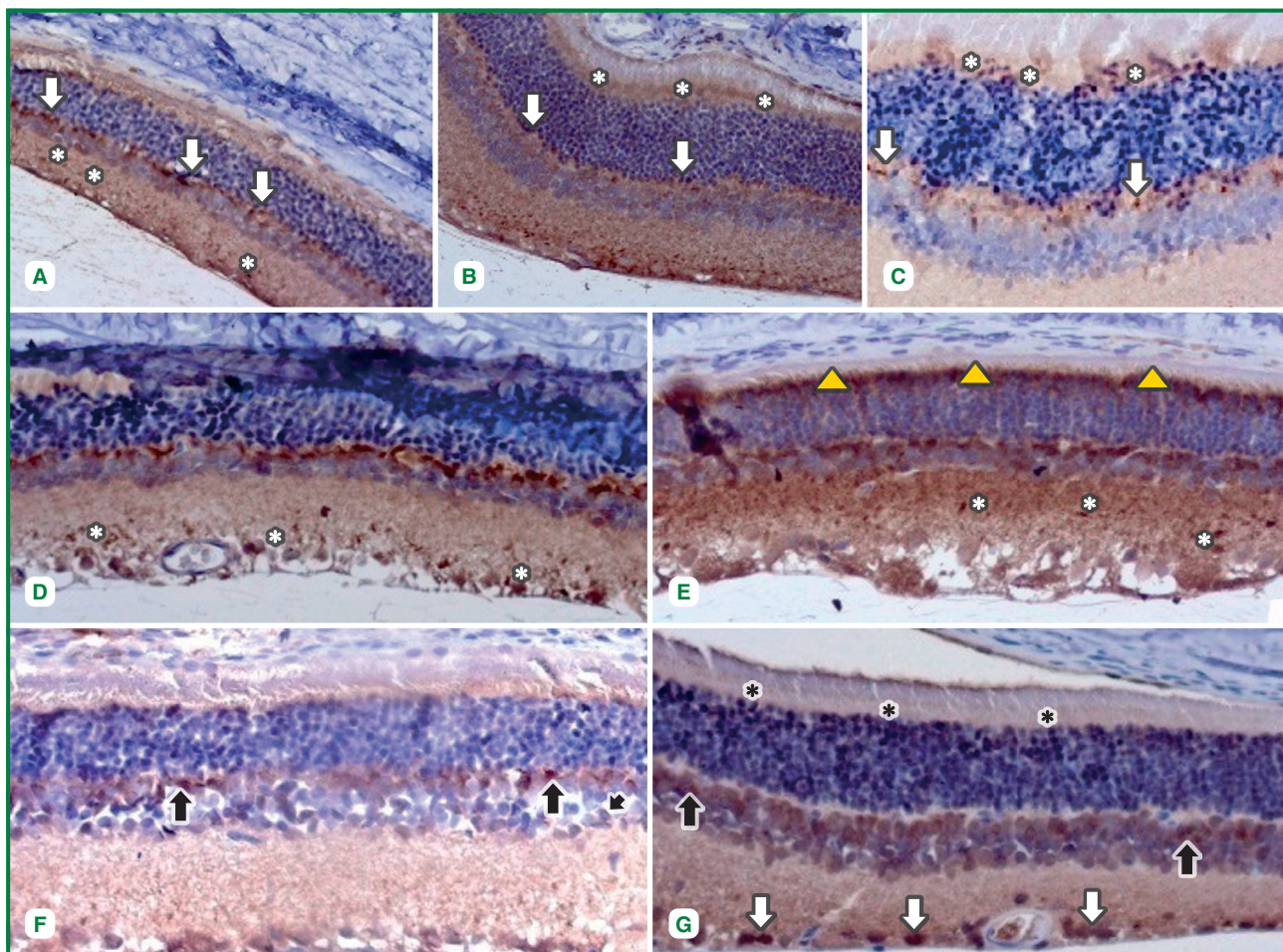


Рисунок 1. Мікропрепарати сітківки щурів. Репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження NSE, дозabarвлення гематоксиліном; $\times 200$; A, B, C — контрольна група через 7 (A), 14 (B) і 28 (C) днів; D, E — 14-та доба, введення інсуліну (D) і карбацетаму (E); F, G — 28-ма доба, введення інсуліну (F) і карбацетаму (G); на A, B, C: білі стрілочки — NSE-позитивні клітини на межі зовнішніх ядерного і плексиформного шарів; на A: білі зірочки — NSE-позитивні клітини внутрішнього плексиформного шару; на B, C: білі зірочки — NSE-позитивне забарвлення внутрішнього сегмента фоторецепторів; на D, E: білі зірочки — NSE-позитивні клітини внутрішніх шарів сітківки; на E: жовті трикутники — NSE-позитивне забарвлення внутрішнього сегмента фоторецепторів; на F, G: чорні стрілочки — NSE-позитивні клітини на межі зовнішніх ядерного і плексиформного шарів; на G: білі стрілочки — NSE-позитивні гангліонарні клітини

У зовнішньому ядерному шарі, переважно на його межі із зовнішнім плексиформним шаром, спостерігався шар полігональних клітин з інтенсивністю забарвлення до 3 балів, які відповідали морфології горизонтальних клітин (білі стрілочки на рис. 1A-1C) [4]. Також досить інтенсивно, особливо на 14-ту добу, забарвлювався внутрішній сегмент фоторецепторів (білі зірочки на рис. 1B, 1C). Загальна інтенсивність NSE-позитивного забарвлення була менша на 28-му добу (до 2 балів) і локалізувалася переважно в клітинах зовнішнього плексиформного шару (білі стрілочки на рис. 1C) і внутрішньому сегменті фоторецепторів (білі зірочки на рис. 1C).

На 14-ту добу в групах з введенням інсуліну і карбацетаму загальна інтенсивність NSE-специфічного забарвлення в різних шарах сітківки порівняно з відповідним контролем змінювалася різноспрямовано (рис. 1D, 1E). У внутрішніх шарах сітківки виявлялися поодинокі гангліонарні й амакринові клітини (білі зірочки на рис. 1D), знижувалася інтенсивність фонового

забарвлення. При застосуванні інсуліну з карбацетамом забарвлення гангліонарних клітин було майже відсутнім (0–1 бал за шкалою D. Dabbs). Натомість у зовнішньому плексиформному шарі інтенсивність забарвлення клітин порівняно з контролем збільшувалася, особливо в групі із застосуванням інсуліну. У групі із застосуванням інсуліну з карбацетамом інтенсивно забарвлювався внутрішній сегмент фоторецепторів (жовті трикутники на рис. 1E).

На 28-му добу в групах з введенням інсуліну і карбацетаму загальна інтенсивність NSE-специфічного забарвлення порівняно з попереднім терміном була суттєво зниженою (рис. 1F, 1G). У зовнішньому плексиформному шарі виявлялися поодинокі NSE-позитивні клітини з інтенсивністю забарвлення до 1–2 балів (чорні стрілочки на рис. 1F, 1G). При застосуванні інсуліну з карбацетамом збільшувалася кількість інтенсивно забарвлених гангліонарних клітин, вони чітко візуалізувалися (білі стрілочки на рис. 1G). Натомість у зовнішньому плексиформному шарі інтенсивність за-

барвлення клітин зменшувалася і не перевищувала 1 бал (чорні стрілочки на рис. 1G). Також фактично зникало NSE-позитивне забарвлення внутрішнього сегмента фоторецепторів (чорні зірочки на рис. 1E).

Для порівняння груп дослідження на рис. 2 наведена інтенсивність забарвлення клітин зовнішнього плексиформного шару.

При застосуванні інсуліну і більшою мірою — інсуліну з карбацетамом збільшувалася кількість незабарвлених клітин, тоді як кількість забарвлених (1–3 бали) зменшувалася ($p < 0,05$ для групи з комбінованим введенням інсуліну і карбацетаму порівняно з контролем).

Через 2 місяці в контрольній групі загальна інтенсивність забарвлення була слабкою — до 1–2 балів у гангліонарних і амакринових клітинах внутрішніх шарів сітківки, до 1 бала в зовнішньому плексиформному шарі та внутрішньому сегменті фоторецепторів (рис. 3A).

Відзначено, що NSE-позитивні клітини (білі зірочки на рис. 3A) групувалися навколо мікроаневризми, які на цей час утворювалися по внутрішній поверхні сітківки (біла стрілка на рис. 3A). У зовнішньому ядерному шарі утворювалися численні клітинні фіброзні проліферати (чорні стрілочки на рис. 3A). Застосування інсуліну сприяло зберіганню NSE-позитивно забарвлених клітин у шарах сітківки (білі зірочки на рис. 3B) при зменшенні інтенсивності фонового забарвлення. Застосування інсуліну з карбацетамом посилювало цю тенденцію: NSE-позитивне забарвлення виявлялося в гангліонарних клітинах (білі зірочки на рис. 3C), клітинах внутрішнього ядерного шару (жовті зірочки на рис. 3C) і внутрішньому сегменті фоторецепторів (жовті трикутники на рис. 3C). При цьому утворення мікроаневризми і клітинних проліфератів не спостерігалось.

Обговорення

Відомо, що антитіла до NSE переважно містять субпопуляцію фоторецепторних клітин у зовнішньому ядерному шарі, а також гангліонарні, амакринові, біполярні й горизонтальні клітини — у внутрішніх шарах сітківки [17]. У наших дослідженнях у контрольній групі було відзначено активне забарвлення гангліонарних

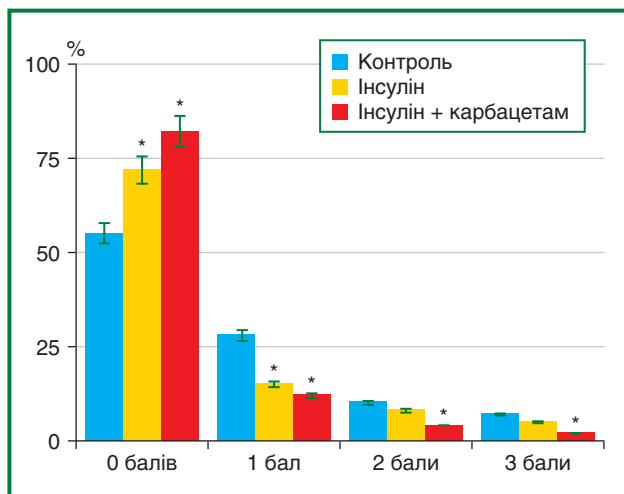


Рисунок 2. Гістограма розподілу кількості NSE-позитивних клітин (%) зовнішнього плексиформного шару залежно від інтенсивності імуноспецифічного забарвлення за шкалою D. Dabbs [16] у групах тварин на 28-му добу

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з контролем.

клітини, а також нейронів внутрішнього і зовнішнього ядерних шарів і внутрішнього сегмента фоторецепторів. При цьому інтенсивність їх забарвлення була високою до 14-ї доби, тоді як через 28 діб і 2 місяці лишалася порівняно низькою. Це дає змогу припустити, що в перші 2 тижні гіперглікемії наростали компенсаторні метаболічні реакції, що супроводжувалося активацією гліколізу і відображалось в збільшенні експресії NSE. У подальшому з фактора компенсації NSE міг перетворюватися на фактор пошкодження. Наростання фонового NSE-позитивного забарвлення і виявлення сплетень нервових волокон вказувало на поширення його експресії по нейритах і позаклітинно.

Відомо, що після пошкодження NSE швидко переходить із цитозолу нервових клітин на їх поверхню, де вона може діяти як рецептор плазміногену, активувати міграцію макрофагів і мікроглії до місця пошкодження і сприяти загибелі нейронних клітин [18]. Активацію як мікро-, так і макроглії з розвитком реактивного гліозу

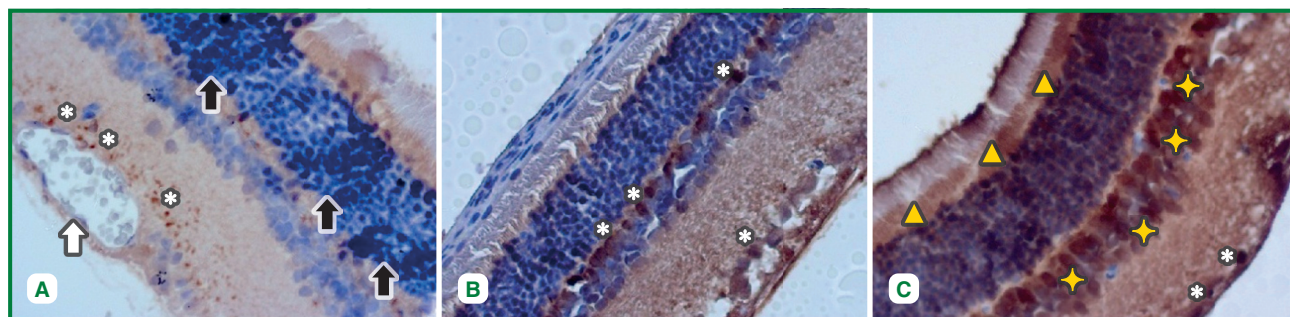


Рисунок 3. Мікропрепарати сітківки щурів. Репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження NSE через 2 місяці спостереження, дозabarвлення гематоксиліном; $\times 400$; A) контроль; B) введення інсуліну; C) введення інсуліну і карбацетаму. На A: біла стрілка — мікроаневризма; білі зірочки — NSE-позитивні клітини у внутрішньому плексиформному шарі; чорні стрілочки — клітинні проліферати в зовнішніх шарах сітківки; на B: білі зірочки — NSE-позитивні клітини; на C: білі зірочки — NSE-позитивні гангліонарні клітини; жовті зірочки — NSE-позитивні клітини у внутрішньому ядерному шарі; жовті трикутники — NSE-позитивне забарвлення внутрішнього сегмента фоторецепторів

було показано в наших попередніх дослідженнях на аналогічній моделі гіперглікемії і розвитку ДР з максимумом саме на 14-ту добу [19, 20].

У нервовій тканині NSE може стимулювати вироблення активних форм кисню, оксиду азоту і різних цитокінів (таких як TNF- α , IL-1 β , INF- γ , TGF- β і MCP-1) з посиленням запалення через активацію сигнальних шляхів фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат-3-кінази (PI3K), мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК) і кінази RhoA [21]. У нашому попередньому дослідженні було показано значну надекспресію індукованого гіпоксією фактора 1 α (HIF-1 α) і васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) у сітківці [22].

Через 28 днів і 2 місяці за відсутності лікування на тлі розвитку специфічних морфологічних проявів ДР (мікроаневризми і клітинних проліфератів сітківки) була показана слабка експресія NSE, що, на нашу думку, відображало процеси нейродегенерації. З цих позицій збереження NSE-позитивного забарвлення в нейронах сітківки при введенні інсуліну і карбацетаму відображало запобігання процесам діабетогенної нейродегенерації. Відсутність специфічних морфологічних ознак ДР також доводила це припущення.

На моделі травми спинного мозку було показано значне зниження тканинної експресії NSE, сироваткових запальних цитокінів/хемокінів, метаболічних факторів і матричних металопротеїназ після застосування нового маломолекулярного інгібітору ендогенної NO-синтази ENOblock [23]. Ці результати підтвердили гіпотезу про те, що активацію гліальних клітин і стан запалення можна модулювати регуляцією експресії та активності NSE.

У наших експериментах застосування інсуліну і більшою мірою — карбацетаму на ранніх термінах гальмувало зайву експресію NSE, а у віддалених термінах сприяло збереженню нейронів, тобто фактично запобігало нейродегенерації сітківки. Крім того, у наших попередніх дослідженнях був показаний позитивний ефект карбацетаму при ранній ДР, що гальмував надекспресію гліального фібрилярного протеїну (GFAP) і каспази-3 у сітківці й запобігав розвитку реактивного гліозу, утворенню мікроаневризм і фіброзних проліфератів [20]. Також карбацетам значно зменшував надекспресію HIF-1 α і VEGF і запобігав розвитку специфічних морфологічних проявів ДР [22].

Важливу роль у процесах дисфункції нейронів сітківки при ДР відіграє порушення гальмівних процесів через пригнічення вивільнення ГАМК, збільшення вивільнення глутамату й посилення збудження гангліонарних клітин [24]. При цьому вже на ранніх стадіях ДР спостерігається дисфункція нейросітківки незалежно від розвитку класичної мікроангіопатії, а відновлення ГАМКергічної медіації є перспективним напрямком корекції нейрональної дисфункції [25].

Бензодіазепіновий анестетик мідазолам запобігав індукованому гіперглікемією мікросудинному витоку в сітківці мишей із ЦД через пригнічення клітинної дії VEGF, утворення активних форм кисню і активації трансглутамінази в ендотеліальних клітинах сітківки людини [26]. Ці ефекти скасовувалися антагоністом рецепторів ГАМК типу А флумазенілом.

На сьогодні вже відомий перший препарат, що отримав схвалення Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) для лікування діабетичної невропатії, — агоніст ГАМК-рецепторів прегабалін [27]. У щурів із ЦД він поліпшував метаболізм, знижував інтенсивність запалення, апоптозу і гістопатологічні аномалії сітківки, а також зменшував вміст глутамату через посилення ГАМКергічної регуляції.

Отже, відновлення ГАМКергічної медіації нейронів сітківки може розглядатися як патогенетично обґрунтований напрямок корекції специфічної нейродегенерації при ДР. У цьому плані перспективним препаратом є карбацетам, який також показав низку позитивних ефектів при інших патологічних процесах, у тому числі при експериментальному ЦД [28–30]. У даному дослідженні показаний запобіжний ефект карбацетаму щодо розвитку процесів нейродегенерації та збереження NSE-позитивних нейронів сітківки при ДР.

Висновки

1. У сітківці щурів з експериментальною ДР NSE-позитивне забарвлення мали гангліонарні клітини, нейрони внутрішнього і зовнішнього ядерних шарів і внутрішній сегмент фоторецепторів. Інтенсивність забарвлення в контрольній групі збільшувалася до 14-ї доби, після чого була на низькому рівні. Також у контрольній групі у внутрішньому ядерному шарі спостерігалось фонове забарвлення, на тлі якого візуалізувалися численні нервові волокна.

2. Застосування інсуліну і більшою мірою — інсуліну з карбацетамом сприяло збереженню NSE-позитивних нервових клітин, зменшенню фонового забарвлення і запобігало розвитку таких морфологічних ознак ДР, як мікроаневризми у внутрішніх шарах і клітинні проліферати в зовнішніх шарах сітківки.

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

Інформація про фінансування. Дане дослідження виконано за ініціативи кафедри патофізіології НМУ імені О.О. Богомольця (Київ, Україна) і фінансується за бюджетною програмою МОЗ України, державний реєстраційний номер 0122U001308.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що думки, висловлені в поданій статті, є їхніми власними, а не офіційною позицією установи.

Список літератури

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB 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.
2. *GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020:*

- the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7. Epub 2020 Dec 1. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2021 Apr;9(4):e408.
3. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, 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.
 4. Ren J, Zhang S, Pan Y, Jin M, Li J, Luo Y, Sun X, Li G. Diabetic retinopathy: Involved cells, biomarkers, and treatments. *Front Pharmacol*. 2022 Aug 9;13:953691. doi: 10.3389/fphar.2022.953691.
 5. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018 Sep;61(9):1902-1912. doi: 10.1007/s00125-018-4692-1.
 6. Ou GY, Lin WW, Zhao WJ. Neuregulins in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2021 Apr 9;13:662474. doi: 10.3389/fnagi.2021.662474.
 7. Xu CM, Luo YL, Li S, Li ZX, Jiang L, Zhang GX, Owusu L, Chen HL. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases. *Biosci Rep*. 2019 Nov 29;39(11):BSR20192732. doi: 10.1042/BSR20192732.
 8. Seki SM, Gaultier A. Exploring Non-Metabolic Functions of Glycolytic Enzymes in Immunity. *Front Immunol*. 2017 Nov 22;8:1549. doi: 10.3389/fimmu.2017.01549.
 9. Capello M, Ferri-Borgogno S, Cappello P, Novelli F. α -Enolase: a promising therapeutic and diagnostic tumor target. *FEBS J*. 2011 Apr;278(7):1064-74. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08025.x.
 10. Marangos PJ, Schmechel D, Zis AP, Goodwin FK. The existence and neurobiological significance of neuronal and glial forms of the glycolytic enzyme enolase. *Biol Psychiatry*. 1979 Aug;14(4):563-79. PMID: 385064.
 11. Yu ZW, Liu R, Li X, Wang Y, Fu YH, Li HY, Yuan Y, Gao XY. High Serum Neuron-Specific Enolase Level Is Associated with Mild Cognitive Impairment in Patients with Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Apr 24;13:1359-1365. doi: 10.2147/DMSO.S249126.
 12. Sieber M, Dreßler J, Franke H, Pohlers D, Ondruschka B. Post-mortem biochemistry of NSE and S100B: A supplemental tool for detecting a lethal traumatic brain injury? *J Forensic Leg Med*. 2018 Apr;55:65-73. doi: 10.1016/j.jflm.2018.02.016.
 13. Ahmed SA, Ghoneim DF, Morsy ME, Hassan AA, Mahmoud ARH. Low-Level Laser Therapy with 670 nm Alleviates Diabetic Retinopathy in an Experimental Model. *J Curr Ophthalmol*. 2021 Jul 5;33(2):143-151. doi: 10.4103/joco.joco_29_20.
 14. Li J, Yan M, Zhang Y, Xie M, Yan L, Chen J. Serum neuron-specific enolase is elevated as a novel indicator of diabetic retinopathy including macular oedema. *Diabet Med*. 2015 Jan;32(1):102-7. doi: 10.1111/dme.12597.
 15. Yu ZW, Liu R, Li X, Wang Y, Fu YH, Li HY, Yuan Y, Gao XY. High Serum Neuron-Specific Enolase Level Is Associated with Mild Cognitive Impairment in Patients with Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Apr 24;13:1359-1365. doi: 10.2147/DMSO.S249126.
 16. Asadova V, Gul Z, Buyukuysal RL, Yalcinbayir O. Assessment of neuron-specific enolase, S100B and malondialdehyde levels in serum and vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2020 Jan;40(1):227-234. doi: 10.1007/s10792-019-01175-9.
 17. Dabbs D. *Diagnostic Immunohistochemistry, 4th Edition. Theranostic and genomic applications*. 2014. 960 p.
 18. Rich KA, Zhan Y, Blanks JC. Migration and synaptogenesis of cone photoreceptors in the developing mouse retina. *J Comp Neurol*. 1997 Nov 10;388(1):47-63. PMID: 9364238.
 19. Haque A, Ray SK, Cox A, Banik NL. Neuron specific enolase: a promising therapeutic target in acute spinal cord injury. *Metab Brain Dis*. 2016 Jun;31(3):487-95. doi: 10.1007/s11011-016-9801-6.
 20. Vodianyuk VV, Ziablitzev SV, Andrushchenko VI. Effect of tyrosine protein kinase blockade on the state of retinal microglia in diabetic retinopathy. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(5):337-343. doi: 10.22141/2224-0721.19.5.2023.1296. (in Ukrainian).
 21. Ziablitzev SV, Zhupan DB, Dyadyk OO. The influence of a benzodiazepine receptor agonist on the state of glia in the diabetic retinopathy. *Fiziol Zh*. 2023;69(6):33-42. doi: 10.15407/fz.69.06.033. in Ukrainian.
 22. Haque A, Polcyn R, Matzelle D, Banik NL. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. *Brain Sci*. 2018 Feb 18;8(2):33. doi: 10.3390/brainsci8020033.
 23. Ziablitzev SV, Zhupan DB, Tykhomyrov AO, Dyadyk OO. Benzodiazepine receptor agonist Carbacetam modulates the level of vascular endothelial growth factor in the retina of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Ukr Biochem J*. 2023;6(95):20-29. doi: 10.15407/ubj95.06.021.
 24. Haque A, Capone M, Matzelle D, Cox A, Banik NL. Targeting Enolase in Reducing Secondary Damage in Acute Spinal Cord Injury in Rats. *Neurochem Res*. 2017 Oct;42(10):2777-2787. doi: 10.1007/s11064-017-2291-z.
 25. Eggers ED, Carreon TA. The effects of early diabetes on inner retinal neurons. *Vis Neurosci*. 2020 Sep 16;37:E006. doi: 10.1017/S095252382000005X.
 26. Castilho Á, Ambrósio AF, Hartveit E, Veruki ML. Disruption of a neural microcircuit in the rod pathway of the mammalian retina by diabetes mellitus. *J Neurosci*. 2015 Apr 1;35(13):5422-33. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5285-14.2015.
 27. Lee YJ, Kim M, Lee JY, Jung SH, Jeon HY, Lee SA et al. The benzodiazepine anesthetic midazolam prevents hyperglycemia-induced microvascular leakage in the retinas of diabetic mice. *FASEB J*. 2018 May 21;32(10):14RR. doi: 10.1096/fj.201800014RR.
 28. Ali SA, Zaitone SA, Dessouki AA, Ali AA. Pregabalin affords retinal neuroprotection in diabetic rats: Suppression of retinal glutamate, microglia cell expression and apoptotic cell death. *Exp Eye Res*. 2019 Jul;184:78-90. doi: 10.1016/j.exer.2019.04.014.
 29. Ziablitzev SV, Starodubskaya OO, Bogza SL. Influence of carbacetam on neurologic destruction processes under the experimental traumatic brain injury. *J Educat Health Sport Form Health Sci*. 2017;7(2):601-11. doi: 10.26641/1997-9665.2017.2.12-18.
 30. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Saad HM, Batiha GE. Benzodiazepines in Alzheimer's disease: beneficial or detrimental effects. *Inflammopharmacology*. 2023 Feb;31(1):221-30. doi: 10.1007/s10787-022-01099-4.
 31. Kmet OG, Ziablitzev SV, Filipets ND. Peculiarities of the antioxidant protection and nitrogen oxide systems of the brain in rats with experimental type 2 diabetes mellitus after carbacetam administration. *Int J Endocrinol*. 2019;15(5):376-80. doi: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180040.

Отримано/Received 03.02.2024

Рецензовано/Revised 14.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.02.2024 ■

Information about authors

Sergiy Ziablitzev, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: zsv1965@gmail.com; phone: +380 (50) 328-23-87; <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

Dana Zhupan, Ophthalmologist, PhD-student, Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dzhupan@gmail.com; phone: +380 (93) 599-52-41; <https://orcid.org/0009-0004-5636-3182>

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.

Information about funding. This study was carried out on the initiative of the Department of Pathophysiology of the O.O. Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine) and is financed under the budget program of the Ministry of Health of Ukraine, state registration number 0122U001308.

Disclaimer. The authors declare that the opinions expressed in the submitted article are their own and not the official position of the institution.

S.V. Zyablitzev, D.B. Zhupan

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Expression of neuron-specific enolase in the retina and the effect on it of the benzodiazepine receptor agonist carbacetam in experimental diabetic retinopathy

Abstract. Background. Today, it is recognized that in the pathogenesis of diabetic retinopathy (DR), along with the development of vascular disorders, neuron dysfunction and neurodegeneration processes independently develop in the retina. The purpose was to determine the expression of neuron-specific enolase (NSE) in the retina at the initial stages of the experimental DR and the effect on it of the benzodiazepine receptor agonist carbacetam. **Materials and methods.** DR was modeled in 45 three-month-old male Wistar rats by a single injection of streptozotocin (50 mg/kg; Sigma-Aldrich Co, China). The rats were divided into 3 groups: control, with the introduction of insulin (30 units; Novo Nordisk A/S, Denmark) and with the introduction of insulin and carbacetam (5 mg/kg). NSE in the retina was detected immunohistochemically (Thermo Fisher Scientific, USA). **Results.** In the retina of rats with experimental DR, ganglion cells, neurons of the inner and outer nuclear layers, and the inner segment of photoreceptors had NSE-positive staining. The intensity of staining in the control group increased until the day 14, after which it remained at a low level. In the inner

nuclear layer, a background staining was observed against which numerous nerve fibers were visualized. After 2 months in the control group, the general intensity of staining in retinal neurons was weak, NSE-positive cells were grouped around microaneurysms, which at this time were formed on the inner surface of the retina. Numerous cellular fibrous proliferations were formed in the outer nuclear layer. The use of insulin contributed to the preservation of NSE-positively stained cells in the layers of the retina while reducing the intensity of background staining. The use of insulin with carbacetam enhanced this trend: NSE-positive staining was detected in ganglion cells, cells of the inner nuclear layer, and the inner segment of photoreceptors. At the same time, the formation of microaneurysms and cell proliferations was not observed. **Conclusions.** This study shows the protective effect of carbacetam for the development of neurodegeneration processes and the preservation of NSE-positive retinal neurons in DR.

Keywords: diabetes; streptozotocin; neurodegeneration; NSE-positive neurons; microaneurysms

УДК 616.379-008.64+616-06/617.735

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.1.2024.358>

Рибачук О.В.

Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, Україна

Прогностична оцінка впливу хемокіну CD54 на перебіг діабетичної ретинопатії

Резюме. Актуальність. Клінічні дослідження свідчать про збільшення рівня прозапальних цитокінів, хемокінів, фактора росту ендотелію судин і молекул адгезії як у системному, так і в локальному середовищі в пацієнтів з діабетичними ушкодженнями сітківки. Повідомляється про експресію судинних клітинних молекул адгезії при діабетичній ретинопатії (ДР). На сьогоднішній прогностична оцінка різних адгезивних молекул, зокрема молекули міжклітинної адгезії (Cluster of Differentiation, CD54), у хворих із ДР обмежена недостатньою кількістю опублікованих даних. **Мета** роботи полягала в розробці математичної моделі оцінки ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу за участі CD54. **Матеріали та методи.** Проведено відкрите одноцентрове одномоментне вибіркоче спостережне дослідження із залученням дорослих хворих на ЦД 2-го типу і ДР. Дослідження проведено в 132 осіб, з них пацієнтів із ДР було 82 (148 очей) (чоловіків — 28, жінок — 54, середній вік — $64,41 \pm 1,18$ року (мін — 25, мах — 84), середній стаж діабету — $15,54 \pm 0,83$ року (мін — 1, мах — 35), середній рівень HbA1c — $9,17 \pm 0,22$ % (мін — 5,4, мах — 16,5)). Офтальмологічне обстеження включало візометрію, периметрію, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію. Концентрацію CD54 у сироватці крові визначали імуноферментним аналізом. Статистичний аналіз включав однофакторний і багатфакторний дисперсійний аналіз і регресійний аналіз. Використовували параметричний F-критерій Фішера або непараметричний критерій Крускала — Уолліса. Адекватність розрахованої моделі оцінювалася методом побудови кривої операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic curve — ROC-кривої) за площею під кривою (Area Under the Curve — AUC), розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. **Результати.** Виявлено вірогідне збільшення концентрації CD54 у сироватці крові в групі хворих на ЦД 2-го типу і ДР порівняно з контролем ($p < 0,001$). Показано, що при стандартизації за концентрацією CD54 у сироватці крові, рівнем HbA1c, видом цукрознижувальної терапії виявлено вірогідне зниження ($p = 0,006$) ризику проліферативної стадії ДР при зростанні гостроти зору на кожні 0,1 од. (СШ = 0,45 (95% ДІ 0,25–0,79)). **Висновки.** Чутливість розрахованої математичної моделі оцінки ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу становить 91,7 % (95% ДІ 61,5–99,9 %), специфічність — 80,0 % (95% ДІ 68,74–88,6 %).

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; CD54; математична модель

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) — це хронічне порушення обміну речовин, пов'язане з глобальними проблемами охорони здоров'я XXI століття. Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), у 2021 році у всьому світі ЦД було діагностовано в 537 млн людей віком від 20 до 79 років, що на 16 % більше, ніж за попередні два

роки, а прогнози на 2030 рік вказують на 643 млн випадків [1]. Діабетична ретинопатія (ДР) є найпоширенішим високоспецифічним нейроваскулярним ускладненням ЦД як 1-го, так і 2-го типу, що вражає близько 95 % пацієнтів із ЦД 1-го типу і понад 60 % пацієнтів із ЦД 2-го типу. Поширеність ДР тісно пов'язана як з тривалістю діабету, так і з рівнем глікемічного контролю [2]. ДР є

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologії Ukraini»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Рибачук Олена Валеріївна, аспірант, кафедра офтальмології та оптометрії післядипломної освіти, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, вул. Зоологічна, 3, корпус Г, м. Київ, 03057, Україна; e-mail: ophthalm.optom@nmu.ua; тел.: +380 (44) 521-07-57

For correspondence: Olena Rybachuk, PhD-student, Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Zoologichna st., 3, build. G, Kyiv, 03057, Ukraine; e-mail: ophthalm.optom@nmu.ua; phone: +380 (44) 521-07-57

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

найчастішою причиною нових випадків сліпоти серед дорослих віком 20–74 років у розвинених країнах, що є соціально-економічним тягарем для громадського здоров'я [3].

Хронічна гіперглікемія є фактором запуску біохімічних процесів, які призводять до розвитку характерних для ДР морфологічних змін сітківки [4]. Пошкодження кровоносних судин (потовщення базальної мембрани, проліферація ендотеліальних клітин, облітерація капілярів) призводить до погіршення мікроциркуляції сітківки і гіпоксії [5]. Взаємодія між ендотелієм і клітинами крові відбувається через адгезивні молекули. Одними з основних молекул клітинної адгезії, які беруть участь у розвитку ДР, є розчинна молекула міжклітинної адгезії 1 (CD54) і молекула адгезії судинних клітин 1 (CD106). Ці молекули ендотеліальних клітин і лейкоцитів через послідовні етапи опосередковують активацію запалення, розвиток ендотеліальної дисфункції та мікросудинних ускладнень [6]. Існують докази збільшення експресії молекул судинної та клітинної адгезії в пацієнтів із ЦД 2-го типу, зокрема CD54 [7]. CD54 є членом надродини сімейства супергенних імуноглобулінів, які необхідні для адгезії лейкоцитів до ендотелію капілярів. Вони переважно опосередковують прикріплення і трансендотеліальну міграцію циркулюючих лейкоцитів, включно з моноцитами, лімфоцитами й поліморфно-ядерними клітинами. Отже, молекула CD54 причетна до розвитку лейкостазу як характерної ознаки ДР [8, 9].

Проте публікації щодо оцінки прогностичної значущості адгезивних молекул у прогресуванні ДР на основі математичного моделювання практично відсутні, хоча моделі логістичної регресії або моделі дискримінації останнім часом широко застосовуються в клінічній ендокринології та офтальмології [10, 11].

Мета роботи: розробити математичну модель оцінки ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу за участі CD54.

Матеріали та методи

Дослідження було відкритим одномоментним вибірко-вим спостережним.

Було залучено дорослих хворих із ДР і ЦД 2-го типу. Критерії включення: інформована згода на участь у дослідженні, наявність верифікованого ЦД 2-го типу, відповідність протоколу ETDRS [12]. Критерії виключення: вагітність, лактація, ЦД 1-го типу, інша ендокринна патологія, тиреоїдна орбітопатія, гострі інфекційні захворювання, онкологічні й психічні захворювання, декомпенсація коморбідної патології, хронічна хвороба нирок термінальної стадії, протейнурія, пошкодження зорового нерва, глаукома, катаракта. Обмеження дослідження: дослідження не мало великого розміру вибірки, не набуло статусу популяційного, було одноцентровим, що певною мірою могло вплинути на деякі результати статистичного аналізу. Крім того, перевіряли концентрацію CD54 лише в сироватці, але не у водянистій волозі чи склоподібному тілі.

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювався відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий

діабет 2-го типу». Діагноз ДР встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України від 22.05.2009 № 356 у редакції Наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008). Згода на проведення наукових досліджень була оформлена й видана комісією з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Дослідження проведено у 132 осіб, з них пацієнтів з ДР було 82 (148 очей) (чоловіків — 28, жінок — 54, середній вік — $64,41 \pm 1,18$ року (min — 25, max — 84), середній стаж діабету — $15,54 \pm 0,83$ року (min — 1, max — 35), середній рівень HbA1c — $9,17 \pm 0,22$ % (min — 5,4, max — 16,5)), яких залежно від стадії ДР розподілили на 3 групи: пацієнти з ДР I стадії (непроліферативна ДР (НПДР)), пацієнти з ДР II стадії (препроліферативна ДР (ППДР)) і пацієнти з ДР III стадії (проліферативна ДР (ПДР)).

Вид антидіабетичної терапії включає призначення дієти, пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) або інсулінотерапії (у поєднанні з дієтою та прийомом метформіну). При порівнянні груп пацієнтів з ДР нами не виявлено вірогідних вікових відмінностей ($p = 0,102$), а також різниці за гендером ($p = 0,546$), вмістом HbA1c ($p = 0,434$) і видом антидіабетичного лікування ($p = 0,124$). Пацієнти з ДР III стадії мали вірогідно вищий ($p < 0,017$) стаж діабету. Гострота зору на I стадії ДР була практично нормальною ($0,8-1,0$) і прогресивно погіршувалась на II і III стадії ДР ($p < 0,017$).

У групу контролю були включені практично здорові донори (50 осіб).

Усі пацієнти проходили стандартне інструментальне офтальмологічне дослідження, що включало візометрію (Haag-Streit, Swiss, Refractor RT-5100, Nidek, Japan, CP-770, Nidek, Japan), рефрактометрію (ARK-1000 OPD-Scan II, Nidek, Japan), дослідження внутрішньоочного тиску (NT-530, Nidek, Japan) і полів зору (Humphrey Field Analyzer model 540i, Carl Zeiss Meditec), гоніоскопію (лінза Гольдмана, Volk USA), біомікроскопію (SL 120, SL 130 Zeiss), офтальмоскопію (лінзи Volk Double aspheric або Ocular Small Pupil), оптико-когерентну томографію — Optical Coherence Tomography 3D OCT-1000 (протокол Retina3D, RetinaRaster, також у режимі «Angio», протокол RetinaAngio, wide 6×6 мм), дослідження очного дна (фундус-камера).

Концентрацію глюкози у венозній плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом, вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c) — методом високошвидкісної колонкової рідинної хроматографії, концентрацію CD54 у сироватці крові — імуноферментним аналізом (Bender MedSystem GmbH, www.eBioscience.com).

Статистичний аналіз включав однофакторний, багатофакторний дисперсійний і регресійний аналіз і здійснювався в графічному інтерфейсі до R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (пакет EZR v. 1.35, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan). Адекватність розрахованих моделей оцінювалася методом побудови кривої операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic curve — ROC-кривої) за площею під кривою (Area Under

the Curve — AUC), розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Ступінь і напрямок зв'язку факторних і результуючої ознак оцінювалися за показником співвідношення шансів (СШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ). Оптимальне значення критичного порогу для логістичних моделей регресії розраховувалося з використанням показника Youden-index J (Youden, 1950) [13, 14] і дорівнювало в нашому випадку $Y_{crit} = 0,1315$. Прогнозували ризик тяжкого ступеня ретинопатії (ПДР): результуюча змінна $Y = 1$ для пацієнтів із ПДР III стадії (12 пацієнтів) і $Y = 0$ для пацієнтів із ПДР I–II стадії (70 пацієнтів). При розрахованому для пацієнта значенні $Y \geq Y_{crit}$ результат тесту позитивний і прогнозується ризик розвитку ПДР, в іншому випадку в пацієнта залишається ПДР I–II стадії. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Концентрація CD54 у сироватці крові хворих на ЦД 2-го типу з ДР у цілому і в контрольній групі подана в табл. 1. Виявлено значне вірогідне збільшення концентрації CD54 у групі хворих на ЦД 2-го типу і ДР порівняно зі здоровим добровольцями.

Таблиця 1. Концентрація CD54 у сироватці крові хворих на діабетичну ретинопатію при цукровому діабеті 2-го типу і в контрольній групі, нг/мл ($M \pm m (\pm SD)$, min — max)

Контроль (n = 50)	Пацієнти з діабетичною ретинопатією (n = 82)	Рівень значущості відмінності, p
230,3 ± 6,34 (± 27,4 SD) [129–297]	565,7 ± 6,4 (± 57,9 SD) [453–687]	p < 0,001

Примітки: n — кількість пацієнтів; M — середнє значення; ($\pm m$) — стандартна помилка; p — вірогідність за критерієм Стьюдента.

Таблиця 2. Концентрація CD54 у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2-го типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	I стадія ДР (n = 6)	II стадія ДР (n = 64)	III стадія ДР (n = 12)	Рівень значущості відмінності, p
CD54, нг/мл	606,3 ± 23,4 (573,4–639,2)	565,1 ± 7,2 (555,1–575,2)	549,5 ± 16,5 (526,2–572,7)	0,18

Примітки: n — кількість пацієнтів; M — середнє значення; ($\pm m$) — стандартна помилка; p — вірогідність за критерієм Крускала — Уолліса при порівнянні між стадіями діабетичної ретинопатії.

Таблиця 3. Однофакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику проліферативної стадії діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від концентрації CD54 у сироватці крові

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, b ± m	Рівень значимості відмінності СШ від 1, p	Показник співвідношення шансів моделі, СШ (95% ДІ)
CD54, нг/мл	–0,0059 ± 0,0055	0,290	0,99 (0,98–1,01)

Таблиця 4. Багатофакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику проліферативної стадії діабетичної ретинопатії

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, b ± m	Рівень значимості відмінності СШ від 1, p	Показник співвідношення шансів моделі, СШ (95% ДІ)
Терапія	1	Референтний	
	2	3,01 ± 1,03	0,004
HbA1c, на 1 %	–0,60 ± 0,26	0,021	0,55 (0,33–0,92)
Гострота зору, на 0,1 од.	–0,81 ± 0,30	0,006	0,45 (0,25–0,79)
CD54, на 100 нг/мл	–1,13 ± 0,67	0,093	0,32 (0,09–1,21)

Примітка: 1 — ПЦЗП; 2 — інсулінотерапія.

Уміст CD54 у сироватці крові хворих на ЦД 2-го типу на різних стадіях ДР подано в табл. 2. Показано, що на всіх стадіях ДР концентрація CD54 не має вірогідних відмінностей, проте не досягає рівня CD54 контрольної групи (230,3 ± 6,34 нг/мл).

Однофакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику проліферативної стадії ДР у хворих на ЦД 2-го типу залежно від концентрації CD54 у сироватці крові подана в табл. 3.

Нами не виявлено ризику тяжкої стадії ДР при зростанні концентрації CD54 у сироватці крові. Тому для оцінки прогностичної значущості CD54 у прогресуванні ДР у сукупності ознак, пов'язаних з ризиком розвитку тяжкої ДР (прогресування від НПДР до ПДР), нами було проведено відбір показників, значимо пов'язаних з результуючою ознакою. Для відбору використано метод покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise, з порогом включення $p < 0,095$ і порогом виключення $p > 0,1$). При проведенні аналізу було виділено 4 ознаки: концентрація CD54 у сироватці крові, вміст HbA1c, гострота зору, вид цукрознижувальної терапії. У табл. 4 подано результати багатофакторного аналізу.

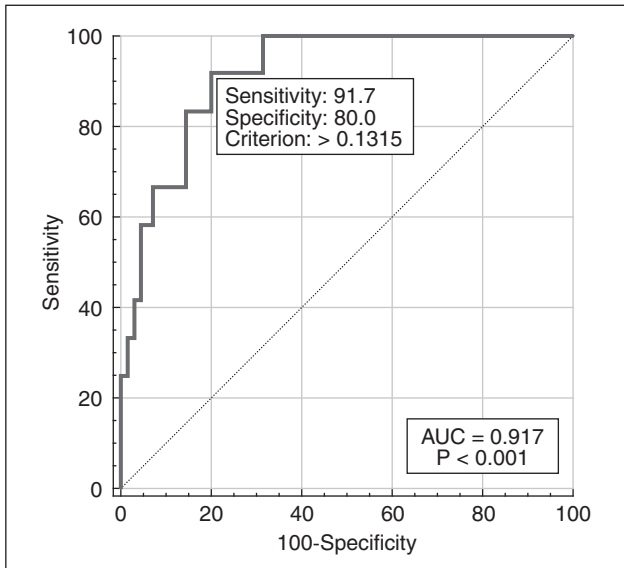


Рисунок 1. ROC-крива операційних характеристик багатофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику проліферативної стадії діабетичної ретинопатії

Показано, що при стандартизації за концентрацією CD54 у сироватці крові, рівнем HbA1c, видом цукрознижувальної терапії виявлено вірогідне зниження ($p = 0,006$) ризику проліферативної стадії ДР при зростанні гостроти зору на кожні 0,1 од. (СШ = 0,45 (95% ДІ 0,25–0,79)).

На рис. 1 наведено ROC-діаграму операційних характеристик поданої багатофакторної моделі.

Площа під кривою операційних характеристик моделі AUC дорівнювала 0,92 (95% ДІ 0,84–0,97), що свідчить про дуже сильний зв'язок ризику проліферативної стадії ДРП з рівнем HbA1c у сироватці крові, видом цукрознижувальної терапії, гостротою зору і концентрацією CD54 сироватки крові. Чутливість розрахованої моделі становить 91,7 % (95% ДІ 61,5–99,9 %), специфічність — 80,0 % (95% ДІ 68,74–88,6 %).

Отримана 4-факторна модель може бути подана формулою:

$$Y = 1 / (1 + \exp(-(7,03 + 3,01 \times X1 - 0,60 \times X2 - 8,1 \times X3 - 0,011 \times X4))),$$

де Y — оцінка ризику високого ступеня ДР; $X1 = 1$ для терапії ПЦЗП і $X1 = 2$ для інсулінотерапії; $X2$ — рівень HbA1c, %; $X3$ — гострота зору, од.; $X4$ — концентрація CD54 у сироватці крові, нг/мл.

Наведемо приклади розрахунків ризику прогресування ДР у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Приклад 1. Концентрація CD54 у сироватці крові 609 нг/мл, уміст HbA1c 7,9 %, інсулінотерапія, гострота зору 1,0 од., I стадія ДР. Розрахункове значення $Y = 0,001$. Прогноз: у хворого низький ризик прогресування ДР до II стадії.

Приклад 2. Концентрація CD54 у сироватці крові 601 нг/мл, уміст HbA1c 8,9 %, ПЦЗП, гострота зору 1,0 од., I стадія ДР. Розрахункове значення $Y = 0,001$. Прогноз: у хворого низький ризик прогресування ДР до II стадії.

Приклад 3. Концентрація CD54 у сироватці крові 589 нг/мл, уміст HbA1c 8,6 %, ПЦЗП, гострота зору 0,5 од., II стадія ДР. Розрахункове значення $Y = 0,003$. Прогноз: у хворого низький ризик прогресування ДР до III стадії.

Приклад 4. Концентрація CD54 у сироватці крові 498 нг/мл, уміст HbA1c 8,7 %, гострота зору 0,1 од., ПЦЗП, II стадія ДР. Розрахункове значення $Y = 0,170$. Прогноз: у хворого високий ризик прогресування ДР до III стадії.

Приклад 5. Концентрація CD54 у сироватці крові 642 нг/мл, уміст HbA1c 11,3 %, гострота зору 0,2 од., інсулінотерапія, II стадія ДР. Розрахункове значення $Y = 0,071$. Прогноз: у хворого низький ризик прогресування ДР до III стадії.

Приклад 6. Концентрація CD54 у сироватці крові 512 нг/мл, уміст HbA1c = 10,5 %, інсулінотерапія, гострота зору 0,07 од., II стадія ДР. Розрахункове значення $Y = 0,606$. Прогноз: у хворого високий ризик прогресування ДР до III стадії.

Обговорення

Наведені приклади застосування формули показують, що в пацієнтів з I стадією ДР низький ризик прогресування ДР за рахунок *de facto* нормальної гостроти зору і застосування ПЦЗП (відсутність інсулінотерапії). Але ми повинні усвідомлювати, що ризик все ж таки існує, концентрація CD54 у сироватці крові сягає цифр, що перевищують середні дані за всіма вибірками ($M = 565$ нг/мл). На II стадії ДР відсутність інсулінотерапії (застосування ПЦЗП) не гарантує низького ризику прогресування ДР на фоні декомпенсації діабету. Це треба враховувати в загальній клінічній картині захворювання.

Дані літератури вказують, що молекули клітинної адгезії знаходяться у високих концентраціях у склоподібному тілі пацієнтів, уражених ПДР. Показано, що розчинні форми CD54 і CD106 у сироватці крові збільшені в пацієнтів з ДР (що відповідає власним даним), молекули CD54 і CD106 активізуються в кон'юнктиві пацієнтів з ДР, а рівні CD54 у склоподібному тілі вищі в пацієнтів з активною ПДР порівняно з пацієнтами з неактивною ПДР і пацієнтами без діабету [15–17]. У дослідженні Ноогн (це когортне дослідження ЦД 2-го типу і серцево-судинних ускладнень у 50–74-річній загальній популяції європейців, $n = 2484$, рівень відповіді 71 %) коефіцієнт кореляції між CD54 і CD106 з поправкою на вік, стать і толерантність до глюкози становив 0,31 ($p < 0,001$) [18]. У проспективному дослідженні 2023 року протягом періоду спостереження (162 пацієнти, 2 роки, медіана) значна різниця в рівнях молекул клітинної адгезії та селектинів (CD54 і CD106, E-селектин, L-селектин і P-селектин) виявлена у хворих на ЦД 2-го типу з мікросудинними ускладненнями і без них. Автори дійшли висновку, що молекули клітинної адгезії та селектини є індикаторами мікросудинних ускладнень у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Асоціація цих маркерів з розвитком мікросудинних ускладнень може надати додаткову інформацію для розробки стратегій лікування діабету і прогнозування мікросудинних ускладнень [19].

Отже, раннє виявлення біологічних маркерів адгезивної дисфункції може допомогти мінімізувати ризик розвитку і прогресування судинних ускладнень, допомогти ідентифікувати людей на етапі переддіабету, зменшити рівень захворюваності на ДР [20], а математичне моделювання, як показали приклади розрахунків ризику прогресування ДР на основі розробленої нами моделі, допоможе клініцистам контролювати клінічний перебіг захворювання.

Висновки

1. Концентрація CD54 у сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу і діабетичну ретинопатію вірогідно більша порівняно з контролем ($p < 0,001$).

2. Розрахована математична модель оцінки ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу адекватна, має чутливість 91,7 % і специфічність 80,0 % ($p = 0,006$).

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

Інформація про фінансування. Робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Вищого державного навчального закладу України «Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України», є фрагментом НДР кафедри «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер держреєстрації 0120U105324).

Список літератури

1. IDF Diabetes Atlas. www.diabetesatlas.org (accessed on 2 March 2023).
2. Solomon SD, Chew E, Duh EJ et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Mar;40(3):412-418. <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>.
3. The American Diabetes Association (ADA). Standards of Care in Diabetes. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes — 2024. *Diabetes Care*. 2024;47 (Suppl. 1):S231-S243. <https://doi.org/10.2337/dc24-S012>.
4. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*. 2020;37:101799. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101799.
5. Nippert AR, Newman EA. Regulation of blood flow in diabetic retinopathy. *Vis Neurosci*. 2020;37:E004. DOI: 10.1017/S0952523820000036.
6. Ghonaim MM, El-Edel RH. Circulating cell adhesion molecules (sICAM-1 and sVCAM-1) and microangiopathy in diabetes mellitus. *Ibnosina J Med BioMed Sci*. 2015;7(6):211-8. doi: 10.4103/1947-489X.210287.
7. Jain A, Saxena S, Khanna VK, Shukla RK, Meyer CH. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus. *Mol Vis*. 2013 Aug 4;19:1760-8. PMID: 23922493; PMCID: PMC3733909.

8. Meleth AD, Agrón E, Chan CC, Reed GF, Arora K, Byrnes G et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4295-301. DOI: 10.1167/iov.04-1057.

9. Kyrlyuk M, Ishchenko V. Pathogenesis of diabetic retinopathy: a literature review. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(7):567-575. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.7.2019.186061/>

10. Neirebin L, Pankiv V, Kyrlyuk M. Mathematical model for assessing the prognostic significance of 25(OH)D deficiency in the progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(4):269-273. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1284>.

11. Kyrlyuk ML, Mogilevskyy SYu, Serdiuk VM. Evaluation of the Prognostic Significance of Adipose Tissue Hormones in the Development of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(Suppl. 1):A412-A413. <https://doi.org/10.1210/jendo/bvab048.841>.

12. Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):190-195. <https://doi.org/10.1159/000501372>.

13. 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). К.: Вістка, 2018. 208 с.

14. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and Optimal Cut-Point Estimated from Observations Affected by a Lower Limit of Detection. *Biom J*. 2008 Jun;50(3):419-430. doi: 10.1002/bimj.200710415.

15. Nowak M, Wielkoszyński T, Marek B, Kos-Kudła B, Świętochowska E, Siemińska L et al. Blood serum levels of vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in diabetic retinopathy. *Clin Exp Med*. 2008;8:159-64. DOI: 10.1007/s10238-008-0173-z.

16. Khalfaooui T, Lizard G, Ouertani-Meddeb A. Adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) and diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *J Mol Histol*. 2008;39:243-9. doi: 10.1007/s10735-007-9159-5.

17. El-Asrar A.M.A., Nawaz M.I., Kangave D. et al. High-mobility group box-1 and biomarkers of inflammation in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Molecular Vision*. 2011;17:829-1838. PMID: 21850157.

18. van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn study. *Diabetologia*. 2005;48:1300-6. doi.org/10.1007/s00125-005-1799-y.

19. Siddiqui K, George TP, Mujammami M, Isnani A, Al-fadda AA. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. *Front Endocrinol*. 2023;14:1072288. doi: 10.3389/fendo.2023.1072288.

20. Zheng H, Sun W, Zhang Q, Zhang Y, Ji L, Liu X et al. Proinflammatory cytokines predict the incidence of diabetic peripheral neuropathy over 5 years in Chinese type 2 diabetes patients: A prospective cohort study. *E Clinical Med*. 2020;31:100649. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100649.

Отримано/Received 04.02.2024

Рецензовано/Revised 15.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.02.2024 ■

Information about author

Olena Rybachuk, PhD-student, Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ophthalm.optom@nmu.ua; phone: +380 (44) 521-07-57; <https://orcid.org/0000-0003-4094-4674>

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.

Information about funding. This work is a part of the research project "Development of new methods of diagnosis, treatment and prevention of refractive, inflammatory, dystrophic and traumatic diseases of the organ of vision and their clinical and experimental justification". State registration number 0120U105324. The work funding institution is the MH of Ukraine.

O.V. Rybachuk

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

Prognostic assessment of the influence of CD54 chemokine on the course of diabetic retinopathy

Abstract. Background. Clinical studies indicate increasing levels of pro-inflammatory cytokines, chemokines, vascular endothelial growth factor and adhesion molecules both in the systemic and local environment in patients with diabetic retinal damage. The expression of vascular cell adhesion molecules in diabetic retinopathy (DR) is reported. Currently, the prognostic assessment of various adhesion molecules, in particular the intercellular adhesion molecule (cluster of differentiation 54, CD54) in patients with DR is limited by few published data. The aim of this work was to develop a mathematical model for assessing the risk of DR progression in patients with type 2 diabetes (T2D) with the CD54 participation. **Materials and methods.** An open observational study was conducted among adult patients with T2D and DR. Limitations: the study was single-center and did not have a large sample size. Second, CD54 concentrations were tested only in serum, but not in aqueous humor or vitreous body. The inclusion of patients in groups with DR occurred in accordance with the 2019 ETDRS protocol. The main exclusion criteria were type 1 diabetes mellitus. Research methods: visometry, Humphrey perimetry, refractometry, tonometry, biomicroscopy, gonioscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography, including in Angio mode, photography of the fundus with a fundus camera. The study was conducted in 132 people, 82 of them (148 eyes) had DR (28 men and 54 women, with an average age of 64.41 ± 1.18 years (min 25, max 84), average duration of diabetes 15.54 ± 0.83 years (min 1, max 35), average HbA1c level of 9.17 ± 0.22 % (min 5.4, max 16.5). The

concentration of CD54 in blood serum was determined by enzyme immunoassay. Statistical analysis included ANOVA and multivariate analysis of variance, regression analysis. Fisher's parametric F-test or the Kruskal-Wallis non-parametric test were used. The adequacy of the calculated model was assessed by constructing the receiver operating characteristic (ROC) curve based on the area under the ROC curve; the 95% confidence interval (CI) was calculated. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** A statistically significant increase in the serum CD54 was revealed in the patients with T2D and DR compared to the controls ($p < 0.001$). It was shown that when standardized by the concentration of CD54 in the blood serum, the level of HbA1c, and the type of hypoglycemic therapy, a statistically significant decrease ($p = 0.006$) was found in the risk of the proliferative stage of DR for each 0.1 unit of increasing visual acuity (OR = 0.45; 95% CI 0.25–0.79). The obtained multifactorial model was represented by the appropriate mathematical formula. **Conclusions.** Serum concentration of CD54 in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy is statistically significantly higher compared to the controls ($p < 0.001$). The sensitivity of the calculated mathematical model for assessing the risk of progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes is 91.7 % (95% CI 61.5–99.9 %), the specificity is 80.0 % (95% CI 68.74–88.6 %) ($p = 0.006$).

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes; CD54; mathematical model

Значення поліморфізму rs4986790 гена *TLR4* у розвитку діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Актуальність. Основу пошкодження сітківки при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2) становить розвиток хронічного метаболічного запалення, пускова роль в активації якого належить Toll-подібним рецепторам (TLR). Хронічна гіперглікемія збільшує експресію TLR, що активує прозапальні шляхи діабетогенного пошкодження сітківки. **Мета:** встановити значення поліморфізму rs4986790 (896A/G, Asp299Gly) гена *TLR4* для розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) і діабетичного макулярного набряку (ДМН) при ЦД2. **Матеріали та методи.** Дослідження включало 81 пацієнта (81 око) із ЦД2, у яких за настановами Американської академії офтальмології (2002 рік) виявлені ДР і ДМН, контрольну групу становили 50 пацієнтів (50 очей) із ЦД2, нормалізованим вуглеводним обміном, ДР 0 (ретинопатія відсутня) і відсутністю ДМН. Генотипи rs4986790 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі із застосуванням ампліфікатора Gene Amp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, США) і тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США). Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). **Результати.** За умови ЦД2 поліморфізм rs4986790 гена *TLR4* мав зв'язок з розвитком ДР і ДМН за домінантною моделлю успадкування ($p = 0,034$): ризик їх розвитку в носіїв генотипів A/G+G/G був утричі більшим (співвідношення шансів (СШ) = 3,09; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,16–8,20) порівняно з носіями генотипу A/A. При стратифікації за стадіями ДР і ступенем ДМН зв'язки зберігалися тільки для проліферативної ДР (для алелей $p = 0,048$) і ДМН 3-го ступеня (для генотипів $p = 0,017$; для алелей $p < 0,001$). Аналіз зв'язку з фенотипом пацієнтів показав більші показники глікемії, вмісту глікованого гемоглобіну, центральної товщини й об'єму сітківки в носіїв гетерозиготи й мінорного генотипу G/G порівняно з носіями предкової гомозиготи A/A. Регресійний аналіз підтвердив отримані результати: ризик ДР і ДМН у пацієнтів з ЦД2, які були носіями генотипів A/G і G/G, був більшим ($p = 0,024$) порівняно з носіями предкової гомозиготи A/A (СШ = 3,1; 95% ДІ 1,2–8,2). **Висновки.** Проведене дослідження показало ризикову роль поліморфізму rs4986790 гена *TLR4* у виникненні ДР і ДМН при ЦД2. **Ключові слова:** запалення; центральна товщина сітківки; об'єм сітківки; регресійний аналіз

Вступ

Останнім часом цукровий діабет (ЦД) набуває характеру світової пандемії з прогнозом зростання кількості хворих до 463 млн осіб до 2045 року, серед яких частка пацієнтів із ЦД 2-го типу (ЦД2) буде становити до 95 % [1]. Найбільш частими очними ускладненнями ЦД2 і основною причиною сліпоти є діабетична ретинопатія (ДР) і діабетичний макулярний набряк (ДМН) [2].

Основу пошкодження сітківки при ЦД2 становить розвиток хронічного метаболічного запалення (метазапалення), пускова роль в активації якого належить Toll-подібним рецепторам (TLR), які здатні розпізнавати прозапальні патогени [3, 4]. Хронічна гіперглікемія збільшує експресію TLR4, що активує різні прозапальні шляхи діабетогенного комплексного пошкодження сітківки, що ведуть до розвитку ДР і ДМН [5].

Відомо, що генетична схильність є одним з факторів, що викликають очні ускладнення ЦД2 [6]. Шляхом біоінформаційного аналізу генів, що пов'язані з ангиогенезом на ранній стадії ДР, і побудови мережі білок-білкової взаємодії було ідентифіковано 10 генів-концентраторів, пов'язаних з неоваскуляризацією: *TLR4*, *TNF*, *VEGFA*, *PIK3CB*, *TGFB1*, *EDN1*, *MMP9*, *PDGFB*, *MMP2* і *THBS1* [7].

В іншому біоінформаційному аналізі було відібрано 13 генів-концентраторів, які були пов'язані з інфламасомним комплексом, продукцією бета-інтерлейкіну-1 і сигнальним шляхом NOD-подібного рецептора [8]. Серед них три гени (*TLR4*, *CASP3* і *GBP2*) були ключовими в опосередкованні клітинного піроптозу при ДР.

Вважається, що ДР щільно пов'язана з гетерозиготним генотипом гена *TLR4*, який сприяє розвитку ДР [9]. Певний дослідницький інтерес зосереджений на поліморфізмі rs4986790 гена *TLR4* (896A/G, Asp299Gly) [10]. Носії його мутантних генотипів A/A та A/G мали потрійний ризик розвитку нейропатії ($p = 0,026$), артеріопатії нижніх кінцівок ($p = 0,013$) та основних серцево-судинних захворювань ($p = 0,017$).

Метааналіз, що включив 11 досліджень пацієнтів із ЦД2, проведених до 2020 року (4069 осіб з ЦД2 і мікросудинними ускладненнями і 1834 особи з ЦД2 без ускладнень) показав, що поліморфізм Asp299Gly гена *TLR4* підвищував ризик розвитку мікросудинних ускладнень при ЦД2 (домінантна модель — співвідношення шансів (СШ) = 1,52; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,10–2,09; $p = 0,01$; аельна модель — СШ = 1,42; 95% ДІ 1,02–1,96; $p = 0,04$), що особливо стосувалося європеїдної популяції (домінантна модель — СШ = 1,69) і ДР (домінантна модель — СШ = 1,81) [11].

У метааналізі, що включав 41 дослідження (23 250 випадків і 24 760 — контроль), було показано, що поліморфізм rs4986790 був пов'язаний з підвищеним ризиком ЦД2 в азіатів (A/G проти A/A — СШ = 1,23; 95% ДІ 1,01–1,50; $p = 0,042$) [12]. Генотипування за поліморфізмом Asp299Gly гена *TLR4* пацієнтів з ЦД2 і ДР показало наявність чіткої асоціації (СШ = 1,88; 95% ДІ 0,93–3,79) [13]. В аналізі багатофакторної логістичної регресії аель G Asp299Gly була незалежним фактором ризику раннього початку ДР ($p < 0,001$).

З іншого боку, існують протилежні дані, які показують протективну роль мутантних алелей Asp299Gly і Thr399Ile гена *TLR4* при ЦД2 [14].

Мета роботи: встановити значення поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена *TLR4* у розвитку діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2-го типу.

Матеріали та методи

До дослідження залучено 131 пацієнта (131 око), серед яких 81 мали ЦД2, ДР і ДМН, а 50 — тільки ЦД2 (контрольна група). Вік пацієнтів становив від 53 до 85 років, у середньому $65,70 \pm 0,83$ 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 і ДР — 45,7 і 54,3 % відповідно

($p = 0,495$). 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 наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009.

Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Пацієнти, що були відібрані в дане дослідження, мали ЦД2 і вперше зверталися по спеціалізовану офтальмологічну допомогу. Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візіометрію, рефрактометрію, тонометрію з визначенням внутрішньоочного тиску (мм рт.ст.), статичну периметрію, гоніоскопію, біомікроскопію, офтальмоскопію. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk 90D (USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана відповідно до протоколу ETDRS [15]. Усім пацієнтам виконували дослідження на оптичному когерентному томографі (ОКТ) SWEPT source OCT Triton plus (Topcon, Японія) у режимі ОКТ за протоколом сканування 3D Macula (H) 7*7 mm і фото очного дна. У всіх пацієнтів була діагностована ДР. Стадію ДР визначали за Інтернаціональною клінічною шкалою тяжкості ДР Американської академії офтальмології (2002 рік). За результатами обстеження пацієнтів розподілили на 3 групи: 1-ша ($n = 10$) — з легкою непроліферативною ДР (НПДР), 2-га ($n = 33$) — з помірною і тяжкою НПДР і 3-тя ($n = 38$) — з проліферативною ДР (ПДР). Контрольну групу становили 50 пацієнтів (50 очей) із ЦД2, нормалізованим вуглеводним обміном, ДР 0 (ретинопатія відсутня) і відсутністю ДМН.

Визначали наявність ДМН за такими критеріями оптичної томографії: перший заснований на збільшенні товщини макулярної ділянки сітківки згідно з решіткою ETDRS, другий критерій визначав присутність інтратретинальної рідини на двовимірних томографічних зрізах (B-scan). Діагноз ДМН встановлювали при визначенні потовщення сітківки макулярної ділянки, яке перевищувало значення нормативної бази даних ОКТ, що враховувала стать, вік і расу пацієнта. Збільшення товщини сітківки виражалось в перцентилях, що підсвічувалось помаранчевим і рожевим кольором по шкалі та відповідало потовщенню сітківки в програмному забезпеченні приладу. Для аналізу допускали знімки ОКТ доброї якості, що відповідали індексу градації якості понад 40.

Ступінь тяжкості ДМН визначали за Інтернаціональною клінічною шкалою тяжкості ДМН Американської академії офтальмології (2003 р.). ДМН 0 визначали за знімками сітківки з товщиною ділянки макули, що відповідала середньостатистичній нормі (всі 9 секторів решітки ETDRS позначалися зеленим кольором), на яких не фіксували наявності інтратретинальної ріди-

ни на В-scan у всіх секторах. ДМН 1 (легкий ступінь) відповідали знімки зі збільшеною товщиною сітківки в секторах 6–9 решітки ETDRS, що позначалися помаранчевим або рожевим кольором, причому в секторах 1–5 товщина макули відповідала нормі (маркування зеленим); не визначалося ознак інтратретинальної рідини в секторах 1–5. При ДМН 2 (середній ступінь тяжкості) товщина ділянки макули була підвищена в секторах 2–5 решітки ETDRS, що позначалися помаранчевим або рожевим кольором, причому в секторі 1 товщина відповідала нормі. Критерієм відповідності ДМН 3 (тяжкий ступінь) було маркування рожевим кольором, що відповідало потовщенню в секторі 1. Наявність інтратретинальної рідини відзначалася 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 і вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Генотипи поліморфізму гена *TLR4* rs4986790 (896A/G; Asp299Gly; chr9:117713024 (GRCh38.p14)) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі із застосуванням ампліфікатора Gene Amp[®] PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). Геномну ДНК виділяли з венозної крові (PureLink[®] Genomic DNA Kit For Purification of Genomic DNA; INVITROGEN; США). Для генетичного аналізу застосовано тест-системи TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США).

Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). При проведенні аналізу генетичних даних була проаналізована загальна таблиця випадків і частот генотипів і алелей, потім — частотні різниці, які вказували на вплив генотипів і алелей на розвиток захворювання [16]. Для значущих відмінностей розглянуто співвідношення шансів і 95% довірчий інтервал, тобто асоціацію з ЦД2 (генетичний ризик). Використано метод побудови моделей логістичної регресії. Результуюча ознака — наявність у пацієнта ДР і ДМН (прогнозована змінна $Y = 1$, будь-яка стадія, 81 випадок) або їх відсутність (прогнозована змінна $Y = 0$, 50 випадків).

Результати та обговорення

За наявністю ДР і ДМН у пацієнтів із ЦД2 була відзначена чітка і статистично вірогідна тенденція до зменшення частоти предкового генотипу *A/A* і алелі *A* при

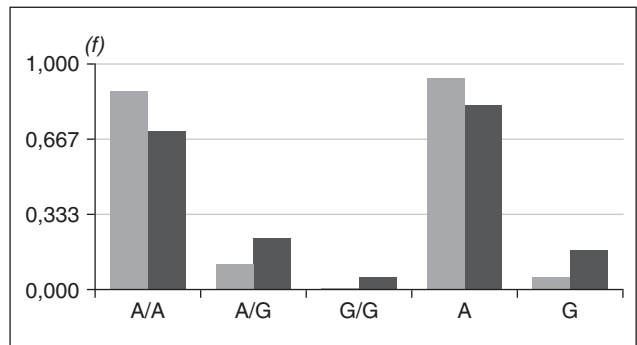


Рисунок 1. Розподіл частот генотипів і алелей rs4986790 гена *TLR4* у пацієнтів дослідних груп; статистична значущість за критерієм χ^2 -квадрат розбіжностей частот генотипів становила $p = 0,0396$; алелей — $p = 0,005$. За вертикальною віссю — частоти (f); за горизонтальною — генотипи і алелі

збільшенні частоти гетерозиготи, мінорної гомозиготи *G/G* і алелі *G* (рис. 1).

Такий перерозподіл частоти поліморфних генотипів дозволяв припустити, що поліморфізм rs4986790 гена *TLR4* мав зв’язок з розвитком очних діабетичних ускладнень у пацієнтів з ЦД2, що було включено до даного дослідження. Розрахунок впливу поліморфізму rs4986790 на розвиток ДР і ДМН виявив чітку асоціацію із захворюванням (табл. 1).

Аналіз впливу генотипів показав, що поліморфізм rs4986790 мав зв’язок з розвитком ДР і ДМН ($\chi^2 = 6,46$; $p = 0,040$). Їх ризик у носіїв гетерозиготи і мінорної гомозиготи був збільшений у 3 рази (СШ = 3,09; 95% ДІ 1,16–8,20) порівняно з носіями предкової гомозиготи *A/A*. Відповідно наявність алелі *G* також збільшувала ризик (СШ = 3,42; 95% ДІ 1,36–8,55) порівняно з носійством алелі *A*.

Отже, носійство мутантної алелі *G* rs4986790 можна було розглядати як фактор ризику розвитку ДР і ДМН при ЦД2, а поліморфізм rs4986790 можна вважати ризиковим для ДР і ДМН.

Порівняння домінантної та рецесивної моделей успадкування підтвердило отриманий результат і показало статистичну значущість розподілу частот для домінантної моделі (табл. 2).

Розподіл генотипів rs4986790 за домінантною моделлю успадкування (*A/A* vs *A/G+G/G*) мав статистичну значущість за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2 = 4,49$; $p = 0,034$), тоді як розподіл генотипів за рецесивною моделлю

Таблиця 1. Вплив розподілу частот генотипів rs4986790 гена *TLR4* на розвиток очних діабетичних ускладнень і ступінь їх асоціації з ДР і ДМН

Генотипи	ЦД2+ДР+ДМН, n (f)	ЦД2, n (f)	χ^2	p	СШ	95% ДІ
A/A	57 (0,704)	44 (0,880)	6,46	0,040	3,09	1,16–8,20
A/G	19 (0,234)	6 (0,120)				
G/G	5 (0,062)	0 (0,000)				
A	133 (0,821)	94 (0,940)	6,57	0,010	3,42	1,36–8,55
G	29 (0,179)	6 (0,060)				

Примітки: n — кількість; f — частота; χ^2 — критерій Пірсона з урахуванням поправки на безперервність; p — статистична значущість розбіжностей між групами.

успадкування значущим не був ($\chi^2 = 1,75$; $p = 0,186$). Такий результат підтвердив наявність асоціації з очними ускладненнями в пацієнтів із ЦД2 саме за наявності в генотипі мутантного алеля *G*.

Розрахунок асоціації із захворюванням показав збільшення ризику ДР і ДМН серед пацієнтів з ЦД2 для носіїв гетерозиготи і мутантної гомозиготи *G/G* rs4986790 порівняно з носіями предкової гомозиготи *A/A* (СШ = 3,09; 95% ДІ 1,16–8,20).

Отже, при ЦД2 поліморфізм rs4986790 мав асоціацію з розвитком ДР і ДМН: носії поліморфної алелі *G* мали триразове збільшення ризику розвитку цих ускладнень ЦД2.

Збереження виявленого зв'язку генотипів rs4986790 було перевірено при стратифікації пацієнтів за стадією ДР і ступенем ДМН. Статистична значущість

різниць збереглася для розподілу алелей ($p = 0,029$) і підтвердила збільшення частоти алелі *G* за стадіями ДР (табл. 3).

Але при проведенні апостеріорних порівнянь виявлено значущу відмінність розподілу за частотою алелей тільки для 3-ї групи (пацієнти з ПДР) порівняно з контролем ($p = 0,048$). Для 1-ї і 2-ї груп (пацієнти з НПДР) різниця частот як генотипів, так і алелей була не значимою ($p > 0,05$).

Стратифікація пацієнтів за ступенем ДМН і порівняння частот генотипів і алелей rs4986790 з контролем показала збереження статистичної значущості різниць і для генотипів ($p = 0,017$), і для алелей ($p < 0,001$), що також підтверджувало загальну тенденцію до збільшення частоти ризикової алелі *G* за ступенем ДМН (табл. 4).

Таблиця 2. Вплив розподілу частот генотипів rs4986790 гена TLR4 на розвиток ДР і ДМН (домінантна й рецесивна моделі успадкування)

Генотипи		ЦД2+ДР+ДМН, n (f)	ЦД2, n (f)	χ^2	p	СШ	95% ДІ
Дом.	A/A	57 (0,704)	44 (0,880)	4,49	0,034	Референтний	
	A/G+G/G	24 (0,296)	6 (0,120)			3,09	1,16–8,20
Рец.	A/A+A/G	76 (0,938)	50 (0,100)	1,75	0,186	Референтний	
	G/G	5 (0,062)	0 (0,000)			–	–

Примітки: n — кількість; f — частота; χ^2 — критерій Пірсона з урахуванням поправки на безперервність; p — статистична значущість розбіжностей між групами.

Таблиця 3. Розподіл генотипів і алелей поліморфізму rs4986790 гена TLR4 у групах хворих за стадіями ДР

Генотипи	Групи хворих за стадіями ДР, n (f)			
	Контроль (ДР 0)	1-ша (легка НПДР)	2-га (помірна або тяжка НПДР)	3-тя (ПДР)
A/A	44 (0,880)	6 (0,600)	25 (0,758)	26 (0,684)
A/G	6 (0,120)	4 (0,400)	6 (0,182)	9 (0,237)
G/G	0 (0,000)	0 (0,000)	2 (0,061)	3 (0,079)
p	0,127			
A	99 (0,940)	16 (0,800)	56 (0,848)	61 (0,803)
G	6 (0,006)	4 (0,200)	10 (0,152)	15 (0,197)
p	0,029			

Примітки: n — кількість; f — частота; p — значущість відмінностей за критерієм χ -квадрат Pearson з урахуванням поправки на безперервність.

Таблиця 4. Розподіл генотипів і алелей поліморфізму rs4986790 гена TLR4 у групах хворих за ступенем ДМН

Генотипи	Групи хворих за ступенем ДМН, n (f)			
	ДМН 0	ДМН 1	ДМН 2	ДМН 3
A/A	44 (0,880)	13 (0,867)	17 (0,773)	27 (0,614)
A/G	6 (0,120)	2 (0,133)	5 (0,227)	12 (0,273)
G/G	0 (0,000)	0 (0,000)	0 (0,000)	5 (0,114)
p	0,017			
A	94 (0,940)	28 (0,903)	39 (0,886)	66 (0,750)
G	6 (0,060)	2 (0,133)	5 (0,114)	22 (0,250)
p	< 0,001			

Примітки: n — кількість; f — частота; p — значущість відмінностей за критерієм χ -квадрат Pearson з урахуванням поправки на безперервність.

При проведенні апостеріорних порівнянь, як і для ДР, підтверджено статистично значущу відмінність розподілу частот генотипів і алелей порівняно з контролем тільки для ДМН 3 ($p < 0,05$).

Отже, значущі статистичні відмінності ($p < 0,001$) частоти поліморфізму rs4986790 зберігалися тільки для ПДР і ДМН 3.

Оцінка зв'язку генотипів з фенотиповими показниками по групах пацієнтів виявила деякі закономірності (рис. 2).

За показниками вуглеводного обміну вірогідних розбіжностей між носіями різних генотипів rs4986790 виявлено не було ($p > 0,05$), однак вміст і глюкози, і глікованого гемоглобіну був дещо вищим у пацієнтів з ДР і ДМН, ніж без таких ($p < 0,001$).

ЦТС і ЗОС за наявності ДР і ДМН також були вірогідно вищими від показників пацієнтів без них серед носіїв усіх генотипів rs4986790 ($p < 0,001$). При цьому ЦТС у пацієнтів з ДР і ДМН, які були носіями поліморфної алелі G, був суттєво більшим, ніж у носіїв предкової гомозиготи A/A (520,0 мкм (453,0–579,5 мкм) vs 313,0 мкм (256–393 мкм) відповідно; $p < 0,001$). Для ЗОС така різниця хоч і була наявною, але статистичної значущості не мала (11,0 мкм³ (9,7–12,1 мкм³) vs 8,7 мкм³ (7,7–10,4 мкм³) відповідно; $p = 0,149$).

Отже, можна було стверджувати, що носії поліморфізму rs4986790 мали більш виражений набряк сітківки за умови присутності в генотипі мутантної алелі G. Отримані дані давали підставу зв'язати поліморфізм rs4986790 з більшим діабетогенним набряком сітківки.

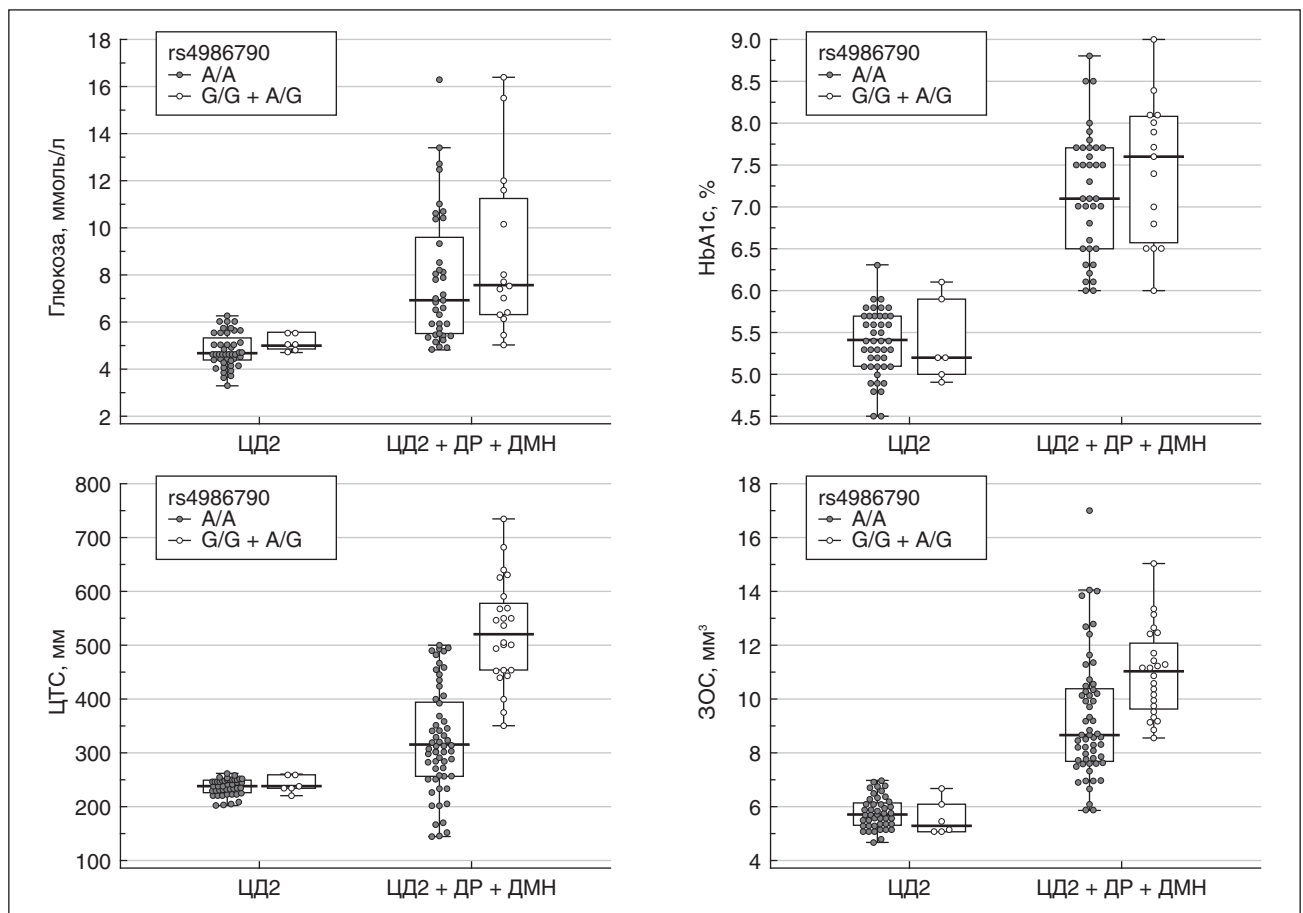


Рисунок 2. Результати двоваріантного аналізу показників вуглеводного обміну (вміст у крові глюкози (ммоль/л) і глікованого гемоглобіну (%)) та офтальмологічних показників (ЦТС, мкм, і ЗОС, мкм³) у пацієнтів — носіїв різних генотипів rs4986790 гена TLR4 із ЦД2 з наявністю і відсутністю ДР і ДМН ($p < 0,001$ для всіх порівнянь пацієнтів з ДР і ДМН з групою пацієнтів без них). Сірі кружечки — дані пацієнтів — носіїв відповідних генотипів; горизонтальні рисочки у прямокутниках — медіани (Me); у прямокутниках — значення I і III кватилів (Q_1 - Q_{III}), вертикальні планки з рисками — мінімальні й максимальні значення.

Таблиця 5. Аналіз однофакторної моделі логістичної регресії ризику ДР і ДМН у носіїв різних генотипів rs4986790

Генотип	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	p	СШ (95% ДІ)
A/A		Референтний	
A/G+G/G	1,12 ± 0,50	0,024	3,1 (1,2–8,2)

Примітка: p — рівень значимості відмінності СШ від 1.

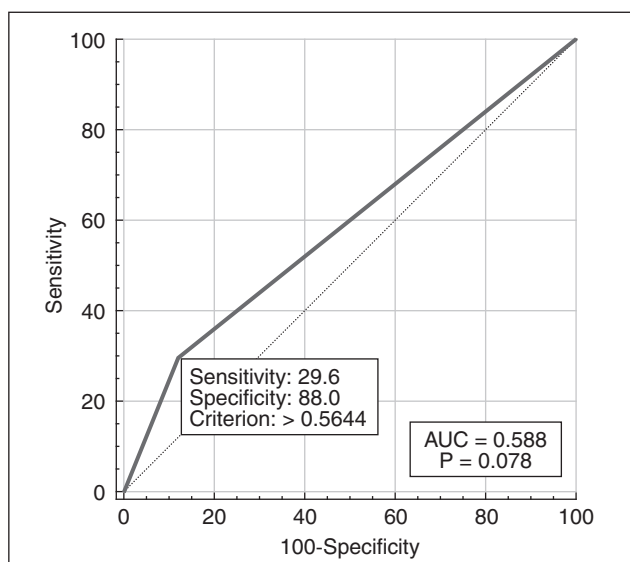


Рисунок 3. ROC-крива прогнозування ризику ДР і ДМН у пацієнтів із ЦД2 за наявністю поліморфізму rs4986790 гена *TLR4*

На останньому етапі був проведений однофакторний регресійний аналіз залежності розвитку ДР і ДМН у пацієнтів з ЦД2 від генотипів поліморфізму rs4986790 (табл. 5).

Виявлено збільшення ($p = 0,024$) ризику розвитку ДР і ДМН у носіїв генотипів *A/G* і *G/G* rs4986790 (СШ = 3,1; 95% ДІ 1,2–8,2) порівняно з носіями предкового генотипу *A/A*. На рис. 3 подано криву операційних характеристик для цього тесту.

Площа під ROC-кривою (AUC) = 0,59 (95% ДІ 0,50–0,67), що свідчило про наявність слабкого зв'язку з rs4986790. При виборі оптимального порогу (*A/G* або *G/G* rs4986790) чутливість тесту становила 29,6 % (95% ДІ 20,0–40,8 %), специфічність — 88,0 % (95% ДІ 75,7–95,5%). Низьке значення чутливості такого тесту не дозволяло рекомендувати його для клінічного застосування, але можливість побудови такої моделі математично доводила значення поліморфізму rs4986790 гена *TLR4* для виникнення ДР і ДМН у пацієнтів з ЦД2 — у його носіїв ризик їх розвитку був збільшений втричі.

Отже, у даному дослідженні було встановлено, що поліморфізм rs4986790 гена *TLR4* мав зв'язок з такими очними ускладненнями ЦД2, як ДР і ДМН, ризик їх розвитку в носіїв мутантної алелі *G* (генотипи *A/G* і *G/G*) був утричі більший порівняно з носіями предкового генотипу *A/A*. При цьому значення поліморфізму могло проявлятися в збільшенні діабетогенного набряку сітківки.

Ці результати добре узгоджувалися з даними щодо асоціації алелі *G* поліморфізму Asp299Gly гена *TLR4* з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань і ДР у пацієнтів із ЦД2 [17]. Носії алелі *G* Asp299Gly мали подвійний ризик ДР (СШ 2,12; 95% ДІ 1,43–3,12; $p = 0,0002$) порівняно з носіями алелі *A*. Більш переконливі результати отримані при дослідженні 113 пацієнтів із ЦД2: пацієнти — носії гетерозиготи Asp299Gly мали

більшу поширеність ДР (42,9 %), ніж носії гомозиготи (9,0 %), $p = 0,018$ [18]. У наших дослідженнях таке співвідношення становило 23,4 і 12,0 % (табл. 1), що також було статистично значущим ($p = 0,040$).

Отже, наші результати підтвердили думку про наявність асоціації поліморфізму rs4986790 гена *TLR4* з розвитком ДР, а також доповнили їх в плані виявлення факту збереження такого зв'язку за умов стратифікації пацієнтів за тяжкістю патологічного процесу для ПДР і ДМН 3 (табл. 3, 4). Біоінформаційне дослідження, що було процитоване вище, також показало зв'язок гена *TLR4* саме з ангиогенезом і неоваскуляризацією сітківки при ЦД2 [7].

Пояснити механізм виявленого зв'язку поліморфізму rs4986790 гена *TLR4* з ДР можна, виходячи з розуміння того, що надмірна активація вродженої імунної системи, що притаманна пацієнтам з ЦД2, які є носіями алелі *G*, може бути одним з чинників ДР [19]. *TLR4* є ключовим тригером імунітету, і саме місенс-мутація гена *TLR4* підтримують запалення в умовах гіперлікемії.

Імовірно, що носії мутантної алелі *G* rs4986790 мають більшу схильність до розвитку прозапальних змін у сітківці, що реалізуються через патологічні внутрішньоклітинні ланцюги, у тому числі через ядерний фактор NF- κ B [6, 7]. Гіперактивність цієї ланки вродженого імунітету може бути чинником розвитку як ДР, так і ДМН.

TLR4 є центральним рецептором вродженої імунної відповіді і відіграє важливу роль як тригер запальної реакції, який збільшує резистентність до інсуліну, а генетичні варіанти гена *TLR4* відіграють важливу роль у розвитку інсулінорезистентності та ЦД2 [20]. На підтвердження цього припущення автори показали, що, з одного боку, рівні прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6, MCP-1 та IL-1 β) були пов'язані з діабетом і резистентністю до інсуліну, а з іншого — з генетичними варіантами гена *TLR4*, у тому числі rs4986790.

Особливістю даного дослідження є вивчення не тільки зв'язку rs4986790 з ДР та її стадіями, як це було показано в багатьох цитованих дослідженнях, але і з ДМН і його ступенем. Саме в цьому плані був отриманий найбільш цікавий результат дослідження — більша величина ЦТС, а відповідно, і більший ступінь ДМН у пацієнтів — носіїв мутантної алелі (рис. 2). Це доводить роль поліморфізму rs4986790 у запальній патологічній ексудації сітківки за наявності ЦД2 і відкриває перспективу використання медикаментозного блокування шляху TLR/NF- κ B саме в носіїв мутантної алелі *G*. Такий терапевтичний підхід, але без урахування генотипу *TLR4*, активно розробляється останнім часом [21, 22].

Висновки

1. У пацієнтів із ЦД2 поліморфізм rs4986790 гена *TLR4* мав зв'язок з розвитком ДР і ДМН за домінантною моделлю успадкування ($p = 0,034$): ризик їх розвитку у носіїв генотипів *A/G*+*G/G* був утричі більшим (СШ = 3,09; 95% ДІ 1,16–8,20) порівняно з носіями генотипу *A/A*.

2. При стратифікації за стадіями ДР і ступенем ДМН відмінності в розподілі генотипів і алелей порівняно з контролем зберігалися тільки для ПДР (для алелей — $p = 0,048$) і ДМН 3 (для генотипів — $p = 0,017$; для алелей — $p < 0,001$).

3. Аналіз зв'язку з фенотипом пацієнтів показав більші показники глікемії, вмісту глікованого гемоглобіну, ЦТС і ЗОС у носіїв гетерозиготи й мінорного генотипу G/G , що відповідало більшому порушенню вуглеводного обміну і пошкодженню сітківки порівняно з носіями предкової гомозиготи A/A .

4. При проведенні регресійного аналізу отримані результати були підтверджені: ризик ДР і ДМН у пацієнтів з ЦД2, які були носіями генотипів A/G і G/G , був більшим ($p = 0,024$) порівняно з носіями предкової гомозиготи A/A (СШ = 3,1; 95% ДІ 1,2–8,2).

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

Список літератури

- Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, 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.
- Ixamey M, Palma C. Diabetic macular edema. *Dis Mon*. 2021 May;67(5):101138. doi: 10.1016/j.disamonth.2021.101138.
- Bayan N, Yazdanpanah N, Rezaei N. Role of toll-like receptor 4 in diabetic retinopathy. *Pharmacol Res*. 2022 Jan;175:105960. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105960. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34718133.
- Aghamiri SH, Komlakh K, Ghaffari M. The crosstalk among TLR2, TLR4 and pathogenic pathways; a treasure trove for treatment of diabetic neuropathy. *Inflammopharmacology*. 2022 Feb;30(1):51-60. doi: 10.1007/s10787-021-00919-3.
- Wong TY, Cheung CM, 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.
- Rykov S, Ziablitsev S, Mogilevskyy S, Panchenko Iu, Biliaeva O, Lavryk N. The Role of Gene Polymorphisms rs1800629 TNF α and rs1800818 PDGFB in Relapses after Surgical Treatment of Diabetic Maculopathy. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2020;3(10):285-292. doi: 10.34883/PI.2020.10.3.015.
- Gu C, Lhamo T, Zou C, Zhou C, Su T, Draga D et al. Comprehensive analysis of angiogenesis-related genes and pathways in early diabetic retinopathy. *BMC Med Genomics*. 2020 Sep 29;13(1):142. doi: 10.1186/s12920-020-00799-6.
- Wang N, Ding L, Liu D, Zhang Q, Zheng G, Xia X, Xiong S. Molecular investigation of candidate genes for pyroptosis-induced inflammation in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 25;13:918605. doi: 10.3389/fendo
- Wong YH, Wong SH, Wong XT, Yap QY, Yip KY, Wong LZ et al. Genetic associated complications of type 2 diabetes mellitus. *Panminerva Med*. 2022 Jun;64(2):274-288. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04285-3.
- Balistreri CR, Bonfigli AR, Boemi M, Olivieri F, Ceriello A, Genovese S et al. Evidences of +896 A/G TLR4 polymorphism as an indicative of prevalence of complications in T2DM patients. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:973139. doi: 10.1155/2014/973139.
- Zhang Y, Li H, Wang C, Lv H, Fu S. Toll like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism increases the risk of diabetic microvascular complications: a meta analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2022 Jun 7;14(1):79. doi: 10.1186/s13098-022-00849-2.
- Fan J, Liang R. Quantitative assessment of TLR4 gene polymorphisms and T2DM risk: A meta-analysis. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Oct;8(10):e1466. doi: 10.1002/mgg3.1466.
- Buraczynska M, Baranowicz-Gaszczyk I, Tarach J, Ksiazek A. Toll-like receptor 4 gene polymorphism and early onset of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Hum Immunol*. 2009 Feb;70(2):121-4. doi: 10.1016/j.humimm.2008.12.003.
- Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Tiaka EK, Sidiropoulos A, Gerovassili A, Satra M et al. TLR4 gene polymorphisms: evidence for protection against type 2 diabetes but not for diabetes-associated ischaemic heart disease. *Eur J Endocrinol*. 2011 Aug;165(2):261-7. doi: 10.1530/EJE-11-0280.
- 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.
- 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: Вістка, 2018. 208 с.
- Buraczynska M, Zukowski P, Ksiazek K, Wacinski P, Dragan M. The effect of Toll-like receptor 4 gene polymorphism on vascular complications in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Jun;116:7-13. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.002. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27321310.
- Zaharieva ET, Kamenov ZA, Savov AS. TLR4 polymorphisms seem not to be associated with prediabetes and type 2 diabetes but predispose to diabetic retinopathy; TLR4 polymorphisms in glucose continuum. *Endocr Regul*. 2017 Jul 1;51(3):137-144. doi: 10.1515/enr-2017-0014.
- Singh K, Kant S, Singh VK, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. Toll-like receptor 4 polymorphisms and their haplotypes modulate the risk of developing diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Mol Vis*. 2014 May 27;20:704-13. PMID: 24883015; PMCID: PMC4037533.
- Degirmenci I, Ozbayer C, Kebapci MN, Kurt H, Colak E, Gunes HV. Common variants of genes encoding TLR4 and TLR4 pathway members TIRAP and IRAK1 are effective on MCP1, IL6, IL1 β , and TNF α levels in type 2 diabetes and insulin resistance. *Inflamm Res*. 2019 Sep;68(9):801-814. doi: 10.1007/s00011-019-01263-7.
- Fang M, Wan W, Li Q, Wan W, Long Y, Liu H, Yang X. Asiatic acid attenuates diabetic retinopathy through TLR4/MyD88/NF- κ B p65 mediated modulation of microglia polarization. *Life Sci*. 2021 Jul 15;277:119567. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119567.
- Shu X, Hu Y, Huang C, Wei N. Nimbolide ameliorates the streptozotocin-induced diabetic retinopathy in rats through the inhibition of TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Saudi J Biol Sci*. 2021 Aug;28(8):4255-4262. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.06.039.

Отримано/Received 05.02.2024

Рецензовано/Revised 16.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2024 ■

Information about authors

Sergiy Rykov, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Honored doctor of Ukraine, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ophthalm.optom@nmu.ua; phone: +380 (44) 521-07-57; <http://orcid.org/0000-0001-8925-6456>

Yelyzaveta Galytska, Assistant, Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ophthalm.optom@nmu.ua; <http://orcid.org/0009-0000-2671-4990>

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.

S.O. Rykov, Y.P. Galytska

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

The significance of the *TLR4* gene rs4986790 polymorphism in the development of diabetic retinopathy and diabetic macular edema in type 2 diabetes

Abstract. Background. The basis of retinal damage in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the development of chronic metabolic inflammation; the triggering role in its activation belongs to Toll-like receptors (TLR). Chronic hyperglycemia increases TLR expression, which activates proinflammatory pathways of diabetic retinal damage. The purpose was to determine the significance of the rs4986790 (896A/G, Asp299Gly) polymorphism of the *TLR4* gene for the development of diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) in T2DM. **Materials and methods.** The study included 81 patients (81 eyes) with T2DM who had DR and DME according to the 2002 American Academy of Ophthalmology guidelines, the control group consisted of 50 patients (50 eyes) with T2DM, normalized carbohydrate metabolism, DR 0 (no retinopathy) and without DME. rs4986790 genotypes were determined by real-time polymerase chain reaction using the Gene Amp[®] PCR System 7500 amplifier (Applied Biosystems, USA) and TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (USA). MedStat and MedCalc v.15.1 software packages (MedCalc Software bvba) were used for statistical research. **Results.** In T2DM, the rs4986790 polymorphism of

the *TLR4* gene was associated with the development of DR and DME according to a dominant inheritance model ($p = 0.034$); their risk in genotypes *A/G* + *G/G* carriers was 3-fold increased (OR = 3.09; 95% CI 1.16–8.20) in comparison with carriers of the *A/A* genotype. When stratifying by DR stages and DME degree, the relationships were preserved only for proliferative DR (for alleles, $p = 0.048$) and DME degree 3 (for genotypes, $p = 0.017$; for alleles, $p < 0.001$). Analysis of the relationship with the phenotype of patients showed greater glycemia, glycated hemoglobin content, central thickness, and retinal volume in carriers of the heterozygous and minor *G/G* genotype compared to carriers of the ancestral homozygote *A/A*. Regression analysis confirmed the obtained results: the risk of DR and DME in T2DM patients who were carriers of the *A/G* and *G/G* genotypes was higher ($p = 0.024$) compared to carriers of the ancestral homozygote *A/A* (OR = 3.1; 95% CI 1.2–8.2). **Conclusions.** The conducted study showed the risk role of the rs4986790 polymorphism of the *TLR4* gene in the occurrence of DR and DME in T2DM.

Keywords: inflammation; central retinal thickness; retinal volume; regression analysis

Оцінка ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу на тлі гіповітамінозу D

Резюме. Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) є одним із найсерйозніших ускладнень діабету, що вражає майже 40 % хворих на ЦД, є однією з головних причин сліпоти серед людей віком до 50 років із показником 4,8 %. Контроль компенсації ЦД є ключовим компонентом запобігання ДР, але не єдиним. Показано, що гіповітаміноз D бере участь у патогенезі ЦД 2-го типу та може відігравати негативну роль у формуванні та перебігу ДР. Методи оцінки ризику прогресування ДР у хворих на ЦД 2-го типу на тлі дефіциту вітаміну D в літературі поодинокі. **Мета** роботи полягала у розробці математичної моделі оцінки ризику прогресування ДР у хворих на ЦД 2-го типу на тлі гіповітамінозу D із використанням дискримінантного аналізу. **Матеріали та методи.** Проведено одноцентрове одномоментне відкрите вибіркове спостережне дослідження у хворих на ДР за ЦД 2-го типу. Включення пацієнтів у групи з ДР відбувалося відповідно до протоколу ETDRS (2019) та Наказу МОЗ України від 22.05.2009 № 356 в редакції Наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574. Головними критеріями невключення були ЦД 1-го типу, хвороби та стани, що супроводжуються порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, а також пошкодження зорового нерва, клінічно значуща макулопатія, глаукома, зріла катаракта. Дослідження проведено у 90 пацієнтів (173 ока) з ДР (чоловіки та жінки, середній вік $59,4 \pm 3,6$ (\pm SD) року, середній рівень глікованого гемоглобіну $7,88 \pm 0,62$ (\pm SD) %), яких залежно від стадії ДР розділили на 3 групи. У групу контролю були включені практично здорові без ЦД в анамнезі відповідно до критеріїв невключення (62 людини, середній вік $51,5 \pm 13,3$ (\pm SD) року). Концентрацію HbA_{1c} у крові визначали методом високошвидкісної колонкової рідинної хроматографії, $25(OH)D$ — хемілюмінесцентним імунним аналізом. Статистичний аналіз включав дисперсійний і дискримінантний аналіз. **Результати.** Оцінка ризику прогресування ДР у хворих на ЦД 2-го типу на тлі дефіциту $25(OH)D$ включає кілька етапів. На 1-му етапі досліджують концентрацію в крові 25 -гідроксивітаміну D та вміст HbA_{1c} . Далі хворому надаються коди антидіабетичної терапії (Вид Тер) (пероральний цукрознижувальний препарат — 0, інсулінотерапія — 1), статі (жінки — 2, чоловіки — 1) та визначається вік. На 2-му етапі підраховуються функції класифікації — $ФК1$, $ФК2$ та $ФК3$ і за результатами обчислення $ФК$ приймається рішення щодо приналежності до тієї групи, що відповідає найбільшому численному значенню одної з трьох $ФК$. На 3-му етапі порівнюють $ФК1$ з $ФК2$ або $ФК2$ з $ФК3$. Прогностичне рішення приймається як вибір тієї $ФК$, яка має більше значення. Так, якщо $ФК1 > ФК2$, то прогноз позитивний (стабілізація процесу на I або II стадії). Якщо $ФК2 > ФК3$, то прогноз також відносно позитивний (стабілізація процесу на II стадії). Якщо $ФК1 < ФК2$ або $ФК2 < ФК3$, то прогноз негативний, є ймовірність прогресування патологічного процесу до наступної стадії або навіть у межох III стадії. **Висновки.** Наведена модель оцінки ризику прогресування ДР у хворих на ЦД 2-го типу на тлі гіповітамінозу D має вірогідну інформативність у 88,89 % ($P < 0,0001$).

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

Вступ

У науковій спільноті вже визнано, що глобальна поширеність цукрового діабету (ЦД) зростає з кожним роком. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), у всьому світі у 2021 році кількість дорослих із ЦД досягла 537 млн (9,8 % населення) [1]. Діабетична ретинопатія (ДР) є одним із найсерйозніших ускладнень діабету, що вражає майже 40 % хворих на ЦД, є однією з головних причин сліпоти серед людей віком до 50 років із показником 4,8 % [2]. Контроль компенсації ЦД є ключовим компонентом запобігання ДР, але не єдиним [3].

Показано, що гіповітаміноз D бере участь у патогенезі ЦД 2-го типу та може відігравати негативну роль у формуванні та перебігу ДР [4–6]. На додаток до регуляції метаболізму кісток вітамін D запобігає в експерименті неоваскуляризації сітківки шляхом пригнічення неспецифічного низькоградуального запалення, гальмування активності трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) і фактора росту ендотелію судин (VEGF), які експресуються в тканинах діабетичної сітківки [7].

Утім, наразі в європейській популяції, зокрема і в Україні, відчувається недостатність наукових розробок, присвячених дослідженню не тільки вмісту вітаміну D [8, 9], але і взаємозв'язку між рівнем вітаміну D і поширеністю ДР у хворих на ЦД 2-го типу [10], а методи оцінки ризику прогресування ДР у хворих на ЦД 2-го типу на тлі дефіциту вітаміну D у літературі практично відсутні [11].

Мета роботи: розробити математичну модель оцінки ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу на тлі гіповітамінозу D із використанням дискримінантного аналізу.

Матеріали та методи

Проведено відкрите спостережне одноцентрове одномоментне вибіркове дослідження у хворих на ДР за ЦД 2-го типу. Критеріями включення у дослідження були добровільна інформована згода на участь у дослідженні, вік понад 18 років, наявність верифікованого ЦД 2-го типу та ДР. Підставою для включення пацієнтів у групи з ДР відповідно до протоколу ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study standard grading protocol) [2] була кольорова фотографія очного дна. Критеріями невключення були ЦД 1-го типу, гострі інфекційні захворювання, хвороби та стани, що супроводжуються порушенням фосфорно-кальцієвого обміну (тривалий прийом нестероїдних протизапальних препаратів чи глюкокортикоїдів, хронічні запальні захворювання кишечника у стадії загострення, системний остеопороз), ендокринна патологія (акромегалія, гіпотазипаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, гіпопітуїтаризм, гіпогонадізм, спадкові ендокринопатії), онкологічні захворювання, зокрема в анамнезі, декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейролептиків, антидепресантів, алкоголізм, наркоманія, наявність нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи (хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз тощо), хронічна хвороба нирок термінальної стадії або з протеїнурією, пошкодження зорового нерва, клінічно значуща макулопатія, глаукома, зріла катаракта, вагітність та лактація.

Наше дослідження мало деякі обмеження. Воно було одноцентровим і не мало великого розміру вибірки, що могло вплинути на деякі результати математичної обробки, та не набуло статусу популяційного.

З огляду на той факт, що концентрація вітаміну D може змінюватися залежно від таких факторів, як географія і пора року (вище і нижче від широт приблизно 33° синтез вітаміну D₃ у шкірі дуже низький або зовсім відсутній протягом більшої частини зими), стан харчування, вік, етнічне походження (люди з природним темним відтінком шкіри мають природний захист від сонця і потребують принаймні в 3–5 разів довшого впливу, щоб отримати таку саму кількість вітаміну D, як люди з білою шкірою [12]), прийом харчових добавок з вітаміном D, навколишнє середовище або ультрафіолетові фізіотерапевтичні процедури, наше дослідження проводилось у громадян України, задовільного звичайного харчування, європеїдної раси, виключно дорослих, без прийому харчових добавок або фармакопейних препаратів з вітаміном D, без фізіотерапевтичних процедур з використанням ультрафіолетового випромінювання, в осінньо-весняний період (вересень — квітень).

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювався згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу» та Наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу» (чинний за посиланням https://zakononline.com.ua/documents/show/8047___730659). Діагноз ДР встановлювали згідно з Наказом МОЗ України від 22.05.2009 № 356 в редакції Наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574 («Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією»), відповідно до якого рекомендується виділяти три головні стадії ДР: непроліферативну (НПДР), препроліферативну (ППДР) і проліферативну (ПДР) (чинний за посиланням https://zakononline.com.ua/documents/show/48894___48894).

Клінічні дослідження хворих на ДР та ЦД 2-го типу проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА) «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (перегляд 59-ю Генеральною асамблеєю ВМА, Сеул, жовтень 2008 р.), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000, № 355 від 25.09.2002) в редакції Наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р.) (https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005). Згода на проведення наукових досліджень була видана комісією з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Дослідження проведено у 90 пацієнтів (173 ока) з ДР (чоловіки та жінки, середній вік $59,4 \pm 3,6$ (\pm SD) року, середній рівень глікованого гемоглобіну $7,88 \pm 0,62$ (\pm SD) (%), яких залежно від стадії ДР розділили на 3 групи. У групу контролю були включені практично здорові без ЦД в анамнезі та інших хвороб та станів відповідно до критеріїв невключення (62 людини, жінок — 29, чоловіків — 33, середній вік $51,5 \pm 13,3$ (\pm SD) року). Вид антидіабетичної терапії прописував лікар-ендокри-

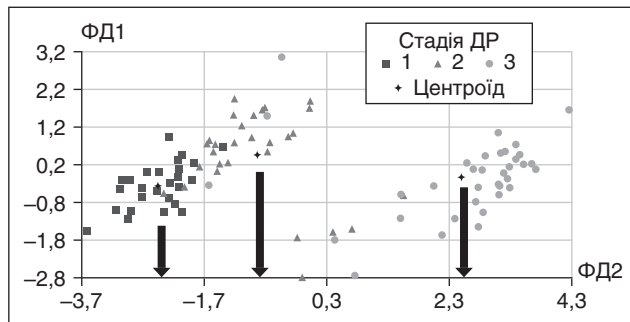


Рисунок 1. Координати центрів дискримінантної моделі відповідно до стадії діабетичної ретинопатії (вертикальні стрілки)

нолог; терапія включала призначення дієти, препаратів із групи бігуанідів або інсулінотерапії (у поєднанні з дієтою та прийомом метформіну).

Усім пацієнтам було виконано стандартне офтальмологічне обстеження (візометрія, рефрактометрія, дослідження внутрішньоочного тиску та поля зору, гоніоскопія, біомікроскопія, офтальмоскопія, оптико-когерентна томографія, дослідження очного дна на фундус-камері). Уміст HbA_{1c} в крові визначали методом високошвидкісної колонкової рідинної хроматографії на аналізаторі D 10TM (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) з використанням реактивів Bio-Rad. Концентрацію вітаміну D у вигляді 25(OH)D (25OH вітамін D загальний, 25-гідроксивітамін D) у нанограмах на мілілітр визначали хемілюмінесцентним імунним аналізом за допомогою набору реагентів Access® 25OH Vitamin D Total фірми Beckman Coulter (Access Immunoassay Systems). Статистичний аналіз включав дисперсійний та дискримінантний аналіз за допомогою пакета Statgraphics 19 (Statgraphics Technologies Inc., USA).

Результати

У рамках моделі було класифіковано 25 з 26 пацієнтів 1-ї групи (НПДР, 96,2 %), 24 з 29 пацієнтів 2-ї групи (ППДР, 82,7 %) та 31 з 35 пацієнтів 3-ї групи (ПДР, 88,6 %).

Модель дискримінації 3 груп описується двома функціями дискримінації (ФД) — ФД1 та ФД2. Розподіл об'єктів (пацієнтів) на площині, утвореній цими функціями, наведено на рис. 1. Величину вкладу окремої змінної у ФД визначали за значенням стандартизованих коефіцієнтів для ФД1 та ФД2, за допомогою яких можна визначити, які змінні роблять конкретний

внесок у формування певної стадії та перебігу ДР. Параметри побудованої моделі наведені у табл. 1.

Як видно, при аналізі положення координат центрів (центрів розподілу груп) на умовній «осі тяжкості ДР» центроїд ДР I стадії знаходиться в ділянці негативних значень (-2,44), центроїд ДР II стадії має координату (-0,82), а центроїд III стадії ДР знаходиться в ділянці позитивних значень (2,50) (рис. 1, вказано стрілками).

Судячи зі стандартизованих коефіцієнтів дискримінації, максимальний внесок у таке положення групи 1 робить вміст (у межах варіабельності показника) 25(OH)D (-0,80), а також, меншою мірою, HbA_{1c} (-0,29) та стать (-0,24). Набір цих показників можна класифікувати як головний кластер формування ДР I стадії, у якому провідну роль відіграє саме вміст 25(OH)D.

Координата центру групи 3 (2,50) займає крайнє праве місце на осі X (ФД1). Це положення визначається внеском у ФД1 таких змінних: інсулінотерапія (1,03) та вік (0,19). Центр групи 2 (-0,82) займає на осі X проміжне положення. Це передбачає збалансований внесок змінних з негативним і позитивним знаком стандартизованих коефіцієнтів дискримінації, але з акцентом на дефіцит 25-гідроксивітаміну D.

Показано, що дискримінація груп пацієнтів за ФД1 має високий рівень статистичної значущості P = 0,0000 (P < 0,0001).

Положення об'єктів на осі Y надає додаткову інформацію про роль змінних, що становлять інтегральну суму ФД2. При дискримінації пацієнтів з ДР за ФД2 у моделі координати центрів 1-ї та 3-ї групи (координати центрів) знаходяться в негативній ділянці осі Y (-0,34 та -0,12 відповідно). Основний внесок у положення цих груп роблять рівень 25-гідроксивітаміну D (-0,52), HbA_{1c} (-0,31), стать (-0,29), та приєднується наявність інсулінотерапії з коефіцієнтом дискримінації (-0,35). Координати центру 2-ї групи (координати центрів) знаходяться в позитивній ділянці за рахунок внеску в інтегральну суму ФД2 змінної віку (0,68).

Показано, що дискримінація груп пацієнтів за ФД2 має вірогідний рівень статистичної значущості P = 0,05.

Обговорення

Проведений аналіз дозволяє створити математичний алгоритм для оцінки прогнозу розвитку ДР у хворих на ЦД 2-го типу. В основі складання прогнозу перебігу ДР лежить обчислення функцій класифікації, які були отримані за результатами побудови вищезгаданої моделі.

Таблиця 1. Параметри моделі дискримінації груп хворих на цукровий діабет 2-го типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії

Набір змінних у моделі	Стандартизовані коефіцієнти функції дискримінації		Інформативність (%) та статистична значимість моделі, P	Координати центрів на площині по осях X; Y		
	ФД1	ФД2		ДР I стадії	ДР II стадії	ДР III стадії
Модель						
Концентрація 25(OH)D	-0,80	-0,52	88,89 % P _{Ф1} = 0,0000 P _{Ф2} = 0,05	-2,44 -0,34	-0,82 0,46	2,50 -0,12
HbA _{1c}	-0,29	-0,31				
Вік	0,19	0,68				
Стать	-0,24	-0,29				
Вид терапії	1,03	-0,35				

Примітки: ДР — діабетична ретинопатія, P — рівень статистичної значущості.

Ухвалення прогностичного рішення щодо перебігу ДР здійснюється в кілька етапів.

На 1-му етапі досліджують концентрацію в крові 25-гідроксिवітаміну D та вміст HbA_{1c}. Далі хворому надаються коди антидіабетичної терапії (ВидТер) (пероральний цукрознижувальний препарат (ПЦЗП) — 0, інсулінотерапія — 1), статі (жінки — 2, чоловіки — 1) та визначається вік.

На 2-му етапі за отриманими клінічними та лабораторними даними одночасно підраховуються ФК1, ФК2 та ФК3 і за результатами обчислення ФК приймається рішення щодо приналежності до тієї групи, що відповідає найбільшому численному значенню одної з трьох ФК.

На 3-му етапі порівнюють ФК1 з ФК2 або ФК2 з ФК3. Прогностичне рішення приймається як вибір тієї ФК, яка має більше значення. Так, якщо ФК1 > ФК2, то прогноз позитивний (стабілізація процесу на I або II стадії) за умов корекції вмісту 25-гідроксिवітаміну D у крові, адекватного управління глікемічним контролем (HbA_{1c}) та прийому призначеного лікарем антидіабетичного лікування. Якщо ФК2 > ФК3, то прогноз також відносно позитивний (стабілізація процесу на II стадії).

Якщо ФК1 < ФК2 або ФК2 < ФК3, то прогноз негативний, є ймовірність прогресування патологічного процесу до наступної стадії або навіть у межах III стадії, існує нагальна необхідність корекції не тільки дефіциту вітаміну D, але і гіпоглікемічної терапії.

Формули ФК із моделі наведені нижче:

$$ФК1 = 4,68 \times 25(OH)D + 33,8 \times HbA_{1c} - 44,2 \times ВидТер + 17,5 \times Стать + 3,5 \times Вік - 291,8;$$

$$ФК2 = 4,07 \times 25(OH)D + 32,4 \times HbA_{1c} - 39,3 \times ВидТер + 16,2 \times Стать + 3,7 \times Вік - 282,9;$$

$$ФК3 = 3,20 \times 25(OH)D + 30,9 \times HbA_{1c} - 26,2 \times ВидТер + 14,9 \times Стать + 3,82 \times Вік - 266,$$

де ФК — функція класифікації, 25(OH)D — концентрація 25-гідроксिवітаміну D, нг/мл або нмоль/л, HbA_{1c} — вміст глікованого гемоглобіну, %, ВидТер — вид терапії: ПЦЗП — 0, інсулінотерапія — 1, стать: жінки — 2, чоловіки — 1, вік — роки.

Висновки

Наведена модель оцінки ризику прогресування ДР у хворих на ЦД 2-го типу на тлі гіповітамінозу D має вірогідну інформативність у 88,89 % (P < 0,0001).

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

Інформація про фінансування. Робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, є фрагментом НДР кафедри «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер держреєстрації 0120U105324).

Внесок авторів. Риков С.О. — загальне керівництво організацією наукового процесу, корекція висновків; Нетребін Л.І. — збір матеріалу та математична обробка результатів дослідження, формування висновків, написання статті.

Список літератури

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, 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.
2. Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? *Ophthalmic Res.* 2019;62(4):190-195. <https://doi.org/10.1159/000501372>.
3. Kyryliuk M, Ishchenko V. Pathogenesis of diabetic retinopathy: a literature review. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2019;15(7):567-575. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.7.2019.186061>.
4. Tecilazich F, Formenti AM, Giustina A. Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Dec;22(4):715-727. doi: 10.1007/s11154-020-09575-4.
5. Maghbooli Z, Ebrahimi Meimand S, Malek Hosseini AA, et al. Alterations in circulating levels of vitamin D binding protein, total and bioavailability of vitamin D in diabetic retinopathy patients. *BMC Endocr Disord.* 2022 Jul 1;22(1):169. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01084-6>.
6. Seyyar SA, Tokuc EO, Tiskaoğlu NS, et al. Do serum vitamin D levels correlate with Macular Edema or with Diabetic Retinopathy? *Eur J Ophthalmol.* 2022 Nov;32(6):3592-3598. <https://doi.org/10.1177/11206721221076701>.
7. Ren Z, Li W, Zhao Q, Ma L, Zhu J. The impact of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta(1) in the retinas of rats with diabetes. *Diabetes Res Clin. Pract.* 2012;98:474-480. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.386912>.
8. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1033-1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
9. Комисаренко Ю.І. Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів при цукровому діабеті. *Ліку України.* 2013. 4. 51-54. http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2013_4_11.
10. Pankiv VI, Yuzvenko TYu, Pashkovska NV, Pankiv IV. The relationship between serum vitamin D concentrations and development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal.* 2022;18(8):432-435. doi: 10.22141/2224-0721.18.8.2022.1221.
11. Netrebin L, Pankiv V, Kyryliuk M. Mathematical model for assessing the prognostic significance of 25(OH)D deficiency in the progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023;19(4):269-273. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1284>.
12. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet.* 1982;1:74-76. doi: 10.1016/s0140-6736(82)90214-8.

Отримано/Received 06.02.2024

Рецензовано/Revised 17.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2024 ■

Information about authors

Sergiy Rykov, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Honored doctor of Ukraine, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ophthalm.optom@nmu.ua; phone: +380 (44) 521-07-57; <http://orcid.org/0000-0001-8925-6456>

Leontiy Netrebin, Ophthalmologist, PhD-student, Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ophthalm.optom@nmu.ua; phone: +380 (44) 521-07-57; <http://orcid.org/0000-0002-7136-8860>

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.

Information about funding. This work is a part of the research project "Development of new methods of diagnosis, treatment and prevention of refractive, inflammatory, dystrophic and traumatic diseases of the organ of vision and their clinical and experimental justification". State registration number 0120U105324. The work funding institution is the MH of Ukraine.

Authors' contribution. S.O. Rykov — general management of the organization of the scientific process, correction of conclusions; L.I. Netrebin — collection of material and mathematical processing of research results, formation of conclusions, writing of an article.

S.O. Rykov, L.I. Netrebin

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

The assessment of the risk of progressing diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes on the background of hypovitaminosis D

Abstract. Background. Diabetic retinopathy (DR) is one of the most serious complications of diabetes mellitus (DM), affecting almost 40 % of diabetic patients, and is one of the leading causes of blindness among people under 50 years of age with a rate of 4.8 %. Control of DM compensation is a key component of DR prevention, but not the only one. It has been shown that hypovitaminosis D is involved in the pathogenesis of type 2 DM and can play a negative role in the formation and course of DR. There are few methods in the literature for assessing the risk of DR progression in patients with type 2 DM against the background of vitamin D deficiency. The purpose of this work was to develop a mathematical model for assessing the risk of progression of DR in patients with type 2 DM on the background of hypovitaminosis D using discriminant analysis. **Materials and methods.** An open-label observational study was conducted among patients with type 2 DM and DR. However, our study has some limitations. The inclusion of patients in groups with DR was occurred in accordance with the ETDRS (2019) protocol and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 356 dated May 22, 2009 as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 574 dated August 5, 2009. The main exclusion criteria were type 1 diabetes mellitus, diseases and conditions accompanied by impaired phosphorus-calcium metabolism, as well as damage to the optic nerve, clinically significant maculopathy, glaucoma, and mature cataract. This study was conducted in 90 patients (173 eyes) with DR (men and women with an average age of 59.4 ± 3.6 (\pm SD) years, average level of glycated hemoglobin of 7.88 ± 0.62 (\pm SD) %) who were divided into 3 groups depending on the stage of DR. The control group included practically healthy individuals

without a history of diabetes mellitus according to the exclusion criteria (62 people with an average age of 51.5 ± 13.3 (\pm SD) years). The concentration of HbA1c in blood was determined by high-performance liquid chromatography, 25(OH)D by chemiluminescent immunoassay. Statistical analysis included variance and discriminant analysis. **Results.** Assessment of the risk of DR progression in patients with type 2 DM on the background of 25(OH)D deficiency includes several stages. At the stage I, the blood concentration of 25-hydroxyvitamin D and the content of HbA1c are examined. Next, the patient is given the codes of antidiabetic therapy (oral hypoglycemic drug — 0, insulin therapy — 1), gender (women — 2, men — 1) and age is determined. At the stage II, the functions of classification are calculated — FC1, FC2, FC3, and based on the results of this calculations, a decision is made regarding membership in the group that corresponds to the largest numerical value of one of the three FCs. At the stage III, FC1 is compared with FC2 or FC2 with FC3. The prognostic decision is taken as the choice of the FC that is more important. So, if $FC1 > FC2$, the prognosis is positive (stabilization of the process at the stage I or II). If $FC2 > FC3$, the prognosis is also relatively positive (stabilization of the process at the stage II). If $FC1 < FC2$ or $FC2 < FC3$, then the prognosis is negative, there is a possibility of progression of the pathological process to the next stage or even within the stage III. **Conclusions.** The presented model for assessing the risk of progression of DR in patients with type 2 DM against the background of hypovitaminosis D has a statistically significant informative value of 88.89 % ($p < 0.0001$).

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes; hypovitaminosis D

Дослідження показників внутрішньоочного тиску при різних видах тонометрії у пацієнтів з хворобою сухого ока

Резюме. Актуальність. Протягом останнього часу глаукома залишається основною причиною необоротної сліпоти як у світі, так і в Україні. Підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ) залишається вирішальним фактором ризику розвитку глаукоми. Біомеханічні властивості рогівки потенційно можуть впливати на точність вимірювань ВОТ. Попередні дослідження показали, що зв'язок між центральною товщиною рогівки і ВОТ є нелінійним і може бути різним у рогівках нормальних очей і очей з хронічними захворюваннями. **Метою** нашого дослідження було вивчення показників внутрішньоочного тиску при різних видах тонометрії у пацієнтів з хворобою сухого ока. **Матеріали та методи.** 78 пацієнтів (78 правих очей) з еметропією та міопічною рефракцією слабкого ступеня взяли участь у дослідженні. Середній вік пацієнтів становив $23,8 \pm 3,2$ року. Серед обстежених було 36 чоловіків (46,15 %) і 42 жінки (53,85 %). До критеріїв виключення з дослідження належали: глаукома, цукровий діабет, гіпертонія, захворювання сполучної тканини, вагітність, дегенерація макули, дистрофія рогівки, рубець рогівки, набряк рогівки, кератоконус, хірургічні втручання на рогівці та оці, сферичний еквівалент (СЕ) $\geq 4,00$ діоптрії, роговковий астигматизм $\geq 3,00$ діоптрії. Перед початком дослідження всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь в ньому та були поінформовані про мету і хід дослідження. Протягом дослідження всі пацієнти проходили комплексне офтальмологічне обстеження. При визначенні ВОТ дотримувалися принципів рандомізації. Для визначення біомеханічних властивостей, коефіцієнта ригідності рогівки (K_{ER}) застосовували формули та спосіб оцінки ригідності рогової оболонки ока (Сергієнко М.М., Шаргородська І.В., 2008). Для кожного ока проводили розрахунок ВОТ з урахуванням коефіцієнта ригідності рогівки — $ВОТ_{(к)}$ та поправочного коефіцієнта з урахуванням коефіцієнта ригідності рогівки — k . Для статистичної обробки результатів дослідження застосовували програми Windows Microsoft Excel 2010, статистичне програмне забезпечення SPSS 17.0 (USA). **Результати.** Встановлено, що тест Норна в середньому по групі дорівнював $16,23 \pm 10,20$ с, при цьому 34,16 % учасників дослідження мали значення тесту Норна нижче від 10 с. Не визначалася статистично значуща різниця в значеннях тесту Норна між жінками та чоловіками ($p = 0,518$). Виявлено, що отриманий середній бал OSDI становив $10,54 \pm 6,41$ та у 41,02 % випадків середній бал OSDI перевищував 12 балів. Встановлені відмінності між жінками та чоловіками не було статистично значущі ($p = 0,613$). Крім того, аналіз результатів свідчив, що середні значення при визначенні ВОТ за допомогою різних тонометрів при зміні показників діагностичних проб і проявах сухого ока були завищені. Найменш уразливими були значення, отримані за допомогою апланаційної тонометрії Гольдмана. Неякісна слізна плівка має негативний оптичний вплив. Важливим результатом наших досліджень є те, що визначені за допомогою способу оцінки ригідності рогової оболонки ока (Сергієнко М.М., Шаргородська І.В., 2008) біомеханічні властивості рогівки не залежали від якості і кількості сльози та інших маркерів сухого ока. Не виявлено статистично значущої

залежності між показником коефіцієнта ригідності рогівки, поправочним коефіцієнтом з урахуванням коефіцієнта ригідності рогівки та показниками тесту Норна (< 10 с), OSDI тесту (> 12 балів), тесту Ширмера (< 15 мм) та флюоресцеїнового тесту ($> 0,04$ балів). Значення BOT, коригованого на ригідність рогівки, статистично суттєво не відрізнялося між різними моделями. **Висновки.** Результати дослідження є свідченням того, що слізна плівка має вплив на параметри визначення внутрішньоочного тиску, виміряного за допомогою рикошетної тонометрії (РТ), апланаційної тонометрії Маклакова (ТМ) та пневмотонометрії (ПТ). Показано, що BOT, виміряний за допомогою РТ, ТМ та ПТ, має певну кореляцію з OSDI тестом і тестом Норна та кореляцію з тестом Ліпкоф і флюоресцеїновим тестом при ТМ та ПТ. Доведено відсутність залежності між показником коефіцієнта ригідності рогівки K_{ER} , поправочним коефіцієнтом k та $BOT_{(k)}$ зі змінами показників діагностичних проб. Потрібні подальші дослідження, щоб зрозуміти характер змін ригідності рогівки при виражених ступенях хвороби сухого ока, різних станах поверхні ока і в різних вікових групах.

Ключові слова: внутрішньоочний тиск; коефіцієнт ригідності рогівки; поправочний коефіцієнт k ; тонометрія; хвороба сухого ока; рогівка

Протягом останнього часу глаукома залишається основною причиною необоротної сліпоти як у світі, так і в Україні. На сьогодні, за даними різних авторів, глаукома вражає біля 80 мільйонів людей і характеризується повільно прогресуючим хронічним перебігом з втратою гангліозних клітин сітківки та їх аксонів і відповідним до неї зниженням світлочутливості сітківки [1, 2]. Доведеними факторами ризику розвитку глаукоми є генетика, літній вік, центральна товщина рогівки (ЦТР) тощо. Але підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ) залишається вирішальним фактором ризику розвитку глаукоми [3–5].

Оскільки ВОТ є єдиним модифікованим фактором ризику втрати полів зору, надзвичайно важливо, щоб були виявлені високі значення ВОТ і пацієнти, у яких слід розглядати терапевтичні заходи для зниження ВОТ. Тому якісна оцінка ВОТ є першочерговим завданням клінічної офтальмології [2, 3].

Метод тонометрії є рутинним клінічним засобом для оцінки внутрішньоочного тиску, що невід’ємний для діагностики та лікування патологій органа зору. Метою тонометрії є отримання точних значень ВОТ з мінімальним вторгненням у поверхню ока. Відомо багато засобів вимірювання ВОТ: транспальпебральні, апланаційні, індентаційні, рикошетні та контурні тонометри. Шлях до вдосконалення засобів вимірювання ВОТ ще довгий. Однак на сьогодні апланаційна тонометрія Гольдмана залишається золотим стандартом для клінічного застосування [2, 3, 6].

Аномальна рогівка створює труднощі для офтальмологів при вимірюванні внутрішньоочного тиску. Загальновідомо, що майже всі тонометри проводять оцінку рівня ВОТ через поверхню рогівки, а отже, через слізну плівку [2, 3]. Але відсутність надійних обчислювальних показників викликає суперечливі питання та потребує подальшого дослідження.

Велике значення для клінічного застосування в щоденній офтальмологічній практиці набирає рикошетна тонометрія Icare IC, і незважаючи на дуже короткий термін вимірювання і невелику площу контакту наконечника тонометра з рогівкою, низкою авторів було показано вплив тонометра на стабільність слізної плівки, що, найімовірніше, може мати наслідки при оцінці рівня ВОТ [2, 3, 7].

Інші методи, як-от Ocular Response Analyzer (ORA), припускають можливість вимірювання ВОТ та біомеханічних властивостей рогівки, але також мають систему автоматичного центрування, яка забезпечує проведення вимірювань на центральній поверхні рогівки з використанням швидкого повітряного імпульсу та інфрачервоної електрооптичної системи для моніторингу деформації рогівки, інтерпретуючи світлові сигнали, які відбиті від слізної плівки [2, 3, 7].

Слізна плівка займає межу між епітелієм рогівки та зовнішнім середовищем. Незважаючи на те, що її товщина дуже мала, лише 3 мкм, вона містить воду, електроліти, муцини, різноманітні білки та ліпіди [2, 3, 8, 9]. Щороку ми отримуємо нові дані, які є свідченням наявності понад 1500 білків у структурі слізної плівки [2, 3, 10], модель якої все ще вивчається. Наразі результати досліджень вказують на наявність гідратованого слізного шару, покритого ліпідами, які переміщуються над епітеліальним глікокаліксом [2, 3, 9, 11]. Основна функція слізної плівки — захист поверхні ока, забезпечення здоров’я зору та чіткого бачення.

Згідно з дослідженнями Товариства слізної плівки та поверхні очей (TFOS DEWS II), сухість очей призводить до симптомів дискомфорту, розладів зору та нестабільності слізної плівки з потенційним пошкодженням поверхні ока [2, 3, 12]. На сьогодні, згідно з дослідженнями TFOS DEWS II, у світі близько 2,3 мільярда людей страждають від сухого ока [2, 3, 13].

Відомо, що вік пов’язаний із сухістю очей і водночас є одним із основних факторів ризику глаукоми [2, 3]. Однак досі немає остаточного розуміння, яким чином слізна плівка впливає на результати тонометричних вимірювань і вимірювань біомеханічних властивостей рогівки. Результати досліджень у цьому напрямку нечисленні та досить суперечливі [2, 3, 14]. Згідно з аналізом літератури, робота P.G. Firat та S. Doganau [14] була першим дослідженням біомеханічних властивостей рогівки за допомогою ORA при хворобі сухого ока.

Біомеханічні властивості рогівки потенційно можуть впливати на точність вимірювань ВОТ. Попередні дослідження показали, що зв’язок між ЦТР і ВОТ є нелінійним і може бути різним у рогівках нормальних очей і очей з хронічними захворюваннями [15, 16]. Це потре-

бує проведення подальших досліджень із залученням сучасного обладнання, надійних перевірених вірогідних показників та великих груп спостереження.

Метою нашого дослідження було вивчення показників внутрішньоочного тиску при різних видах тонометрії у пацієнтів з хворобою сухого ока.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконувалось у рамках науково-дослідної роботи (НДР) кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Теоретичні та практичні аспекти удосконалення клінічних та експериментальних методів діагностики, лікування та профілактики захворювань та травм органу зору і їх ускладнень» (номер державної реєстрації 0123U104207, 2023–2026 роки дослідження) та НДР кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (номер державної реєстрації 0116U002821, термін виконання 2016–2020 рр.), «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 0120U105324, термін виконання 2020–2025 рр.).

78 пацієнтів (78 правих очей) з еметропією та міопічною рефракцією слабкого ступеня взяли участь у дослідженні. Середній вік пацієнтів становив $23,8 \pm 3,2$ року. Серед обстежених було 36 чоловіків (46,15 %) і 42 жінки (53,85 %). Критерії виключення з дослідження: глаукома, цукровий діабет, гіпертонія, захворювання сполучної тканини, вагітність, дегенерація макули, дистрофія рогівки, рубець рогівки, набряк рогівки, кератоконус, хірургічні втручання на рогівці та оці, сферичний еквівалент (СЕ) $\geq 4,00$ діоптрії, рогівковий астигматизм $\geq 3,00$ діоптрії.

Перед початком дослідження всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у ньому та були поінформовані про мету і хід дослідження.

Протягом дослідження всі пацієнти проходили комплексне офтальмологічне обстеження, яке включало: візометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, рефрактометрію, офтальмометрію, біометрію, пахіметрію (OCT Visante, Ziess), пневмотонометрію (Торсон, Јарап; ПТ), тонометрію Маклакова (ТМ), апланацийну тонометрію Гольдмана (Goldman, ГАТ), рикошетну тонометрію (Icare IC 200; РТ), тест Ширмера I, тест Норна, флюоресцеїновий тест, тест Ліпкоф (Lipkof), OSDI тест — індекс захворювання поверхні ока (Ocular Surface Disease Index), загальний та його підшкали — OSDI тест, очна симптоматика, та OSDI тест, фактори навколишнього середовища.

При визначенні ВОТ дотримувалися принципів рандомізації. Проводили вимірювання незалежні досліджені лікарі, які не знали результатів досліджень один одного.

Для визначення біомеханічних властивостей, коефіцієнта ригідності рогівки (K_{ER}) застосовували формули та спосіб оцінки ригідності рогової оболонки ока (Сергієнко М.М., Шаргородська І.В., 2008) [17–19]. Для кожного ока проводили розрахунок внутрішньоочного тиску з урахуванням коефіцієнта ригідності рогівки — $ВОТ_{(k)}$ та поправочного коефіцієнта з урахуванням коефіцієнта ригідності рогівки — k [18].

Для статистичної обробки результатів дослідження застосовували програму Windows Microsoft Excel 2010, статистичне програмне забезпечення SPSS 17.0 (USA). Було використано кореляційний аналіз, методи варіаційної статистики, t -критерій незалежних вибірок, t -тест парної вибірки, критерій Стьюдента, дисперсійний аналіз, U -тест Манна — Уїтні, критерій χ^2 -квадрат, кореляції проводили за критерієм Пірсона та Спірмена. $P < 0,05$ вказувало на статистичну значущість.

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів наведених в табл. 1, 2.

Аналізуючи протягом дослідження показники діагностичних проб, ми встановили, що тест Норна в середньому по групі дорівнював $16,23 \pm 10,20$ с, при цьому 34,16 % учасників дослідження мали значення тесту Норна нижче від 10 с. Водночас не визначалася статистично значуща різниця в значеннях тесту Норна між жінками та чоловіками ($p = 0,518$).

Крім того, тест Ліпкоф у середньому по групі дорівнював $1,39 \pm 0,3$ бала і 37,17 % пацієнтів мали значення тесту Ліпкоф більше ніж 1,0 бала. Також не було визначено статистично значущої різниці в значеннях тесту Ліпкоф між жінками та чоловіками ($p = 0,321$).

Дослідження свідчили, що значення флюоресцеїнового тесту в середньому по групі були на рівні $0,16 \pm 0,02$ бала і 23,08 % учасників дослідження мали значення флюоресцеїнового тесту більше ніж 0,04 бала. Різниця в значеннях тесту між жінками та чоловіками також була відсутня ($p = 0,744$).

Усім пацієнтам ми проводили аналіз індексу захворювання поверхні ока. Визначено, що отриманий середній бал OSDI становив $10,54 \pm 6,41$ бала та у 41,02 % випадків середній бал OSDI перевищував 12 балів. Виявлені відмінності між жінками та чоловіками не були статистично значущі ($p = 0,613$).

Слід зазначити, що результати нашого дослідження узгоджуються з результатами попередніх досліджень Silva et al. [3] та Shery et al. [20] в аналогічній віковій групі, але частка пацієнтів, які мали високий середній бал (OSDI > 12 балів), отриманий шляхом кількісного визначення загальних симптомів за допомогою опитувального OSDI серед української популяції, була значно вищою — 41,02 %. Ми також не виявили статистично значущих відмінностей у значеннях OSDI тесту щодо статі.

Результати визначення тесту Ширмера I свідчили, що в середньому по групі цей показник дорівнював $18,3 \pm 2,7$ мм і лише 20,51 % пацієнтів мали значення тесту Ширмера I нижче ніж 15 мм. Також у нашому дослідженні на було визначено відмінностей в показниках тесту Ширмера I між чоловіками та жінками ($p = 0,462$).

Результати порівняння показників ВОР, які виміряні за допомогою різних тонометрів у пацієнтів зі змінами діагностичних проб, наведені в табл. 1.

Аналіз результатів свідчив, що середні значення внутрішньоочного тиску, виміряні за допомогою різних тонометрів, при зміні діагностичних проб і проявах сухого ока були завищені (табл. 1). Найменш уразливими були значення, отримані за допомогою апланаційної тонометрії Гольдмана.

Результати дослідження мають статистично значущі відмінності між показниками ВОР, які визначені різними тонометрами на очах зі змінами діагностичних проб, що притаманні сухому оку. Неякісна слізна плівка має негативний оптичний вплив.

Відомо, що всі тонометри — РТ, ГАТ, ТМ та ПТ при вимірюванні показників ВОР для моніторингу центрального сплюснення роگیвки проводять аналіз відбитків на роگیвці оптичних фігур, відповідно — на слізній плівці, зокрема в її ліпідному шарі.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що найбільші відмінності ВОР на очах з результатами тесту Норна < 10 с визначені за допомогою ПТ та ТМ: $25,38 \pm 5,42$ та $22,26 \pm 4,11$ мм рт.ст. відповідно ($p < 0,01$) (табл. 1). Різна товщина ліпідного шару вірогідно створює різні оптичні картини, які викликають різне відбиття сигналу, а отже, і різні значення ВОР.

ГАТ використовує центральну оптичну систему для вимірювання ВОР якомога централізованіше. Тому зміни в товщині ліпідного шару, наслідком чого є результати тесту Норна < 10 с, також викликають зміни в цій системі, що пояснює різні рівні ВОР на очах з різними ліпідними моделями, але меншого ступеня: $21,93 \pm 2,62$ та $20,74 \pm 4,01$ мм рт.ст. відповідно ($p < 0,05$) (табл. 1).

З урахуванням того, що РТ не використовує жодної центруючої оптичної системи для вимірювання ВОР, найімовірніше, ця особливість і є причиною меншої різниці між ВОР на очах з різними показниками тесту Норна при РТ: $22,03 \pm 2,90$ та $21,12 \pm 3,54$ мм рт.ст. відповідно ($p < 0,05$) (табл. 1).

Слід зазначити, що в дослідженнях С. Maïssa та F.D. Silva et al. [3, 20] поширеність тесту Норна < 10 с була меншою, ніж у нашому дослідженні, — лише у 27 % випадків. Крім того, у дослідженнях [3, 20] відсутня інформація, яка б дозволила зіставити властиво-

сті слізної плівки з можливими змінами значень ВОР на очах з різними ліпідними моделями. Ці факти не були підтверджені, на думку авторів [3, 20], імовірно у зв'язку із надто однорідною вибіркою, що обмежувало аналіз.

Однак слід пам'ятати, що хвороба сухого ока — це не лише пошкодження ліпідної складової слізної плівки. Як правило, згідно з дослідженнями TFOS DEWS II, це комбіноване ураження. Результати наших досліджень є свідченням того, що на очах з показниками OSDI тесту > 12 балів та на очах з вираженим водним дефіцитом ми можемо отримати завищені рівні ВОР, особливо при застосуванні для вимірювання пневмотонометрії.

Так, аналіз результатів демонструє, що на очах з показниками тесту Ширмера I < 15 мм ВОР ТМ дорівнював $25,57 \pm 5,32$ мм рт.ст. Водночас на очах з показниками тесту Ширмера I > 15 мм його значення було на рівні $19,25 \pm 4,07$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) (табл. 1).

Протягом нашого дослідження ми також ставили перед собою за мету визначити можливий вплив маркерів хвороби сухого ока на показники ригідності роگیвки. Результати кореляційного аналізу між показниками ВОР, які виміряні за допомогою різних тонометрів, біомеханічними властивостями роگیвки у пацієнтів зі змінами діагностичних проб наведені в табл. 2.

Результати досліджень свідчать про відсутність статистично значущої різниці між очним тиском, який було виміряно за допомогою рикошетної тонометрії Icare, та показниками загального опитувальника OSDI (< 12 балів). Водночас визначено кореляцію між ВОР РТ і OSDI тестом (> 12 балів), особливо для підшкар, які оцінювали очну симптоматику: OSDI тест, очна симптоматика ($r = 0,373$, $p < 0,05$), та OSDI тест, симптоматика, пов'язана з факторами навколишнього середовища — сонце, вітер, кондиціонери тощо ($r = 0,421$, $p < 0,05$).

Оскільки фактори наявності очних симптомів та фактори навколишнього середовища є більш чутливими критеріями у виявленні будь-якого ступеня сухості очей, ніж загальна оцінка OSDI тесту, цей факт необхідно брати до уваги при проведенні тонометрії, оскільки за наявності таких факторів у пацієнтів може бути прогнозоване завищене значення ВОР.

Схожі результати були отримані в дослідженнях Silva et al. [3] та Shery et al. [21], однак вони не виявили статистично значущих відмінностей за факторами очних

Таблиця 1. Порівняння показників ВОР, виміряних за допомогою різних тонометрів у пацієнтів зі змінами діагностичних проб, n = 78

Показник	Тест Норна < 10 с, n = 27	Тест Норна > 10 с, n = 51	OSDI тест > 12 балів, n = 32	OSDI тест < 12 балів, n = 46	Тест Ширмера I < 15 мм, n = 16	Тест Ширмера I > 15 мм, n = 62
ВОР РТ, мм рт.ст.	$22,03 \pm 2,90$	$21,12 \pm 3,54^*$	$21,78 \pm 3,25$	$19,54 \pm 4,48^*$	$22,69 \pm 3,13$	$19,78 \pm 4,32^*$
ВОР ГАТ, мм рт.ст.	$21,93 \pm 2,62$	$20,74 \pm 4,01^*$	$20,87 \pm 3,68$	$19,86 \pm 2,51^*$	$19,02 \pm 3,26$	$17,74 \pm 2,30^*$
ВОР ТМ, мм рт.ст.	$22,26 \pm 4,11$	$19,65 \pm 4,07^{**}$	$23,04 \pm 5,19$	$20,15 \pm 6,64^*$	$23,65 \pm 5,04$	$19,93 \pm 6,13^*$
ВОР ПТ, мм рт.ст.	$25,38 \pm 5,42$	$21,35 \pm 4,70^{**}$	$23,87 \pm 6,82$	$19,89 \pm 3,02^{**}$	$25,57 \pm 5,32$	$19,25 \pm 4,07^{**}$

Примітки: РТ — рикошетна тонометрія Icare; ГАТ — апланаційна тонометрія Гольдмана; ТМ — апланаційна тонометрія Маклакова; ПТ — пневмотонометрія; * — статистично вірогідні зміни ($p < 0,05$); ** — відмінність статистично значуща ($p < 0,001$).

Таблиця 2. Результати кореляційного аналізу для показників ВОР, отриманих за допомогою різних тонометрів, біомеханічних властивостей рогівки у пацієнтів зі змінами діагностичних проб, n = 78

Показники, між якими проводиться кореляційний аналіз	Тест Норна < 10 с, n = 27	OSDI тест > 12 балів, n = 32	Тест Ширмера < 15 мм, n = 16	Тест Ліпкоф > 1,0 бала, n = 29	Флюоресцеїновий тест > 0,04 бала, n = 18
ВОТ РТ, мм рт.ст.	*	*	ВК	*	ВК
ВОТ ГАТ, мм рт.ст.	*	ВК	ВК	ВК	ВК
ВОТ ТМ, мм рт.ст.	*	*	*	*	*
ВОТ ПТ, мм рт.ст.	*	*	*	*	*
ЦТР, мм	*	*	*	*	*
ЦКР, мм	*	*	*	*	*
K _{ER} , %	ВК	ВК	ВК	ВК	ВК
k	ВК	ВК	ВК	ВК	ВК
ВОТ _(к) , мм рт.ст.	ВК	ВК	ВК	ВК	ВК

Примітки: вказано значення коефіцієнта лінійної кореляції; * — відмінність статистично значуща, $p < 0,05$; ВК — відсутність кореляції; ЦТР — центральна товщина рогівки, ЦКР — центральна кривизна рогівки; K_{ER} — коефіцієнт ригідності рогівки; k — поправочний коефіцієнт з урахуванням коефіцієнта ригідності рогівки; ВОТ_(к) — ВОТ, коригований на ригідність рогівки; РТ — рикошетна тонометрія Iсаге; ГАТ — апланаційна тонометрія Гольдмана; ТМ — апланаційна тонометрія Маклакова; ПТ — пневмотонометрія, OSDI тест — індекс захворювання поверхні ока загальний.

симптомів. Можливо, це пов'язано з тим, що в нашому дослідженні вибірка пацієнтів була значно більшою і ми змогли отримати більш вірогідні результати.

Важливим результатом наших досліджень є те, що визначені за допомогою способу оцінки ригідності рогової оболонки ока (Сергієнко М.М., Шаргородська І.В., 2008) біомеханічні властивості рогівки не залежали від якості і кількості сльози та інших маркерів сухого ока. Не виявлено статистично значущої залежності між показником коефіцієнта ригідності рогівки, поправочним коефіцієнтом з урахуванням коефіцієнта ригідності рогівки та показниками тесту Норна (< 10 с), OSDI тесту (> 12 балів), тесту Ширмера (< 15 мм) та флюоресцеїнового тесту (> 0,04 бала). Значення ВОТ, коригованого на ригідність рогівки, статистично суттєво не відрізнялося між різними моделями.

Слід зазначити, що в дослідженнях інших авторів [3, 22, 23] було визначено залежність біомеханічних властивостей рогівки, а саме показника корнеального гістерезису, вимірюваного з використанням ORA, та оцінки OSDI тесту. Автори дійшли висновку, що сухість очей може бути пов'язана з більш податливою рогівкою [3, 22, 23]. Вчені вказували на те, що таке явище може бути пов'язано з поверхневим пошкодженням очей, викликаним сухим оком [3, 23].

Результати наших досліджень свідчили про високу стійкість до деформації рогівки у пацієнтів з вищим показником OSDI тесту. Цей факт можна пояснити з двох позицій. Перш за все, метод, який ми застосовували для визначення біомеханічних властивостей рогівки, відображав пружно-пластичні властивості фіброзної капсули ока і не залежав від зовнішніх факторів.

По-друге, популяція пацієнтів, які були включені в дослідження, мала низький рівень симптомів сухого ока, тобто без ушкоджень рогівки на рівні епітелію,

без дегенеративних змін, які притаманні тяжким ступеням хвороби сухого ока. Такі результати є свідченням того, що коли наявна симптоматика сухого ока без клінічних ознак, рогівка може бути більш стійкою до деформації, але коли вже виникають пошкодження на рівні епітелію чи інших структурних елементів рогівки, ситуація змінюється і знижуються її опірні властивості.

Крім того, слід враховувати, що середній вік пацієнтів, які були включені в дослідження, становив $23,8 \pm 3,2$ року. Загальновідомо, що низькоякісна слізна плівка пов'язана з літнім віком, таких пацієнтів не було в цьому дослідженні. Цей факт потребує проведення подальшого дослідження біомеханічних властивостей рогівки при хворобі сухого ока в різних вікових групах.

Проводячи дослідження, ми ставили за мету дослідити вплив хвороби сухого ока на показники внутрішньоочного тиску при різних видах тонометрії оскільки питання адекватності визначення рівнів ВОТ має вирішальне клінічне значення. Щодня кожен офтальмолог переймається тим, який з широко використовуваних тонометрів може забезпечити ВОТ, близький до фактичного, з діагностичною та терапевтичною метою у клініці [2].

З моменту розробки в 1950-х роках еталонного стандарту вимірювання ВОТ — апланаційного тонометра Гольдмана була проведена чисельна низка досліджень, які були направлені на вивчення впливу біомеханіки на результати ВОТ [2, 24]. Незважаючи на те, що взаємодія між ВОТ і біомеханікою ока є широкою та доведеною [25, 26], дуже часто для скринінгу, діагностики та спостереження за глаукомними пацієнтами застосовують вимірювання ВОТ, які не скориговані щодо впливу біомеханіки [2].

Встановлено, що варіації біомеханічних властивостей рогівки по-різному впливають на вимірювання ВОР і залежать від конструкції використовуваного тонометричного пристрою [2]. Наприклад, зміни ригідності рогівки можуть призвести до різного ступеня завищення або заниження ВОР і в кінцевому підсумку призвести до неправильної діагностики та, крім того, до неадекватного лікування пацієнтів з глаукомою або очною гіпертензією [2, 27].

Низка досліджень встановили [2, 28], що конструкція ГАТ передбачає значення центральної товщини рогівки на рівні 520 мкм. Таким чином, якщо ЦТР пацієнта буде відрізнятися від цього значення, це вплине на результати вимірювання ВОР. Інші вчені показали, що для вимірювання ВОР, яке було б вільним від ефектів біомеханіки, слід враховувати не лише ЦТР, але й інші геометричні та матеріальні параметри, що пов'язані з жорсткістю рогівки [2, 29, 30].

Рикошетна тонометрія заснована на принципі вимірювання відскоку і використовує зонд для миттєвого легкого контакту з рогівкою [2]. При РТ ВОР визначається часом контакту з рогівкою та уповільненням швидкості датчика [2, 31, 32].

Протягом тривалого часу в літературі жваво обговорюються можливості застосування двох пристроїв для оцінки біомеханічних параметрів рогівки *in vivo*: Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Ophthalmic Instruments, Buffalo, NY, USA) і CorVis ST (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Німеччина) [2, 33]. У деяких роботах клінічно та експериментально було показано, що при вимірюванні ВОР із застосуванням ORA та CorVis ST об'єднуються дані тонометрії та пахіметрії з біомеханічною реакцією рогівки і що товщина рогівки та вік менше впливають на отримані при цих видах тонометрії результати, ніж на результати нескоригованих за біомеханікою показників при ГАТ [2, 24].

Однак результати досліджень вітчизняних вчених [18, 19] довели значний вплив рівня ВОР на коректність результатів, отриманих з використанням ORA [18], що знижує ефективність використання методики ORA при діагностиці патологічних станів та прогнозуванні ризику ускладнень хірургічних втручань.

Під час наших досліджень ми застосували визначення ВОР, коригованого на ригідність рогівки, використовуючи поправочний коефіцієнт k з урахуванням коефіцієнта ригідності рогівки (K_{ER}), що було визначено завдяки формулам та способу оцінки ригідності рогової оболонки ока (Сергієнко М.М., Шаргородська І.В., 2008) [17–19], які дозволяють кількісно оцінити можливі деформації фіброзної капсули ока і прогнозувати їх розвиток при низці патологічних станів.

Результати наших досліджень свідчать про відсутність впливу зміни якісних та кількісних показників слізної плівки на результати вимірювання поправочного коефіцієнта k , коефіцієнта ригідності рогівки (K_{ER}) та очного тиску, коригованого на ригідність рогівки, — ВОР_(к).

Таким чином, подальше дослідження можливості застосування поправочного коефіцієнта k для визначення коригованого на ригідність рогівки ВОР_(к) допоможе прокласти шлях до розробки більш практичних та ефек-

тивних методів, що зможуть визначати фактори, які будуть на субклінічних етапах демонструвати початок захворювання, допоможуть запобігти розвитку патології або затримати його. Це дозволить суттєво підвищити ефективність лікування хворих та зменшити число інвалідів по зору.

Подальше дослідження в цьому напрямку вважаємо значною віхою в короткостроковому та довгостроковому спостереженні за пацієнтами з глаукомою і особливо з офтальмогіпертензією, які можуть мати потенційний ризик розвитку глаукоми протягом наступних кількох років, зважаючи на той факт, що кожна зміна товщини рогівки на 100 мкм може бути пов'язана з похибкою вимірювання 0,7–7,1 мм рт.ст. і кожне збільшення ВОР на 1 мм рт.ст. може підвищити ризик розвитку глаукоми приблизно на 10 % [2, 34].

Висновки

Результати дослідження є свідченням того, що слізної плівка має вплив на параметри визначення внутрішньо-очного тиску, вимірюваного за допомогою РТ, ТМ та ПТ. Показано, що ВОР, вимірюваний за допомогою РТ, ТМ та ПТ, має певну кореляцію з OSDI тестом і тестом Норна та кореляцію з тестом Ліпкоф і флюоресцеїновим тестом при ТМ та ПТ. Доведено відсутність залежності між показником коефіцієнта ригідності рогівки K_{ER} , поправочним коефіцієнтом k та ВОР_(к) та змінами діагностичних проб. Потрібні подальші дослідження, щоб зрозуміти характер змін ригідності рогівки при виражених ступенях хвороби сухого ока, різних станах поверхні ока і в різних вікових групах.

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

Список літератури

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040. *Ophthalmology*. 2014;121:2081–2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
2. Sedaghat MR, Moghaddam HM, Yekta AA, Elsheikh A, Khabazkhoob M, Ambrósio JR, Maddah N, Danesh Z. Biomechanically-Corrected Intraocular Pressure Compared To Pressure Measured With Commonly Used Tonometers In Normal Subjects. *Clinical Optometry*. 2019;11:127–133. <http://doi.org/10.2147/OPTO.S220776>.
3. Silva FD, Lira M. Intraocular pressure measurement: A review. *Survey of Ophthalmology*. 2022;67(5):1319–1331. DOI: 10.1016/j.survophthal.2022.03.001.
4. Machiele R, Motlagh M, Patel BC. Intraocular Pressure. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532237/>*.
5. Tribble JR, Otmani A, Kokkali E, Lardner E, Morgan JE, Williams PA. Retinal Ganglion cell degeneration in a rat magnetic bead model of ocular hypertensive glaucoma. *Trans Vis Sci Tech*. 2021;10:21. doi: 10.1167/tvst.10.1.21.
6. Nuyen B, Mansouri K. *Fundamentals and Advances in Tonometry. Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015 Mar-Apr;4(2):66–75. doi: 10.1097/APO.0000000000000118.

7. Dogru M, Simsek C, Kojima T, Aketa N, Tsubota K, Shimazaki J. The impact of noncontact tonometry and icare rebound tonometry on tear stability and dry eye clinical practice. *JCM*. 2022;11:2819. doi: 10.3390/jcm11102819.
8. King-Smith PE, Fink BA, Fogt N, Nichols KK, Hill RM, Wilson GS. The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:3348-3359. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123231>.
9. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. *Exp Eye Res*. 2020;197. doi: 10.1016/j.exer.2020.108115.
10. Zhou L, Zhao SZ, Koh SK, et al. In-depth analysis of the human tear proteome. *J Proteomics*. 2012;75:3877-3885. doi: 10.1016/j.jprot.2012.04.053.
11. Yokoi N, Georgiev GA. Tear film-oriented diagnosis and tear film-oriented therapy for dry eye based on tear film dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:DES13. doi: 10.1167/iovs.17-23700.
12. Craig JP, Nichols K., Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf*. 2017;15:276-283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
13. Papas EB. The global prevalence of dry eye disease: a Bayesian view. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2021;41:1254-1266. doi: 10.1111/opo.12888.
14. Firat PG, Doganay S. Corneal hysteresis in patients with dry eye. *Eye (Lond)*. 2011 Dec;25(12):1570-1574. doi: 10.1038/eye.2011.211.
15. McMonnies CW. The significance of intraocular pressure elevation during sleep-related postures. *Clin Exp Optom*. 2014 May;97(3):221-4. doi: 10.1111/cxo.12108.
16. Buey MA, Cristóbal JA, Ascaso FJ, Lavilla L, Lanchares E. Biomechanical Properties of the Cornea in Fuchs' Corneal Dystrophy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009 July;50:3199-3202. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.08-3312>.
17. Сергієнко М.М., Шаргородська І.В. Спосіб оцінки ригідності рогової оболонки ока. Патент на корисну модель 39262 Україна, МПК (2009) А61В 8/10. №а2008 02125; заявл. 19.02.2008; опубл. 25.02.2009, Бюл. № 4. С. 4.20.
18. Шаргородська І.В. Роль біомеханічних властивостей фіброзної оболонки ока при аномаліях рефракції та кератоконусі: дис. ... д-ра мед. наук. Київ, 2017. 403 с.
19. Sergienko NM, Shargorodska IV. Determining corneal hysteresis and preexisting intraocular pressure. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:2033-2034.
20. Maïssa C, Guillon M. Tear film dynamics and lipid layer characteristics — effect of age and gender. *Contact Lens Anterior Eye*. 2010;33:176-182. doi: 10.1016/j.clae.2010.02.003.
21. Sherry A, Aridi M, Ghach W. Prevalence and risk factors of symptomatic dry eye disease in Lebanon. *Contact Lens Anterior Eye*. 2020;43:355-358. doi: 10.1016/j.clae.2019.08.001.
22. Satitpitakul V, Taweekitikul P, Puangsrucharern V, Kasetsuwan N, Reinprayoon U, Kittipibul T. Alteration of corneal biomechanical properties in patients with dry eye disease. *PLoS One*. 2021;16. doi: 10.1371/journal.pone.0254442.
23. Long Q, Wang J, Yang X, Jin Y, Ai F, Li Y. Assessment of corneal biomechanical properties by CorVis ST in patients with dry eye and in healthy subjects. *J Ophthalmol*. 2015;2015:1-7. <https://doi.org/10.1155/2015/380624>.
24. Bao F, Huang Z, Huang J, et al. Clinical evaluation of methods to correct intraocular pressure measurements by the Goldmann applanation tonometer, ocular response analyzer, and Corvis ST tonometer for the effects of corneal stiffness parameters. *J Glaucoma*. 2016;25(6):510-519. doi: 10.1097/IJG.0000000000000359.
25. Bao F, Deng M, Wang Q, et al. Evaluation of the relationship of corneal biomechanical metrics with physical intraocular pressure and central corneal thickness in ex vivo rabbit eye globes. *Exp Eye Res*. 2015;137:11-17. doi: 10.1016/j.exer.2015.05.018.
26. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(5):367-408.
27. Reznicek L, Muth D, Kampik A, Neubauer AS, Hirneiss C. Evaluation of a novel Scheimpflug-based non-contact tonometer in healthy subjects and patients with ocular hypertension and glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(11):1410-1414. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303400.
28. Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Brusini P. Repeatability and accuracy of applanation resonance tonometry in healthy subjects and patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(1):66-73. doi: 10.1111/aos.12209.
29. Elsheikh A, Alhasso D, Guntav P, Garway-Heath D. Multiparameter correction equation for Goldmann applanation tonometry. *Optom Vis Sci*. 2011;88(1):102-112. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181fc3453.
30. Huseynova T, Waring GO, Roberts C, Krueger RR, Tomita M. Corneal biomechanics as a function of intraocular pressure and pachymetry by dynamic infrared signal and Scheimpflug imaging analysis in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(4):885-893. doi: 10.1016/j.ajo.2013.12.024.
31. Chui WS, Lam A, Chen D, Chiu R. The influence of corneal properties on rebound tonometry. *Ophthalmology*. 2008;115(1):80-84. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.061.
32. Suman S, Agrawal A, Pal VK, Pratap VB. Rebound tonometer: ideal tonometer for measurement of accurate intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2014;23(9):633-637. doi: 10.1097/IJG.0b013e318285fef4.
33. Pinero DP, Alcon N. In vivo characterization of corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(6):870-887. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.03.021.
34. Tonnu PA, Ho T, Newson T, et al. The influence of central corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotonometer, non-contact tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmann applanation tonometry. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(7):851-854. doi: 10.1136/bjo.2004.056622.

Отримано/Received 12.02.2024

Рецензовано/Revised 23.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.02.2024 ■

Information about authors

Sergiy Rykov, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Honored doctor of Ukraine, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ophthalm.optom@nmu.ua; phone: +380 (44) 521-07-57; <http://orcid.org/0000-0001-8925-6456>

Ie.A. Pinchuk, PhD-student, Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: pea34ot@gmail.com; phone: +380 (67) 714-94-82; <http://orcid.org/0009-0007-1158-8275>

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.

S.O. Rykov, Ie.A. Pinchuk
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Study of intraocular pressure indicators with different types of tonometry in dry eye disease patients

Abstract. Background. In recent years, glaucoma remains the main cause of irreversible blindness both in the world and in Ukraine. Increased intraocular pressure (IOP) remains a decisive risk factor for the development of glaucoma. Biomechanical properties of the cornea can potentially affect the accuracy of IOP measurements. Previous studies have shown that the relationship between central retinal thickness and IOP is non-linear and may be different in the corneas of normal eyes and eyes with chronic diseases. The purpose of our study was to investigate intraocular pressure indicators with different types of tonometry in patients with dry eye disease. **Material and methods.** Seventy-eight right eyes (78 patients) with emmetropia and mild myopic refraction were examined. The average age of patients was 23.8 ± 3.2 years. Among them, there were 36 men (46.15 %) and 42 women (53.85 %). Exclusion criteria: glaucoma, diabetes, hypertension, connective tissue disease, pregnancy, macular degeneration, corneal dystrophy, corneal scar, corneal edema, keratoconus, corneal and ocular surgery, spherical equivalent ≥ 4.00 diopter, corneal astigmatism ≥ 3.00 diopter. Before the start of the study, all patients signed informed consent to participate in it and were informed about the purpose and course. During the study, all patients underwent a comprehensive eye examination. When determining IOP, the principles of randomization were followed. In order to evaluate the biomechanical properties, the coefficient of corneal rigidity (KER), formulas and a method for assessing the corneal rigidity (Sergienko M.M., Shargorodska I.V., 2008) were used. For each eye, intraocular pressure was calculated taking into account the corneal rigidity coefficient — IOP(k) and the correction factor taking into account the corneal rigidity coefficient — k. Windows Microsoft Excel 2010, statistical software SPSS 17.0 (USA) were used for statistical processing of research results. **Results.** It was found that the non-invasive break-up time (NIBUT) was equal to 16.23 ± 10.20 sec on average for the group, while 34.16 % of the study participants had a NIBUT value below 10 sec. There was no statistically significant difference in NIBUT values between women

and men ($p = 0.518$). It was found that the obtained average Ocular Surface Disease Index (OSDI) was 10.54 ± 6.41 points and in 41.02 % of cases, it exceeded 12 points. The detected differences between women and men were not statistically significant ($p = 0.613$). In addition, the analysis of the results showed that the average values of intraocular pressure measured using different tonometers with changes in the indicators of diagnostic tests and manifestations of dry eye were inflated. The least vulnerable were the values obtained using Goldmann applanation tonometry. A poor-quality tear film has a negative optical effect. An important result of our research is that the biomechanical properties of the cornea determined by the method for assessing the corneal rigidity (Sergienko M.M., Shargorodska I.V., 2008) did not depend on the quality and quantity of tears and other markers of dry eye. No statistically significant relationship was found between the corneal rigidity coefficient, the correction factor taking into account the corneal rigidity coefficient and NIBUT (< 10 s), OSDI (> 12 points), Schirmer's test (< 15 mm) and fluorescein eye stain test (> 0.04 points). The value of IOP adjusted for corneal rigidity was not statistically significantly different between different models. **Conclusions.** The results of the study are evidence that the tear film influences the parameters of intraocular pressure measured by rebound tonometry (RT), Maklakov applanation tonometry (MAT) and pneumotonometry (PT). It has been shown that IOP measured by RT, MAT and PT has a certain relationship with OSDI and NIBUT, and a correlation with the LIPCOF and fluorescein eye stain test at MAT and PT. It was proved that there is no dependence between the coefficient of corneal rigidity KER, the correction factor k and IOP(k) and changes in the indicators of diagnostic tests. Further studies are needed to understand the nature of changes in corneal rigidity with severe degrees of dry eye disease, different conditions of the ocular surface, and in various age groups.

Keywords: intraocular pressure; coefficient of corneal rigidity; correction factor k; tonometry; dry eye disease; cornea

Панченко Ю.О.¹, Соріна А.О.²¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² КНП «Міська клінічна лікарня № 16» Дніпровської міської ради, філія № 3, м. Дніпро, Україна

Ефективність багатоетапного методу лікування вторинної неоваскулярної глаукоми при проліферативній діабетичній ретинопатії: 1 місяць спостереження

Резюме. Актуальність. За даними ВООЗ, однією з найпоширеніших очних хвороб є діабетична ретинопатія (ДР), на яку страждають більш ніж 140 млн людей у світі. Відомо, що ДР є найбільш поширеним ускладненням цукрового діабету (ЦД) як першого, так і другого типу, а її ознаки з'являються через 10–15 років від його початку. Проліферативна діабетична ретинопатія (ПДР) — найбільш несприятливе ускладнення цукрового діабету, оскільки призводить до сліпоти й інвалідності; кількість пацієнтів з ПДР у світі становить понад 17 млн. Відомо, що для лікування тяжких і стійких до лазерних методів лікування форм ПДР застосовують різні види сучасних вітреоретинальних втручань. Одним із найтяжчих проявів ПДР є вторинна неоваскулярна глаукома, яка призводить до швидкого розвитку сліпоти, інвалідизації, вираженого больового синдрому та належить до рефрактерних глауком.

Мета. Дослідити результати та ускладнення етапного лікування вторинної неоваскулярної глаукоми у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією при цукровому діабеті 2-го типу у термін спостереження 1 місяць. **Матеріали та методи.** Пацієнтам 1-ї групи (38 пацієнтів, 38 очей) було виконане етапне лікування. I етап: інтравітреальне введення анти-VEGF препарату; II етап: через 5–7 днів — факоемульсифікація катаракти з імплантацією монофокальної гідрофобної інтраокулярної лінзи (ІОЛ) та закриття субтотальної вітректомія 25 Ga (ЗСВ) з етапом панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК) і ендотампонадою газоповітряною сумішшю 18% С3F8. ПРЛК була продовжена через 14 днів. Для додаткового зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) до та після операції був посилений режим інстиляцій гіпотензивних препаратів. III етап: через 1 місяць після вітреоретинального втручання — транссклеральна циклофотокоагуляція (ЦФК) у мікроімпульсному режимі. Пацієнтам 2-ї групи (33 пацієнти, 33 ока) було виконане етапне лікування. I етап: інтравітреальне введення анти-VEGF препарату; II етап: через 5–7 днів — факоемульсифікація катаракти з імплантацією монофокальної гідрофобної інтраокулярної лінзи та закриття субтотальної вітректомія 25 Ga з етапом панретинальної лазеркоагуляції й ендотампонадою силіконовою олією (S700). ПРЛК була продовжена через 14 днів. Для додаткового зниження ВОТ до та після операції був посилений режим інстиляцій гіпотензивних препаратів. III етап: через 1 місяць після вітреоретинального втручання — транссклеральна ЦФК у мікроімпульсному режимі. **Результати.** При обстеженні пацієнтів першої групи через 1 місяць після виконання III етапу було встановлено, що рівень ВОТ становив $16,5 \pm 2,1$ мм рт.ст. При обстеженні пацієнтів другої групи через 1 місяць після виконання III етапу було встановлено, що рівень ВОТ становив $24,7 \pm 2,6$ мм рт.ст. Через 1 місяць жоден із пацієнтів як першої, так і другої групи не скаржився на болі в оці. **Висновки.** Розроблене нами етапне лікування вторинної неоваскулярної глаукоми у пацієнтів з ПДР при ЦД 2-го типу показало свою ефективність і безпеку. В усіх пацієнтів

першої та другої груп спостереження відмічено нормалізацію ВОТ при терміні спостереження один місяць. III етап методу лікування вторинної неоваскулярної глаукоми при ПДР — мікроімпульсна транссклеральна ЦФК — був альтернативою фістулізуючих, а також хірургічних втручань з застосуванням дренажних і клапанних пристроїв та не мав всіх недоліків і ускладнень цих методів. Після виконання III етапу нами при цьому обсязі й терміні дослідження не спостерігалось негативного впливу дії лазера на властивості силіконової олії.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; вторинна неоваскулярна глаукома; мікроімпульсна транссклеральна циклофотокоагуляція

Вступ

За даними ВООЗ, однією з найпоширеніших очних хвороб є діабетична ретинопатія (ДР), на яку страждають більш ніж 140 млн людей у світі. Відомо, що ДР є найбільш поширеним ускладненням цукрового діабету (ЦД) як першого, так і другого типу, а її ознаки з'являються через 10–15 років від його початку. Серед основних причин сліпоти в людей віком понад 50 років ДР становить 13 % [1, 2]. Неоваскулярна глаукома (НВГ) — це тип вторинної глаукоми, яка потенційно може призвести до необоротної втрати зору та сліпоти. Хоча поширеність НВГ відносно низька, вона становить 0,7–5,1 % від загальної популяції глаукоми в Азії, 5,8 % пацієнтів з глаукомою в Китаї та близько 3,9 % таких у Європі страждають на цю патологію [4–7]. Вперше про НВГ повідомили Weiss et al. 1963 року, які спостерігали неоваскуляризацію райдужної оболонки у пацієнтів з оклюзією центральної вени сітківки (CRVO) і запропонували концепцію НВГ. НВГ характеризується прогресуючою неоваскуляризацією райдужки і кута. Пацієнти зазвичай страждають від постійного сильного болю в очах, світлобоязні, високого внутрішньоочного тиску вище від 60 мм рт.ст., що супроводжується застійною ін'єкцією очного яблука, набряком рогівки та мідріазом. Велика кількість очних і системних розладів може спричинити НВГ, включно з ішемічними станами, запальними станами, відшаруванням сітківки, внутрішньоочними пухлинами, ускладненнями після хірургічних втручань і системними захворюваннями [7–10]. Ці фактори ішемії й ангіогенезу викликають неоваскуляризацію райдужки та проліферацію фіброваскулярних мембран у куті передньої камери, таким чином блокуючи трабекулярну сітку та спричиняючи розвиток гоніосінехії і прогресуюче закриття кута передньої камери. Блокування дренажу внутрішньоочної рідини зрештою призводить до різкого підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ), що періодично посилює ішемію, руйнує функцію передньої камери та провокує втрату зору [8–13].

Відомо, що проліферативна діабетична ретинопатія (ПДР) — найбільш несприятливе ускладнення цукрового діабету як першого, так другого типу, оскільки призводить до слабкозорості, сліпоти й інвалідності. За останніми даними, кількість пацієнтів з ПДР у світі становить понад 17 млн [2].

Згідно з даними літератури, для лікування тяжких і стійких до лазерних методів лікування форм ПДР застосовують різні види сучасних вітреоретинальних втручань [2, 3].

Одним із найтяжчих ускладнень ПДР є вторинна неоваскулярна глаукома, яка належить до рефрактерних глауком. Поширеність НВГ відрізняється в різних країнах і у різних рас. У Сполучених Штатах ПДР є основною причиною НВГ, на яку припадає 52,38 % випадків. До інших причин, які призводять до НВГ, відносять тромбоз центральної вени сітківки (36,90 %) та невідомі фактори (10,71 %). У Республіці Корея ПДР, тромбоз центральної вени сітківки є основними причинами НВГ з частотою 67 і 11 % відповідно. У Китаї опубліковані дані показали, що 39,7 % НВГ було спричинено ПДР, 22,9 % — тромбозом центральної вени сітківки та 2,3 % — OIS [4–13].

НВГ іноді виникає після хірургії катаракти та вітреоретинальної хірургії через індукований операцією каскад запалення, гіпоксію сітківки та відсутність антинеоваскулярних факторів [14–17]. За даними літератури, частота НВГ у пацієнтів з цукровим діабетом після операції на очах може бути до 80 % [19, 20].

Мета: дослідити результати та ускладнення етапного лікування вторинної неоваскулярної глаукоми у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією при цукровому діабеті 2-го типу у термін спостереження 1 місяць.

Матеріали та методи

Дослідження було проспективним, інтервенційним, обсерваційним, клінічним, за типом «випадок — контроль».

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включно з версією 2000 р.) та відповідно до чинного законодавства України.

Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Під нашим спостереженням перебував 71 пацієнт (71 око) із ПДР, вторинною неоваскулярною глаукомою та ЦД2. Вік становив $57,0 \pm 1,9$ року.

У всіх пацієнтів був цукровий діабет 2-го типу, тяжка форма (III ступінь), фаза компенсації або субкомпенсації. Усі пацієнти отримували цукрознижувальні препарати, з них 6 (8,5 %) додатково отримували інсулінотерапію та перебували під спостереженням ендокринолога. Рівень глюкози венозної плазми натще становив у середньому $7,3 \pm 0,9$ ммоль/л, рівень глікованого гемоглобіну був $6,7 \pm 0,7$ %. Рівень внутрішньоочного тиску становив $31,1 \pm 1,6$ мм рт.ст.

Критеріями включення у дослідження були: пацієнти з вторинною неоваскулярною глаукомою й ускладненою катарактою зі щільністю ядра 1–2 за L. Buratto; з ПДР із діабетичним макулярним набряком (ДМН) і формуванням епімакулярної мембрани та змінами внутрішньої межової мембрани сітківки та ЦД2; з ПДР, ДМН з наявністю тангенціальних або осьових тракцій сітківки (вітреомакулярний синдром) та ЦД2; з ПДР, ДМН та змінами склоподібного тіла (деструкція, наслідок крововиливів) та ЦД2; з гемофтальмом при ПДР, резистентним до консервативного лікування, та ЦД2; з центральними преретинальними та субгіалоїдальними крововиливами, стійкими до консервативного та лазерного лікування, та ЦД2; з ПДР з наявністю фіброваскулярних мембран сітківки та тракційним відшаруванням сітківки або ризиком тракційного відшарування сітківки макулярної ділянки та ЦД2.

Пацієнтам проводили загальноклінічні та офтальмологічні дослідження (візометрію, статичну периметрію Humphrey, рефрактометрію, тонометрію (за допомогою автоматичного безконтактного тонометра, а також з використанням портативного рихошетного тонометра iCare; біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію, зокрема у режимі *Angio*).

Стадію ДР встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 (Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет тип 2». Додаток 11). Застосовували класифікацію ВООЗ.

У пацієнтів обох груп спостереження була НВГ, стадія закритого кута.

Відповідно до стадії та тяжкості ПДР і з огляду на зміни склоподібного тіла й сітківки було сформовано 2 групи спостереження.

Усім пацієнтам була проведена передопераційна підготовка, яка передбачала призначення сечогінних препаратів всередину з метою зниження внутрішньоочного й артеріального тиску, також посилювався режим інстиляцій місцевих гіпотензивних препаратів і призначалися в інстиляціях антибактеріальні та нестероїдні протизапальні препарати. Спільно з кардіологом і ендокринологом проводили корекцію вуглеводного обміну та нормалізацію загального стану.

Пацієнтам 1-ї групи (38 пацієнтів, 38 очей) було виконане етапне лікування. I етап: інтравітреальне введення анти-VEGF препарату; II етап: через 5–7 днів — факоемульсифікація катаракти з імплантацією монофокальної гідрофобної інтраокулярної лінзи (ІОЛ) та закрита субтотальна вітректомія 25 Ga (ЗСВ) з етапом панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК) і ендотампонадою газоповітряною сумішшю 18% C3F8. ПРЛК була продовжена через 14 днів. Для додаткового зниження внутрішньоочного тиску до та після операції був посилений режим інстиляцій гіпотензивних препаратів. III етап: через 1 місяць після вітреоетинального втручання — трансклеральна циклофотокоагуляція (ЦФК) у мікроімпульсному режимі.

Пацієнтам 2-ї групи (33 пацієнти, 33 ока) було виконане етапне лікування. I етап: інтравітреальне введення анти-VEGF препарату; II етап: через 5–7 днів — факоемульсифікація катаракти з імплантацією монофокальної гідрофобної інтраокулярної лінзи та закрита субтотальна вітректомія 25 Ga з етапом панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК) і ендотампонадою газоповітряною сумішшю 18% C3F8 та етапом ПРЛК) при видаленні епіретинальних, фіброваскулярних мембран та внутрішньої межової мембрани частота геморагічних ускладнень становила 26,3 % (10 очей).

емульсифікація катаракти з імплантацією монофокальної гідрофобної інтраокулярної лінзи та закрита субтотальна вітректомія 25 Ga з етапом панретинальної лазеркоагуляції й ендотампонадою силіконовою олією (5700). ПРЛК була продовжена через 14 днів. Для додаткового зниження ВОТ до та після операції був посилений режим інстиляцій гіпотензивних препаратів. III етап: через 1 місяць після вітреоетинального втручання — трансклеральна ЦФК у мікроімпульсному режимі.

Оперативне втручання в обох групах спостереження виконувалось однією бригадою хірургів на однаковому обладнанні з використанням однакових витратних матеріалів та моделі інтраокулярної лінзи.

Пацієнтам обох груп був проведений III етап (мікроімпульсна трансклеральна ЦФК), яку виконували на приладі LIKA-surgeon за допомогою стандартного офтальмологічного зонда у мікроімпульсному режимі. Мікроімпульсний режим (імпульс 0,5 с, пауза 1,1 с, тривалість імпульсів 2 с, потужність випромінювання 2 W, загальна витрачена потужність 50 Дж. Загальний час дії лазера в активному режимі 25 с, що дорівнює роботі в мікроімпульсному режимі 60 с. Унікалі дії в горизонтальних меридіанах у проекції довгих циліарних нервів і артерій. Кількість коагулятів у верхній і нижній напівсферах по 12).

Порівняльний аналіз у групах проводився з використанням t-критерію Стьюдента для незв'язаних сукупностей. Це параметричний критерій, який дозволяє перевірити гіпотезу про те, що середні значення двох сукупностей, з яких вилучені порівнювані незалежні вибірки, відрізняються один від одного. Для порівняння структури груп у відсотках ($P \pm m$ %) у різні терміни спостереження ми використовували критерій χ^2 -квдрат, а також метод арксинус перетворення Фішера. Нульову гіпотезу про рівність значень ознак відкидали і відмінності між порівнюваними показниками вважали статистично значущим при рівні значущості $p < 0,05$.

Термін спостереження 1 місяць.

Результати та обговорення

У всіх пацієнтів обох груп спостереження після виконання I етапу лікування (введення анти-VEGF препарату) відмічалось підвищення ВОТ у перші 4 години на 3–5 мм рт.ст. Їм додатково було призначено інгібітори карбоангідрази місцевої та загальної дії. На першу добу після втручання явищ післяопераційного запального процесу в обох групах спостереження не відмічалось.

При обстеженні цих пацієнтів на третю добу після втручання відмічалось зменшення макулярного набряку, зменшення кількості судин у райдужці та куті передньої камери, фіброваскулярних мембранах, сітківці, диска зорового нерва, а також зниження рівня ВОТ до 5–7 мм рт.ст.

У пацієнтів першої групи спостереження при виконанні II етапу лікування (ФЕК + ІОЛ + закрита субтотальна вітректомія 25 Ga з ендотампонадою газоповітряною сумішшю 18% C3F8 та етапом ПРЛК) при видаленні епіретинальних, фіброваскулярних мембран та внутрішньої межової мембрани частота геморагічних ускладнень становила 26,3 % (10 очей).

У пацієнтів другої групи спостереження при виконанні II етапу лікування (ФЕК + ІОЛ + закрита субтотальна вітректомія 25 Га з ендотампонадою силіконовою олією й етапом ПРЛК) при видаленні епіретинальних, фіброваскулярних мембран та внутрішньої межевої мембрани частота геморагічних ускладнень була 42,42 % (14 очей). При виникненні геморагічних ускладнень у ході втручання змінювали параметри іригації, додатково використовували перфтордекалін та ендолазеркоагуляцію.

У пацієнтів обох груп спостереження після виконання II етапу лікування (закритої субтотальної вітректомії 25 Га) відмічалися типові ранні післяопераційні ускладнення, характерні для вітреоретинальних втручань при ПДР та ЦД 2-го типу. Їх характер, частота та тривалість були у межах даних, відомих із сучасної літератури.

Частота (у відсотках, $P \pm m$) і тривалість (у добах, $M \pm m$) ранніх післяопераційних ускладнень після виконання II етапу хірургічного лікування в обох групах спостереження наведена у табл. 1.

Як видно з табл. 1, при дослідженні частоти ускладнень було зафіксовано статистично значуще зниження частоти гіпотонії у пацієнтів 2-ї групи у 3 рази ($p = 0,05$). Транзиторний гемофтальм становив 15,8 % у пацієнтів 1-ї групи, тоді як у пацієнтів 2-ї групи він не розвивався ($p < 0,01$). Також відмічалось статистично значуще підвищення ретинальних крововиливів у 9 разів у пацієнтів 2-ї групи порівняно з пацієнтами 1-ї групи спостереження ($p \leq 0,05$). Середня тривалість ускладнень у пацієнтів 2-ї групи була статистично значуще вища на 31 % ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів 1-ї групи.

У пацієнтів обох груп спостереження у ранньому післяопераційному періоді спостерігалися набряк рогівки та запальні ускладнення. Збільшення частоти набряку рогівки та запальних ускладнень у другій групі спостереження, найімовірніше, пов'язане з тяжчою стадією ПДР, стадією вторинної неоваскулярної глаукоми (високим ВОТ) та тяжчим загальним станом, а

також тривалішим часом виконання хірургічного втручання. Підвищення частоти гіпотонії на першу добу у першій групі спостереження до 18,4 % пов'язане з проведенням закритої субтотальної вітректомії з ендотампонадою газоповітряною сумішшю СЗФ8 18%, а також тим, що максимальне розширення газу спостерігалось тільки на четверту добу і було пов'язане з індивідуальними властивостями організму. Транзиторна гіпертензія спостерігалась в обох групах на 4-ту добу. Збільшення частоти гіпертензії у другій групі спостереження до 36,4 % можна пояснити більш високим вихідним внутрішньоочним тиском та стабільним об'ємом силіконової олії. У другій групі спостереження відмічалось збільшення частоти гіфеми до 18,2 %. На нашу думку, це було пов'язано з заповненням вітреальної порожнини силіконовою олією, яка не може змішуватися з кров'ю. Збільшення у першій групі частоти гемофтальму до 15,8 % та відсутність гемофтальму у другій групі, а також збільшення ретинальних крововиливів у другій групі до 24,2 % пов'язані з властивостями газоповітряної суміші та силіконової олії, якими була виконана тампонада вітреальної порожнини.

Після проведення III етапу (транссклеральної циклофотокоагуляції) у всіх пацієнтів обох груп спостереження у першу добу відмічалась офтальмогіпертензія, яка зберігалась до 5–9-ї доби. У 71 пацієнта відмічалися явища іридоцикліту різного ступеня тяжкості, їх додатково призначали нестероїдні протизапальні препарати у вигляді інстиляцій очних крапель і в таблетках.

При обстеженні пацієнтів першої групи через 1 місяць після виконання III етапу було встановлено, що рівень ВОТ становив $16,5 \pm 2,1$ мм рт.ст. При обстеженні пацієнтів другої групи через 1 місяць після виконання III етапу було встановлено, що рівень ВОТ становив $24,7 \pm 2,6$ мм рт.ст.

Слід зазначити, що через 1 місяць жоден із пацієнтів як першої, так і другої групи не скаржився на болі в оці.

Таблиця 1. Частота і тривалість ранніх післяопераційних ускладнень після виконання II етапу хірургічного лікування в обох групах спостереження

Ускладнення	1-ша група спостереження (n = 38)		2-га група спостереження (n = 33)	
	Частота (%, $P \pm m$)	Тривалість (діб, $M \pm m$)	Частота (%, $P \pm m$)	Тривалість (діб, $M \pm m$)
Набряк рогівки	10,5 (4)	$3,00 \pm 0,11$	18,2 (6)	$5,00 \pm 0,24^{**}$
С-м Тиндаля	15,7 (6)	$4,00 \pm 0,13$	21,2 (7)	$7,00 \pm 0,33^{**}$
Фібрина реакція з боку передньої камери	7,9 (3)	$4,0 \pm 0,3$	9,1 (3)	$7,00 \pm 0,33^{**}$
Гіпотонія	18,4 (7)	$3,00 \pm 0,11$	6,1 (2)*	$1,00 \pm 0,17^{**}$
Транзиторна гіпертензія	21,05 (8)	$7,00 \pm 0,39$	36,4 (12)	$2,00 \pm 0,24^{**}$
Гіфема	7,9 (3)	$4,00 \pm 0,13$	18,2 (6)	$10,00 \pm 0,44^{**}$
Транзиторний гемофтальм	15,8 (6)	$5,00 \pm 0,23$	0*	0**
Ретинальні крововиливи	2,6 (1)	$2,00 \pm 0,23$	24,2 (8)*	$10,00 \pm 0,44^{**}$

Примітки: * — рівень значущості відмінностей порівняно з результатами 1-ї групи спостереження, $p < 0,01$, розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента; ** — рівень значущості відмінностей порівняно з результатами 1-ї групи спостереження, $p \leq 0,05$, розрахований за допомогою ф-критерію Фішера.

Висновки

Розроблене нами етапне лікування вторинної неоваскулярної глаукоми у пацієнтів з ПДР при ЦД 2-го типу показало свою ефективність та безпечність. У всіх пацієнтів першої і другої груп спостереження відмічена нормалізація ВОТ при терміні спостереження 1 місяць.

III етап методу лікування вторинної неоваскулярної глаукоми при ПДР — мікроімпульсна транссклеральна циклофотокоагуляція — був альтернативою фістулізуючих, а також хірургічних втручань з застосуванням дренажних і клапанних пристроїв та не мав всіх недоліків і ускладнень цих методів.

Після виконання III етапу (мікроімпульсної транссклеральної циклофотокоагуляції) нами при цьому обсязі й терміні дослідження не спостерігалось негативного впливу дії лазера на властивості силіконової олії.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна, і є фрагментом НДР кафедри «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 01200105324, термін виконання 2020–2025 роки).

Внесок авторів. Панченко Ю.О., Соріна А.О. — збір матеріалу та математична обробка результатів дослідження, формування висновків, написання статті.

Список літератури

1. Palma C, Kim D, Singh A, Singh A. Неоваскулярна глаукома, глаукома. Медична діагностика та терапія глаукоми. 2-ге видання. 2015. 425–33.
2. Панченко Ю.О., Могілевський С.Ю., Зяблицев С.В. Прогнозування рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет 2 типу. Офтальмологічний журнал. 2020. 1. 3–9.
3. Panchenko Yu. Possibilities and effectiveness of cataract phacoemulsification, closed subtotal vitrectomy and panretinal laser coagulation in diabetic maculopathy treatment in patients with type 2 diabetes. *East European Science Journal*. 2019;7(47, part 2):50–6.
4. Narayanaswamy A, Baskaran M, Zheng Y, Lavanya R, Wu R, Wong WL та ін. Поширеність і типи глаукоми в міського індійського населення: індійське дослідження зору в Сінгапурі. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4621–7. doi: 10.1167/iovs.13-11950.
5. Вонг Т.Й., Чонг Е.В., Вонг В.Л., Росман М., Аунг Т., Лу Дж.Л. та ін. Поширеність і причини слабого зору та сліпоти серед міського малайського населення: сінгапурське малайське дослідження очей. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(8):1091–9. doi: 10.1001/archophth.126.8.1091.
6. Liao N, Li C, Jiang H, Fang A, Zhou S, Wang Q. Неоваскулярна глаукома: ретроспективний огляд третинного центру в Китаї. *BMC Ophthalmol*. 2016;16(1):14. doi: 10.1186/s12886-016-0190-8.
7. Sakamoto M, Hashimoto R, Yoshida I, Ubuka M, Maeno T. Фактори ризику неоваскулярної глаукоми після вітректомії в

очах з проліферативною діабетичною ретинопатією. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2323–9. doi: 10.2147/OPTH.S18495.

8. Goto A, Inatani M, Inoue T, Awai-Kasaoka H, Takikawa Ю., Ito Й. та ін. Частота та фактори ризику неоваскулярної глаукоми після вітректомії в очах з проліферативною діабетичною ретинопатією. *J. Глаукома*. 2013;22(7):572–6. doi: 10.1097/IJG.0b013e31824d514a.

9. Saini DC, Kochar A, Roonia R. Клінічна кореляція діабетичної ретинопатії з нефропатією та нейропатією. *Індійський J Ophthalmol*. 2021;69(11):3364–8. doi: 10.4103/ijo.IJO_1237_21.

10. Zhang X, Chen X, Li X. Прогнозування ризику неоваскулярної глаукоми в китайській популяції проліферативної діабетичної ретинопатії: розробка та оцінка нової прогностичної номограми. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-30623/v2.

11. Sun Y, Liang Y, Zhou P, Wu H, Hou X, Ren Z та ін. Лікування анти-VEGF є ключовою стратегією лікування неоваскулярної глаукоми в короткостроковій перспективі. *BMC Ophthalmol*. 2016;16(1):150. doi: 10.1186/s12886-016-0327-9.

12. Barac IR, Pop MD, Gheorghe AI, Taban C. Неоваскулярна вторинна глаукома, етіологія та патогенез. *Rom J Ophthalmol*. 2015;59(1):24–8.

13. Мітамура Ю., Ташімо А., Накамура Ю., Тагава Х., Оцука К., Мізуе Ю. та ін. Рівні фактора росту плаценти та фактора росту ендотелію судин у склоподібному тілі у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією. Лікування діабету. 2002;25(12):2352. doi: 10.2337/diacare.25.12.2352.

14. Luo XY, Tan NYQ, Chee ML, Shi Y, Tham YC, Wong TY та ін. Прямий і непрямий зв'язок між діабетом і внутрішньоочним тиском: Сінгапурське епідеміологічне дослідження захворювань очей. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 2018;59(5):2205–11. doi: 10.1167/iovs.17-23013.

15. Sun C, Zhang H, Jiang J, Li Y, Nie C, Gu J та ін. Рівні ангіогенних і запальних біомаркерів у водянистій волозі та склоподібному тілі неоваскулярної глаукоми та проліферативної діабетичної ретинопатії. *Int Ophthalmol*. 2020;40(2):467–75. doi: 10.1007/s10792-019-01207-4.

16. Putera I, Suryono AN, Artini W. Складне лікування неоваскулярної глаукоми для досягнення найкращого візуального результату. *Case Rep Ophthalmol*. 2020;11(1):85–91. doi: 10.1159/000506041.

17. Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, Sodre SL, Donini FA, Costa D та ін. Неоваскулярна глаукома: огляд. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2:26. doi: 10.1186/s40942-016-0051-x.

18. де Фріз В.А., Палс Дж., Поелман Х.Дж., Ростамзад П., Вольфс Р.К.В., Рамдас В.Д. Ефективність та безпечність мікроімпульсної транссклеральної циклофотокоагуляції. *J Clin Med*. 2022;11(12):3447. doi: 10.3390/jcm11123447.

19. Тан А.М., Чоккалінгам М., Акіно М.С., Лім З.І., Сі Дж.Л., Chew P.Т. Мікроімпульсна транссклеральна діодна лазерна циклофотокоагуляція в лікуванні рефрактерної глаукоми. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(3):266–72. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x.

20. Суїссі С., Бодуен К., Лаббе А., Хамард П. Мікроімпульсна транссклеральна циклофотокоагуляція за стандартним протоколом у пацієнтів з рефрактерною глаукомою, яка не мала циклодеструкції. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(1):112–9. doi: 10.1177/1120672119877586.

Отримано/Received 10.02.2024

Рецензовано/Revised 21.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.02.2024 ■

Information about authors

Iuliia Panchenko, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: panchenko@laserplus.com.ua; phone: +380 (50) 908-22-59; <https://orcid.org/0000-0002-0256-8121>

Anastasiya Sorina, Ophthalmologist, Communal non-commercial enterprise "City Clinical Hospital № 16" of the Dnipro city council, Branch 3, Dnipro, Ukraine; e-mail: Sorina2911@gmail.com

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

Information about funding. The work was performed at the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine is a fragment of the National Development Program of the department "Development of new methods of diagnosis, treatment and prevention of refractive, inflammatory, dystrophic and traumatic diseases of the organ of vision and their clinical and experimental justification" (state registration number 01200105324, implementation period 2020-2025 years).

Authors' contribution. Iu.O. Panchenko, A.O. Sorina — collection of materials and mathematical processing of research results, formation of conclusions, writing of an article.

Iu.O. Panchenko¹, A.O. Sorina²

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Communal Non-Commercial Enterprise "City Clinical Hospital № 16" of the Dnipro City Council, Branch 3, Dnipro, Ukraine

The effectiveness of the three-stage treatment for secondary neovascular glaucoma in proliferative diabetic retinopathy: a one-month observation

Abstract. Background. According to the World Health Organization data, one of the most common eye diseases is diabetic retinopathy, affecting more than 140 million people worldwide. It is known that diabetic retinopathy is the most common complication of diabetes mellitus, both type 1 and type 2, with its symptoms appearing 10–15 years after the onset of diabetes. Proliferative diabetic retinopathy (PDR) is the most severe complication of diabetes mellitus, as it leads to blindness and disability; the number of patients with PDR worldwide exceeds 17 millions. It is known that various types of modern vitreoretinal interventions are used to treat severe and laser-resistant forms of PDR. One of the most severe manifestations of PDR is secondary neovascular glaucoma, which leads to rapid development of blindness, disability, pronounced pain syndrome, and belongs to refractory glaucoma type. Goal: to study the results and complications of staged treatment for secondary neovascular glaucoma in patients with proliferative diabetic retinopathy and type 2 diabetes during a one-month observation period. **Materials and methods.** Patients in the group 1 (38 patients, 38 eyes) underwent staged treatment as follows: stage I — intravitreal injection of an anti-VEGF agent, stage II (5–7 days later) — phacoemulsification with implantation of a monofocal hydrophobic intraocular lens and closed subtotal 25 Ga vitrectomy with a stage of panretinal laser photocoagulation (PRLP) and endotamponade with an 18% C3F8 gas-air mixture. PRLP was continued in 14 days. To further reduce intraocular pressure (IOP) before and after surgery, the regimen of instillation of hypotensive agents was intensified. Stage III — one month after vitreoretinal surgery, a transscleral laser cyclodiode cyclophotocoagulation (CDC) in the micropulse mode was performed. Patients in the group 2 (33 patients, 33 eyes) underwent

staged treatment as follows: stage I — intravitreal injection of an anti-VEGF agent, stage II (5–7 days later) — phacoemulsification with implantation of a monofocal hydrophobic intraocular lens, closed subtotal 25 Ga vitrectomy with a stage of panretinal laser photocoagulation and endotamponade with silicone oil (5700). PRLP was continued in 14 days. To further reduce IOP before and after surgery, the regimen of instillation of hypotensive agents was intensified. Stage III — one month after vitreoretinal surgery, a transscleral CDC in the microimpulse mode was performed. **Results.** The examination of patients one month after completion of stage III revealed that IOP in the first group was 16.5 ± 2.1 mmHg, in the second group, 24.7 ± 2.6 mmHg. After one month, none of the patients in either group complained of eye pain. Upon examination 6 months after completion of stage III, it was found that IOP level in the first group was 18.4 ± 1.8 mmHg. **Conclusions.** The staged treatment developed by us for secondary neovascular glaucoma in patients with PDR and type 2 diabetes has demonstrated its effectiveness and safety. Normalization of IOP was observed in all patients of both groups within a one-month observation period. The third stage of the treatment for secondary neovascular glaucoma in PDR, a micropulse transscleral CDC, served as an alternative to fistulizing and surgical interventions with drainage and valve devices, without exhibiting all the drawbacks and complications associated with these methods. After completing the third stage, we did not observe any negative effects of laser treatment on the properties of silicone oil within the scope and duration of our study.

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes mellitus; secondary neovascular glaucoma; micropulse transscleral laser cyclodiode cyclophotocoagulation

Порівняльний аналіз волюмометричних характеристик м'якотканинного вмісту орбіти у пацієнтів з ендокринною орбітопатією методами комп'ютерного моделювання

Резюме. Актуальність. За даними літератури, збільшення об'єму м'яких тканин за очним яблуком через збільшення об'єму екстраокулярних м'язів (ЕОМ) та/або орбітальної жиркової клітковини є причиною екзофтальму, обмеження рухливості очей, двоїння та в окремих випадках може призвести до оптичної нейропатії, яка є тяжким ускладненням ендокринної орбітопатії (ЕО). Таким чином, оптимізація діагностики ендокринної орбітопатії, зокрема в аспекті оцінки різних її форм та вибору методу декомпресії орбіти як основного методу лікування, є актуальною міждисциплінарною проблемою. **Мета.** Провести порівняльний аналіз загального об'єму м'якотканинного вмісту орбіти та окремих об'ємів екстраокулярних м'язів, жиркової клітковини орбіти та зорового нерва методом комп'ютерного моделювання у пацієнтів з ендокринною орбітопатією та без орбітальної патології. **Матеріали та методи.** У цьому ретроспективному когортному дослідженні проаналізовано дані комп'ютерної томографії 114 пацієнтів з ендокринною орбітопатією та без орбітальної патології, яких було поділено на 2 групи. Об'єми м'якотканинного вмісту орбіти було розраховано в програмному забезпеченні Mimics Medical 23.0 (Materialise, Бельгія). Отримані дані оцінювали методами змінної статистики з використанням критерію Шаніро — Вілка та критерію Манна — Вітні для незалежних вибірок. **Результати.** Середній об'єм орбіти в основній групі становив $26\,196,39 \pm 3117,50 \text{ мм}^3$, а в контрольній — $26\,980,49 \pm 3765,82 \text{ мм}^3$ і вірогідно не відрізнявся ($p = 0,1283$). Середній об'єм екстраокулярних м'язів в основній групі $7650,77 \pm 3047,96 \text{ мм}^3$, а в групі контролю — $2871,73 \pm 644,99 \text{ мм}^3$ ($p = 0,0001$). Середній об'єм жиркової клітковини орбіти в основній групі дорівнював $17\,956,38 \pm 3273,53 \text{ мм}^3$, а в контрольній групі — $23\,695,76 \pm 3791,63$ ($p = 0,0001$). **Висновки.** Дослідження показало відсутність кореляції в об'ємі орбіти і наявності її між об'ємом екстраокулярних м'язів та жиркової клітковини орбіти у пацієнтів з ЕО та в контрольній групі. Співвідношення середнього об'єму жиркової клітковини та середнього об'єму ЕОМ в основній групі становило $2,79 : 1$, а в групі контролю $8,73 : 1$. Цей показник є важливим аргументом при прийнятті рішення щодо вибору методу декомпресії орбіти — при переважанню збільшенні середнього об'єму ЕОМ показана кісткова декомпресія орбіти, а при рівномірному збільшенні середнього об'єму ЕОМ та середнього об'єму жиркової клітковини оптимальним буде проведення комбінованої декомпресії орбіти. Використання такого підходу може стати перспективним методом у диференційній діагностиці ЕО, зокрема в аспекті оцінки різних її форм та при плануванні декомпресії орбіти як основного методу її лікування.

Ключові слова: ендокринна орбітопатія (офтальмопатія); орбіта; екстраокулярні м'язи; орбітальна жирова клітковина; оптична нейропатія; комп'ютерне моделювання; персоналізоване лікування; щито-подібна залоза; хвороба Грейвса

Вступ

Ендокринна орбітопатія (ЕО, орбітопатія Грейвса, тиреоїдасоційована орбітопатія) — це аутоімунне запальне захворювання орбіти та періорбітальних тканин, що характеризується набряком, лімфоцитарною інфільтрацією, проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, екстраокулярних м'язів (ЕОМ) та сполучної тканини і клінічно проявляється екзофтальмом, диплопією, обмеженням рухів очного яблука, зміною зовнішності. У 90 % випадків ЕО асоційована з хворобою Грейвса, коли мішенню імунної реактивності стають не лише тканини щитоподібної залози, але й орбітальні фібробласти, однак ця патологія може спостерігатись у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, а також з еутиреоїдним статусом [1–4]. ЕО типово має дві фази: активну (запальну) і хронічну (фіброзну). Додаткове відкладення водозв'язуючих глікозаміногліканів сприяє набряку тканин та інфільтрації під час активної (запальної) фази захворювання [5]. Подальше прогресування захворювання під час хронічної (фіброзної) фази призводить до подальшого збільшення об'єму м'яких тканин орбіти внаслідок фіброзу та ремоделювання орбітальних м'язів і орбітальної жирової клітковини. Це призводить до екзофтальму, обмеження рухливості очей та в окремих випадках до оптичної

нейропатії (ОН). Остання є тяжким ускладненням ЕО, оскільки призводить до прогресуючого зниження зору аж до його повної втрати.

Залежно від переважаючого ураження і збільшення об'єму м'яких тканин орбіти виділяють міогенний, ліпогенний або змішаний типи ЕО. Більшість авторів погодилися, що основною причиною розвитку екзофтальму є збільшення об'єму м'яких тканин за очним яблуком [6–9] через збільшення екстраокулярних м'язів та/або орбітальної жирової клітковини.

Зовнішній вигляд та зміни м'яких тканин орбіти при проведенні комп'ютерної томографії (КТ) в різних площинах у пацієнтки з ендокринною орбітопатією, середньотяжкою формою, неактивною фазою наведено на рис. 1.

Проте добре описана поява асиметричних форм ЕО, коли обидва ока або тільки одне демонструють зміщення не безпосередньо наперед, а латерально або донизу з різним ступенем зміщення. Цю асиметрію зазвичай можна пояснити нерівномірним збільшенням об'єму структур м'яких тканин, коли на зміщення очного яблука впливають різні жирові відділи або певний орбітальний м'яз.

Водночас у літературі існують різні погляди на виникнення нейропатії зорового нерва в пацієнтів з ЕО. Перерозтягнення зорового нерва внаслідок появи силь-

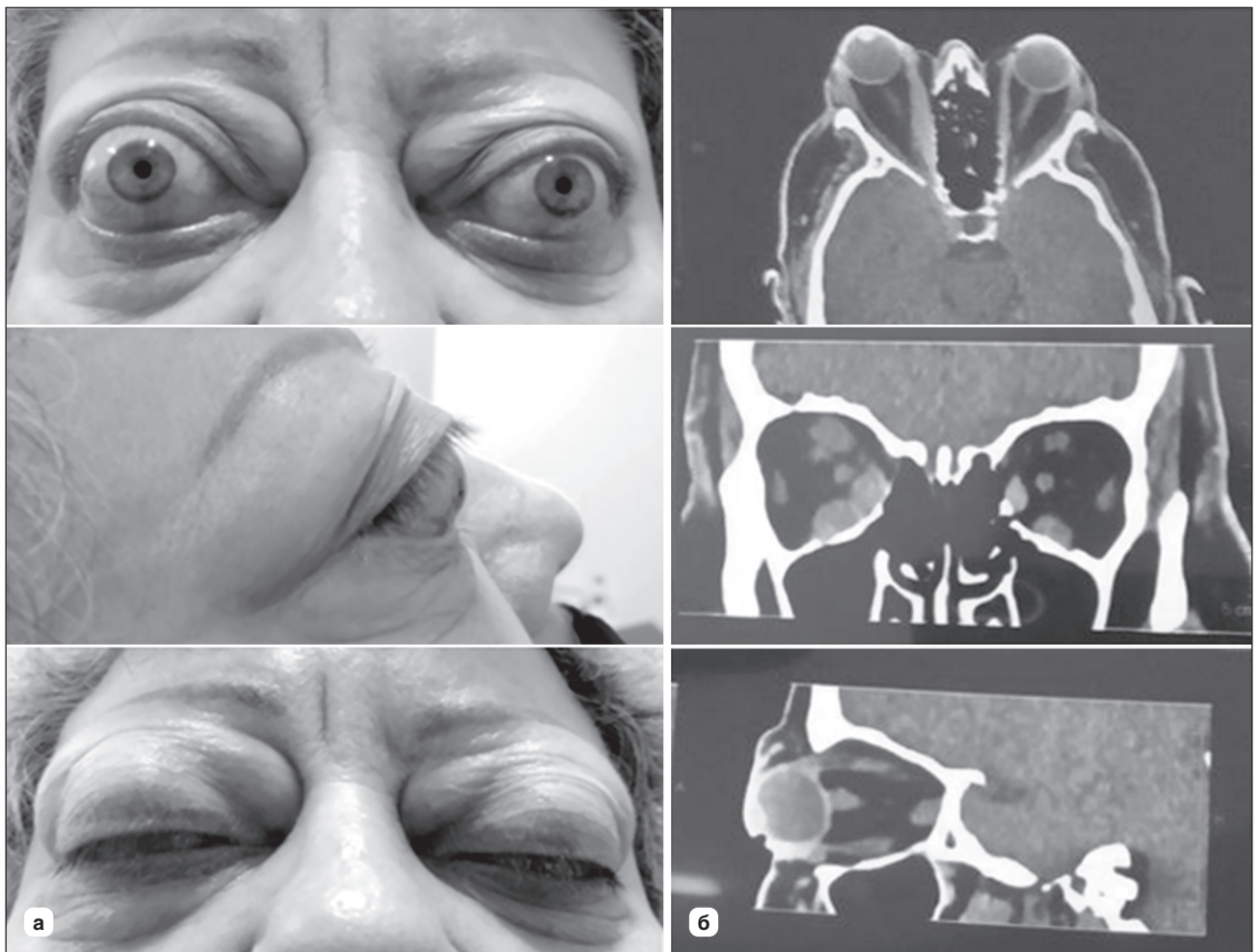


Рисунок 1. Зовнішній вигляд пацієнтки з ендокринною орбітопатією (а) та комп'ютерні томограми зі змінами м'яких тканин орбіти в різних площинах (б)

ного екзофтальму [10] та його компресія збільшеними прямими екстраокулярними м'язами на верхівці орбіти [11, 12] були визнані основними причинами ОН як наслідку ЕО. Визначення типу ЕО впливає на процес прийняття рішення щодо можливих варіантів лікування: декомпресія кісткової стінки орбіти, жирова декомпресія чи їх поєднання. Правильне розуміння розташування найбільш уражених м'язових тканин (окремих або всіх екстраокулярних м'язів, орбітальної жирової клітковини, симетричних або асиметричних змін в обох орбітах), відповідальних за переважаючі клінічні симптоми, є ключовим моментом планування хірургічного лікування ЕО.

Оцінка об'єму м'язових тканин орбіти є складною і зазвичай базується на КТ або МРТ з якісною, а не кількісною оцінкою. У літературі є обмежені дані щодо кількісних оцінок орбітальних м'язових тканин, які в основному базуються на вимірюванні діаметра м'яза, оцінці поперечного перерізу, об'єму орбітальних м'язів або відсотковому відношенню наявності м'язів на одному або кількох зрізах КТ. Кілька авторів запропонували індекси для оцінки тяжкості або типу ЕО. Barrett et al. на основі лінійних вимірювань діаметрів орбітальних м'язів запропонували використовувати «м'язовий індекс» тяжкості ЕО [13]. Інші дослідження, які вдосконалюють цю ідею та базуються на КТ-оцінці одного чи кількох корональних зрізів, представили співвідношення м'язи/жир [14] або відсоткове ранжування квадрата КТ-зрізу, зайнятого м'язами на орбітальній вершині. Однак це ускладнює порівняння результатів та подальше планування хірургічного втручання.

В одиничних дослідженнях опубліковано дані щодо об'єму м'язової та жирової тканин у пацієнтів з ЕО в абсолютних значеннях. За нашими відомостями, Regensburg et al. (2008) були одними з перших, хто запропонував використовувати комп'ютерне моделювання на основі КТ-сегментації для розрахунку об'ємів м'язових тканин орбіти [15]. Застосування цього методу надало можливості для розрахунку абсолютних значень орбітальної жирової клітковини та екстраокулярних м'язів, а також для індивідуального планування хірургічної тактики ЕО. Проте автори здебільшого зосереджувалися на описі підтипів ЕО, заснованих на співвідношенні м'язи/жир, у зв'язку з його клінічною картиною та тяжкістю симптомів. Водночас у зв'язку з тривимірною орбітальною анатомією абсолютні значення об'єму окремих м'язів і жирової клітковини також важливі для персоналізованого хірургічного лікування ЕО. Точний розрахунок співвідношення м'язи/жир для пацієнтів з ЕО порівняно з контрольними показниками та між обома очима у випадках асиметричних форм ЕО та визначення структур м'язових тканин орбіти, найбільш відповідальних за зміни положення очного яблука або виникнення нейропатії зорового нерва в кожному клінічному випадку, є важливою клінічною проблемою в процесі прийняття рішень щодо лікування ЕО.

Метою роботи було провести порівняльний аналіз загального об'єму м'язотканинного вмісту орбіти та окремих об'ємів екстраокулярних м'язів, жирової клітковини орбіти та зорового нерва методом комп'ютерного моделювання у пацієнтів з ендокринною орбітопатією та без орбітальної патології.

Матеріали та методи

Це дослідження відповідає вимогам 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 та схвалено Комісією з питань етики НУОЗ України імені П.Л. Шупика (протокол № 1 від 11.01.2021 р.) та Етичною комісією НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 163 від 07.11.2022 р.).

У цьому ретроспективному когортному дослідженні ми проаналізували дані комп'ютерної томографії пацієнтів, які проходили діагностичні процедури та/або консультації у відділенні шелепно-лицевої хірургії Київської обласної лікарні у 2018–2022 рр. та/або на клінічних базах кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти ІПО Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Загалом у дослідженні взяли участь 114 пацієнтів, розділених на 2 групи, подібні за статтю та віком. Основну групу становили 35 хворих із встановленим діагнозом ЕО, контрольну — 79 пацієнтів без патології орбіти.

Усім хворим основної групи після підтвердження діагнозу ендокринологом та офтальмологом проводили КТ. Критеріями включення в основну групу були: встановлений діагноз ЕО (середнього або важкого ступеня), інтактність кісток досліджуваної ділянки, відсутність рентгенологічних ознак іншої патології середнього відділу обличчя, вік (старше 18 років), якісна КТ з повною інформацією (вік та стать) та отримана згода на обробку персональних даних. Діагноз ЕО було встановлено на основі клінічних рекомендацій Європейської групи з орбітопатії Грейвса (EUGOGO) 2021 року щодо медичного лікування орбітопатії Грейвса [6]. Активність ЕО оцінювали за шкалою клінічної активності (CAS) [7]. Критеріями включення до контрольної групи були: інтактність кісток досліджуваної ділянки, відсутність рентгенологічних ознак патології середньої частини обличчя, вік (більше 18 років), наявність анонімізованих даних КТ з інформацією щодо віку і статі, отримана згода на обробку персональних даних.

У всіх випадках КТ проводилась відповідно до стандартизованого діагностичного протоколу. Для отримання даних було використано два обладнання КТ: GE Revolution EVO 128TM (товщина зрізу 0,68 мм, 80 кВ, 500 мА, матриця зображення 512 × 512) та Philips Brilliance iCT 128TM (товщина зрізу 0,68 мм, 120 кВ, 300 мА, матриця зображення 512 × 512).

Критеріями виключення для обох груп були: рентгенологічні ознаки патології середнього відділу обличчя (травми, новоутворення, перенесені операції тощо), неякісні дані КТ, неповна або помилкова інформація про пацієнта, вік до 18 років, відмова від участі в дослідженні.

Після первинної перевірки з дослідження було виключено 5 пацієнтів основної групи та 8 — контрольної. Потім дані Dicom CT 101 пацієнта, які відповідали критеріям включення для обох груп, були завантажені в програмне забезпечення Mimics Medical 23.0 (Materialise, Бельгія), де було виконано сег-

ментацію анатомічних структур. КТ відображалися як зображення в аксіальній, корональній і сагітальній площинах і використовувалися для створення 3D-моделей на основі порогових значень для сегментації стінок орбіти. Досліджуваними показниками були: загальний об'єм м'якотканинного вмісту орбіти та кожен окремих об'єм вмісту орбіти (жирова клітковина орбіти, верхній прямий, нижній прямий, медіальний прямий, латеральний прямий екстраокулярні м'язи та зоровий нерв). Вимірювання проводились напівавтоматичним методом.

На першому етапі сегментації досліджувану ділянку розглядали за такими орієнтирами: позаду від самого переднього отвору зорового каналу на рівні найбільшої передньозадньої довжини орбіти, спереду — уявна площина, обмежена периметром орбітальних країв, зовнішніми орієнтирами маски були кісткові межі кожної орбіти. Для кожної сегментованої структури були створені окремі маски. У багатозрізовому режимі вміст м'яких тканин орбіти (діапазон щільності від -200 до 200 HU) на корональних зрізах розподілявся всередині орбітальних меж. Надлишковий об'єм у передній частині маски видаляли вручну для створення передньої орбітальної площини. Після цього була створена маска вмісту м'яких тканин орбіти шляхом інтерполяції між позначеними зрізами. Була створена віртуальна модель орбіти з автоматичним розрахунком орбітального об'єму.

Для вимірювання орбітальних м'язів було вирішено включити лише 4 прямі м'язи через низьку роздільну здатність верхнього та нижнього косих м'язів на КТ та вираженість їх диференціації. У режимі з кількома зрізами, з використанням стандартного набору порогових значень дорослого м'яза (діапазон щільності від -5 до 135 HU), на корональному зрізі кожен м'яз був позначений згідно з радіологічними межами м'язів. Потім для кожного м'яза створювалися окремі маски і автоматично розраховувався об'єм з подальшою генерацією віртуальної моделі. Інші вимірювання об'єму орбітального вмісту проводили у такий же спосіб, як описано вище, з використанням різних порогових значень для кожної тканини, наприклад, діапазон щільності від -235 до -51 HU для жирової тканини та від -6 до -56 HU

для судинно-нервового пучка орбіти. Об'єми потрібних тканин розраховувалися автоматично з подальшим створенням віртуальної моделі.

Отриману 3D-модель орбіти з м'якотканинним вмістом та прямими екстраокулярними м'язами в різних площинах зображено на рис. 2.

Для валідації та надійності дослідження 10 даних КТ (5 для кожної групи) були випадковим чином обрані з КТ 40 пацієнтів. Три щелепно-лицеві хірурги двічі внесли 10 даних КТ у програмне забезпечення. Кожну орбіту вимірювали 6 разів. Усього було проведено 60 вимірювань. Внутрішні відмінності та відмінності між спостерігачами були розраховані за допомогою внутрішньокласової кореляції (ICC). Для аналізу використовувався MATLAB (версія 2020b, Mathworks Inc., Natick, MA, USA).

Отримані дані оцінювали методами змінної статистики з використанням критерію Шапіро — Вілка та критерію Манна — Вітні для незалежних вибірок. Розрахунки проводили в програмному забезпеченні Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (версія 20 Нью-Йорк: IBM Inc.).

Результати та обговорення

Середній вік пацієнтів, залучених до дослідження, становив $42,81 \pm 14,11$ року (від 18 до 73 років). Усього виміряно 60 орбіт основної та 142 орбіти контрольної групи. Результати вимірювань наведені в табл. 1. При порівнянні результатів основної та контрольної груп середня різниця орбітального об'єму між лівою та правою орбітами становила $639,85 \pm 2324,49$ мм³ та $349,66 \pm 1873,38$ мм³ відповідно ($p = 0,394$), середня різниця об'єму екстраокулярних м'язів — $695,62 \pm 2699,41$ мм³ та $144,33 \pm 363,62$ мм³ відповідно ($p = 0,081$). Об'єми всіх досліджуваних м'язів, а також об'єми жирової тканини та зорового нерва продемонстрували схожі значення при порівнянні лівої та правої орбіти в контрольній групі.

Протилежна тенденція була визначена в основній групі, де були подібними об'єми зорового нерва ($p = 0,686$) та об'єми жирової клітковини орбіти з обох сторін ($p = 0,935$), а всі інші оцінювані параметри демон-

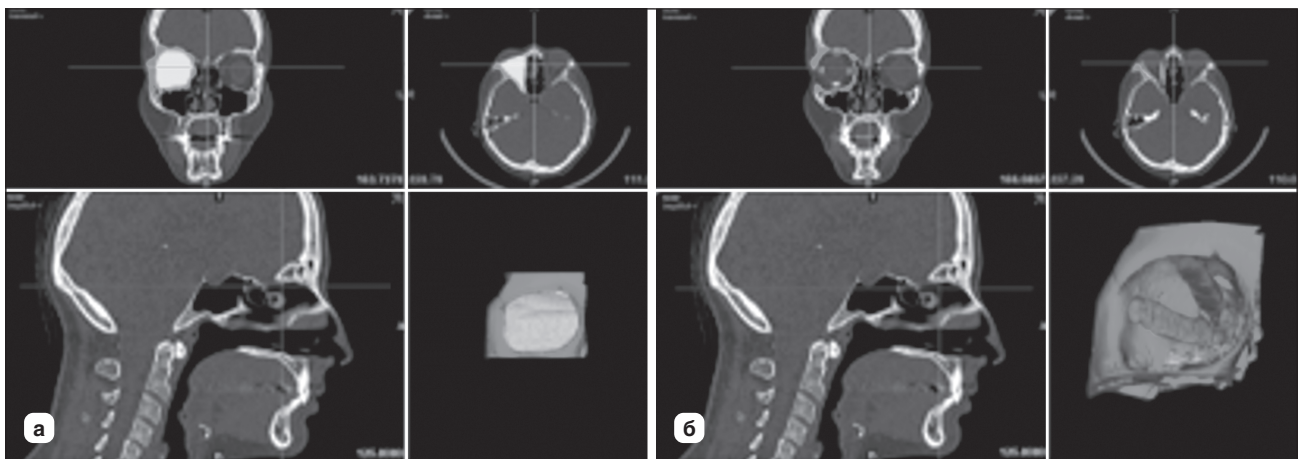


Рисунок 2. 3D-модель орбіти з м'якотканинним вмістом (а) та прямими екстраокулярними м'язами в різних площинах (б)

стрували суттєві відмінності. Середнє співвідношення жиру/м'язів у контрольній групі становило 8,99 : 1 для правої орбіти та 8,47 : 1 для лівої орбіти, тоді як в основній групі воно було 2,96 : 1 для правої орбіти та 2,62 : 1 для лівої орбіти й суттєво відрізнялося від контрольної.

Значення середніх об'ємів всіх ЕОМ та зорових нервів в основній групі були більшими і вірогідно відрізнялися від аналогічних показників у контрольній групі. Результати отриманих вимірювань наведені в табл. 2.

Ендокринна орбітопатія продовжує залишатися захворюванням з високим ризиком втрати зору та виникненням низки інших патологічних станів, як-от хвороба сухого ока, кератити, кон'юнктивіти. Основними чинниками виникнення оптичної нейропатії, що розглядаються зараз в літературних джерелах, є хронічна компресія зорового нерва в апікальному відділі орбіти збільшеними в об'ємі екстраокулярними м'язами та його розтягнення, що виникає внаслідок прогресуючого екзофтальму. Розтягнення зорового нерва через збільшення орбітального жиру, пов'язане з аксіальним проптозом, зараз більшістю дослідників вважається більш рідкісним патогенним механізмом розвитку оптичної нейропатії [10], тоді як апікальне скупчення м'язового об'єму у верхівці орбіти розглядається як домінуючий чинник її виникнення [11, 12]. Оскільки наявність апікального скупчення на КТ-зображеннях сильно корелює з виникненням ОН при ЕО, багато ав-

торів запропонували індекси оцінки даних КТ, призначені для об'єктивного виявлення ОН. У дослідженні, що ґрунтувалося на лінійних вимірюваннях перерізу екстраокулярних м'язів і кісткової орбіти, Barrett et al. описали метод кількісної оцінки співвідношення перерізу екстраокулярних м'язів та зорового нерва в апікальному відділі орбіти [13]. Таким чином, дослідження співвідношень м'язового та жирового компонентів м'якотканинного вмісту орбіти між собою або в поєднанні із загальним орбітальним об'ємом мають визначальне значення в оцінці ступеня ендокринної орбітопатії та можуть впливати на прийняття рішення при лікуванні цієї категорії пацієнтів.

Варто зазначити, що одним з основних чинників, що знижують якість життя пацієнтів, залишається екзофтальм, що спричиняє погіршення естетичного вигляду обличчя пацієнта та прогресуючий лагофтальм. Останній призводить до пересушування поверхні ока з подальшим виникненням кон'юнктивітів, кератитів, а в окремих випадках виразок рогівки, що потребує тривалого лікування й може в тяжких випадках призвести до перфорації рогівки.

Разом з тим вибір лікувальної тактики потребує методів об'єктивного контролю ступеня патологічних змін анатомічних утворень, що становлять м'якотканинний вміст орбіти, в аспекті визначення їх волюмометричних характеристик.

Таблиця 1. Середні значення досліджуваних показників основної та контрольної групи

Середні значення	Основна	Контрольна	Значення <i>p</i>
Об'єм орбіти, мм ³	26 196,39 ± 3117,50	26 980,49 ± 3765,82	0,1283
Різниця орбітального об'єму, мм ³	639,85 ± 2324,49	349,66 ± 1873,38	0,3941
Об'єм екстраокулярних м'язів, мм ³	7650,77 ± 3047,96	2871,73 ± 644,99	0,0001
Різниця об'єму екстраокулярних м'язів, мм ³	695,62 ± 2699,41	144,33 ± 363,62	0,081
Об'єм жирової клітковини орбіти, мм ³	17 956,38 ± 3273,53	23 695,76 ± 3791,63	0,0001
Різниця об'єму жирової клітковини орбіти, мм ³	58,13 ± 1870,56	500,41 ± 1894,99	0,227
Співвідношення жир/м'язи, права орбіта	2,96 : 1	8,99 : 1	0,0001
Співвідношення жир/м'язи, ліва орбіта	2,62 : 1	8,47 : 1	0,0001
Співвідношення жир/м'язи	2,79 : 1	8,73 : 1	0,0001

Таблиця 2. Середні значення об'ємів усіх екстраокулярних м'язів та зорових нервів в основній та контрольній групі, мм³

Середні значення	Основна	Контрольна	Значення <i>p</i>
НПМ правий	2031,12 ± 928,24	713,85 ± 186,36	0,0001
НПМ лівий	2087,41 ± 797,71	763,13 ± 216,60	0,0001
ВПМ правий	2016,68 ± 830,21	787,33 ± 259,67	0,0001
ВПМ лівий	2315,26 ± 1009,88	809,36 ± 252,30	0,0001
ЛПМ правий	1449,52 ± 575,08	662,31 ± 196,22	0,0001
ЛПМ лівий	1557,65 ± 526,13	671,14 ± 198,67	0,0001
МПМ правий	1805,64 ± 865,17	713,18 ± 191,17	0,0001
МПМ лівий	2038,26 ± 1080,37	742,68 ± 225,15	0,0001
ЗН правий	588,06 ± 201,06	406,98 ± 98,43	0,0001
ЗН лівий	590,41 ± 205,78	416,22 ± 96,90	0,0001

Примітки: НПМ — нижній прямий м'яз; ВПМ — верхній прямий м'яз; ЛПМ — латеральний прямий м'яз; МПМ — медіальний прямий м'яз; ЗН — зоровий нерв.

У 2008 році Noortje I. Regensburg et al. опублікували результати дослідження, у якому запропонували метод обчислення об'єму м'язового та жирового компонента орбіти на основі мануальної сегментації КТ у програмному середовищі Mimics (Materialise) і довели його точність та ефективність. Автори зазначали, що точність розрахунків між двома спостерігачами коливалася від +0,7 до -0,7 % для об'єму орбітальної жирової клітковини і від -1,5 до -2,2 % для об'єму екстраокулярних м'язів. Загалом середні відмінності між повторними розрахунками були меншими за 5 %, а коефіцієнт внутрішньокласової кореляції варіював від 0,961 до 0,999 [12]. При цьому серед пацієнтів з ЕО авторам у подальших дослідженнях вдалося провести кореляції між клінічною формою ЕО та волюмометричними характеристиками загального жирового та м'язового компонентів вмісту очної ямки. Разом з тим роздільна здатність КТ та ступінь розвитку програмного середовища на момент проведення зазначеної серії досліджень не дозволяли визначити волюмометричні характеристики окремих компонентів орбітального вмісту та порівняти їх з корторєю пацієнтів без орбітальної патології.

Результати нашого дослідження засвідчили той факт, що за наявності однакового орбітального об'єму об'єм як жирового, так і м'язового компонентів у досліджуваних групах вірогідно відрізнявся. При цьому найбільших змін зазнавали усі основні окорухові м'язи у пацієнтів з ЕО. Порівняння середніх об'ємів ЕОМ в основній і контрольній групі наведено на рис. 3.

Обраний метод об'єктивної оцінки дозволив вірогідно та об'єктивно оцінити стан ЕОМ у кожного пацієнта з ЕО та визначити не лише співвідношення жирової клітковини й загального об'єму м'язів, як у попередніх дослідженнях, але й домінуючий компонент, відповідальний за формування екзофтальму [9, 16–18]. При цьому такий підхід дозволяє оцінити ступінь симетричності вказаних змін, оскільки в контрольній групі не було виявлено вірогідних відмінностей між досліджуваними параметрами правої та лівої сторони.

Цікавим виявився той факт, що середні значення об'єму зорового нерва правої та лівої сторони основної та контрольної групи статистично вірогідно відрізнялися. Це може бути пояснено тим, що формування екзофтальму так чи інакше веде до видовження зорового нерва та зміщення очного яблука в тривимірному просторі, що змінює інтерпретацію його візуалізації при проведенні сегментації та формує додатковий приріст об'єму. При цьому привертає увагу значна девіація в параметрах основної групи, що, очевидно, було пов'язано зі ступенем тяжкості ЕО у пацієнтів, включених у дослідження. Цей факт може бути використаний для об'єктивного контролю стану зорового нерва та у прийнятті рішення щодо методів подальшого лікування ЕО.

Оскільки абсолютні значення об'ємів, пов'язані з антропометричними та статевими відмінностями, в різних пацієнтів можуть бути різними, практичним є порівняння співвідношень середніх значень загального об'єму орбіти, об'ємів екстраокулярних м'язів, а також об'єму жирової клітковини орбіти. За даними нашого дослідження, співвідношення середнього об'єму ЕОМ та середнього об'єму орбіти в пацієнтів без патології орбіти становить 0,11 : 1, а в пацієнтів з ендокриною орбітопатією — 0,29 : 1, співвідношення середнього об'єму жирової клітковини та середнього об'єму орбіти становить 0,88 : 1 в пацієнтів без патології орбіти, натомість в пацієнтів з ендокриною орбітопатією — 0,69 : 1. Крім того, співвідношення середнього об'єму жирової клітковини та середнього об'єму ЕОМ у групі контролю становило 8,73 : 1, а в основній групі — 2,79 : 1. Порівнюючи ці співвідношення у пацієнтів з ЕО з нормою, можемо з'ясувати, яку частину об'єму орбіти займає м'язовий чи жировий компонент, а також їх співвідношення між собою.

Показник співвідношення середнього об'єму жирової клітковини орбіти та середнього об'єму ЕОМ є важливим аргументом при прийнятті рішення щодо вибору методу декомпресії орбіти, зокрема при переважачому збільшенні середнього об'єму ЕОМ показана

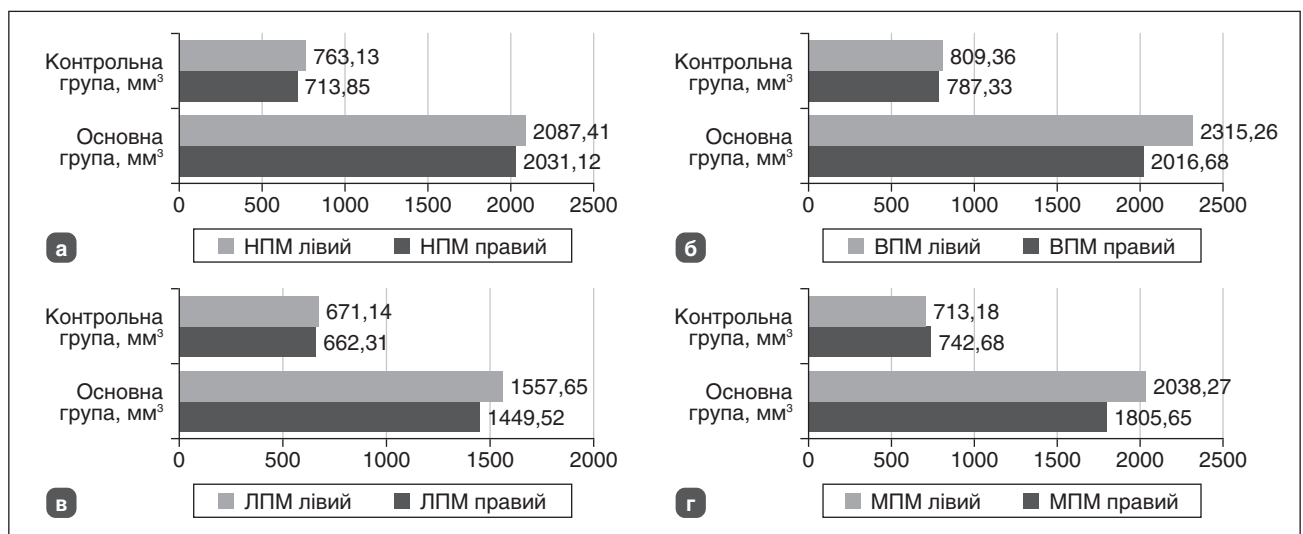


Рисунок 3. Порівняння середніх об'ємів ЕОМ в основній і контрольній групі

Примітки: НПМ — нижній прямий м'яз; ВПМ — верхній прямий м'яз; ЛПМ — латеральний прямий м'яз; МПМ — медіальний прямий м'яз.

кісткова декомпресія орбіти, при переважаючому збільшенні середнього об'єму жирової клітковини — жирова декомпресія орбіти, а при рівномірному збільшенні середнього об'єму ЕОМ та середнього об'єму жирової клітковини оптимальним буде проведення комбінованої декомпресії орбіти.

Таким чином, це дослідження довело ефективність методів комп'ютерного моделювання в обчисленні волюмометричних характеристик компонентів м'якотканинного вмісту орбіти та їх ефективність як методу об'єктивного контролю його патологічних змін. Дослідження заклало підґрунтя для розробки диференційованого алгоритму оцінки ЕО на основі сегментації КТ, можливих ризиків, обумовлених прогресуванням цього захворювання, та у прийнятті рішення щодо вибору оптимальної лікувальної тактики у цієї категорії пацієнтів.

Висновки

Дослідження показало відсутність кореляції в об'ємі орбіти і наявність її між об'ємом екстраокулярних м'язів та жирової клітковини орбіти у пацієнтів з ЕО та в контрольній групі. Співвідношення середнього об'єму жирової клітковини та середнього об'єму ЕОМ в основній групі становило 2,79 : 1, а в групі контролю — 8,73 : 1. Цей показник є важливим аргументом при прийнятті рішення щодо вибору методу декомпресії орбіти — при переважаючому збільшенні середнього об'єму ЕОМ показана кісткова декомпресія орбіти, при переважаючому збільшенні середнього об'єму жирової клітковини — жирова декомпресія орбіти, а при рівномірному збільшенні середнього об'єму ЕОМ та середнього об'єму жирової клітковини оптимальним буде проведення комбінованої декомпресії орбіти.

Використання такого підходу може стати перспективним методом у диференційній діагностиці ЕО, зокрема в аспекті оцінки різних її форм та при плануванні декомпресії орбіти як основного методу її лікування.

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

Список літератури

1. Kahaly et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7:167-186. <https://doi.org/10.1159/000490384>.
2. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016 Mar;5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828.
3. Tsui S, Naik V, Hoa N, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor I receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol.* 2008;181:4397-4405.
4. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2019;40:236-267.

5. Smith, Terry J., Neil Hoa. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;89.10:5076-5080.
6. Forbes G, Gorman CA, Brennan MD, Gehring DG, Ilstrup DM, Earnest F 4th. Ophthalmopathy of Graves' disease: computerized volume measurements of the orbital fat and muscle. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1986 Jul-Aug;7(4):651-6. PMID: 3088943; PMCID: PMC8334661.
7. Rubin PA, Watkins LM, Rumelt S, Sutula FC, Dallow RL. Orbital computed tomographic characteristics of globe subluxation in thyroid orbitopathy. *Ophthalmology.* 1998 Nov;105(11):2061-4. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91125-3. PMID: 9818606.
8. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol.* 2006 Jul;142(1):147-153. doi: 10.1016/j.ajo.2006.02.047. PMID: 16815265; PMCID: PMC3960010.
9. Wiersinga WM, Regensburg NI, Mourits MP. Differential involvement of orbital fat and extraocular muscles in graves' ophthalmopathy. *Eur Thyroid J.* 2013 Mar;2(1):14-21. doi: 10.1159/000348246. Epub 2013 Feb 26. PMID: 24783034; PMCID: PMC3821503.
10. Anderson RL, Tweeten JP, Patrinely JR, Garland PE, These SM. Dysthyroid optic neuropathy without extraocular muscle involvement. *Ophthalmic Surg.* 1989;20(8):568-74.
11. Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, Nugent RA, Drance SM, Beattie CW, et al. Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology.* 1988;95(11):1515-21.
12. Goncalves AC, Silva LN, Gebrim EM, Monteiro ML. Quantification of Orbital Apex Crowding for Screening of Dysthyroid Optic Neuropathy Using Multidetector CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012.
13. Barrett L, Glatt HJ, Burde RM, Gado MH. Optic nerve dysfunction in thyroid eye disease: CT. *Radiology.* 1988 May;167(2):503-7. doi: 10.1148/radiology.167.2.3357962. PMID: 3357962.
14. Wiersinga, Wilmar M., Noortje I. Regensburg, Maarten P. Mourits. Differential involvement of orbital fat and extraocular muscles in Graves' ophthalmopathy. *European thyroid journal.* 2013;2.1:14-21.
15. Noortje I. Regensburg, Pauline H.B. Kok, Frans W. Zonneveld, Lelio Baldeschi, Peerooz Saeed, Wilmar M. Wiersinga, Maarten P. Mourits. A New and Validated CT-Based Method for the Calculation of Orbital Soft Tissue Volumes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49(5):1758-1762. <https://doi.org/10.1167/iov.07-1030>.
16. Paniagua L, Bande MF, Abalo-Lojo JM, Gonzalez F. Computer aided volumetric assessment of orbital structures in patients with Graves' orbitopathy: correlation with serum thyroid antiperoxidase antibodies and disease activity. *Int Ophthalmol.* 2023 Sep;43(9):3377-3384. doi: 10.1007/s10792-023-02745-8. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37338774; PMCID: PMC10400667.
17. Comerci M, Elefante A, Strianese D, Senese R, Bonavolontà P, Alfano B, Bonavolontà B, Brunetti A. Semiautomatic regional segmentation to measure orbital fat volumes in thyroid-associated ophthalmopathy. A validation study. *Neuroradiol J.* 2013 Aug;26(4):373-9. doi: 10.1177/197140091302600402. Epub 2013 Aug 27. PMID: 24007725; PMCID: PMC4202813.
18. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Potgieser P, Mourits MP. Do subtypes of graves' orbitopathy exist? *Ophthalmology.* 2011 Jan;118(1):191-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.004. Epub 2010 Jul 29. PMID: 20673587.

Отримано/Received 01.02.2024

Рецензовано/Revised 12.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.02.2024 ■

Information about authors

Alina Slobodianiuk, Senior Laboratory Assistant, Department of Maxillofacial Surgery and Modern Dental Technologies of Postgraduate Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: maxillofacial.nmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8612-2663>

Olha Prusak, PhD-student, Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: olga15if@meta.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9617-0319>

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.

A.S. Slobodianiuk, O.I. Prusak

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

Comparative analysis of the volumetric characteristics of the soft tissue contents of the orbit in patients with endocrine orbitopathy using computer modeling methods

Abstract. Background. According to the literature, an increase in the volume of soft tissues behind the eyeball due to an increase in the volume of the extraocular muscles (EOM) and/or orbital adipose tissue is the cause of exophthalmos, limited eye movement, diplopia, and in some cases can lead to optic neuropathy, which is a severe complication of endocrine orbitopathy. Thus, the optimization of the diagnosis of endocrine orbitopathy, in particular in the aspect of evaluating its various forms and choosing the method of orbital decompression as the main method of treatment, is an urgent interdisciplinary problem. The purpose of the work is to conduct a comparative analysis of the total volume of soft tissue contents of the orbit and individual volumes of extraocular muscles, orbital adipose tissue, and optic nerve by computer modeling in patients with endocrine orbitopathy and without orbital pathology. **Materials and methods.** In this retrospective cohort study, computed tomography data of 114 patients with and without endocrine orbitopathy, who were divided into 2 groups, were analyzed. Orbital soft tissue volumes were calculated in Mimics Medical 23.0 software (Materialise, Belgium). The obtained data were evaluated by methods of variable statistics using the Shapiro-Wilk test and the Mann-Whitney test for independent samples. **Results.** The average volume of the orbit in the main group was $26,196.39 \pm 3,117.50 \text{ mm}^3$, in the control group — $26,980.49 \pm 3,765.82 \text{ mm}^3$ and did not differ significantly ($p = 0.405$). The average volume of extraocular

muscles in the main group is $7,650.77 \pm 3,047.96 \text{ mm}^3$, and in the control group — $2,871.73 \pm 644.99 \text{ mm}^3$ ($p = 0.0001$). The average volume of the orbital adipose tissue in the main group was equal to $17,956.38 \pm 3,273.53 \text{ mm}^3$, and in the control group — $23,695.76 \pm 3,791.63$ ($p = 0.0001$). **Conclusions.** The study showed the absence of correlation in the volume of the orbit, and its presence between the volume of extraocular muscles and orbital adipose tissue in patients with endocrine orbitopathy and in the control group. The ratio of the average volume of adipose tissue to the average volume of the EOM in the main group was 2.79 : 1, and in the control group, 8.73 : 1. This indicator is an important argument when deciding on the method of orbital decompression — with a predominant increase in the average volume of the EOM, bony orbital decompression is indicated, with a predominant increase in the average volume of adipose tissue — fat orbital decompression, and with a uniform increase in the average volume of the EOM and the average volume of adipose tissue, combined orbital decompression will be optimal. The use of this approach can become a promising method in the differential diagnosis of endocrine orbitopathy, in particular in the aspect of evaluating its various forms and when planning orbital decompression as the main method of its treatment. **Keywords:** endocrine orbitopathy (ophthalmopathy); orbit; extraocular muscles; orbital adipose tissue; optic neuropathy; computer modeling; personalized treatment; thyroid; Graves' disease

Зміни рівня ретинолу та токоферолу у ротовій рідині дітей з міопією

Резюме. *Мета роботи* — оцінити рівень ретинолу та токоферолу у ротовій рідині у дітей з прогресуючою міопією. *Матеріали та методи.* Обстежено 34 дитини (68 очей) з міопією слабого ступеня, які становили I групу (основну), у якій було виділено підгрупу Ia — 16 дітей (32 ока) — з прогресуючим перебігом міопії та підгрупу Ib — 18 дітей (36 очей) — зі стабільним перебігом міопії. Контрольну групу становили 18 умовно здорових дітей (36 очей). Стандартне офтальмологічне обстеження включало: візометрію, авторефрактокератометрію до та після циклоплегії, біомікроскопію, офтальмоскопію. Імуноферментним методом визначено рівні ретинолу та токоферолу у ротовій рідині. **Результати.** У дітей з прогресуючим перебігом міопії показник ретинолу в середньому в 1,2 раза нижче, ніж у дітей зі стабільним перебігом міопії ($p < 0,05$); а також в середньому у 2,3 раза нижче, ніж у дітей контрольної групи ($p < 0,05$). При цьому у дітей з прогресуючим перебігом рівень токоферолу був у 1,3 раза нижче у пацієнтів зі стабільним перебігом міопії ($p < 0,05$). У підгрупі з прогресуючим перебігом цей показник був у 3 рази нижче, ніж у групі дітей без офтальмологічної патології ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз показав помірний вірогідний зворотний зв'язок між рівнем ретинолу та прогресуванням міопічного процесу ($r = -0,43$, $p < 0,05$). Помірний вірогідний зворотний зв'язок виявлено між рівнем токоферолу та прогресуванням міопії ($r = -0,47$, $p < 0,05$). Кореляційним аналізом визначено вірогідний прямий зв'язок між рівнем ретинолу та токоферолу ($r = 0,89$, $p < 0,05$). Оптимальне значення порога відсікання, що забезпечує максимальні значення чутливості і специфічності, для показника ретинолу у ротовій рідині у дітей з прогресуючою міопією становить $\leq 99,602$ нг/мл ($p < 0,05$). **Висновки.** У дітей з прогресуючим перебігом міопії рівень ретинолу у ротовій рідині в середньому у 2,3 раза, а рівень токоферолу — у 3 рази нижче відносно дітей без офтальмопатології ($p < 0,05$). Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ретинолу та токоферолу і прогресуючим перебігом міопії. Встановлено, що визначення рівня ретинолу та токоферолу у ротовій рідині дозволяє діагностувати прогресуючий перебіг міопії при рівнях ретинолу $\leq 99,602$ нг/мл, токоферолу $\leq 5,129$ нг/мл ($p < 0,001$).

Ключові слова: міопія; ретинол; токоферол; діти; ротова рідина

Вступ

Протягом останніх років спостерігається швидке зростання кількості дітей з міопією, а прогресуючий перебіг цього захворювання став однією з найактуальніших медико-соціальних проблем [1, 2]. Важливим аспектом практичної роботи офтальмолога є можливість контролювати перебіг цієї аномалії рефракції для вчасного виявлення дітей, які належать до групи ризику прогресування міопії [2, 3]. Незважаючи на численні дослідження міопії, причини та механізми її розвитку й прогресування залишаються предметом пошуку науковців [4].

Згідно з даними літературних джерел, як більш ранніх, так і сучасних, вітамінний статус, недостатність макро- та мікроелементів, порушення метаболічних процесів в організмі пов'язані з патофізіологією міопії [4–7]. Існують клінічні дослідження, що вказують на зниження рівня ретинолу й токоферолу у крові та його негативний вплив на патогенез міопії [4, 8]. Поміж доступних біологічних матеріалів для вивчення метаболізму різних речовин в організмі, крім крові, можна використовувати різноманітні рідини та субстрати. Однією з таких біологічних рідин є ротова рідина, яка містить білки, ліпіди, вуглеводи, імунні фактори, вітаміни та

інші складові [9]. У різних галузях медицини вивчення вітамінного статусу за допомогою ротової рідини, особливо в дитячому віці, стає все більш поширеним явищем завдяки його неінвазивності та доступності для збору біологічного матеріалу [10, 11].

Незважаючи на численні докази того, що недостатня кількість вітамінів у крові негативно впливає на здоров'я очей, наразі у доступній літературі немає досліджень, які підтверджують зв'язок між рівнями ретинолу й токоферолу у ротовій рідині та міопією у дітей [12–15]. Тому це дослідження є доцільним та має практичний інтерес у роботі офтальмологів і педіатрів.

Мета дослідження: оцінити рівень ретинолу та токоферолу у ротовій рідині у дітей з прогресуючою міопією.

Матеріали та методи

Обстежено 34 дитини (68 очей) з міопією слабого ступеня. Дослідження розпочинали після отримання інформованої згоди від батьків (представників) дітей на участь у клінічному обстеженні. Діти були розподілені на 2 групи: I група (основна) — 34 дитини (68 очей) з міопією слабого ступеня, у якій було виділено підгрупу Ia — 16 дітей (32 ока) з прогресуючим перебігом міопії та підгрупу Ib — 18 дітей (36 очей) зі стабільним перебігом міопії. Контрольну групу становили 18 умовно здорових дітей (36 очей) без офтальмологічної патології. Групи були репрезентативними за віком і статтю. Середній вік пацієнтів у групах спостереження вірогідно не відрізнявся та був у межах від 11 до 16 років. Гострота зору в контрольній групі становила 0,9–1,0.

Стандартне офтальмологічне обстеження включало: візометрію, авторефрактокератометрію до та після циклоплегії (авторефрактометр URK-700), біомікроскопію, офтальмоскопію, визначення аксіальної довжини ока на оптичному біометрі (IOL Master 700 Carl Zeiss, Німеччина). На базі Університетської клініки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету проводили імуноферментний аналіз на вміст ретинолу та токоферолу у ротовій рідині. Збір ротової рідини виконували без стимуляції, спльовуванням у стерильні пробірки, з подальшим центрифугуванням 15 хвилин при 10 000 об/хв. Надосадову частину ротової рідини переливали в пластикові пробірки і зберігали при температурі

–30 °С. Дослідження проводили на імуноферментному комплексі ImmunoChem-2100 (США) з використанням комерційного набору реагентів VA (Vitamin A) ELISA Kit (кат. № E-EL-0135), VE (Vitamin E) ELISA Kit (кат. № E-EL-0018) фірми Elabscience (США) відповідно до інструкцій виробника. Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері в програмі Statistica 13 En (StatSoft, ліцензія № JRR709H998119TE-A). Статистичні дані наведені у вигляді медіани і міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75). Порівняння даних, отриманих у групах, проводили за допомогою непараметричного рангового критерію Краскела — Уолліса. Вивчення зв'язків між параметрами, що досліджувались, проводили за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r). Результат вважався статистично значущим при значенні $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Дослідження рівня ретинолу виявило статистично значуще зниження показника у пацієнтів I групи з міопією в середньому у 2 рази порівняно з даними дітей контрольної групи: 101,48 [88,56; 116,82] нг/мл та 212,03 [205,55; 215,27] нг/мл відповідно ($p < 0,05$). Однак при детальному розгляді результатів дослідження ми звернули увагу на неоднорідність отриманих даних всередині групи пацієнтів з міопією. У підгрупі Ia з прогресуючим перебігом міопії показник ретинолу становив 91,65 [87,34; 102,25] нг/мл, що в середньому в 1,2 рази нижче, ніж у дітей підгрупи Ib (зі стабільним перебігом міопії): 108,21 [100,92; 122,35] нг/мл ($p < 0,05$); а також в середньому у 2,3 рази нижче, ніж у дітей контрольної групи ($p < 0,05$) (рис. 1).

Водночас у дітей з міопією відбувалося зниження рівня токоферолу в середньому у 2,9 рази на відміну від контрольної групи: 4,93 [4,67; 5,66] нг/мл та 14,43 [12,12; 15,32] нг/мл відповідно ($p < 0,05$). При цьому у дітей з прогресуючим перебігом (підгрупа Ia) рівень токоферолу був у 1,3 рази нижче, ніж у пацієнтів зі стабільним перебігом міопії (підгрупа Ib): 4,70 [3,69; 4,93] нг/мл та 5,59 [4,92; 6,09] нг/мл відповідно ($p < 0,05$). Слід зазначити, що в підгрупі Ia з прогресуючим перебігом цей показник був у 3 рази нижче, ніж у групі дітей без офтальмологічної патології: 14,43 [12,12; 15,32] нг/мл ($p < 0,05$) (рис. 2).

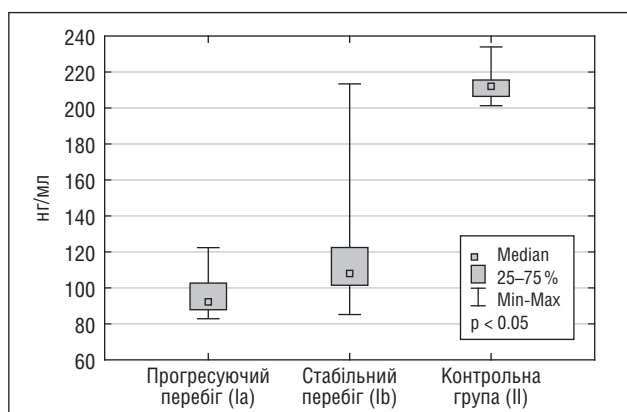


Рисунок 1. Рівень ретинолу у ротовій рідині дітей з прогресуючою та стабільною міопією та умовно здорових дітей

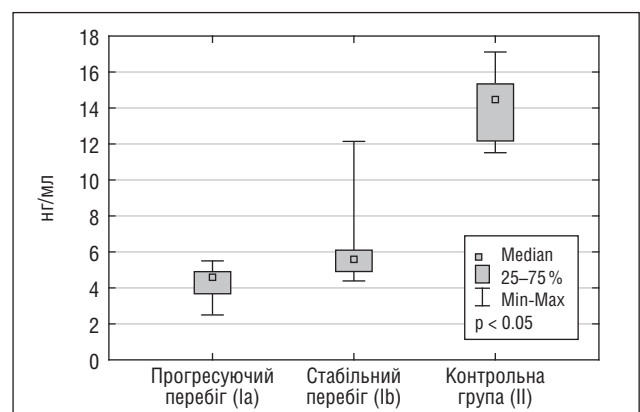


Рисунок 2. Рівень токоферолу у ротовій рідині дітей з прогресуючою та стабільною міопією та умовно здорових дітей

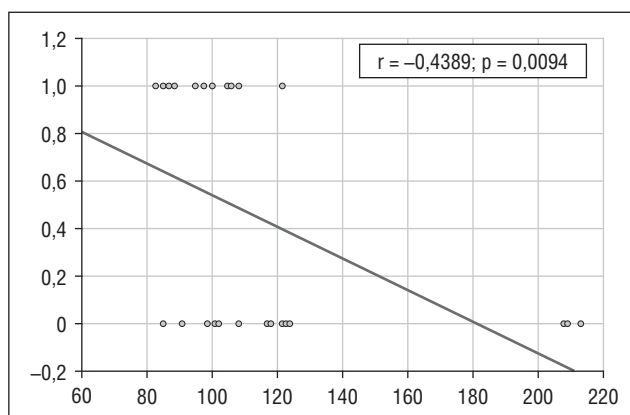


Рисунок 3. Кореляційний зв'язок між рівнем ретинолу та прогресуючим перебігом міопії у дітей

У подальшому нас цікавило, як впливають рівні ретинолу та токоферолу на прогресування міопічного процесу. Для цього було проведено кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена між рівнями ретинолу, токоферолу та прогресуючим перебігом міопії (рис. 3, 4).

Кореляційний аналіз показав помірний вірогідний зворотний зв'язок між рівнем ретинолу та прогресуванням міопічного процесу ($r = -0,43$, $p < 0,05$). Помірний вірогідний зворотний зв'язок виявлено між рівнем токоферолу та прогресуванням міопії ($r = -0,47$, $p < 0,05$).

Додатково кореляційним аналізом було визначено вірогідний прямий зв'язок між рівнями ретинолу та токоферолу ($r = 0,89$, $p < 0,05$).

Отримані дані вказують, що прогресуючий перебіг міопії у дітей супроводжується зниженням рівня ретинолу та токоферолу. Тому в подальшому нас цікавило, які саме показники ретинолу та токоферолу можуть бути маркерами прогресування міопії. За даними ROC-аналізу отримано кількісну характеристику чутливості і специфічності ретинолу та токоферолу серед дітей з прогресуючим перебігом міопії, які мали статистично значущі відмінності від показників дітей зі стабільним перебігом міопії (рис. 6).

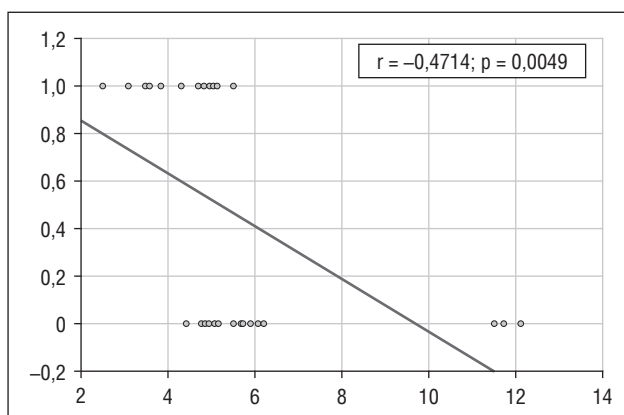


Рисунок 4. Кореляційний зв'язок між рівнем токоферолу та прогресуючим перебігом міопії у дітей

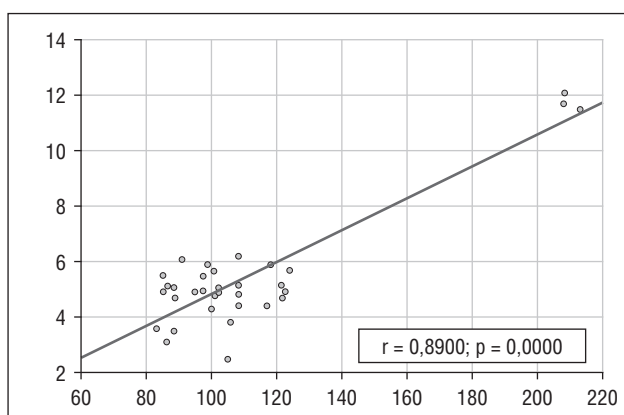


Рисунок 5. Кореляційний зв'язок між рівнями ретинолу та токоферолу у дітей з міопією

Оптимальне значення порога відсікання, що забезпечує максимальні значення чутливості і специфічності, для показника ретинолу у ротовій рідині у дітей з прогресуючою міопією становить $\leq 99,602$ нг/мл. При виборі цього порога чутливість становила 81,2 %, специфічність — 94,4 %. Площа під ROC-кривою AUC становила $0,945 \pm 0,030$ (ДІ 0,85–0,98) ($p < 0,001$).

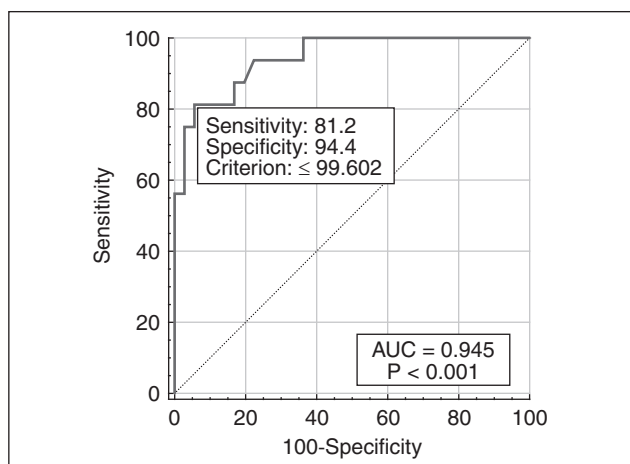


Рисунок 6. ROC-аналіз діагностичної ефективності показника ретинолу у ротовій рідині в діагностиці прогресуючого перебігу міопії

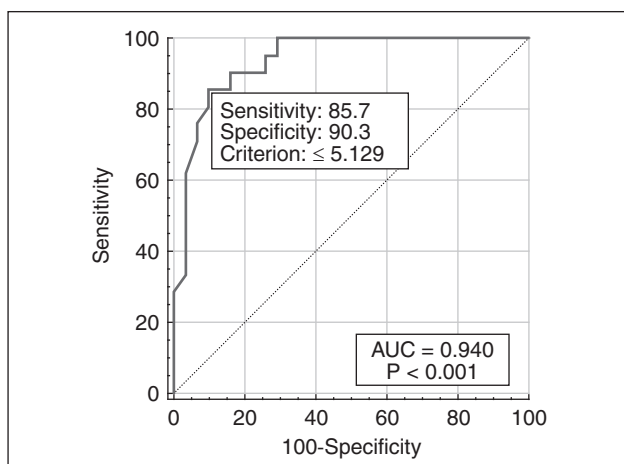


Рисунок 7. ROC-аналіз діагностичної ефективності показника токоферолу у ротовій рідині в діагностиці прогресуючого перебігу міопії

Оптимальне значення порога відсікання, що забезпечує максимальні значення чутливості і специфічності, для показника токоферолу у ротовій рідині у дітей становить $\leq 5,129$ нг/мл. При виборі цього порога чутливість становила 85,7 %, специфічність — 90,3 %. Площа під ROC-кривою AUC становила $0,940 \pm 0,030$ (ДІ 0,83–0,98) ($p < 0,001$).

Обговорення

Проблемі ролі вітамінного статусу в розвитку та прогресуванні міопії в клінічній офтальмології відведено значне місце [11–14]. Аналіз матеріалів стосовно цього питання свідчить про зацікавленість дослідників питанням впливу умов навколишнього середовища, стану харчування, ролі метаболічних та окисно-відновних процесів у патофізіології міопічного рефрактогенезу [15–17]. Харчування дитини має значний вплив на її ріст і розвиток, включно з формуванням зорового аналізатора. Недавні дослідження визнали діету як змінний фактор ризику міопії, що потенційно впливає на її появу та прогресування [17–19]. Jeong-Mee Kim і Yeon-Jung Choi, проводячи аналіз зв'язку між харчовими звичками та поширеністю міопії, встановили, що серед дітей віком 5–12 років діти з короткозорістю мали значно нижче середньодобове споживання ретинолу, ніж діти з еметропічною та гіперметропічною рефракцією [20]. Зазначимо, що дослідження показників ретинолу та токоферолу у дітей з міопічним рефрактогенезом мають поодинокий характер, хоча аналіз першоджерел вказує на зацікавленість дослідників цим питанням [4, 11, 14]. Так, літературні дані свідчать про вплив дефіциту ретинолу та токоферолу на виникнення та перебіг міопії [11–14]. Fletcher J. Ng із співавторами у своїй роботі вказують на можливий поріг, при якому недостатнє споживання ретинолу збільшує ризик розвитку цієї аномалії рефракції [14]. На особливу увагу заслуговують дослідження науковців, які визначали концентрації ретинолу та токоферолу у сироватці крові пацієнтів з міопією, у яких рівні вітамінів були у 1,3 раза нижче за показники контрольної групи ($p < 0,05$). Науковцями було встановлені статистично значущі негативні кореляції між аксіальною довжиною ока та рівнями ретинолу й токоферолу [4, 11, 14].

Як ми бачимо з аналізу літературних джерел, увага до питання статусу вітамінів в організмі людини в основному зосереджена на вивченні їх рівня у сироватці крові [4, 14].

У ході нашої дослідницької роботи визначення вмісту ретинолу та токоферолу проводилося за допомогою аналізу ротової рідини. Забір цього біологічного матеріалу є неінвазивним, доступним та зручним, що має важливе значення для дитячого віку. Отримані нами показники вказують на вірогідне зниження рівня ретинолу (у 2,3 раза) та токоферолу (у 3 рази) у ротовій рідині дітей з прогресуючим перебігом міопії проти дітей без офтальмопатології. Ці результати підтверджують та узгоджуються з даними інших дослідників вітамінного статусу дітей і дозволяють припустити негативний вплив зниженого рівня ретинолу та токоферолу на перебіг міопії у дітей, що підтверджується наведеними вище даними кореляційного аналізу. Результати діагностичної

ефективності показників ретинолу ($\leq 99,602$ нг/мл) та токоферолу ($\leq 5,129$ нг/мл), які визначено в нашому дослідженні, можуть доповнити базу знань стосовно особливостей перебігу біохімічних процесів в організмі при міопії та використовуватися як біомаркери для лабораторного скринінгу в практичній роботі клініциста. Визначення рівня ретинолу та токоферолу у ротовій рідині може бути корисним при прогнозуванні розвитку міопічного рефрактогенезу та призначенні лікування.

Висновки

1. Виявлено зниження рівня ретинолу у ротовій рідині в середньому у 2,3 раза ($p < 0,05$) та рівня токоферолу у 3 рази ($p < 0,05$) у дітей з прогресуючим перебігом міопії проти дітей без офтальмопатології.
2. Встановлено статистично значущий зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ретинолу та прогресуючим перебігом міопії ($r = -0,43$, $p < 0,05$), а також між рівнем токоферолу та прогресуючим перебігом міопії ($r = -0,47$, $p < 0,05$).
3. Встановлено, що визначення рівня ретинолу та токоферолу у ротовій рідині дозволяє діагностувати прогресуючий перебіг міопії, при цьому кількість ретинолу становить $\leq 99,602$ нг/мл (чутливість тесту 81,2 %, специфічність — 94,4 %, $p < 0,001$); кількість токоферолу становить $\leq 5,129$ нг/мл (чутливість тесту 85,7 %, специфічність — 90,3 %, $p < 0,001$).

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках НДР кафедри офтальмології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Психоемоціональні, функціональні та морфологічні зміни організму при консервативному, хірургічному та лазерному лікуванні патології переднього та заднього відділів ока» (номер державної реєстрації 0119U100936).

Внесок авторів. Цибульська Т.Є. — концепція і дизайн дослідження; Тіткова О.Ю. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Bezditko PA, Parhomec' RO. Analysis of the influence of corneal indicators on the dynamics of myopia progression when using orthokeratological lenses in children. *Ukrainian journal "Ophthalmology"*. 2021;2(13):39-46. (In Ukrainian).
2. Naduvilath T, He X, Xu X, Sankaridurg P. Normative data for axial elongation in Asian children. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2023;43(5):1160-1168. <https://doi.org/10.1111/opo.13159>.
3. Chua SY, Sabanayagam C, Cheung YB, et al. Age of onset of myopia predicts risk of high myopia in later childhood in myopic Singapore children. *Ophthalmic & Physiological Optics*. 2020;40(1):57-68.
4. Zhang R, Dong L, Yang Q et al. Screening for novel risk factors related to high myopia using machine learning. *BMC Ophthalmol*. 2022;405. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02627-0>.
5. Harb EN, Wildsoet CF. Nutritional Factors and Myopia: An Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Optom Vis Sci*. 2021;98(5):458-468. doi: [10.1097/OPX.0000000000001694](https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001694)

6. Landis EG, Park HN, Chrenek M, et al. Ambient light regulates retinal dopamine signaling and myopia susceptibility. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2021;62(1):28. doi: 10.1167/iovs.62.1.28.
7. Kaur K, Gurnani B, Kannusamy V. Myopia: Current concepts and review of literature. *TNOA Journal of Ophthalmic Science and Research.* 2020;58(4):280–287. doi: 10.4103/tjosr.tjosr_85_20.
8. Tianli Zheng, Yaohui Qu, Weiwei Fu et al. Association between Vitamin E and myopia in a cross-sectional study of the United States population. 18 August 2023, Preprint (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3259867/v1].
9. Murphy M, Srivastava R, Deans K, et al. *Clinical Biochemistry: An Illustrated Colour Text. 7th Edition.* Kyiv: Medicine; 2023. 208 p.
10. Vozna I, Samoilenko A, Pavlov S, et al. Study of biochemical markers' content of bone tissue metabolism in the oral liquid of patients with generalized periodontitis. *Ukrainian Dental Almanac.* 2020;4:10–15. doi: 10.31718/2409-0255.4.2020.02).
11. Ng FJ, Mackey DA, O'Sullivan TA, et al. Is dietary vitamin A associated with myopia from adolescence to young adulthood. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(6):29. doi: 10.1167/TVST.9.6.29.
12. Juchnowicz D, Dzikowski M, Rog J, et al. Oxidative Stress Biomarkers as a Predictor of Stage Illness and Clinical Course of Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2021;12:728986. doi: https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.728986.
13. Maciejczyk M, Zalewska A, Ładny JR. Salivary Antioxidant Barrier, Redox Status, and Oxidative Damage to Proteins and Lipids in Healthy Children, Adults, and the Elderly. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;4393460. doi: https://doi.org/10.1155/2019/4393460.
14. Ng FJ, Mackey DA, O'Sullivan TA, Oddy WH, Yazar S. Is Dietary Vitamin A Associated with Myopia from Adolescence to Young Adulthood? *Translational Vision Science & Technology.* 2020;9(6):29. doi: 10.1167/tvst.9.6.29.
15. Dragomirova M, Antonova A, Stoykova S, Mihova G, Grigорова D. Myopia in Bulgarian school children: prevalence, risk factors, and health care coverage. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):1–9. doi: https://doi.org/10.1186/s12886-022-02471-2.
16. Wen L, Cao Y, Cheng Q, et al. Objectively measured near work, outdoor exposure and myopia in children. *British Journal of Ophthalmology.* 2020;0:1–6. doi: bjophthalmol-2019.10.1136/bjophthalmol-2019-315258.
17. Yin C, Gan Q, Xu P, et al. Dietary patterns and associations with myopia in Chinese children. *Nutrients.* 2023;15(8):1946. doi: https://doi.org/10.3390/nu15081946.
18. Ren Z, Xu P, Zhang Q, Xu J, Yang Z, Si X, et al. Relationship between sugary food intake and myopia in 11–14 years old Chinese children in 2019–2021. *J Hyg Res.* 2022;51(5):713–9. doi: https://doi.org/10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2022.05.007.
19. Li M, Tan CS, Foo LL, et al. Dietary intake and associations with myopia in Singapore children. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2022;42(2):319–26. doi: https://doi.org/10.1111/opo.12929.
20. Kim JM, Choi YJ. Nutritional intake, environmental factors, and their impact on myopia prevalence in Korean children aged 5–12 years. *Journal of Health, Population and Nutrition.* 2024;43(1):14. doi: https://doi.org/10.1186/s41043-024-00506-6.

Отримано/Received 10.02.2024

Рецензовано/Revised 21.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.02.2024 ■

Information about authors

Tamila Tsybul'ska, MD, DSc, PhD, Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: tamila.eye@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1745-7002

Oleksandra Titkova, PhD-student, Department of Ophthalmology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: titkovaoleksandra7@gmail.com; tel.: +380 (98) 436-22-00; https://orcid.org/0009-0000-8551-0883

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.

Information about funding. The work is a fragment of research work of the Department of Ophthalmology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University "Psycho-emotional, functional and morphological changes during conservative, surgical and laser treatment of pathology of the front and back parts of the eye", state registration number 0119U100936.

Authors' contribution. T.E. Tsybul'ska — research concept and design; O.U. Titkova — collection and processing of materials, analysis of received data, writing of the text.

T.E. Tsybul'ska, O.U. Titkova

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Changes in the level of retinol and tocopherol in the oral fluid of children with myopia

Abstract. Background. The aim: to assess the level of retinol, and tocopherol in the oral fluid of children with progressive myopia. **Materials and methods.** We examined 34 children (68 eyes) with mild myopia included in group I. It was divided into two subgroups: Ia — 16 children (32 eyes) with a progressive course of myopia, and Ib — 18 children (36 eyes) with a stable course of myopia. The control group consisted of 18 conditionally healthy children (36 eyes). A standard eye examination was carried out: visometry, autorefractometry before and after cycloplegia, biomicroscopy, ophthalmoscopy. The level of retinol, and tocopherol in the oral fluid was determined by the enzyme immunoassay. **Results.** In children with a progressive course of myopia, the retinol indicator is on average 1.2 times lower than in those with a stable course of myopia ($p < 0.05$), and also on average 2.3 times lower than in controls ($p < 0.05$). At the same time, in children with a progressive course, the level of tocopherol was 1.3 times lower than in patients with a stable myopia ($p < 0.05$). In the subgroup with a progressive course, this indicator was 3 times lower than in children without ophthalmic pathology ($p < 0.05$). Correlation analysis showed a moderate reliable inverse relationship

between the level of retinol and the progression of myopia ($r = -0.43$; $p < 0.05$). A moderate reliable inverse relationship was found between the level of tocopherol and the progression of myopia ($r = -0.47$; $p < 0.05$). Correlation analysis demonstrated a reliable direct relationship between the level of retinol and tocopherol ($r = 0.89$; $p < 0.05$). The optimal value of the cut-off threshold, which provides the maximum sensitivity and specificity, is ≤ 99.602 ng/ml ($p < 0.05$) for the indicator of retinol in the oral fluid of children with progressive myopia. **Conclusions.** In pediatric patients with a progressive course of myopia, the level of retinol in the oral fluid is on average 2.3 times lower and the level of tocopherol is 3 times lower than that of children without ophthalmic pathology ($p < 0.05$). An inverse correlation was found between the levels of retinol and tocopherol and the progressive course of myopia. It was revealed that determining the level of retinol and tocopherol in the oral fluid allows diagnosing the progressive course of myopia, with retinol levels ≤ 99.602 ng/ml, tocopherol ≤ 5.129 ng/ml ($p < 0.001$).

Keywords: myopia; retinol; tocopherol; children; children; oral fluid

Ефективність сучасних методів вітреоретинальної хірургії наскрізних макулярних розривів на обох очах

Резюме. Актуальність. Поширеність ідіопатичних наскрізних макулярних розривів (МР) у віці старше 60 років становить 3 %, а розвиток розриву на парному оці за відсутності заднього гіалоїдного відшарування досягає 29 %. В літературі є певна кількість досліджень з визначення факторів ризику виникнення розриву на парному оці, при цьому майже не висвітлені дані про результати хірургії у хворих на наскрізні МР на обох очах, тому аналіз хірургічних втручань у таких випадках є актуальним. **Мета:** вивчити ефективність хірургічного лікування ідіопатичних наскрізних МР у хворих на обох очах. **Матеріали та методи.** Обстежено 14 хворих із наскрізними МР на обох очах (28 очей). Виконували стандартне вітреоретинальне втручання калібром 25G, з тампонадою вітреальної порожнини у переважній більшості випадків (18 очей) 20 % газопо-повітряною сумішшю перфторпропану. За вихідними даними ОКТ на очах, на яких розрив виник раніше, розриви були з мінімальною висотою та максимальним діаметром порівняно з парними очима, різниця статистично значуща ($t = 2,10, p < 0,05$). Вихідна гострота зору у хворих на очах, на яких розрив виник раніше, розподілялась від 0,05 до 0,3 ексцентрично, на парних очах — від 0,08 до 0,6. **Результати.** У термін 2 місяці як на перших прооперованих очах, так і на парних МР були закриті в усіх випадках. Відновлення зовнішньої прикордонної мембрани та еліпсоїдної зони було значуще кращим на очах, на яких розрив виник пізніше ($\chi^2 = 7,04, p = 0,008$). Гострота зору в цих випадках також була значущо кращою ($\chi^2 = 5,25, p = 0,021$). Через 6 місяців відбулися суттєві позитивні зміни у відновленні зовнішньої прикордонної мембрани та еліпсоїдної зони на очах, на яких розрив виник раніше (на першому прооперованому оці), вірогідної різниці за цими показниками у групах порівняння у цей термін відмічено не було, але гострота зору була вірогідно кращою на очах з більш пізнім виникненням розриву ($\chi^2 = 4,35, p = 0,038$). **Висновки.** Незважаючи на 100% закриття МР на обох очах після операції, на парних очах гострота зору була значущо вищою, ніж на очах, прооперованих першими. Раннє виявлення та своєчасна хірургія парного ока є важливими для досягнення високого функціонального результату лікування.

Ключові слова: наскрізні макулярні розриви; обидва ока; вітреоретинальна хірургія; оптична когерентна томографія; гострота зору

Вступ

Ідіопатичний наскрізний макулярний розрив — це анатомічний дефект нейросенсорної сітківки на рівні макули або фовеа, спричинений передньозадніми силами склоподібного тіла та тангенціальними силами, що обумовлені внутрішньою прикордонною мембраною (ВПМ) [1].

Поширеність ідіопатичних наскрізних макулярних розривів у популяції становить 0,05 %, проте у віці старше від 60 років вона збільшується до 3 %, в 1,8–3 рази частіше хворіють жінки [2]. Розвиток макулярного розриву призводить до суттєвого погіршення центральної гостроти зору, а невчасно виконане хірургічне втручання унеможливує відновлення високих зорових функ-

цій. Іноді має місце і спонтанне закриття наскрізних ідіопатичних макулярних розривів, яке спостерігається в 3–9 % випадків протягом понад 6 років їх існування з частковим відновленням гостроти зору [3–5].

Ризик розвитку розриву на парному оці за відсутності заднього гіалоїдного відшарування коливається від 12 до 29 %. Відсутність вітреомакулярної адгезії знижує ризик до менш ніж 5 %. Більшість наскрізних макулярних розривів на другому оці виникають протягом 2 років після формування наскрізного розриву макули на першому оці, а за наявності вітреомакулярного контакту до однієї третьої хворих протягом 5 років мають високий ризик розвитку дефекту на парному оці [5–7].

На сьогодні в літературі є певна кількість досліджень з визначення факторів ризику виникнення розриву на парному оці [5–8], при цьому майже не висвітлені дані про результати хірургії у хворих на наскрізні розриви макули на обох очах, тому аналіз хірургічних втручань у таких випадках є актуальним.

Мета: вивчити ефективність хірургічного лікування ідіопатичних наскрізних макулярних розривів у хворих на обох очах.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало 14 хворих, у яких наскрізні макулярні розриви сформувались на обох очах (28 очей). Середній вік хворих становив $68,2 \pm 5,4$ року. Чоловіків було 3 (21,4 %), жінок 11 (78,6 %).

Усім пацієнтам було проведено комплексне офтальмологічне обстеження, включно з визначенням максимально коригованої гостроти зору (МКГЗ), аплікаційною тонометрією, дослідженням на щільній лампі, непрямую офтальмоскопією, оптичною когерентною томографією (ОКТ) та кольоровою фотографією очного дна. ОКТ проводилася за допомогою апарата REVO NX (Optopol). На ОКТ вимірювали мінімальний діаметр розриву, діаметр основи, висоту отвору. Похідні індекси були розраховані таким чином:

1. Індекс макулярного розриву (ІМР) = висота отвору/діаметр основи.
2. Індекс тракційного компонента розриву = висота отвору/мінімальний діаметр розриву.
3. Індекс діаметра розриву = мінімальний діаметр отвору/діаметр основи.

Вітреоретинальне втручання виконували калібром 25G, після субтотальної вітректомії із видаленням задньої гіалоїдної мембрани видаляли внутрішню прикордонну мембрану протяжністю до середини відстані

від фовеа до краю диска зорового нерва, проводили заміну вітреальної рідини на повітря та ретельно збирали всю рідину над макулярним розривом протягом 5 хвилин, тампонаду вітреальної порожнини на очах, на яких розрив виник раніше, у всіх випадках виконували 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану, на парних очах — у 4 випадках також використовували 20% газово-повітряну суміш перфторпропану, у 10 випадках — 10% газово-повітряну суміш перфторпропану. Вихідні параметри розривів за даними ОКТ на парних очах наведені в табл. 1.

Як видно з наведених у табл. 1 даних, тільки за одним з показників — ІМР була значуща різниця, що свідчило про те, що на очах, на яких розрив виник пізніше, розриви були з великою висотою та мінімальним діаметром, тобто 2-га стадія розриву за Гассом. При аналізі кожного окремого випадку було виявлено, що у 2 хворих розриви на обох очах за всіма параметрами були однаковими, у 3 випадках мінімальний розмір та діаметр основи на парному оці були меншими на 10–15 %, у 9 хворих мінімальний розмір та діаметр основи на парному оці були меншими десь на 30 % порівняно з оком, на якому розрив виник раніше.

Вихідна гострота зору у хворих на першому оці розподілялась від 0,05 до 0,3 ексцентрично, на парному оці — від 0,08 до 0,6. Для статистичної обробки отриманих даних використовували параметричний критерій Стьюдента та непараметричний критерій χ^2 .

Результати та обговорення

У ранньому післяопераційному періоді ускладнень не спостерігалось в жодному випадку, кількість газу у вітреальній порожнині на очах, на яких використовували 20% суміш перфторпропану, була 75 % і вище, на очах із 10% концентрацією — 55–60 %.

У термін 2 місяці після операції розриви були закриті як на першому прооперованому, так і на парному оці в усіх випадках.

Порівняння середніх параметрів стану сітківки в макулі на парних очах у термін 2 місяці після вітреоретинального втручання наведено в табл. 2.

За даними ОКТ, через 2 місяці на першому оці товщина сітківки у фовеолярній зоні була $203,4 \pm 92,1$ мк, на другому оці — $234,4 \pm 43,7$, дані статистично значуще не відрізнялись. Відновлення зовнішньої прикордонної мембрани та еліпсоїдної зони було значуще кращим на очах, на яких розрив виник пізніше ($\chi^2 = 7,04$, $p = 0,008$). Локальне відшарування фовеоли спостерігалось на

Таблиця 1. Порівняння середніх параметрів вихідного стану наскрізного розриву макули на парних очах

Параметри розриву	Око, на якому розрив виник раніше	Парне око	Значущість відмінностей
Мінімальний діаметр розриву	$693,2 \pm 145,1$	$432,4 \pm 121,6$	$t = 1,37$, $p > 0,05$
Діаметр основи розриву	$1198,3 \pm 162,5$	$901,7 \pm 123,5$	$t = 1,45$, $p > 0,05$
Висота розриву	$324,8 \pm 54,6$	$418,5 \pm 61,4$	$t = 0,94$, $p > 0,05$
Індекс макулярного розриву	$0,26 \pm 0,06$	$0,47 \pm 0,09$	$t = 2,10$, $p < 0,05$
Індекс тракційного компонента розриву	$0,46 \pm 0,30$	$1,03 \pm 0,40$	$t = 1,14$, $p > 0,05$
Індекс діаметра розриву	$0,57 \pm 0,31$	$0,48 \pm 0,14$	$t = 0,88$, $p > 0,05$

6 очах, на яких розрив виник раніше, і тільки на 1 оці у випадках розвитку розриву на парному оці ($\chi^2 = 4,76$, $p = 0,029$). Частота розвитку дисоціації шару нервових волокон в групах порівняння значуще не відрізнялась. Дефекти внутрішнього ядерного шару, внутрішнього плексиформного шару, шару гангліозних клітин спостерігались на 8 очах, на яких розрив виник раніше, і у 6 випадках при більш пізньому розвитку розриву на парних очах, дані статично не відрізнялись.

Гострота зору у випадках більш раннього розвитку розриву (на першому оці) розподілялась таким чином: 0,08–0,12 — 3 ока, 0,14–0,2 — 6 очей та 0,25–0,4 — 5 очей. На парних очах в 2 випадках гострота зору була від 0,1 до 0,14, в 4 випадках — від 0,17 до 0,25, у 5 випадках — від 0,3 до 0,6 та у 3 випадках — від 0,7 до 1,0. Порівняння гостроти зору в двох групах, що досліджу-

вали, свідчило про значущо вищі показники гостроти зору на очах, на яких розрив виник пізніше ($\chi^2 = 5,25$, $p = 0,021$).

Через 6 місяців спостереження відбулися суттєві позитивні зміни у відновленні зовнішньої прикордонної мембрани та еліпсоїдної зони фоторецепторів на очах, на яких розрив виник раніше (на першому оці), вірогідної різниці за цими показниками у групах порівняння у цей термін відмічено не було. Також не було значущої різниці в інших показниках, що вивчали. При цьому порівняння гостроти зору свідчило про вірогідно більш високі показники на парних очах ($\chi^2 = 4,35$, $p = 0,038$), що свідчить про те, що вихідний анатомічний стан макулярної зони сітківки на парному оці був значуще кращим, ніж на першому оці, з нижчим рівнем ураження фоторецепторів через більш ранню стадію розриву.

Таблиця 2. Порівняння середніх параметрів стану сітківки в макулі на парних очах через 2 місяці після вітреоретинального втручання

Параметри розриву	Око, на якому розрив виник раніше	Парне око	Значущість відмінностей
Товщина сітківки в фовеолярній зоні, мк	203,4 ± 92,1	234,4 ± 43,7	t = 0,3, p > 0,05
Зовнішня прикордонна мембрана, n (%)			
— відновлена	4 (28,6)	11 (78,6)	$\chi^2 = 7,04$, p = 0,008
— не відновлена	10 (71,4)	3 (21,4)	
Еліпсоїдна зона, n (%)			
— відновлена	3 (21,4)	10 (71,4)	$\chi^2 = 7,04$, p = 0,008
— не відновлена	11 (78,6)	4 (28,6)	
Локальне відшарування фовеоли, n (%)			
— має місце	6 (42,9)	1 (7,2)	$\chi^2 = 4,76$, p = 0,029
— не має	8 (57,1)	13 (92,8)	
Дисоціація шару нервових волокон, n (%)			
— має місце	7 (50,0)	5 (35,7)	$\chi^2 = 0,58$, p = 0,445
— не має	7 (50,0)	9 (35,7)	
Дефекти внутрішнього ядерного шару, внутрішнього плексиформного шару, шару гангліозних клітин, n (%)			
— мають місце	8 (57,1)	6 (42,9)	$\chi^2 = 0,57$, p = 0,449
— не мають	6 (42,9)	8 (57,1)	

Таблиця 3. Порівняння середніх параметрів стану сітківки в макулі на парних очах через 6 місяців після вітреоретинального втручання

Параметри розриву	Око, на якому розрив виник раніше	Парне око	Значущість відмінностей
Товщина сітківки в фовеолярній зоні, мк	211,2 ± 61,1	245,4 ± 41,3	t = 0,3, p > 0,05
Зовнішня прикордонна мембрана, n (%)			
— відновлена	9 (64,3)	13 (92,8)	$\chi^2 = 3,39$, p = 0,065
— не відновлена	5 (35,7)	1 (7,2)	
Еліпсоїдна зона, n (%)			
— відновлена	8 (57,1)	12 (85,7)	$\chi^2 = 2,80$, p = 0,943
— не відновлена	6 (42,9)	2 (14,3)	
Локальне відшарування фовеоли, n (%)			
— має місце	2 (14,3)	0 (0,0)	$\chi^2 = 2,15$, p = 0,142
— не має	12 (85,7)	14 (100,0)	
Дисоціація шару нервових волокон, n (%)			
— має місце	7 (50)	5 (35,7)	$\chi^2 = 0,58$, p = 0,445
— не має	7 (50)	9 (64,3)	
Дефекти внутрішнього ядерного шару, внутрішнього плексиформного шару, шару гангліозних клітин, n (%)			
— мають місце	8 (57,1)	6 (42,9)	$\chi^2 = 0,57$, p = 0,449
— не мають	6 (42,9)	8 (57,1)	

Закриття наскрізних розривів макули, з огляду на сучасні можливості вітреоретинальної хірургії, на сьогодні не є проблемою, при цьому відновлення гостроти зору залежить від багатьох чинників, і перш за все від вихідних параметрів розриву [9]. У поданому дослідженні на очах, на яких розрив виник раніше, ІМР був значуще нижчим, ніж на парних очах, що свідчило про те, що розриви були з дуже великим діаметром та мінімальною висотою, тобто з 4-ю стадією розриву за Гассом. У дослідженні М. Носаоглу та співавт. [10] теж було показано, що вихідний стан розривів, які були прооперовані першими, також значуще відрізнявся в бік більшого діаметра та низки інших відносних показників, що це підтверджували, порівняно з парними очима. У дослідженні цих авторів також було показано, що відновлення еліпсоїдної зони та гострота зору у віддаленому терміні спостереження були значуще гіршими на очах, які були прооперовані першими. Порушення зовнішньої прикордонної мембрани автори не спостерігали в жодному випадку, у нашому дослідженні ці зміни спостерігались в 1 випадку.

Таким чином, незважаючи на 100% закриття розриву на обох очах після операції, на парних очах гострота зору була значущо вищою, ніж на очах, прооперованих першими, що збігається з даними літератури [10]. Отже, раннє виявлення та своєчасна хірургія парного ока є важливими для досягнення високого функціонального результату лікування.

Клінічний приклад. Хвора Д., 59 років. Звернулась зі скаргами на зниження гостроти зору та випадіння поля зору в центрі протягом 6 місяців на лівому оці та протягом 2 місяців — на правому. Гострота зору правого ока = 0,1 ексц. н/к, лівого ока = 0,08 ексц. н/к. За вихідними параметрами (дані наведені на рис. 1) на правому оці: мінімальний діаметр розриву був 524 мк, діаметр

основи — 704 мк, висота розриву — 415 мк, індекс макулярного розриву — 0,59, індекс тракційного компонента розриву — 0,79, індекс діаметра розриву — 0,74. На лівому оці: мінімальний діаметр розриву був 591 мк, діаметр основи — 987 мк, висота розриву — 392 мк, індекс макулярного розриву — 0,40, індекс тракційного компонента розриву — 0,66, індекс діаметра розриву — 0,60.

На обох очах з інтервалом в 2 місяці між першим та другим оком виконане вітреоретинальне втручання калібром 25G за наступною методикою: субтотальна вітректомія із видаленням задньої гіалоїдної мембрани, видалення внутрішньої прикордонної мембрани протяжністю до середини відстані від фовеа до краю диска зорового нерва, заміна вітреальної рідини на повітря із ретельним збиранням рідини над макулярним розривом протягом 5 хвилин, тампонада вітреальної порожнини на обох очах 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану.

Через 2 місяці після операції на правому оці макулярний розрив закритий, максимальна коригована гострота зору 0,3. Відбулося часткове відновлення еліпсоїдної зони та зовнішньої прикордонної мембрани (рис. 2).

Через 6 місяців після операції максимально коригована гострота зору поліпшилась до 0,5. Спостерігається продовження відновлення еліпсоїдної зони та зовнішньої прикордонної мембрани (рис. 3).

Через 2 місяці після операції на лівому оці макулярний розрив закритий, максимальна коригована гострота зору 0,2. Так само, як і на правому оці, відбулося часткове відновлення еліпсоїдної зони та зовнішньої прикордонної мембрани (рис. 4).

Через 6 місяців після операції на лівому оці макулярний розрив закритий, максимальна коригована гострота зору 0,4. Також продовжується відновлення еліпсоїдної зони та зовнішньої прикордонної мембрани (рис. 5).

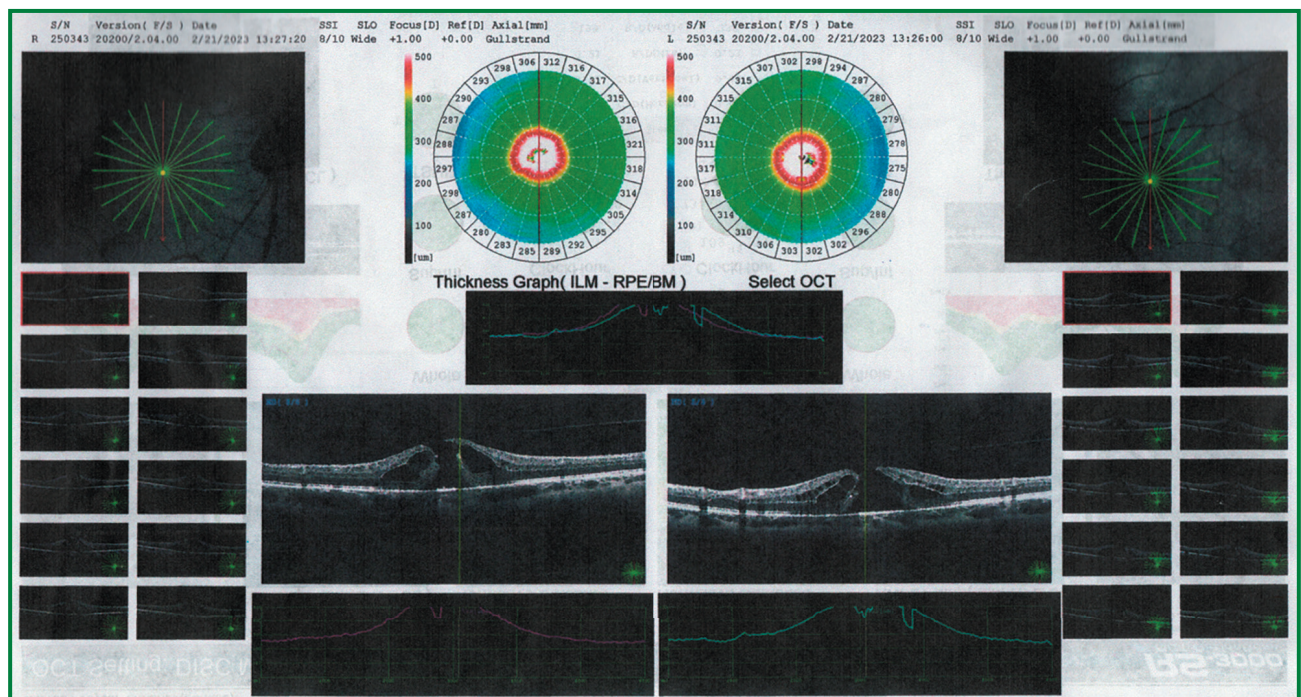


Рисунок 1. Вихідний стан наскрізних розривів макули на обох очах

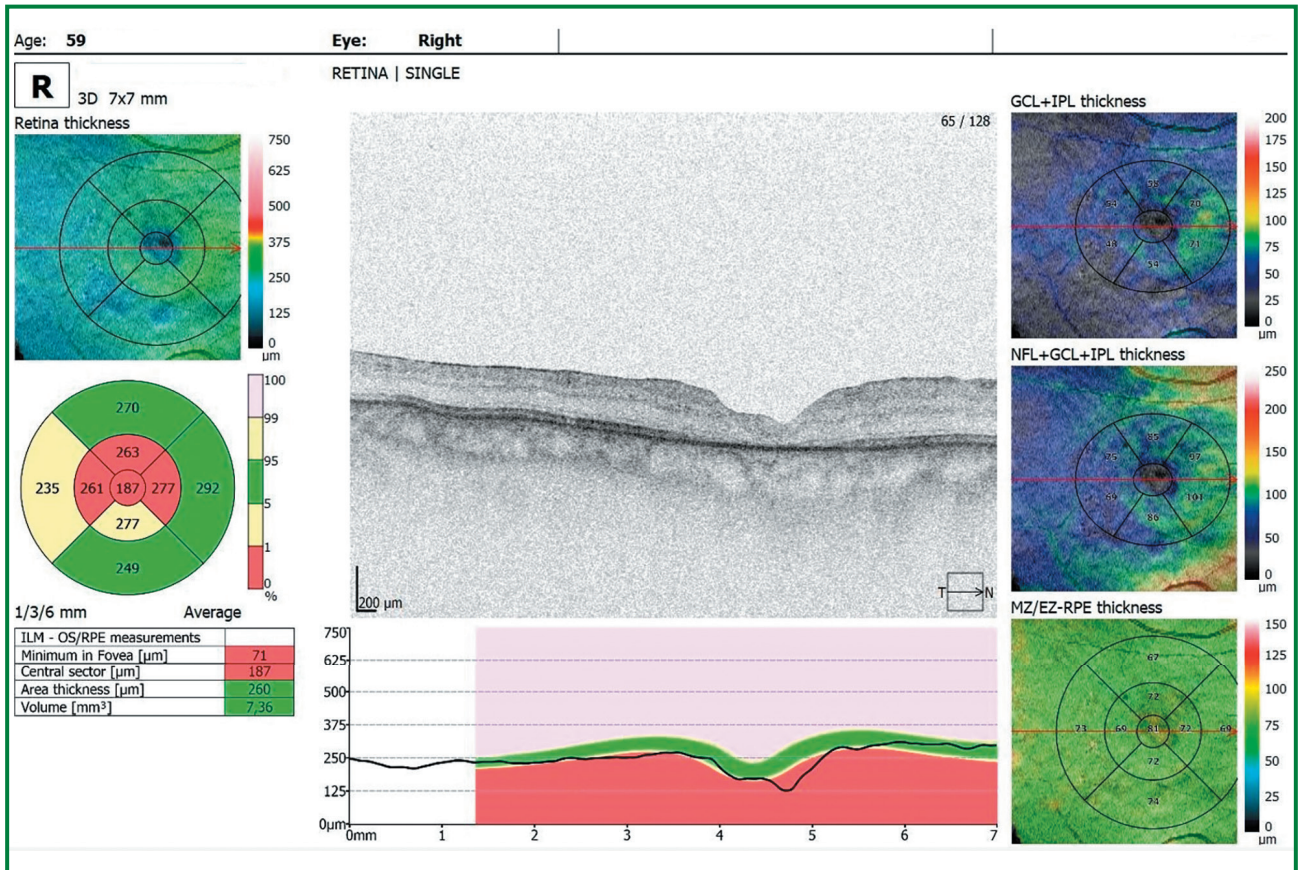


Рисунок 2. Стан макулярної зони через 2 місяці після операції на правому оці

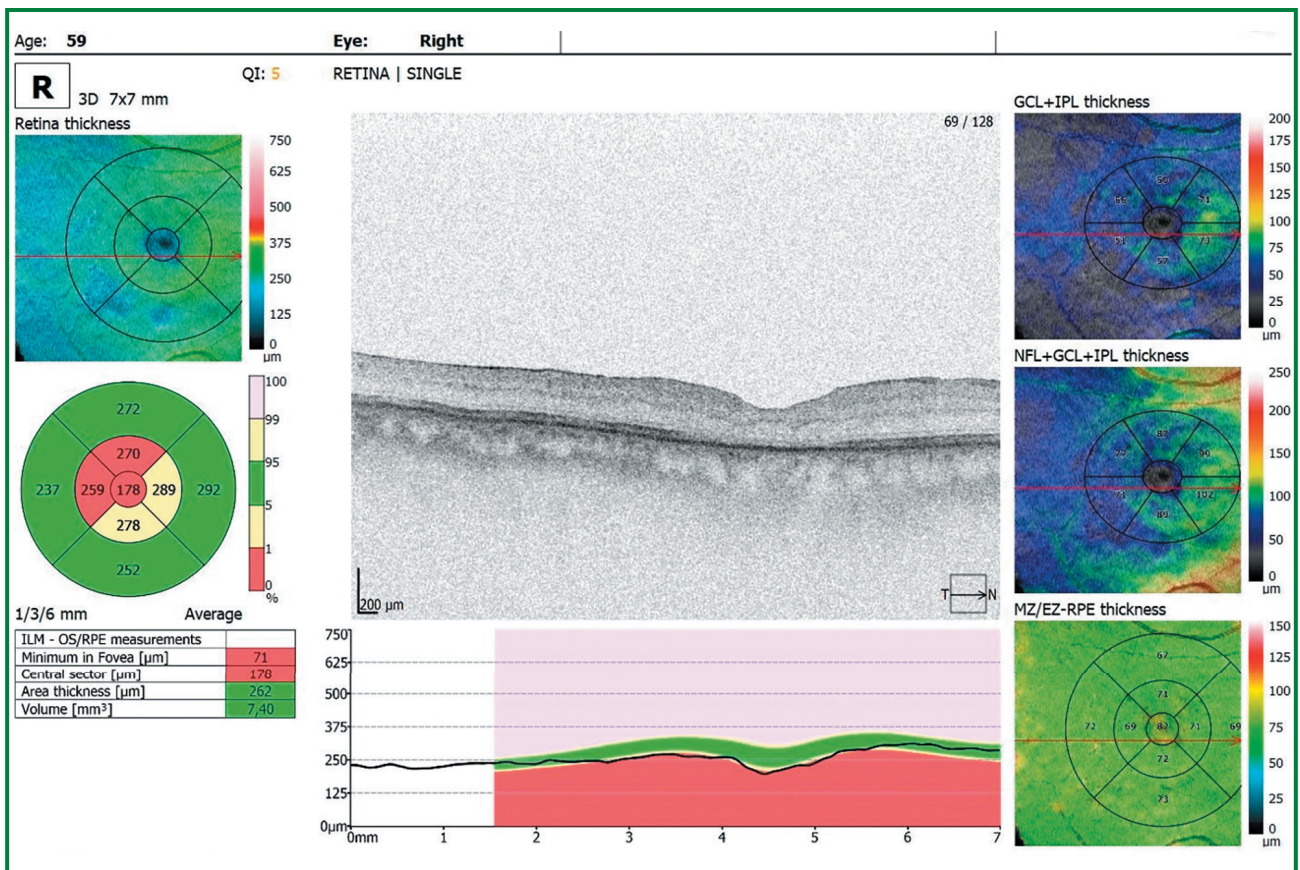


Рисунок 3. Стан макулярної зони через 6 місяців після операції на правому оці

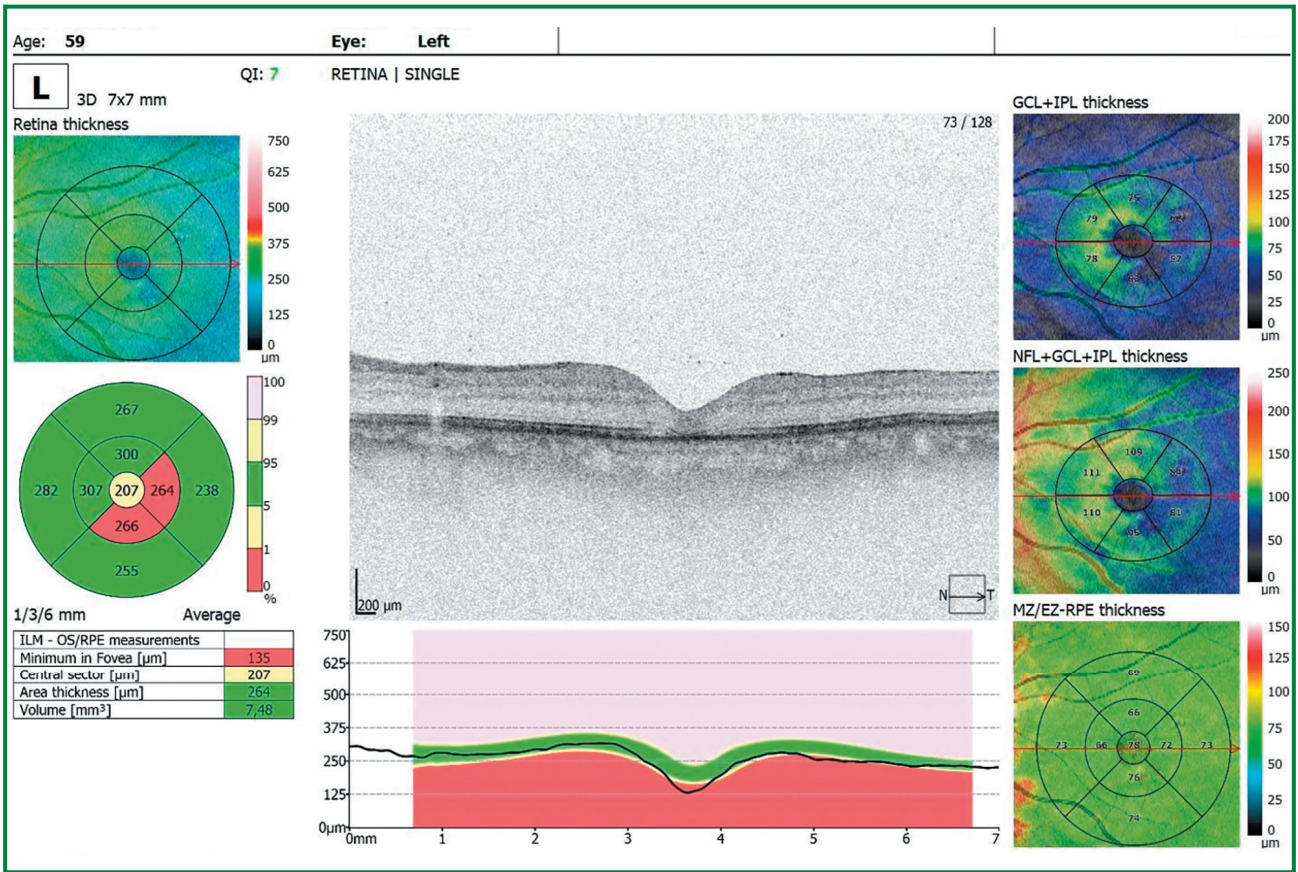


Рисунок 4. Стан макулярної зони через 2 місяці після операції на лівому оці

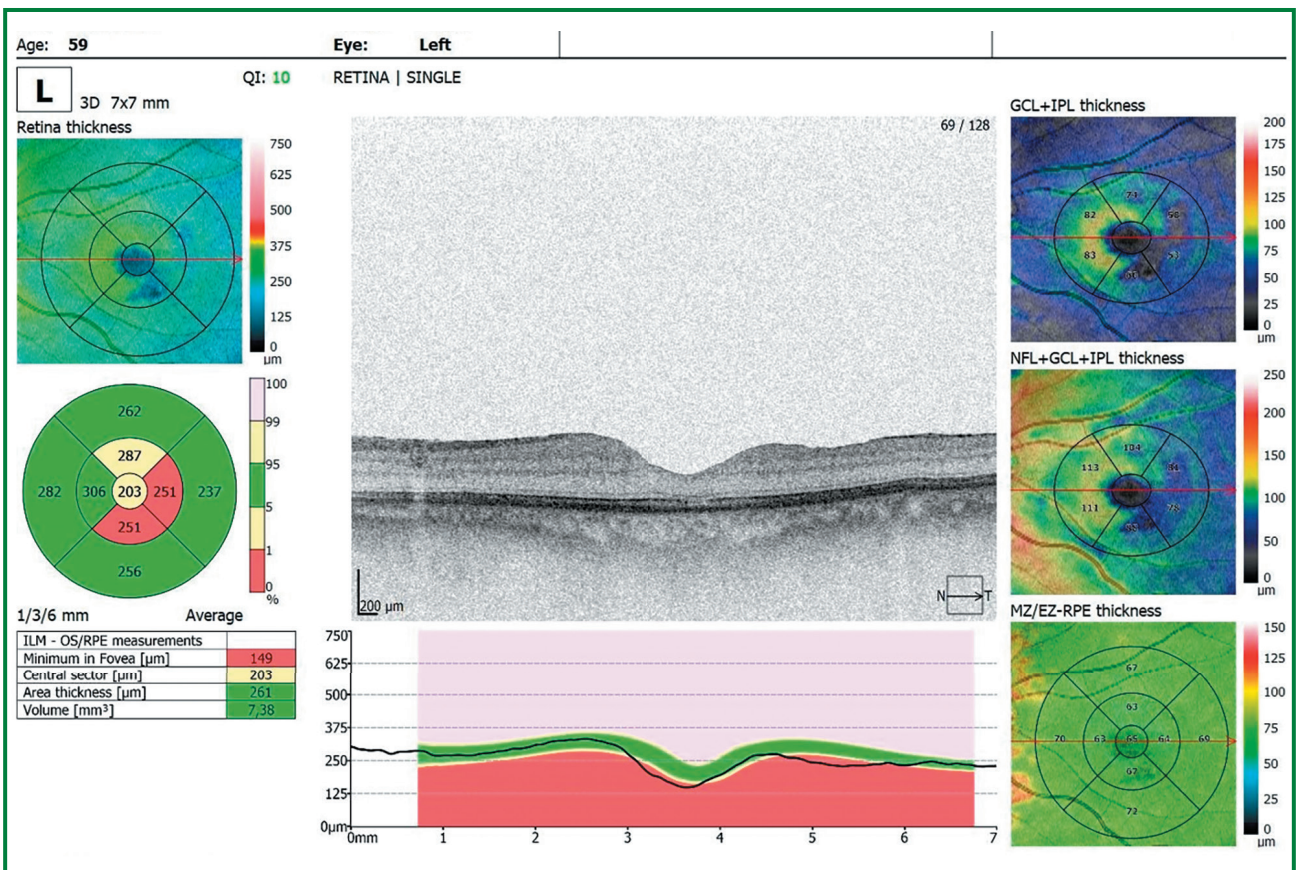


Рисунок 5. Стан макулярної зони через 6 місяців після операції на лівому оці

Висновки

1. Закриття макулярних розривів на обох очах як у ранньому, так і у віддаленому терміні спостереження становить 100 %.

2. Частота відновлення зовнішньої прикордонної мембрани та еліпсоїдної зони на перших прооперованих очах у ранньому терміні спостереження значуще нижча, ніж на парних очах ($\chi^2 = 7,04$, $p = 0,008$), при цьому у віддаленому терміні спостереження за цими показниками значущої різниці не спостерігається ($\chi^2 = 3,39$, $p = 0,065$; $\chi^2 = 2,80$, $p = 0,943$).

3. Гострота зору як у ранньому ($\chi^2 = 5,25$, $p = 0,021$), так і у віддаленому терміні спостереження значущо краща на парних очах ($\chi^2 = 4,35$, $p = 0,038$), що свідчить про нижчий рівень ураження фоторецепторів через більш ранню стадію розриву на цих очах порівняно із першими прооперованими. Таким чином, раннє виявлення та своєчасна хірургія парного ока є важливими для досягнення високого функціонального результату лікування.

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

Список літератури

1. Gass J.D. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:629-39.
2. McCannel C.A., Ensminger J.L., Diehl N.N., Hodge D.N. Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology.* 2009;116:1366-9.

3. Lewis M.L., Cohen S.M., Smiddy W.E., Gass J.D. Bilaterality of idiopathic macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996;234:241-5.

4. Philippakis E., Astroz P., Tadayoni R., Gaudric A. Incidence of Macular Holes in the Fellow Eye without Vitreomacular Detachment at Baseline. *Ophthalmologica.* 2018;240(3):135-142. doi: 10.1159/000488956.

5. La Cour M, Friis J. Macular holes: Classification, epidemiology, natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80:579-87.

6. Chhablani J., Kumar K., Reza T., A. R. Narayanan Spectral-domain optical coherence tomography features in fellow eyes of patients with idiopathic macular hole. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24(3):382-6. doi: 10.5301/ejo.5000386.

7. Lindtjorn B., Krohn J., Forsaa V.A. Optical coherence tomography features and risk of macular hole formation in the fellow eye. *BMC Ophthalmol.* 2021;21:351. doi: 10.1186/s12886-021-02111-1.

8. Staropoli P.C., Moolani H.V., Elhusseiny A.M., Flynn H.W. Jr, Smiddy W.E. Rates of Fellow Eye Macular Hole Development During Long Term Follow-Up. *Clin Ophthalmol.* 2023;5;17:47-52. doi: 10.2147/OPTH.S394933.

9. Lee M.W., Kim T.Y., Song Y.Y., Baek S.K., Lee Y.H. Changes in each retinal layer and ellipsoid zone recovery after full-thickness macular hole surgery. *Sci Rep.* 2021;11:11351. doi: 10.1038/s41598-021-90955-4.

10. Hocaoglu M., Muslubas I.S., Ersoz M.G., Arf S., Karacorum M. First-Operated and Fellow Eyes With Bilateral Idiopathic Macular Hole: Comparison of Anatomical and Functional Postoperative Outcomes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2018;1;49(8):571-578. doi: 10.3928/23258160-20180803-04.

Отримано/Received 11.02.2024

Рецензовано/Revised 22.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.02.2024 ■

Information about authors

O.O. Putienko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alputienko@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-9570-5151>

M.O. Rudnev, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ophthalmology@nuozu.edu.ua

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.

O.O. Putienko, M.O. Rudnev
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Effectiveness of modern methods of vitreoretinal surgery for full-thickness macular holes in both eyes

Abstract. Background. The prevalence of idiopathic full-thickness macular holes (MH) at the age of over 60 years is 3 %, and the development of a hole in a fellow eye with no posterior hyaloid detachment reaches 29 %. There are several studies which determine the risk factors for the occurrence of a hole in a fellow eye, with almost no data on the results of surgery in patients with full-thickness MH in both eyes, so the analysis of surgical interventions in such cases is relevant. The purpose was to study the effectiveness of surgical treatment for idiopathic full-thickness MH in both eyes. **Materials and methods.** We examined 14 patients with full-thickness MH in both eyes (28 eyes). A standard 25G vitreoretinal intervention was performed, with vitreous tamponade in most cases (18 eyes) using 20% perfluoropropane gas-air mixture. According to the baseline optical coherence tomography data, the eyes with earlier rupture had a minimum height and maximum diameter compared to fellow eyes, the difference is statistically significant ($t = 2.10$, $p < 0.05$). Baseline visual acuity in patients with earlier rupture was distributed from

0.05 to 0.3 eccentrically, in fellow eyes, from 0.08 to 0.6. **Results.** At 2 months, both in the first operated eyes and in fellow eyes, MH were closed in all cases. Restoration of the external limiting membrane and the ellipsoid zone was significantly better in the eyes with later rupture ($\chi^2 = 7.04$, $p = 0.008$). Visual acuity in these cases was also significantly better ($\chi^2 = 5.25$, $p = 0.021$). After 6 months, there were significant positive changes in the restoration of the external limiting membrane and the ellipsoid zone in the eyes with earlier rupture (on the first operated eye), with no significant difference in these parameters in the comparison groups during this period, but visual acuity was significantly better in the eyes with later rupture ($\chi^2 = 4.35$, $p = 0.038$). **Conclusions.** Despite 100% MH closure in both eyes after surgery, visual acuity was significantly higher in fellow eyes than in the eyes operated first. Early detection and timely surgery of a fellow eye is important for achieving a high functional outcome.

Keywords: full-thickness macular holes; both eyes; vitreoretinal surgery; optical coherence tomography; visual acuity

Скрипник Р.Л., Тихончук Н.А.

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

Синдром сухого ока, асоційований з перенесеним травматичним кератитом

Резюме. Синдром сухого ока (ССО) відносять до актуальної проблеми охорони здоров'я в усьому світі. Велике значення для розвитку синдрому мають різні захворювання органа зору. Особливе місце серед захворювань, що призводять до симптоматичного ССО з порушенням очної поверхні, посідають рогівкові порушення травматичного генезу. Високою залишається частота післятравматичних ускладнень органа зору, а саме рогівки, що зумовлено її анатомічним розташуванням. І нерідко у таких хворих існує ризик виникнення вторинного ССО. У патогенезі виникнення ССО після кератиту мають місце ультраструктурні зміни клітин різних шарів рогівки і токсичний вплив на шари слізної плівки (СП) препаратів, що містять консерванти, які застосовуються в лікуванні кератитів. **Метою** дослідження було оцінити ступінь вираженості вторинного ССО у пацієнтів після перенесеного травматичного кератиту та провести оцінку ефективності препарату гіалуронової кислоти в поєднанні з антиоксидантами в лікуванні цієї патології. Проводили офтальмологічне обстеження, функціональні проби, для оцінки симптомів і тяжкості захворювання ССО використали тестовий опитувальник *Ocular Surface Disease Index (OSDI)*. Критеріями ефективності проведеної терапії препаратом гіалуронової кислоти в поєднанні з вітамінами А та Е чотири рази на день були: зменшення рогівкового синдрому, збільшення часу розриву слізної плівки, зменшення суб'єктивного дискомфорту у пацієнтів. Клінічне спостереження за пацієнтами із ССО після перенесеного травматичного кератиту засвідчило, що застосування гіалуронової кислоти приводить до значного зменшення або повного зникнення суб'єктивних симптомів захворювання, стійкого поліпшення зору і збільшення стабільності СП. Застосування цих крапель дає змогу досягти комплаєнсу та скоротити терміни лікування.

Ключові слова: синдром сухого ока; посттравматичний кератит; слізна плівка; очна поверхня; гіалуронова кислота; антиоксиданти

Вступ

Синдром сухого ока (ССО) належить до числа значно поширених офтальмопатологій. У структурі очної патології кількість пацієнтів, що страждають на ССО, становить, за даними різних авторів, до 45 % [1, 2]. Майже кожен третій пацієнт, що звертається до офтальмолога, має ознаки цього захворювання. Синдром сухого ока зустрічається в 9–18 % населення більшості країн світу, його частота має тенденцію до підвищення. Упродовж останніх 30 років частота виявлення синдрому сухого ока зросла у 4,5 рази. На підставі даних, наведених

дослідницькою групою Dry Eye Workshop у 2017 р. про поширеність ССО від 5 до 75 %, цей синдром є актуальною проблемою охорони здоров'я в усьому світі [3–5].

Міжнародна робоча група з ССО в 2017 році опублікувала визначення ССО як багатофакторного захворювання поверхні ока, з порушенням гомеостазу слізної плівки (СП), симптомами очного дискомфорту, у яких етіологічну роль відіграють порушення стабільності СП, гіперосмолярність, запалення і пошкодження тканин поверхні ока, а також нейросенсорні порушення [6, 7].

Очна поверхня складається з епітелію рогівки, лімба і кон'юнктиви, а також повік і залоз, що розташовуються в товщі повік, СП, органів слюзопродукції і слюзовивідних шляхів. Ці структури утворюють єдину систему, що має спільну іннервацію, кровопостачання, ендокринну та імунну регуляцію [8, 9].

СП є першим бар'єром на шляху факторів зовнішнього впливу, виконуючи захисну, оптичну та метаболічну функції. Завдяки наявності бактерицидних властивостей СП захищає очну поверхню від інфекційних агентів і потрапляння дрібних сторонніх тіл. Утворюючи на поверхні рогівки ідеальну сферичну форму, СП створює умови для оптимальної рефракції. Навіть невелике локальне висихання очної поверхні в межах 0,3 мкм² і до 0,5 мкм у глибину супроводжується порушенням зорового сприйняття. Важливими функціями СП є забезпечення нормальних метаболічних процесів у рогівці та постійне зволоження її поверхні [10–12].

На сьогодні вивчено багато факторів, які можуть призводити до виникнення ССО. Вони викликають патологію слізної плівки, патологію повік і поверхні ока [8, 13]. Особливе значення для розвитку синдрому мають різні захворювання органа зору. ССО зустрічається в пацієнтів із хронічними кон'юнктивітами різної етіології, рубцями рогівки та кон'юнктиви, лагофтальмом, ендокринною офтальмопатією, опіковою хворобою очей тощо. Проведення різноманітних оперативних втручань на рогівці (рефракційні операції, кератопластика), факоемульсифікація катаракти, використання контактної корекції також можуть ставати артифіційними причинами розвитку синдрому [14–16].

Зараз існує багато класифікацій ССО, які відображають різні аспекти етіології і патогенезу захворювання [17–20].

У 2007 році на засіданні офтальмологів, які спеціалізуються на лікуванні ССО (The International DEWS), було розроблено класифікацію, що ґрунтується на етіологічних чинниках, механізмах розвитку і стадіях ССО. Вона враховує ступінь тяжкості і частоту виникнення дискомфорту, прояв зорових симптомів, вираженість кон'юнктивальної ін'єкції, наявність або відсутність забарвлення кон'юнктиви, тяжкість і локалізацію забарвлення рогівки, вираженість ураження рогівки і порушення цілості слізної плівки, можливе ураження склепін'я і дисфункцію мейбомієвих залоз, зміну часу розриву слізної плівки і пробу Ширмера [21].

Під час розроблення TFOS DEWS II (2017) було проведено розмежування основних категорій сухого ока. Одночасне існування дефіциту як кількості, так і якості слюзи не рідкість, що є наслідком циклічного характеру ССО. Щойно людина потрапляє у замкнене коло, нестабільність слізної плівки, гіперосмолярність і недостатність слізної рідини призводять до подальших негативних змін, часто стираючи різницю між водним дефіцитом та надмірним випаровуванням [22, 23]. Важливо, що на основі доказів, узагальнених у різних звітах TFOS DEWS II, класифі-

кація також враховує випадки, коли у пацієнтів спостерігаються симптоми сухого ока без явних ознак або з вираженими ознаками, але без суб'єктивних симптомів [24, 25].

Найбільш вичерпною є Мадридська потрійна класифікація ССО (2003). Вона містить детальний спектр причин розвитку захворювання і ґрунтується на трьох основних критеріях: етіопатогенезі, типі уражених залоз і тяжкості захворювання [17, 19, 26]. За етіопатогенезом визначають віковий, гормональний, фармакологічний ССО, а також виділяють імунопатичний, гіпотрофічний, запальний, травматичний, неврологічний і танталовий. За типом уражених залоз визначають водно-білкову недостатність і нестабільність ліпідного шару; також розрізняють нестабільність муцинового шару, епітеліопатію і патологію інших екзокринних залоз. Наявність суб'єктивних симптомів без значущих клінічних ознак характерні для I ступеня тяжкості, наявність оборотних клінічних ознак, як-от забарвлення рогівки і гіперемія, — для II ступеня, а необоротні наслідки ССО (поява рубців і більма) — для III ступеня тяжкості.

Залежно від етіології ксеротичного процесу ССО поділяють на три групи: синдромальний, симптоматичний та артефіціальний [27].

Синдромальний ССО обумовлений зниженням секреторної функції слізної та додаткових залоз на фоні системного захворювання (що супроводжує синдром Шегрена, клімактеричний синдром, ревматоїдний артрит, цукровий діабет). При цьому зниження продукції будь-якого з компонентів СП супроводжується порушенням її стабільності та компенсаторним посиленням продукції інших компонентів і, як наслідок, розвитком рефлекторної слюзотечі.

Причиною симптоматичного ССО є локальне ураження очей на ґрунті лагофтальму, деформацій поверхні рогівки, після перенесених запальних захворювань переднього відрізка, опіків ока, контактної корекції, на тлі медикаментозної терапії (особливо інстиляційних форм β -блокаторів), вираженого авітамінозу А.

Артефіціальний ССО стимулюється постійним або тимчасовим пошкодженням слізної плівки негативними факторами зовнішнього середовища: кондиціонованим повітрям (розвивається очний офісний синдром) та електромагнітним випромінюванням моніторів комп'ютера (провокує очний моніторний синдром), різними хімічними випарами [28, 29].

Особливе місце серед захворювань, що призводять до симптоматичного ССО з порушенням очної поверхні, посідають рогівкові порушення травматичного генезу.

Очний травматизм та його наслідки призводять до втрати працездатності і посідають одне з перших місць у структурі первинної інвалідності осіб молодого віку. Поширеність травм органа зору в середньому в Україні становить 24,5 випадку на 10 000 населення. Високою залишається частота післятравматичних ускладнень, яка досягає в різних вікових групах, залежно від виду травм, 22,5–30,0 % [30, 31]. Здебіль-

шого у травматичний процес залучаються зовнішні відділи ока. Так, першу перешкоду для сторонніх тіл і речовин, світлового, енергетичного та температурного випромінювання становить рогівка, що зумовлено її анатомічним розташуванням. Постійно контактуючи з навколишнім середовищем і будучи менш захищеною від впливу зовнішніх чинників, ніж інші оболонки ока, рогівка є найвразливішим відділом очного яблука і з більшою частотою зазнає різних травм [32–34]. Основною терапією посттравматичного кератиту традиційно є застосування антибактеріальних препаратів з профілактичною та лікувальною метою, стимуляторів регенерації, направлених на відновлення структури шарів рогівки і очної поверхні. Але незважаючи на застосування сучасних методів лікування, нерідко у хворих існує ризик виникнення вторинного ССО.

У патогенезі виникнення ССО після кератиту мають значення як ультраструктурні зміни клітин різних шарів рогівки, так і токсичний вплив на шари СП препаратів, що містять консерванти, які застосовуються в лікуванні кератитів, внаслідок чого змінюються як кількісні, так і якісні характеристики шарів слізної плівки [35]. До подальшого руйнування СП призводить розвиток персистуючого запалення, що виникає при ССО.

ССО після перенесеного травматичного кератиту вимагає включення в лікування препаратів, направлених на стабілізацію СП, що мають антиоксидантні властивості, які сприяють купіруванню супутніх ксерозу змін очей.

Останнім часом на ринку України з'явився препарат, який містить у своєму складі гіалуронат натрію, карбоксиметил бета-глюкан та захисну зволожувальну ліпофільну систему, що складається з вітамінів А та Е. Основними якостями гіалуронату натрію є висока здатність зв'язувати молекули води, поліпшувати бар'єрну функцію епітелію рогівки і підвищувати стабільність СП. При місцевому застосуванні гіалуронова кислота стимулює регенерацію епітелію рогівки, позитивно впливає на епітеліальний шар, сприяє збільшенню об'єму слізної рідини та вологості рогівки, а також зменшує випаровування сліз з поверхні ока [36, 37].

Вітамін А зменшує механічні пошкодження клітин рогівки, стабілізує жирову фазу СП, збільшуючи її здатність підтримувати природне зволоження, тим самим зменшуючи симптоми сухості очей.

Вітамін Е — антиоксидант, який зменшує вміст вільних радикалів у слізній рідині, чим посилює захист рогівки та кон'юнктиви, знижуючи ризик запалення.

Додатковою позитивною якістю цього препарату є відсутність токсичних консервантів у складі розчину, що дозволяє довго використовувати його.

Мета дослідження: оцінити ступінь вираженості вторинного ССО у пацієнтів після перенесеного травматичного кератиту та провести оцінку ефективності препарату гіалуронової кислоти в поєднанні з антиоксидантами в лікуванні цієї патології.

Матеріали та методи

Дослідження було проведено з дотриманням основних біоетичних норм відповідно до міжнародного законодавства та законів України. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Було обстежено 17 пацієнтів (27–54 роки). Прояви захворювання у всіх пацієнтів характеризувалися зменшенням або відсутністю слізних менісків, відчуттям стороннього тіла, сухості і печії в кон'юнктивальній порожнині, нестійкою гостротою зору.

Усім пацієнтам проводили офтальмологічне обстеження, функціональні проби, для оцінки симптомів і тяжкості ССО використали тестовий опитувальник Ocular Surface Disease Index (OSDI). Проба Ширмера становила $10,5 \pm 0,3$ мм. При проведенні проби Норна відмічено зниження стабільності прекорнеальної СП до $6,5 \pm 0,6$ с. Кількість набраних балів за OSDI коливалася від 10 до 25, що корелювало з показниками величини сумарної сльозопродукції і стабільністю прерогівкової СП.

Перед лікуванням у хворих діагностували мінімум два симптоми синдрому сухого ока. Оцінювали клінічну ефективність при систематичному застосуванні препарату гіалуронової кислоти в поєднанні з вітамінами А та Е чотири рази на день. Критеріями ефективності проведеної терапії були: зменшення рогівкового синдрому, збільшення часу розриву слізної плівки, зменшення суб'єктивного дискомфорту у пацієнтів.

Результати

Аналіз результатів клінічного спостереження пацієнтів із ССО після перенесеного травматичного кератиту засвідчив, що застосування препарату гіалуронової кислоти в поєднанні з антиоксидантами приводить до значного зменшення або повного зникнення суб'єктивних симптомів захворювання (сухості, печії і відчуття стороннього тіла в оці), стійкого поліпшення якості зору.

З боку показників сльозопродукції вірогідних змін не відмічено, тоді як величини стабільності слізної плівки зростали вже в перші дні терапії та залишалися стабільними впродовж лікування ($3,6,5 \pm 0,6$ с до $10,2 \pm 1,1$ с ($p < 0,5$)).

Висновки

Перенесений травматичний кератит може бути однією з причин вторинного ССО. Застосування очних крапель гіалуронової кислоти в поєднанні з антиоксидантами є доцільним, оскільки дія препарату направлена на купірування супутніх ксерозу змін очей. Це сприяє зменшенню суб'єктивних скарг (сухості, печіння та відчуття чужорідного тіла в оці) і супроводжується нормалізацією об'єктивної картини (збільшення часу розриву слізної плівки). Застосування цих крапель дає змогу досягти комплаєнсу та скоротити терміни лікування.

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

Список літератури

1. Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y., et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf.* 2017. № 15(3). P. 334-65. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
2. Colin Ch., Arun D. *Dry Eye A Practical Approach*. Berlin; Heidelberg Singh © Springer-Verlag, 2015. 126 p.
3. Gayton J.L. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin. Ophthalmol.* 2009. № 3. P. 405-412. doi: 10.2147/ophth.s5555.
4. Жабоедов Г.Д., Киреев В.В. Синдром «сухого глаза»: клиника, диагностика, лечение: учеб.-метод. рекомендації. — Київ, 2006. С. 6-20.
5. Tsubota K., Yokoi N., Watanabe H. [et al.] A New Perspective on Dry Eye Classification: Proposal by the Asia Dry Eye Society. *Eye Contact Lens.* 2020. Vol. 46. Suppl 1. S. 2-13.
6. Craig J.P., Nichols K.K., Akpek E.K. [et al.]. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf.* 2017. Vol. 15. P. 276-283.
7. Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T. [et al.] TFOS DEWS II Report executive summary. *Ocul Surf.* 2017. Vol. 15. № 4. P. 802-812.
8. Жабоедов Г.Д., Киреев В.В. Синдром «сухого ока»: сучасний стан проблеми. *Офтальмол. журн.* 2005. № 5. С. 4-14.
9. Guillon M., Mahalingham N., Maissa C. Tear Film Evaporation and Dry Eye Symptomatology. *The Ocular Surface.* 2005. Vol. 3. № 1. P. 70.
10. Риков С.О., Бездітко П.А., Веселовська З.Ф. [та ін.]. Синдром сухого ока: монографія. Київ: ТОВ «Доктор-Медіа-Груп», 2022. 80 с.
11. Pflugfelder S.C., Beuerman R.W., Stern M.E. *Dry Eye and Ocular Surface Disorders*. Boca Raton: CRC Press, 2004. 439 p.
12. Theriot P. *Alleviate Dry Eyes: Your Eight-Week Plan to Restore Healthy Eyes and Clear Vision*. OD, FAAO, 2018. 168 p.
13. Vehof J., Sillevs Smitt-Kamminga N., Nibourg S.A., Hammond C.J. Predictors of Discordance between Symptoms and Signs in Dry Eye Disease. *Ophthalmology.* 2017 Mar. № 124(3). P. 280-286. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.11.008.
14. Дрожжина Г.И. Синдром сухого глаза: безобидные симптомы или серьезная проблема современной офтальмологии. *Здоровье Украины.* 2009. № 6. С. 60-61.
15. Синдром сухого ока. Клінічна настанова, заснована на доказах. 2019. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2019_10_02_kn_syndrom_soka.pdf.
16. Sheppard J., Shen Lee B., Periman L.M. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Ann. Med.* 2023 Dec. № 55(1). P. 241-252. doi: 10.1080/07853890.2022.2157477.
17. Del Castillo M.J. Classification of the Dry Eye Syndromes. *The Ocular Surface.* 2005. Vol. 3. № 1. P. 94.
18. Lemp M.A. Management of the dry eye patient. *Intern. Ophthalmol. Clin.* 1994. Vol. 34. № 1. P. 101-113.
19. Murube J. Triple Classification of Diagnosis of Dry Eye. *The Ocular Surface.* 2008. Vol. 6. № 2. P. 61-69.
20. Tsubota K., Yokoi N., Watanabe H. [et al.]. A New Perspective on Dry Eye Classification: Proposal by the Asia Dry Eye Society. *Eye Contact Lens.* 2020. Vol. 46. Suppl. 1. S. 2-13.
21. Definition and classification of dry eye. Report of the diagnosis and classification Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). *The Ocular Surface.* 2007. Vol. 5. № 2. P. 75-92.
22. Report of the Dry Eye Workshop (DEWS) 2007. *Dry Eye Workshop (DEWS). The Ocular Surface.* 2007. Vol. 5. № 2. P. 65-204.
23. Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers R. [et al.]. TFOS DEWS II Diagnostic methodology report. *Ocul Surf.* 2017. Vol. 15. № 3. P. 539-574.
24. Milner M.S., Beckman K.A., Luchs J.I. [et al.]. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders — new strategies for diagnosis and treatment. *Curr. Opin.Ophthalmol.* 2017. Vol. 27. Suppl 1. P. 3-47.
25. Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T. et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017. № 15(4). P.802-812. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003.
26. Murube J., Németh J., Hüh H. [et. al.] The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur. J. Ophthalmol.* 2005. Vol. 15. № 6. P. 7-660.
27. Tsubota K., Pflugfelder S.C., Liu Z. [et al.]. Defining Dry Eye from a Clinical Perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. № 23. P. 9271.
28. Baum J., Fonn D., Toda I. Dry Eye Syndromes: Epidemiology&Pathogenesis. *The Ocular Surface.* 2005. Vol. 3. № 1. P. 30.
29. Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers R., et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017 Jul. № 15(3). P. 539-574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001.
30. Agrawal R., Shah M., Mireskandari K., Yong G.K. Controversies in ocular trauma classification and management: review. *Int. Ophthalmol.* 2013 Aug. № 33(4). P. 435-45. doi: 10.1007/s10792-012-9698-y.
31. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. *Basic and Clinical Science Course. External Disease and Cornea: Section 8, 2017-2018*. San Francisco: CA American Academy of Ophthalmology, 2017. P. 55-56.
32. Purtskhvanidze K., Rüfer F., Klettner A., Borzikowsky C., Roeder J. Graefes Ocular Trauma Score as prognostic value in traumatic ocular injuries due to rotating wire brushes. *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017 May. № 255(5). P. 1037-1042. doi: 10.1007/s00417-017-3629-6.
33. Shah V.D., Uddaraju M., Singh A., Das R.R. Clinical Profile, Etiology, and Outcome of Infantile Ocular Trauma: A Developing Country Perspective. *Pediatr. Emerg. Care.* 2019 Aug. № 35(8). P. 558-560. doi: 10.1097/PEC.0000000000001209.
34. Tarff A., Behrens A. Ocular Emergencies: Red Eye. *Med. Clin. North Am.* 2017 May. № 101(3). P. 615-639. doi: 10.1016/j.mcna.2016.12.013.
35. Rouen P.A., White M.L. Dry Eye Disease: Prevalence, Assessment, and Management. *Home Healthc Now.* 2018. № 36(2). P. 74-83. doi: 10.1097/NHH.0000000000000652.
36. Johnson M.E. The Association Between symptoms of Discomfort and signs in Dry Eye. *The Ocular Surface.* 2009. Vol. 7. № 4. P. 199-211. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70187-8.
37. Yokoi N., Georgiev A.G. Tear Film-Oriented Diagnosis and Tear Film-Oriented Therapy for Dry Eye Based on Tear Film Dynamics. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2018. Vol. 59. DES13-22. doi: 10.1167/iovs.17-23700.

Отримано/Received 07.02.2024

Рецензовано/Revised 18.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2024 ■

Information about authors

Rimma Skrypnyk, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Rimma.Skrypnyk@gmail.com, rimmaskrypnyk@gmail.com; fax: +380 (44) 234-92-76, phone: +380 (67) 403-26-31; <https://orcid.org/0000-0002-8463-1701>

Nataliia Tykhonchuk, PhD, Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tataeyes9499@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-5712-4780>

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.

R.L. Skrypnyk, N.A. Tykhonchuk
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Dry eye syndrome associated
with traumatic keratitis**

Abstract. Dry eye syndrome (DES) is an urgent problem in health-care practice worldwide. Various diseases of the eye are of particular importance for the development of this syndrome. A special place among the diseases leading to symptomatic DES with ocular surface lesion belongs to corneal injuries of traumatic origin. The frequency of post-traumatic complications of the eye, especially the cornea, remains high due to its anatomical location. And often these patients are at risk of secondary DES. For the pathogenesis of DES after keratitis, ultrastructural changes in the cells of different corneal layers and the toxic effect on the tear film layers of preservative-containing drugs used in the treatment of keratitis are important. The purpose of the study was to assess the severity of secondary DES in patients after traumatic keratitis and the effectiveness of hyaluronic acid combined with antioxidants in the treatment of this pathology. An

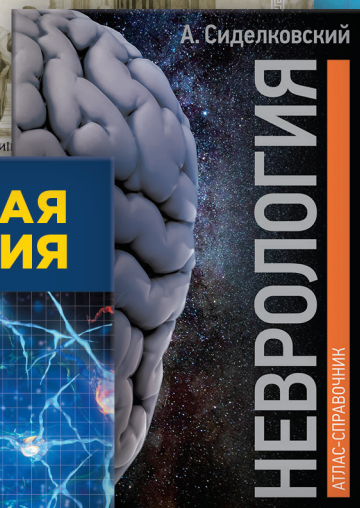
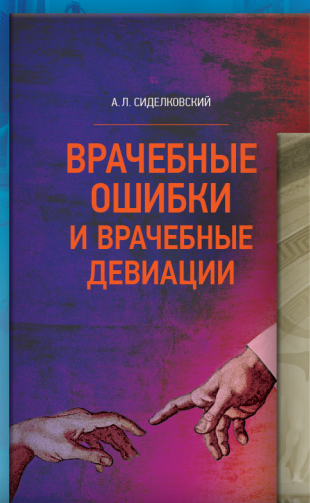
ophthalmological examination, functional tests were made, and the Ocular Surface Disease Index was used to evaluate the symptoms and severity of the disease. The criteria for the effectiveness of the therapy with hyaluronic acid in combination with vitamins A and E four times a day were: reduction of corneal syndrome, increase in the tear film break-up time, a decrease in subjective discomfort. Clinical observation of patients with DES after traumatic keratitis showed that the use of hyaluronic acid can result in a significant reduction or complete disappearance of subjective symptoms of the disease, sustained improvement in vision and increased stability of the tear film. The use of these eye drops makes it possible to reach compliance and shorten the treatment period.

Keywords: dry eye syndrome; post-traumatic keratitis; tear film; ocular surface; hyaluronic acid; antioxidants



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



«Аксімед»
завжди
попереду!

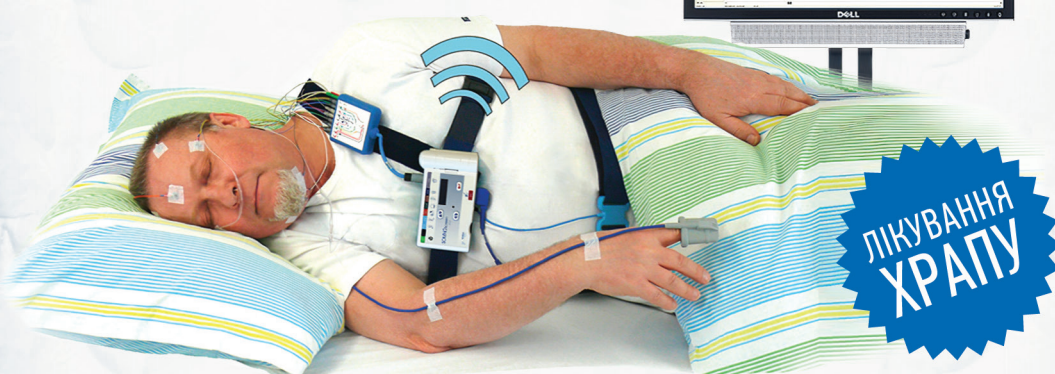
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55