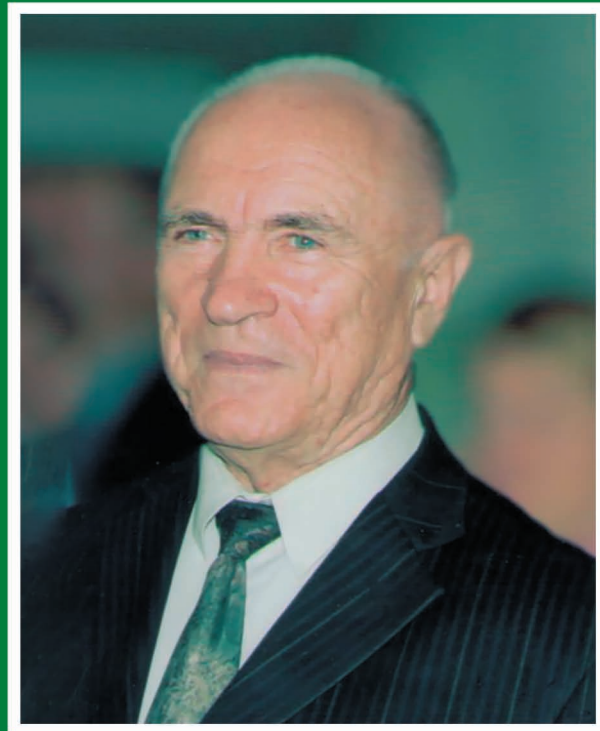


ISSN 2309-8147 (print), ISSN 2311-2999 (online)

Том 8,
№ 1,
2020

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

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ



**ВІТАЄМО ПРОФЕСОРА ЙОСИПА РОМАНОВИЧА САЛДАНА
З ЮВІЛЕЄМ!**

(с. 107-108)



ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом

www.mif-ua.com

Олег Юдін

Приватна медична практика

Юридичні поради
з побудови та захисту
бізнесу



А чи знаєте ви:

- що фізична особа — підприємець відповідає за боргами бізнесу всім своїм особистим майном;
- загальна система оподаткування іноді буває більш вигідною, ніж спрощена;
- про те, що ви прийняли на роботу нового лікаря, у строго визначений термін слід повідомити МОЗ України;
- на які нюанси слід звернути увагу, коли вам пропонують підписати договір;
- якими документами можна убезпечити себе від власного персоналу;
- для чого насправді потрібні «Правила внутрішнього розпорядку»;
- як поводитись, якщо пацієнт написав на вас заяву в «органи»?

Про це і багато іншого ви дізнаєтеся із цієї книги.

Замовити книгу можна на сайті www.bookvamed.com.ua

Тел.: +38(044) 223 27 42, +38(099) 095 24 94, +38(067) 325 10 26

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

**АРХІВ
ОФТАЛЬМОЛОГІЇ
УКРАЇНИ**

**Архів офтальмології України
Архив офтальмологии Украины
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 8, № 1, 2020

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», CrossRef, WorldCat, Google Scholar, BASE
Журнал реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України



mif-ua.com



journals.urau.ua

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 8, № 1, 2020

DOI 10.22141/2309-8147.8.1.2020
ISSN 2309-8147 (print), ISSN 2311-2999 (online)

Передплатний індекс: 98063



Спізасновники:

Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
Донецький національний медичний університет
МОЗ України,

Всеукраїнська громадська організація
«Асоціація дитячих офтальмологів і оптометристів України»

Адреса редакції:

проспект Комарова, 3, м. Київ, 03065, Україна,
КМКОЛ «Центр мікрохірургії ока»,
кафедра офтальмології НМАПО ім. П.Л. Шупика,
тел. + 38 044 408 05 36, факс + 38 044 404 44 85,
моб. + 38 097 944 01 77 (Яковець Антоніна Іванівна)
<http://ophthalm.zaslavsky.com.ua>
www.mif-ua.com

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей
archivophthalmukr@gmail.com

З питань передплати
info@mif-ua.com
тел. +38 (044) 223-27-42; +38 (067) 325-10-26

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

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

*Рекомендується до друку вченою радою НМАПО
імені П.Л. Шупика від 14.02.2020 року, протокол № 2*

Підписано до друку2020

Українською, англійською та російською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 12,56
Тираж 2000 прим. Зам. 2020-аоу-16.

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

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

Головний редактор
Риков С.О. (Україна)
Заступник головного редактора
Могілевський С.Ю. (Україна)

Редакційна рада

Вітчизняні члени редакційної ради:

Аліфанова Т.А.	Коритнюк Р.С.
Барінов Ю.В.	Коробова О.В.
Бездітко П.А.	Лаврик Н.С.
Безкоровайна І.М.	Лагошняк І.Я.
Биховець І.І.	Луньова Г.Г.
Варивончик Д.В.	Луценко Н.С.
Венгер Л.В.	Медведовська Н.В.
Вершиніна М.Д.	Павлюченко А.К.
Веселовська З.Ф.	Пенішкевич Я.І.
Видиборець С.В.	Петров В.В.
Гайдамака Т.Б.	Савичук Н.О.
Герасимова Т.П.	Сенякіна А.С.
Гладуш Т.І.	Сердюк В.М.
Гудзь А.С.	Скрипник Р.Л.
Денисюк Л.І.	Слабкий Г.О.
Децик О.З.	Степаненко А.В.
Дьомін Ю.А.	Сук С.А.
Жабоедов Г.Д.	Турчин М.В.
Завгородня Н.Г.	Цісельський Ю.В.
Заремба Є.Х.	Черемухіна О.М.
Ковтун М.І.	Чернишова О.Є.
Кондратенко Ю.М.	Шевколенко М.В.

Зарубіжні члени редакційної ради:

Карло Енріко Траверсо (Італія),	Двалі М.Л. (Грузія),
Шарль Геласія (Франція),	Дравица Л.В.
Домінік Бремонд-Гіньяк	(Республіка Білорусь),
(Франція),	Єгоров Є.О.
Ірина Гут (Велика Британія),	(Російська Федерація),
Жан-П'єр Розенбаум	Іджран Намазова
(Франція),	(Азербайджанська
Кейт Бартон (Велика Британія),	Республіка),
Марі-Жозе Тасіньон (Бельгія),	Імшанецька Т.А.
Окіхіро Ніші (Японія),	(Республіка Білорусь),
Поль Герасимович (Канада),	Каранддзе Н.А. (Грузія),
Руперт Менапаце (Австрія),	Марченко Л.М.
Стефан Серегард (Швеція),	(Республіка Білорусь),
Суді Петел (Велика Британія —	Махмут Каскал-огли
Шотландія),	(Турецька Республіка),
Валдіс Валтер (Латвія),	Сидоренко Є.І.
Алдашева Н.А.	(Російська Федерація),
(Республіка Казахстан),	Соломатін А.І. (Латвія),
Ботабекова Т.К.	Чингиз Джарулла-заде
(Республіка Казахстан),	(Азербайджанська
Далзит Сінгх	Республіка),
(Республіка Індія),	Юсупов А.А. (Узбекистан)

Відповідальні секретарі:

Петренко О.В., Шаргородська І.В. (Україна)

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

© Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 2020

© Донецький національний медичний університет МОЗ України, 2020

© Всеукраїнська громадська організація «Асоціація дитячих офтальмологів і оптометристів України», 2020

© Заславський О.Ю., 2020

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Архів офтальмології України
Archive Of Ukrainian Ophthalmology

Specialized Reviewed Practical
Scientific Journal

Volume 8, № 1, 2020

DOI 10.22141/2309-8147.8.1.2020
ISSN 2309-8147 (print), ISSN 2311-2999 (online)
Subscription index: 98063 (in Ukraine)



Co-founders:

Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education,

Donetsk National Medical University of the Ministry
of Public Health of Ukraine

All-Ukrainian Public organization

"Association of pediatric ophthalmologists and optometrists"

Editorial office address:

Komarova avenue, 3, Kyiv, 03065, Ukraine,
KCOH "Eye Microsurgery Center",
Department of ophthalmology, Shupyk NMAPO,
tel. + 38 044 408 05 36, fax + 38 044 404 44 85,
mob. + 38 097 944 01 77 (Yakovets Antonina Ivanivna)
<http://ophthalm.zaslavsky.com.ua>
www.mif-ua.com

Correspondence e-mails:

Department of publishing article
archivophthalmukr@gmail.com

Subscription department

info@mif-ua.com
tel. +38 (044) 223-27-42; +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com, office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com, v_iliyina@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 Medical Academy
of Postgraduate Education dated 14/02/2020, Protocol № 2

Signed for print ___/___/2020

In Ukrainian, Russian and English

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

Folio 60×84/8. Printer's sheet 12,56
Circulation 2000. Order 2020-aou-16.

Publisher Zaslavsky O.Yu.

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

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

Editor-in-Chief
Professor Rykov S.O. (Ukraine)
Deputy Chief Editor
Professor Mogilevskiy S.U. (Ukraine)

Editorial Council

Motherland Members:

Alifanova T.A.	Medvedovska N.V.
Barinov U.V.	Pavlyuchenko A.K.
Bezdeiko P.A.	Penishkevych Y.I.
Bezkorovayna I.M.	Petrov V.V.
Bykhovets I.I.	Savychuk N.O.
Cheremukhina O.M.	Senyakina A.S.
Chernishova O.Ye.	Serdyuk V.M.
Denysyuk L.I.	Shevkolenko M.V.
Detsik O.Z.	Skrypnyk R.L.
Dyomin U.A.	Slabkyi G.O.
Gaydamaka T.B.	Stepanenko A.V.
Gerasymova T.P.	Suk S.A.
Gladush T.I.	Tsiselsky U.V.
Gudz A.S.	Turchyn M.V.
Kondratenko U.M.	Varyvonchik D.V.
Korobova O.V.	Venger L.V.
Korytnyuk R.S.	Vershinina M.D.
Kovtun M.I.	Veselovska Z.F.
Lagoshnyak I.Y.	Vydyborets S.V.
Lavryk N.S.	Zaremba Ye.Kh.
Lunyova G.G.	Zavgorodnya N.G.
Lutsenko N.S.	Zhaboiedov G.D.

Foreign Members:

Carlo Enrico Traverso (Italy),	Dalzit Singh
Charles Genassia (France),	(The Republic of India),
Dominique Bremond-Gignac	Dvaly M.K. (Georgia),
(France),	Dravitsa L.V.
Irina Gouf (UK),	The Republic of Belarus),
Jean-Pierre Rozenbaum	Yegorov Ye.O.
(France),	(Russian Federation),
Keith Barton (UK),	Idjran Namazova
Marie-Jose Tassignon	(The Republic of Azerbaijan),
(Belgium),	Chingiz Djarullazade
Okihiro Nishi (Japan),	(The Republic of Azerbaijan),
Paul Harasymowycz	Karanadze N.A. (Georgia),
(Canada),	Imshanetska T.A.
Rupert Menapace	(The Republic of Belarus),
(Austria),	Marchenko L.M.
Stefan Seregard (Sweden),	(The Republic of Belarus),
Sudi Patel (Scotland, UK),	Makhmut Kaskalogly
Valdis Valters (Latvia),	(The Republic of Turkey),
Aldasheva N.A.	Solomatin A.I. (Latvia),
(The Republic of Kazakhstan),	Sydorenko Ye.I.
Botabekova T.K.	(Russian Federation),
(The Republic of Kazakhstan),	Usypov A.A. (Uzbekistan)

Executive Editors:

Professor Petrenko O.V., professor Shargorodska I.V. (Ukraine)

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

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2020
© Donetsk National Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine, 2020
© All-Ukrainian Public organization "Association of pediatric ophthalmologists and optometrists", 2020
© Zaslavsky O.Yu., 2020



ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР НІМЕЦЬКИХ ОФТАЛЬМОЛОГІВ

ПРОБЛЕМИ З ЗОРОМ?

Доппельгерц® актив

Вітаміни для очей з Лютеїном

- ⇒ СПРИЯЮТЬ НОРМАЛІЗАЦІЇ ГОСТРОТИ ЗОРУ
- ⇒ ЗМЕНШУЮТЬ ЙМОВІРНІСТЬ РОЗВИТКУ КАТАРАКТИ
- ⇒ ЗАХИЩАЮТЬ ОЧІ



ВСЬОГО
1 КАПСУЛА
НА ДОБУ



ОЧІ ВТОМИЛИСЯ ТА БОЛЯТЬ?

Доппельгерц® актив

Вітаміни для очей чорниця

- ⇒ ЗМЕНШУЮТЬ ВТОМЛЕНІСТЬ ОЧЕЙ
- ⇒ ПОКРАЩУЮТЬ ЗОРОВУ ФУНКЦІЮ
- ⇒ ЗАХИЩАЮТЬ ОЧІ



ВСЬОГО
1 КАПСУЛА
НА ДОБУ



Доппельгерц® Kinder Вітаміни для очей з лютеїном для дітей від 3 років

- ⇒ ЗАХИСТ ОЧЕЙ ПРИ ТРИВАЛИХ НАВАНТАЖЕННЯХ НА ЗІР ДИТИНИ: КОМП'ЮТЕРНІ ІГРИ, ПЕРЕГЛЯД ТЕЛЕВІЗОРА, ЧИТАННЯ, ПРИ ШТУЧНОМУ ОСВІТЛЕННІ ТОЩО



НОВИНКА!

- ПРОДУКТ НЕ МІСТИТЬ
- ШТУЧНИХ БАРВНИКІВ;
 - КОНСЕРВАНТІВ;
 - ГЛЮТЕНУ;
 - ЛАКТОЗИ;
 - МАЄ ПРИЄМНИЙ СМАК ЛІСОВИХ ЯГІД

Виробник: Квайссер Фарма ГмБХ і Ко.КГ, Німеччина
Дистриб'ютор: ТОВ «Квайссер Фарма Україна», м. Київ, тел. (044) 585-34-92
e-mail: info@queisser.ua

Протокол № 3/8-3424/62706-2 від 25.07.2016. Протокол № 3/8-539/63863Е від 02.02.2017. Протокол № 3/8-734/5-67334Е від 22.05.2019

www.queisser.ua

Зміст

Організація та управління офтальмологічною допомогою

<i>Варивончик Д.В., Благун І.В.</i>	
Організація системи профілактики офтальмологічної патології в підземних працівників вугледобувної галузі	10

Клінічна офтальмологія

<i>Бездітко П.А., Бабак Ю.А., Савельєва А.Ю.</i>	
Ефективність комплексного методу лікування хворих на глаукому з первинним субклінічним гіпотиреозом	19
<i>Бездітко П.А., Гуліда А.О.</i>	
Особливості морфологічних змін показників диска зорового нерва залежно від ступеня міопії	25
<i>Ганюк В.М., Петренко О.В., Натрус Л.В.</i>	
Вивчення факторів впливу на обмін жирних кислот у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію із різною тривалістю цукрового діабету	29
<i>Денисюк О.Ю.</i>	
Деякі імунологічні маркери як прогностичні чинники розвитку вікової макулярної дегенерації після факоемулсифікації катаракти	37

Contents

Organizing and Management of Ophthalmological Care

<i>D.V. Varyvonchyk, I.V. Blahun</i>	
Organization of the system for the prevention of ophthalmic pathology in underground coal mining workers	10

Clinical Ophthalmology

<i>P.A. Bezditko, Yu.A. Babak, A.Yu. Savelieva</i>	
Effectiveness of a comprehensive method for the treatment of glaucoma patients with primary subclinical hypothyroidism	19
<i>P.A. Bezditko, A.O. Gulida</i>	
Features of morphological changes in the parameters of the optic disc depending on the degree of myopia	25
<i>V.M. Hanyuk, O.V. Petrenko, L.V. Natrus</i>	
Study of factors affecting the metabolism of fatty acids in patients with proliferative diabetic retinopathy with varying duration of diabetes mellitus	29
<i>O.Yu. Denisiyk</i>	
Some immunological markers as prognostic factors for the development of age-related macular degeneration after cataract phacoemulsification	37

<p><i>Заволока О.В.</i> Особливості перебігу бактеріальних кератитів у хворих на цукровий діабет 47</p> <p><i>Красножан О.В., Луценко Н.С., Жабоедов Д.Г., Ефименко Н.Ф.</i> Особенности системного цитокинового статуса при катаракте в сочетании с миопией средней и высокой степени 54</p> <p><i>Риков С.О., Венедіктова О.А., Могилевський С.Ю.</i> Особливості оклюзій судин сітківки після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу 60</p>	<p><i>O.V. Zavoloka</i> Features of the course of bacterial keratitis in patients with diabetes mellitus 47</p> <p><i>O.V. Krasnozhan, N.S. Lutsenko, D.G. Zhaboiedov, N.F. Efimenko</i> Features of systemic cytokine status in cataracts combined with moderate and severe myopia 54</p> <p><i>S.O. Rykov, O.A. Venediktova, S.Yu. Mogilevskyy</i> Features of retinal vascular occlusion after cardiac surgeries using artificial blood circulation 60</p>
---	---

Офтальмохірургія

Ophthalmosurgery

<p><i>Риков С.О., Шаргородська І.В., Лаврик Н.С., Корнілов Л.В., Шулежко І.А.</i> Дослідження ефективності операції лікувальної автотрансплантації склери при лікуванні деструктивних уражень рогової оболонки ока різного походження 68</p>	<p><i>S.O. Rykov, I.V. Sharhorodska, N.S. Lavryk, L.V. Kornilov, I.A. Shulezhko</i> Studying the effectiveness of therapeutic autologous transplantation of the sclera in the treatment of destructive corneal lesions of various etiologies 68</p>
--	---

Матеріали конференції

Proceedings of the Conference

<p><i>Чистик Т.В.</i> «Рефракционный пленэр — 2019»: фокус на инновации в офтальмологии 75</p>	<p><i>T.V. Chistyuk</i> “Refractive Plein Air 2019”: focus on innovation in ophthalmology 75</p>
--	--

Обмін досвідом

Exchange of Experience

<p><i>Григораш Н.В.</i> Реконструктивна хірургія повік: естетична чи медична ціль? 80</p>	<p><i>N.V. Grygorash</i> Reconstructive surgery of eyelids: aesthetic or medical aim? 80</p>
---	--

Катаксол

Азапентацен

0,15 мг/мл
15 мл



краплі очні, розчин

УПОВІЛЬНЮЄ ДЕГЕНЕРАЦІЮ КРИШТАЛИКА



КАТАКСОЛ. Склад: діюча речовина: sodium azapentacene polysulfonate; 1 мл розчину містить натрію азапентацену полісульфату 0,15 мг; допоміжні речовини: динатрію тетраборат декагідрат, кислота борна, калію хлорид, борна, калію тетраборат декагідрат, кислота борна, допоміжні речовини: динатрію тетраборат декагідрат, кислота борна, калію хлорид, борна, калію тетраборат декагідрат, кислота борна, натрію гідроксиду, вода для ін'єкцій. Для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування. Відпускається за рецептом. **Перла застосуванням препарату** температура не вище 25 °С в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці. Після відкриття флакона препарат використовувати протягом 28 днів.

Для місцевого застосування (у кон'юнктивальній мішці).
Склад: 1 мл розчину містить азапентацену полісульфату 0,15 мг.
Допоміжні речовини: динатрію тетраборат декагідрат, кислота борна, калію хлорид, борна, калію тетраборат декагідрат, кислота борна, натрію гідроксиду, вода для ін'єкцій. Для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування. Відпускається за рецептом. **Перла застосуванням препарату** температура не вище 25 °С в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці. Після відкриття флакона препарат використовувати протягом 28 днів.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий розчин темно-червоного кольору. **Фармакотерапевтична група.** Офтальмологічні засоби. Код АТХ S01X A. **Показання.** Катаракта (вікова, травматична, вроджена, вторинна). **Протипоказання.** Реакції гіперчутливості до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Особливості застосування.** Якщо одночасно застосовувати декілька засобів для місцевого застосування в очі, слід зачекати 10-15 хвилин між їх застосуванням. Очні мазі слід застосовувати останніми. До складу препарату входить тіомерсал (трутьорганічна сполука) у якості консерванта, що може спричинити алергічні реакції. Препарат також містить метилпарагідроксибензоат та пропілпарагідроксибензоат у якості консервантів, які також можуть призводити до появи алергічних реакцій (можливо, уповільненого типу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Препарат не рекомендується застосовувати у період вагітності, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептивні засоби. **Період годування груддю.** Слід розглянути можливість тимчасового припинення годування груддю або припинення застосування препарату, зважаючи на потенційну користь від застосування азапентацену для матері та ризик для дитини. **Діти.** Ефективність та безпека застосування азапентацену дітям не встановлені. Препарат не рекомендується застосовувати цій групі пацієнтів. **Побічні реакції.** Наступні побічні реакції були виявлені під час застосування азапентацену. Частоту проявів побічних реакцій не можна оцінити з наявних даних. З боку органів зору: біль в очах, подразнення очей, підвищена сльозотеча, гіперемія очей. **Повідомлення про підозрювані побічні реакції.** Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, надзвичайно важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за балансом користь/ризик лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **ЗАТВЕРДЖЕНО.** Наказ МОЗ України № 1925 від 30.08.2019 р. РП № UA/17621/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Цирелакс

Циклопентолату гідрохлорид

краплі очні,
розчин



від
1
року



- Діагностика – для створення мідріазу
- При запальних захворюваннях переднього відділу ока (епісклерит, склерит, кератит, іридоцикліт, увеїт)¹
- Під час передопераційної підготовки при екстракції катаракти¹



¹ <https://compendium.com.ua/akt/67/493/cyclopentolatum/>

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

ЦИРЕЛАКС. Склад: діюча речовина: cyclopentolate hydrochloride; 1 мл розчину містить циклопентолату гідрохлориду 10 мг. **Лікарська форма.** Краплі очні, розчин. **Фармакотерапевтична група.** Мідриатичні та циклоплегічні засоби. Антихолінергічні засоби. Код АТХ S01F A04. **Показання.** Препарат використовується для досягнення мідріазу та циклоплегії. **Протипоказання.** Гперчутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату; закритокутова глаукома; анатомічно вузький кут передньої камери ока. **Діти.** Препарат не застосовувати дітям віком до 1 року та з особливою обережністю застосовувати дітям молодшого віку (до 3 років), дітям з синдромом Дауна, спастичним паралічем або пошкодженням головного мозку. **Побічні реакції.** Місцеві реакції (офтальмологічні порушення): підвищення внутрішньоочного тиску, швидкоминуче відчуття печіння, подразнення, гіперемія кон'юнктиви, фотобоя, затуманений зір, кон'юнктивіт, блефарокон'юнктивіт, точковий кератит, синехії, набряк, біль в очах, мідріаз, слезотеча. Психотичні реакції та поведінкові порушення, у т. ч. атаксія, некогерентність мовлення, тривожність, галюцинації, гіперактивність, судоми, дезорієнтація, прозопнозія, сплутаність свідомості, агітація. У дітей можуть спостерігатися атаксія, епілетичні напади, розлади мовлення, збудження, незв'язне мовлення. Тахікардія, брадикардія, що змінюється тахікардією, артеріальна гіпотензія або гіпертензія, тахіаритмія, аритмія, вазодилатація, почервоніння обличчя та кінцівок, відчуття серцебиття (пальпітації). Нудота, блювання, сухість у роті, зниження моторики травного тракту, здуття живота (у дітей раннього віку), розлади шлунка. Реакції гперчутливості, у т. ч. тяжкі анафілактичні реакції, дихальна недостатність; висипання, еритема, кропив'янка, контактний дерматит, відчуття жару та сухості шкіри. Затримка сечовипускання, імперативні позиви до сечовипускання, утруднення сечовипускання. Лихоманка, порушення ходи, втомлюваність, зниження секреції слинних і потових залоз, глотки, бронхів та носових проходів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** К.О. Ромфарм Компані С.РЛ, Румунія. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ОФТАЛЬМІКС ЛІМІТЕД, Велика Британія. **ЗАТВЕРДЖЕНО.** Наказ МОЗ України № 1655 від 22.07.2019 р. РП № UA/17526/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

<i>Петренко О.В., Лебідь Н.В., Прусак О.І., Кушнір А.А.</i>	<i>O.V. Petrenko, N.V. Lebid, O.I. Prusak, A.A. Kushnir</i>
Блефароспазм: клінічний випадок 84	Blepharospasm: a clinical case 84
<i>Pierre-Jean Pisella, Marc Labetoulle, Serge Doan, Beatrice Cochener-Lamard, Mourad Amrane, Dahlia Ismail, Catherine Creuzot-Garcher, Christophe Baudouin</i>	<i>Pierre-Jean Pisella, Marc Labetoulle, Serge Doan, Beatrice Cochener-Lamard, Mourad Amrane, Dahlia Ismail, Catherine Creuzot-Garcher, Christophe Baudouin</i>
Топическая катионная эмульсия 0,1% циклоспорина А при болезни сухого глаза у пациентов с тяжелым кератитом: опыт программы раннего доступа во Франции 88	Topical ocular 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: experience through the French early-access program 88

Огляд літератури, дискусії

Literature Review, Discussions

<i>Красновид Т.А., Асланова В.С., Бондар Н.І.</i>	<i>T.A. Krasnovid, V.S. Aslanova, N.I. Bondar</i>
Основні аспекти травматичних пошкоджень очей в умовах війн та військових конфліктів 99	Main aspects of traumatic eye injuries during wars and military conflicts 99

Ювілеї

Jubilee

До ювілею професора Йосипа Романовича Салдана 107	To the anniversary of Professor Yosyp Romanovych Saldan 107
--	--

Варивончик Д.В.¹, Благун І.В.²¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, Україна

Організація системи профілактики офтальмологічної патології в підземних працівників вугледобувної галузі

Резюме. *Актуальність.* Уданий час заходи з профілактики офтальмологічної патології у вугледобувній галузі є фрагментарними, не мають системності й організаційної єдності, що знижує ефективність профілактичної ланки охорони здоров'я і збільшує ризики виникнення виробничо зумовленої, професійної захворюваності, інвалідизації внаслідок слабозорості й сліпоти працюючого населення. **Мета роботи:** наукове обґрунтування системи профілактики офтальмологічної патології в підземних працівників вугледобувної галузі. **Матеріали та методи.** З використанням результатів раніше проведених наукових досліджень і основоположних принципів сучасної теорії медичної профілактики розроблялися організаційна структура, зміст та обсяги профілактики офтальмологічної патології в підземних працівників вугледобувної галузі на різних рівнях. **Результати.** Створено якісно нову диференційовану організаційну систему профілактики офтальмологічної патології в підземних працівників вугледобувної галузі. Запропонована система дозволяє: на первинному рівні профілактики — покращити санітарно-гігієнічний нагляд за умовами праці працівників, оптимізувати освітлення робочої зони, більш раціонально використовувати засоби індивідуального захисту органа зору, впровадити систему профілактичної іригації ока, забезпечити належні умови надання першої (долікарської) медичної допомоги в умовах шахти; на вторинному рівні — уніфікувати програму, оптимізувати обсяги, удосконалити організаційний алгоритм проведення медичних оглядів працюючих у підземних умовах, покращити маршрути пацієнтів для встановлення офтальмологічної допомоги й допуску до роботи в підземних умовах; на третинному рівні — обґрунтувати медичні критерії щодо встановлення професійного генезу офтальмологічної патології серед працюючих у підземних умовах, покращити організацію надання комплексної медико-соціальної реабілітаційної допомоги хворим. **Висновки.** Широке впровадження запропонованої організаційної системи профілактики офтальмологічної патології в підземних працівників вугледобувної галузі дозволить покращити надання медичної та реабілітаційної допомоги працюючим, знизить ризик виникнення в них гострої і хронічної виробничо зумовленої і професійної офтальмологічної патології.

Ключові слова: вугільна шахта; працівники; офтальмологія; захворюваність; професійна патологія; профілактика

Вступ

Профілактика офтальмологічної патології серед населення працездатного віку є одним із ключових завдань боротьби із сліпотою і слабозорістю на національному рівні [6].

Одним із ключових факторів втрати зорових функцій серед працездатного населення є гострі й хронічні виробничо зумовлені та професійні захворювання, травми, опіки органа зору тощо. Зазначені патологічні стани, окрім додаткового навантаження на систему охорони здоров'я, зменшують трудовий по-

тенціал, завдають економічних збитків тощо. У структурі професійної захворюваності населення України перше місце посідають працівники вугледобувної галузі з патологічними станами, що формують професійну захворюваність працівників. Для них притаманні також високі рівні офтальмологічної захворюваності і виробничих травм ока [8, 9].

На сьогодні заходи з профілактики офтальмологічної патології у вугледобувній галузі є фрагментарними, не мають системності й організаційної єдності, що знижує ефективність профілактичної ланки охоро-

ни здоров'я і збільшує ризики виникнення виробничо зумовленої, професійної захворюваності, інвалідизації внаслідок слабозорості й сліпоти працюючого населення. Зазначене визначило актуальність проведення даного дослідження.

Метою дослідження було наукове обґрунтування системи профілактики офтальмологічної патології в підземних працівників вугледобувної галузі.

Матеріали та методи

З використанням результатів раніше проведених наукових досліджень [2–5] і основоположних принципів сучасної теорії медичної профілактики [28, 31, 34] нами розроблялися організаційна структура, зміст та обсяги профілактики офтальмологічної патології в підземних працівників вугледобувної галузі на різних рівнях.

Результати та обговорення

Сучасна теорія профілактики захворювань людини ґрунтується на системному підході, що включає загально визнані три рівні, метою кожного з них є:

— *первинна профілактика* — усунення факторів ризику хвороб і підвищення резистентності організму осіб із груп високого ризику до цих факторів тощо;

— *вторинна профілактика* — виявлення на ранній стадії захворювань, що викликані факторами ризику, і надання хворим своєчасної, доступної і високоякісної медичної допомоги тощо;

— *третинна профілактика* — реалізація комплексу медико-соціальних заходів, спрямованих на максимально можливе відновлення обмеженого функціонування й життєдіяльності хворих, запобігання інвалідизації, максимальне підвищення якості їх життя тощо [28, 31, 34].

Первинна профілактика. Проведеними нами дослідженнями встановлено, що на підземних працівників вугільної галузі впливає комплекс виробничих факторів, ризиків, які значно підвищують офтальмологічну захворюваність:

— на ністагм — метан, кристалічний силіцій діоксид (у складі вугільно-породного пилу), низька освітленість (мето-, скотопічна);

— гострі та хронічні кон'юнктивіти, кератокон'юнктивіти (у тому числі синдром сухого ока) — кристалічний силіцій діоксид (у складі вугільно-породного пилу), нагрівальний мікроклімат, ультрафіолетове випромінювання;

— катаракту — тринітрололуол;

— глаукому — вібрація;

— виробничі травми органа зору — метан, кристалічний силіцій діоксид (в складі вугільно-породного пилу), вібрація, низька освітленість (мето-, скотопічна), важкість праці;

— злоякісні новоутворення ока і його придатків — ультрафіолетове випромінювання.

Кожен шкідливий виробничий фактор є етіологічною причиною ураження структур і погіршення функціонування зорового аналізатора, а також ініціює і підтримує патогенетичні зміни у ньому, а саме:

— метан — чинить гіпоксичну й пряму нейротоксичну (наркотичну) дію на головний мозок, тим самим погіршує функціонування вищих відділів зорового аналізатора (викликає ністагм) і знижує увагу, контроль власної безпеки працівників (сприяючи виникненню травм);

— тринітрололуол — викликає токсичну катаракту;

— силіцій діоксид кристалічний — є причиною прямого пошкодження передніх структур ока, унаслідок чого виникають гострі та хронічні кон'юнктивіти та кератокон'юнктивіти, у тому числі синдром сухого ока; а також є причиною розвитку в працівників пилових захворювань легень (пневмоконіоз, хронічне обструктивне захворювання легень), унаслідок яких виникає легенева недостатність, яка супроводжується гіпоксією головного мозку, що погіршує функціонування вищих відділів зорового аналізатора (викликає ністагм) і знижує увагу, контроль власної безпеки працівників (сприяючи виникненню травм);

— вібрація (загальна й локальна) — викликає мікротравматизацію всіх структур очного яблука і сприяє виникненню глаукоми внаслідок порушення мікроциркуляції і циркуляції очної рідини, деструкції склієвого тіла, ураження зорового нерва й сітківки тощо;

— мікроклімат (нагрівальний — висока температура та швидкість повітря) — сприяє швидкому висушуванню сльозної плівки ока й прогресуванню синдрому сухого ока;

— ультрафіолетове випромінювання (при проведенні зварювальних робіт) — є причиною фотокератокон'юнктивіту (електрофтальмії);

— освітленість (низька — мезо-, скотопічна) — є причиною виникнення ністагму, а також внаслідок зниження зорового контролю сприяє виникненню виробничих травм (у тому числі органа зору і його придатків);

— важкість праці (важкого ступеня) — сприяє виникненню втоми, зниженню самоконтролю й виникненню виробничих травм (у тому числі органа зору і його придатків).

У цілому всі шкідливі виробничі фактори ризику синергічно підсилюють свої етіопатогенетичні впливи на орган зору, його придатки, погіршують функціонування вищих відділів зорового аналізатора і стають причиною виробничо зумовленої офтальмологічної патології. Тому основними завданнями первинної профілактики повинні бути:

1) забезпечення безпечних (оптимальних) умов праці шляхом:

— зниження концентрації в повітрі робочої зони метану, тринітрололуолу, вугільно-породного пилу (силіцію діоксиду);

— застосування засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) від впливу вібрації, несприятливого мікроклімату;

— зниження важкості праці за рахунок механізації, автоматизації і роботизації підземних робіт;

2) оптимізація режиму освітлення робочої зони завдяки використанню високоефективного світлодіодного обладнання (наприклад, світлодіодні системи освітлення шахт (SVET Prom-LED 32.Ех-ДБ); світильників

шахтних головних (СВГ6, СВГ6Н); світильників шахтних (СВГ7); шахтних ліхтарів-сигналізаторів метану (СМС5М3, СМС-10));

3) використання ЗІЗ для захисту органа зору в умовах високого ступеня пилового забруднення з обробкою оптичних елементів антистатичними засобами (для запобігання пиловому забрудненню; наприклад, полікарбонатних захисних окулярів закритого типу без вентиляції найвищого рівня захисту очей Univet 601.03.07.00); а також додаткового використання УФВ-світлофільтрів (при проведенні зварювальних робіт; наприклад, використання захисних окулярів закритого типу Univet 603);

4) забезпечення очищення переднього відрізка ока від вугільно-породного пилу шляхом профілактичної іригації (промивання) кон'юнктиви очей сольовими розчинами (офтальмосол («Біофарма»); стерильним фізіологічним розчином натрію хлориду; Plum eye wash та ін.) у кінці зміни, під час повної санітарної обробки (промивки), за допомогою:

— еластичної ванночки для промивання очей (наприклад, ВГ-01 МИОН);

— станцій для екстреного промивання очей DUO (настінне кріплення) чи Plum eye wash (переносна) та ін.;

— флакона — промивача очей Plum eye wash та ін.;

5) забезпечення надання шахтарям першої медичної (долікарської) допомоги при виробничих травмах та опіках органа зору в умовах шахти шляхом комплектації аптечок першої допомоги: схематичними (анімованими) інструкціями з надання першої допомоги; засобами для промивання очей (див. п. 4); одноразовими рукавичками, вологими серветками та розчинами для антисептичної обробки рук; розчинами антисептичних засобів для інстиляції в око (розчином 0,2 % декаметоксину — офтальмодек, окодек); стерильними комплектами для накладання пов'язки на око (очі) — стерильні марлеві серветки, широкі бинти, перев'язувальні пакети тощо.

Працівникам з наявними ознаками синдрому сухого ока рекомендується до початку роботи та після її закінчення (після промивання очей) інстальювати у кон'юнктивальну порожнину очні краплі з групи лікарських засобів «Штучні сльози і інші індиферентні препарати» (АТС: S01XA20), наприклад штучні сльози («Алкон»).

Вторинна профілактика. Вторинна профілактика повинна бути спрямована на раннє виявлення (скринінг, діагностику), обмеження допуску до роботи в шкідливих умовах праці й надання медичної допомоги працівникам із виробничо зумовленою офтальмологічною патологією, що працюють у підземних умовах вугледобувної галузі. Доцільною є реалізація вищезначеного під час проведення попереднього та щорічних медичних оглядів працюючих в шкідливих умовах вугледобувної галузі відповідно до положень Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій» № 246 [17]. Результати проведених нами досліджень засвідчили, що в сучасних умовах під час медичного огляду існує необхідність у виявленні офтальмологічної

патології, яка належить до медичних (офтальмологічних) протипоказань щодо допуску до виконання робіт у підземних умовах впливу на працівників шкідливих і небезпечних умов праці та трудового процесу, а саме (класи за МКХ-10):

— порушень співдружності руху очей (косоокості) (H49-H51) і ністагму (H55) (у тому числі професійного ністагму гірників);

— порушень акомодативної і рефрактивної (H52), у тому числі: гіперметропії (H52.0), міопії (H52.1) (у тому числі дегенеративної міопії (H44.2), астигматизму (H52.2), порушень зору (H53): у тому числі амбліопії (H53.0), порушення бінокулярного зору (H53.2, H53.3), дефектів полів зору (H53.4), аномалій кольорового зору (H53.5), нічної сліпоти (H53.6); сліпоти й зниження зору (H54));

— хвороб повік (H00-H03), слізного апарату (H03), кон'юнктиви (H10-H13), склери (H15, H19.0, H19.4), рогівки (H16-H18, H19.1-H19.4) (у тому числі синдрому сухого ока, викликаного вугільно-породним пилом, що містить SiO₂; фотокератиту (електрофтальмії));

— хвороб райдужки й циліарного тіла (H20-H22); кришталика (H25-H28) (у тому числі професійної тринітролоуолової катаракти); глаукоми (H40-H42) (у тому числі обумовленої впливом загальної вібрації);

— хвороб судинної оболонки й сітківки (H30-H36), склистого тіла (H43, H45), зорового нерва й зорових шляхів (H46-H48);

— хвороб орбіти (H04) та очного яблука (H44, H45);

— новоутворень (злоякісних, доброякісних) ока і його придаткового апарату (C43.1, C44.1, C49.0C69, C72.3/D03.1, D03.8, D04.1, D09.2, D21.0, D22.1, D23.1, D31, D33.3);

— травм/опіків ока і його придаткового апарату (S05), травм орбіти (T26), вроджених аномалій (вад розвитку) (Q11-Q15).

Зазначені патологічні стани можуть належати як до абсолютних, так і до відносних медичних протипоказань щодо допуску до виконання робіт у підземних умовах.

Під час проведення попереднього, періодичних й почергових медичних оглядів працюючих у шкідливих і небезпечних підземних умовах необхідно досягти скорочення їх тривалості до мінімуму часу, що обумовлено необхідністю проведення обстеження значної кількості працівників. Відповідно до зазначеного нами пропонується 2-рівневий алгоритм проведення офтальмологічного огляду працівників (рис. 1), що передбачає його диференціацію:

— на скринінг і ранню діагностику (на I рівні) — безпосередньо під час проведення медичного огляду працівників (орієнтовна тривалість занятості персоналу на одного працівника: медична-сестра — 10 хв; лікар-офтальмолог — 10 хв), що реалізується в 100 % оглянутих;

— клінічну й диференціальну діагностику (на II рівні) — проведення додаткових обстежень в амбулаторних умовах ЗОЗ, що реалізує медичний огляд (тривалість — 60 хв/працівник), цього потребує 5–10 % оглянутих на I рівні.

I рівень (скринінг і рання діагностика):

— I етап — опитування працівників на наявність скарг на стан і/або функції органа зору. На цьому етапі доцільним є використання автоматизованих систем збору анамнезу та скарг з розрахунком ризику офтальмологічної патології завдяки використанню валідованих опитувальників: National Eye Institute’s Visual Functioning Questionnaire — 25 (NEI-VFQ-25), Assessment of Disability Related to Vision (ADREV), Assessment of Function Related to Vision (AFREV), що рекомендовані для використання у практиці The International Council of Ophthalmology (ICO). Зазначені опитувальники дозволяють визначити якість зору і його компоненти, а саме: 1) читання і бачення; 2) периферичний зір; 3) бачення в темряві та при яскравому світлі; 4) заняття домашніми (повсякденними) справами; 5) можливість переміщення на відкритому повітрі; 6) дискомфорт в очах [29, 32]. На цьому етапі на основі результатів опитування можливе визначення основних факторів ризику офтальмологічної патології (орієнтовна тривалість зайнятості персоналу на одного працівника: медична сестра — 5 хв; лікар-офтальмолог — 1 хв);

— II етап — дослідження функціональних показників органа зору, що здійснюється медичною сестрою: 1) визначення гостроти зору без оптичної корекції вдалечинь і з оптичною корекцією (з додатковим використанням авторефрактометра); 2) вимірювання внутрішньоочного тиску за допомогою автоматичного пневмотонометра (чи орієнтовним пальпаторним методом); 3) визначення полів зору контрольним методом. Якщо

передбачено Наказом, визначення біокулярного й кольорового зору, обсягу акомодатції тощо (орієнтовна тривалість зайнятості персоналу на одного працівника: медична сестра — 3 хв; лікар-офтальмолог — 2 хв);

— III етап — офтальмологічний огляд працівника лікарем-офтальмологом в умовах міозу: загальний огляд органа зору та його придатків; визначення рухливості очних яблук, акомодатції і конвергенції, наявності косоокості, ністагму; огляд переднього відрізка ока у біомікроскоп (щілинну лампу); офтальмоскопія в умовах міозу (пряма чи непряма за допомогою лінзи й щілинної лампи) (орієнтовна тривалість зайнятості персоналу на одного працівника: медична сестра — 2 хв; лікар-офтальмолог — 7 хв). У разі відсутності підозри на наявність офтальмологічної патології, що обмежує допуск до роботи, або патології, що належить до професійних захворювань, — допуск до виконання робіт у шкідливих і небезпечних умовах; за наявності підозри на зазначене — спрямування на II рівень, що проводиться окремо від основного потоку працівників (у заздалегідь визначені дні, години).

II рівень (клінічна й диференціальна діагностика):

— IV етап — складання лікарем-офтальмологом програми додаткового обстеження з урахуванням результатів, отриманих під час медичного огляду;

— V етап — проведення додаткового офтальмологічного обстеження працівника медичною сестрою: 1) авторефрактометрія; 2) гострота зору з оптичною корекцією вдалечинь і вблизь; 3) проведення інших досліджень (тонометрія за Маклаковим, визначення полів зору

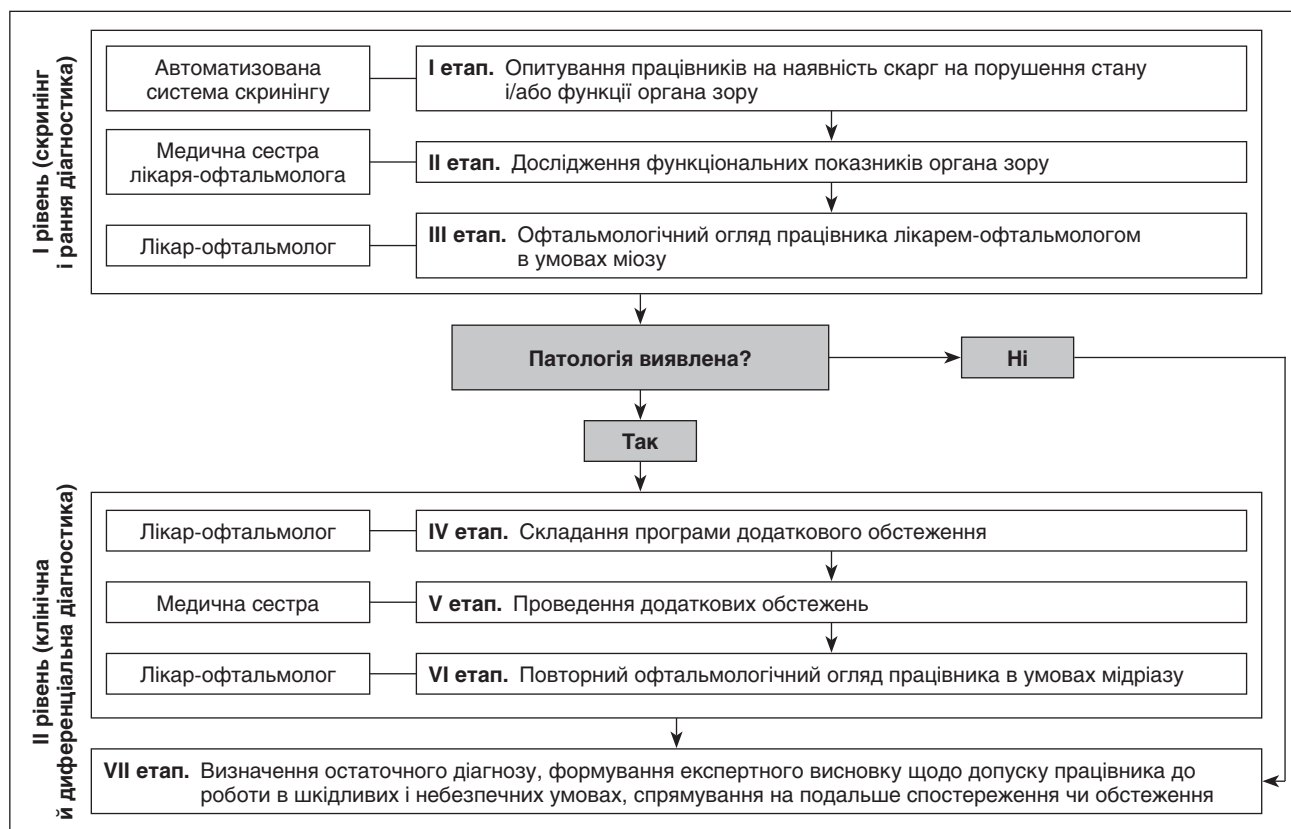


Рисунок 1. Алгоритм проведення офтальмологічного огляду працівників під час проходження медичного огляду

стандартним методом, визначення темної адаптації, проведення тесту Ширмера тощо); 4) досягнення мідріазу (з використанням мідріатиків короткої дії); 5) повторна авторефрактометрія (за необхідності);

— *VI етап* — огляд працівника лікарем-офтальмологом в умовах максимального мідріазу — скіаскопія, біомікроскопія, офтальмоскопія тощо;

— *VII етап* — визначення остаточного діагнозу, прийняття експертного висновку щодо допуску працівника до роботи в шкідливих і небезпечних умовах, спрямування на подальше спостереження чи обстеження.

З огляду на вищенаведене нами пропонується уніфікована Програма офтальмологічного огляду працівників, які працюють у підземних умовах вугільних шахт (табл. 1).

Працівники, у яких виявлена офтальмологічна патологія і які допущені до роботи в підземних умовах, повинні перебувати під динамічним спостереженням лікаря-офтальмолога ЗОЗ, який проводить медичні огляди працюючих підприємства, чи за місцем свого постійного мешкання, відповідно до чинних в Україні «Протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Офтальмологія» [13]. З метою уніфікації обліку результатів офтальмологічного огляду працівників доцільним є використання стандартизованої картки такого огляду та створення єдиної електронної бази результатів медичних оглядів, що дозволяє автоматизувати облік функціонального стану й моніторинг патології органа зору серед працівників.

Працівники, у яких виявлена офтальмологічна патологія і які були спрямовані у спеціалізовані офтальмологічні відділення (центри, інститути тощо), після встановлення їм заключного діагнозу підлягають повторному (позаплановому) огляду лікарем-офтальмологом і лікарем-профпатологом (головою комісією з медичних оглядів) для прийняття остаточного рішення щодо їх допуску до підземних робіт. Працівники з

підозрою на професійне офтальмологічне захворювання спрямовуються в спеціалізовані профпатологічні відділення (центри, інститути тощо) для встановлення в них наявного зв'язку між умовами праці й захворюванням.

Третинна профілактика. Третинна профілактика має бути спрямована на реалізацію довготривалого медичного спостереження (диспансеризацію) за працівниками з офтальмологічною патологією, які допущені до роботи в підземних умовах вугледобувної галузі, а також на своєчасне встановлення їм професійного захворювання й виведення з професії. Для реалізації заходів третинної профілактики доцільним є формування за результатами щорічних періодичних медичних оглядів працівників, які працюють у підземних умовах вугільної шахти, контингенту осіб з високим ризиком розвитку виробничо зумовленої і професійної патології органа зору.

Відповідно до положень Постанови КМ України «Про затвердження Переліку професійних захворювань» від 8.11.2000 № 1662 [21] до такої патології серед підземних працівників вугільних шахт можна віднести низку патологічних станів, зазначених у табл. 2. Однак існує необхідність доповнення такого переліку нозологією «Ністагм гірників» (код МКХ-10 — H55), що передбачено п. 4.1 Рекомендації МОП № 194 (перегляд 2010 р.) [10].

Відповідно до результатів проведеного нами дослідження запропоновано такі експертні критерії встановлення хронічного професійного захворювання органа зору та його додатків:

1) наявність у працівника офтальмологічної патології, що включена до «Переліку професійних захворювань» (табл. 2);

2) тривалість експозиції, післяекспозиційного періоду (табл. 3) і клас гігієнічних умов праці — «шкідливий», «небезпечний» [14];

Таблиця 1. Програма офтальмологічного огляду працівників, які працюють у підземних умовах вугільних шахт (на доповнення Додатку 5 Наказу МОЗ України № 246 [17])

Характер здійснюваної роботи	Періодичність оглядів	Участь лікарів	Лабораторні, функціональні та інші дослідження	Медичні протипоказання на доповнення до загальних медичних протипоказань
Усі види підземних робіт	1 раз на рік	Офтальмолог	<p>I рівень діагностики:</p> <ul style="list-style-type: none"> — візометрія (моно-, біокулярна) — контрастометрія (за таблицями) — рефрактометрія (скіаскопія)* — клінічний огляд, біомікроскопія, офтальмоскопія <p>II рівень діагностики*:</p> <ul style="list-style-type: none"> — адаптометрія — триколірний тест — ністагмометрія — тест Ширмера — тонометрія — периметрія — аномалоскопія 	<ul style="list-style-type: none"> — Гострота біокулярного зору вдалечинь з оптичною корекцією 0,7 і нижче — анізометропія понад $\pm 3\text{Д}$, астигматизм понад $\pm 2\text{Д}$ — порушення функції адаптації до темряви — порушення кольоровідчуття (дихромазія; аномальна трихромазія А, Б, С, ахроматопія), при виконанні робіт, що потребують розрізнення кольорів — відсутність біокулярного зору, порушення координованих рухів очей (косоокість, диплопія), ністагм — стійка сльозотеча чи ксерофтальмія — виражені, помірно чи незначно виражені анатомічні зміни або вади, захворювання із зниженням зорових функцій (понад 25 % від фізіологічної норми) або частими загостреннями на одному чи обох очах — глаукома, некомпенсована (абс.) — професійне захворювання органа зору (абс.)

Примітка: * — за наявності клінічної необхідності.

3) обмеження функції зору та структури органа зору на рівнях «помірні», «тяжкі», «абсолютні» (за критеріями МКФ [7]).

Окрему категорію хворих, на яких повинна бути спрямована третинна профілактика, становлять працівники з гострими професійними захворюваннями, виробничими травмами, опіками органа зору згідно з п. 3 Постанови КМ України від 17.04.2019 р. № 337 [22].

Згідно з п. 5 «Інструкції про застосування переліку професійних захворювань» діагноз гострого професійного захворювання, що виникає на виробництві, встановлюється лікарем будь-якого лікувально-профілактичного закладу після обов'язкової консультації з профпатологом і лікарем із гігієни праці [20].

Тому лікарем-офтальмологом можуть бути встановлені гострі професійні захворювання й виробничі травми, опіки в підземних працівників вугільних шахт, а саме:

— гострий кон'юнктивіт (H10.2), гострий кератокон'юнктивіт (у тому числі гостра виразка рогівки) (H16.0, H16.2), викликаний/-і впливом хімічних речовин (у тому числі кристалічним силіцієм діоксидом (SiO₂), що знаходиться у складі вугільно-породного пилу);

— електрофтальмія (H16.1), викликана впливом ультрафіолетового випромінювання при проведенні електрогазозварювальних робіт у шахті;

— виробничі травми ока й очниці (S00.1, S00.2, S01.1, S02.1, S02.3, S02.8, S05.-);

Таблиця 2. Перелік професійних захворювань органа зору і його додатків (на доповнення додатку 5 Наказу МОЗ України № 246 [17])

Найменування захворювання	Код згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб і споріднених проблем (МКХ-10)	Небезпечні та шкідливі речовини і виробничі фактори, вплив яких може викликати професійне захворювання	Перелік робіт і виробництв, на яких можливе виникнення професійного захворювання
I–II. Захворювання, що виникають під впливом хімічних факторів і пилу			
Кон'юнктивіт, кератокон'юнктивіт (гострий, хронічний) (у тому числі: синдром сухого ока, ксерофтальмія)	H10.2, H10.4, H10.8, H16.0, H16.2, H16.8	Силіцій діоксид (SiO ₂) кристалічний (у складі вугільно-породного пилу)*	Робота в шахтах*
Катаракта	H26.8	Тринітротолуол	Робота в шахтах*
III. Захворювання, викликані дією фізичних факторів			
Електрофтальмія	H16.1	Ультрафіолетове випромінювання (В-, С-діапазонів)	Електрогазозварювальні роботи (в шахтах)
VII. Злоякісні новоутворення (професійний рак)			
Злоякісні пухлини (меланома, рак) шкіри повіки Злоякісні пухлини (меланома, рак) ока (кон'юнктиви, рогівки)***	C43.1, C44.1, C49.0, C69.0, C69.1, C69.8	Ультрафіолетове випромінювання (В-, С-діапазонів)	Електрогазозварювальні роботи (в шахтах)
Потребують доповнення до Переліку професійних хвороб [21]			
Ністагм гірників**	H55	Освітленість робочого місця (низька) Нейротоксичні ті гіпоксичні отрути	Робота в шахтах*

Примітки: * — розширено відповідно до п. 3 «Інструкції про застосування переліку професійних захворювань» [20]; ** — передбачено п. 4.1 Рекомендації МОП № 194 (перегляд 2010 р.) [10]; *** — передбачено Переліком IARC [30].

Таблиця 3. Критерії тривалості експозиції впливу етіологічних чинників і післяекспозиційного періоду, класи гігієнічних умов праці щодо виникнення професійних захворювань органа зору в підземних працівників вугільних шахт

Найменування захворювання	Стаж експозиції під впливом етіологічного чинника (за [33])	Післяекспозиційний період (за [33])	Класи умов праці (за [14])
Гострий кон'юнктивіт, кератокон'юнктивіт, електрофтальмія	1 день	До 30 днів	4-й клас
Ністагм гірників	1 рік і більше	–	3-й клас
Хронічний кон'юнктивіт, кератокон'юнктивіт	2 роки	До 90 днів	3-й клас
Катаракта (тринітротолуолова)	10 років і більше	–	3-й клас
Злоякісні пухлини шкіри, ока (меланома, рак повіки)	10 років і більше	До 40 років	3-й (4-й) клас

— виробничі термічні та хімічні опіки, обмежені областю ока та його придаткового апарату (Т26.-).

Згідно з Порядком розслідування та обліку нещасних випадків, професійних захворювань та аварій на виробництві [22] лікар-офтальмолог, який виявив випадок гострого професійного захворювання чи виробничої травми, опіку, повинен:

1) негайно надати кваліфіковану медичну (офтальмологічну) допомогу потерпілому (п. 4);

2) спрямувати біологічні матеріали потерпілого на дослідження для визначення наявності в організмі алкоголю, наркотичних, токсичних або отруйних речовин) (п. 7);

3) негайно повідомити про нещасний випадок керівництво підприємства (п. 4, 6).

Усі працівники, яким встановлено гостре чи хронічне професійне захворювання, виробничу травму, опік тощо органа зору, виводяться з професії і спрямовуються до МСЕК для встановлення ступеня втрати працездатності й складання «Індивідуальної програми реабілітації інваліда» [15, 16, 18, 19]. Такі хворі повинні перебувати під динамічним (диспансерним) спостереженням лікаря-офтальмолога й лікаря-профпатолога ЗОЗ за місцем свого постійного мешкання й отримувати медичну допомогу відповідно до чинних в Україні «Протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Офтальмологія» [13], вони підлягають комплексній медико-соціальної, професійній і трудовій реабілітації [1, 11, 12, 24–26], санаторно-курортному лікуванню [23, 27] тощо.

Висновки

У проведеному дослідженні було запропоновано якісно нову диференційовану організаційну систему профілактики офтальмологічної патології в підземних працівників вугледобувної галузі, що включає: первинну профілактику (вплив на виробничі фактори ризику та захист від їх впливу на орган зору), вторинну профілактику (скринінг і рання діагностика виробничо зумовленої офтальмологічної патології в працюючих і надання їм медичної якісної і доступної допомоги); третинну профілактику (виведення працівників з офтальмологічною патологією з професії, встановлення їм професійного генезу захворювання, надання медико-соціальної реабілітаційної допомоги).

Запропонована система дозволяє:

— на первинному рівні профілактики — покращити санітарно-гігієнічний нагляд за умовами праці працівників, оптимізувати освітлення робочої зони, більш раціонально використовувати засоби індивідуального захисту органа зору, впровадити систему профілактичної іригації ока, забезпечити належні умови надання першої (долікарської) медичної допомоги в умовах шахти;

— на вторинному рівні — уніфікувати програму, оптимізувати обсяги, удосконалити організаційний алгоритм проведення медичних оглядів працюючих у підземних умовах, покращити маршрути пацієнтів для надання офтальмологічної допомоги й допуску до роботи в підземних умовах;

— на третинному рівні — обґрунтувати медичні критерії щодо встановлення професійного генезу офтальмологічної патології серед працюючих у підземних умовах, покращити організацію надання комплексної медико-соціальної реабілітаційної допомоги хворим.

Широке впровадження запропонованої організаційної системи профілактики офтальмологічної патології в підземних працівників вугледобувної галузі дозволить покращити надання медичної та реабілітаційної допомоги працюючим, знизить ризик виникнення в них гострої і хронічної виробничо зумовленої і професійної офтальмологічної патології.

Подальші дослідження будуть спрямовані на оптимізацію менеджменту офтальмологічної служби закладів охорони здоров'я, що надають медико-соціальну допомогу шахтарям.

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

Список літератури

1. Аліфанова Т.А. Професійна реабілітація інвалідів унаслідок патології очей (офтальмологічні аспекти): монографія. Дніпропетровськ: Пороги, 2011. 158 с.
2. Варивончик Д.В., Благує І.В. Нейрофункціональний стан зорового аналізатора у працівників вугільних шахт. Збірник наукових праць співробітників НМАПО. 2017. Вип. 27. С. 450-456.
3. Варивончик Д.В., Благує І.В. Особливості функціонування зорового аналізатора в складних умовах освітленості вугільних шахт. Збірник наукових праць співробітників НМАПО. 2016. Вип. 25. С. 98-104.
4. Варивончик Д.В., Благує І.В., Мішенін А.Б. Синдром «сухого ока» у підземних працівників вугільних шахт. Офтальмологія. 2017. № 2. С. 75-83. DOI: 10.30702/Ophthalmology.2017/07.art6.
5. Варивончик Д.В., Вітовська О.П., Благує І.В. Умови праці та ризики виникнення офтальмологічної патології в підземних працівників вугільних шахт. Український журнал з проблем медицини праці. 2017. № 3. С. 38-45. DOI: 10.33573/ujoh2017.03.038.
6. Варивончик Д.В., Риков С.О., Гудзь А.С., Денисюк Л.І. Наукове обґрунтування Національної стратегії боротьби зі сліпотою в Україні на період до 2030 року. Архів офтальмології України. 2015. Т. 3. № 2. С. 6-13.
7. ВООЗ. Міжнародна класифікація функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я: МКФ. 2001. URL: https://toz.gov.ua/uploads/1/5262-dn_20180523_981_dod_1.pdf (дата звернення: 07.02.2020).
8. МОП. Безпека та гігієна праці під час розробки вугільних родовищ підземним способом: Кодекс усталеної практики МОП. 2018. URL: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/-/ed_protect/-/protrav/-/safework/documents/normativeinstrument/wcms_626198.pdf (дата звернення: 07.02.2020).
9. МОП. Безпека та гігієна праці у гірничодобувній галузі та вугільній промисловості в Україні. 2018. URL: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/-/europe/-/ro-geneva/-/sro-budapest/documents/publication/wcms_670768.pdf (дата звернення: 07.02.2020).

10. МОТ. Рекомендація № 194 «Рекомендація о перечне профессиональных заболеваний, уведомлении о несчастных случаях на производстве и профессиональных заболеваниях и их регистрации», перегляд 2010 р. URL: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_norm/---normes/documents/normativeinstrument/wcms_r194_ru.pdf (дата звернення: 07.02.2020).
11. Наказ Міністерства праці та соціальної політики України «Про затвердження Соціальних нормативів у сфері професійної реабілітації інвалідів для центрів професійної реабілітації інвалідів системи Міністерства праці та соціальної політики України» від 12.04.2007 № 155. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0408-15> (дата звернення: 07.02.2020).
12. Наказ Міністерства соціальної політики «Деякі питання комплексної реабілітації осіб з інвалідністю» від 09.08.2016 № 855.
13. Наказ МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Офтальмологія» від 15.03.2007 № 117. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0117282-07> (дата звернення: 07.02.2020).
14. Наказ МОЗ України «Про затвердження Державних санітарних норм та правил «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу» від 08.04.2014 № 248. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0472-14> (дата звернення: 07.02.2020).
15. Наказ МОЗ України «Про затвердження Інструкції про встановлення груп інвалідності» від 05.09.2011 № 561. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1295-11> (дата звернення: 07.02.2020).
16. Наказ МОЗ України «Про затвердження переліку анатомічних дефектів, інших необоротних порушень функцій органів і систем організму, станів та захворювань, за яких відповідна група інвалідності встановлюється без зазначення строку повторного огляду» від 21.01.2015 № 10. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/10-2015-%D0%BF> (дата звернення: 07.02.2020).
17. Наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку проведено медичних оглядів працівників певних категорій» від 21.05.2007 № 246. URL: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0846-07> (дата звернення: 07.02.2020).
18. Наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку та Критеріїв встановлення медико-соціальними експертними комісіями ступеня стійкої втрати професійної працездатності у відсотках працівникам, яким заподіяно ушкодження здоров'я, пов'язане з виконанням трудових обов'язків» від 05.06.2012 № 420. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1387-12> (дата звернення: 07.02.2020).
19. Наказ МОЗ України «Про затвердження форми індивідуальної програми реабілітації інваліда, дітей-інвалідів та Порядку їх складання» від 08.10.2007 № 623. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1197-07> (дата звернення: 07.02.2020).
20. Наказ МОЗ України, АМН України, Мінпрацоцполітики України «Про затвердження Інструкції про застосування переліку професійних захворювань» від 29.12.2000 № 374/68/338. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0068-01> (дата звернення: 07.02.2020).
21. Постанова КМ України «Про затвердження Переліку професійних захворювань» від 8.11.2000 № 1662. URL: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/1662-2000-n> (дата звернення: 07.02.2020).
22. Постанова КМ України «Про затвердження Порядку розслідування та обліку нещасних випадків, професійних захворювань та аварій на виробництві» від 17.04.2019 № 337. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/337-2019-%D0%BF> (дата звернення: 07.02.2020).
23. Постанова правління Фонду соціального страхування від нещасних випадків на виробництві та професійних захворювань України «Про затвердження Положення про забезпечення потерпілих внаслідок нещасного випадку на виробництві та професійного захворювання санаторно-курортним лікуванням» від 31.10.2007 № 49, зі змінами. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1400-07> (дата звернення: 07.02.2020).
24. Постанова правління Фонду соціального страхування від нещасних випадків на виробництві та професійних захворювань України «Про затвердження Положення про забезпечення технічними та іншими засобами реабілітації потерпілих унаслідок нещасного випадку на виробництві та професійного захворювання» від 25.03.2008 № 23, зі змінами. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0545-08> (дата звернення: 07.02.2020).
25. Постанова правління Фонду соціального страхування від нещасних випадків на виробництві та професійних захворювань України «Про затвердження Положення про організацію лікування, медичної реабілітації та забезпечення потерпілих внаслідок нещасного випадку на виробництві та професійного захворювання лікарськими засобами та виробами медичного призначення» від 09.06.2010 № 18, зі змінами. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0489-10> (дата звернення: 07.02.2020).
26. Постанова правління Фонду соціального страхування від нещасних випадків на виробництві та професійних захворювань України «Про затвердження Положення про організацію професійної реабілітації (професійного навчання), перекваліфікації інвалідів внаслідок нещасного випадку на виробництві та професійного захворювання» від 12.06.2014 № 3. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0780-14> (дата звернення: 07.02.2020).
27. Стандарти санаторно-курортного лікування (клінічні протоколи) / За ред. М.В. Лободи. КІМ, 2008. 383 с.
28. Ali A., Katz D.L. Disease Prevention and Health Promotion: How Integrative Medicine Fits. *Am. J. Prev. Med.* 2015. Vol. 49. № 5. Suppl. 3. S. 230-240. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.07.019.
29. Brémond-Gignac D., Tixier J., Missotten T. et al. Evaluation of the quality of life in ophthalmology. *Presse. Med.* 2002. Vol. 31. № 34. P. 1607-1612.
30. IARC. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 125a. 2019. URL: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf (дата звернення: 07.02.2020).
31. Preventive healthcare. Wikipedia URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Preventive_healthcare (дата звернення: 07.02.2020).
32. Scott A.W., Bressler N.M., Ffolkes S. et al. Public attitudes about eye and vision health. *JAMA Ophthalmol.* 2016. DOI: 10.1001/jamaophthol.2016.2627.
33. Tableaux des maladies professionnelles sur le site de l'INRS. 2012. URL: <http://www.renape-online.fr/data/document/tableau-inrs.pdf> (дата звернення: 07.02.2020).
34. WHO. Disease prevention. URL: <http://www.emro.who.int/about-who/public-health-functions/health-promotion-disease-prevention.html> (дата звернення: 07.02.2020).

Отримано/Received 13.01.2020

Рецензовано/Revised 05.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.02.2020 ■

Варивончик Д.В.¹, Благун І.В.²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МЗ України, г. Київ, Україна

² Національний медичний університет імені А.А. Богомольця МЗ України, г. Київ, Україна

Организация системы профилактики офтальмологической патологии у подземных работников угледобывающей отрасли

Резюме. Актуальность. В настоящее время мероприятия по профилактике офтальмологической патологии в угледобывающей отрасли являются фрагментарными, не имеют системности и организационного единства, что снижает эффективность профилактического звена здравоохранения и увеличивает риски возникновения производственно-обусловленной, профессиональной заболеваемости, инвалидизации вследствие слабовидения и слепоты работающего населения. **Цель работы:** научно обосновать систему профилактики офтальмологической патологии у подземных работников угледобывающей отрасли. **Материалы и методы.** С использованием результатов проведенных ранее научных исследований и основополагающих принципов современной теории медицинской профилактики разрабатывались организационная структура, содержание и объемы профилактики офтальмологической патологии у подземных работников угледобывающей отрасли на разных уровнях. **Результаты.** Создана качественно новая дифференцированная организационная система профилактики офтальмологической патологии у подземных работников угледобывающей отрасли. Предложенная система позволяет: на первичном уровне профилактики — улучшить санитарно-гигиенический надзор за условиями труда работников, оптимизировать освещение рабочей зоны, более рационально использовать средства

индивидуальной защиты органов зрения, внедрить систему профилактической ирригации глаза, обеспечить надлежащие условия оказания первой (доврачебной) медицинской помощи в условиях шахты; на вторичном уровне — унифицировать программу, оптимизировать объемы, усовершенствовать организационный алгоритм проведения медицинских осмотров работающих в подземных условиях, улучшить маршруты пациентов для обеспечения офтальмологической помощью и допуска к работе в подземных условиях; на третьем уровне — обосновать медицинские критерии для установления профессионального генеза офтальмологической патологии среди работающих в подземных условиях, улучшить организацию предоставления комплексной медико-социальной реабилитационной помощи больным. **Выводы.** Широкое внедрение предложенной организационной системы профилактики офтальмологической патологии у подземных работников угледобывающей отрасли позволит улучшить оказание медицинской и реабилитационной помощи работающим, снизит риск возникновения у них острой и хронической производственно-обусловленной и профессиональной офтальмологической патологии.

Ключевые слова: угольная шахта; работники; офтальмология; заболеваемость; профессиональная патология; профилактика

D.V. Varyvonchik¹, I.V. Blahun²

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Organization of the system for the prevention of ophthalmic pathology in underground coal mining workers

Abstract. Background. Currently, measures to prevent ophthalmic pathology in the coal mining industry are fragmentary, do not have systematic and organizational unity, which reduces the effectiveness of the preventive health care and increases the risks of professional-related, occupational morbidity, disability due to a low vision and blindness of the working population. The purpose of the work is to substantiate scientifically the system for the prevention of ophthalmic pathology in underground coal mining workers. **Materials and methods.** Using the results of previous researches and the fundamental principles of the modern theory of medical prevention, the organizational structure, content and the levels of prevention of ophthalmic pathology in underground coal mining workers were developed. **Results.** A qualitatively new differentiated organizational system for the prevention of ophthalmic pathology in underground coal mining workers has been created. The proposed system allows us: at the primary level of prevention — to improve sanitary and hygienic supervision of the working conditions of the staff, to optimize the lighting of the working area, to use more rationally personal protective equipment for the eyes, to introduce

a system of preventive irrigation of the eye, to provide adequate conditions for the provision of first (pre-hospital) medical care at the mine; at the secondary level — to unify the program, to optimize volumes, to improve the organizational algorithm for conducting medical examinations of people working in underground conditions, to improve routing of patients in order to provide ophthalmological care and access to work in underground conditions; at the tertiary level — to justify the medical criteria for the detection of a professional origin of ophthalmic diseases among people working in underground conditions, to improve the organization of providing integrated medical and social rehabilitation care to patients. **Conclusions.** The widespread introduction of the proposed organizational system for the prevention of ophthalmic pathology in underground coal mining workers will improve the provision of medical and rehabilitation assistance to workers, reduce the risk of acute and chronic professional-related diseases and occupational ophthalmic pathology in them.

Keywords: coal mine; workers; ophthalmology; incidence; occupational disease; prevention

Бездітко П.А.¹, Бабак Ю.А.², Савельєва А.Ю.¹¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна² КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня — Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», м. Харків, Україна

Ефективність комплексного методу лікування хворих на глаукому з первинним субклінічним гіпотиреозом

Резюме. *Актуальність.* Взаємний зв'язок первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) з гіпотиреозом на сьогодні є актуальним питанням офтальмологічної практики. **Мета:** вивчити ефективність комплексного методу лікування хворих на ПВКГ із первинним субклінічним гіпотиреозом. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 90 хворих (90 очей). I групу спостереження (групу контролю) становили 50 пацієнтів (50 очей) із ПВКГ без ендокринної патології, II групу спостереження — 40 пацієнтів (40 очей) із ПВКГ у поєднанні з первинним гіпотиреозом, у яких застосовувався патогенетично орієнтований метод лікування, який полягав у комплексному застосуванні гормонстабілізуючих препаратів (левотироксину) із загальноприйнятною медикаментозною терапією ПВКГ. У всіх пацієнтів також був проведений аналіз функціональних та клінічних показників органа зору, а саме гостроти зору, внутрішньоочного тиску (ВОТ), периметричні показники MD та PSD, показники ОКТ Area cup/disc ratio, Avg. RNFL та Vrim у найближчі та віддалені строки спостереження. **Результати.** При обстеженні пацієнтів II групи через 3 роки було встановлено, що у хворих на ПВКГ із первинним гіпотиреозом, яким проводили лікування за допомогою комплексного методу, показник гостроти зору становив $0,86 \pm 0,12$, ВОТ — $25,80 \pm 5,22$ мм рт.ст., MD — $-8,10 \pm 9,14$ dB, PSD — $3,74 \pm 3,30$, показник Area cup/disc ratio — $0,60 \pm 3,32$, RNFL — $84,3 \pm 9,7$ мкм, Vrim — $0,14 \pm 0,06$ мм³. **Висновки.** Застосування комплексного методу лікування ПВКГ із первинним субклінічним гіпотиреозом дозволило статистично значуще ($p < 0,05$) підвищити гостроту зору — на 10 %, знизити ВОТ на 4 % через 1,5 року, підвищити гостроту зору на 14 %, знизити ВОТ на 4 % через 2 роки, підвищити гостроту зору на 17 %, знизити ВОТ на 5 % через 2,5 року, підвищити гостроту зору на 18 %, знизити ВОТ на 5 % через 3 роки; підвищити MD на 85 %, знизити PSD на 43 % через 2 роки, підвищити MD на 110 %, знизити PSD на 60 % через 2,5 року, підвищити MD на 115 % через 3 роки порівняно з хворими на ПВКГ без ендокринної патології, підвищити MD на 115 %, знизити PSD на 73 % через 3 роки; знизити Area cup/disc ratio на 20 %, підвищити RNFL на 9 % і Vrim на 40 % через 2,5 року, через 3 роки знизити Area cup/disc ratio на 30 %, підвищити RNFL на 10 % і Vrim на 56 % порівняно з хворими на ПВКГ без ендокринної патології.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома; субклінічний гіпотиреоз; периметрія; оптична когерентна томографія

Вступ

Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) є однією з найбільш частою причиною втрати зору. Близько 10–15 % хворих на глаукому навіть при адекватному лікуванні приречені на сліпоту. На сьогодні серед незрячих осіб старшої вікової групи інвалідність внаслідок глаукоми знаходиться на першому місці. Поширеність

глаукоми у світі в пацієнтів старше 40 років перевищує 60 млн випадків із перспективою збільшення цієї кількості до 80 млн до 2020 року [1, 2].

Взаємозв'язок ПВКГ із гіпотиреозом на сьогодні є актуальним питанням офтальмологічної практики. Аналіз літературних джерел висвітлює декілька протилежних точок зору стосовно залежності вказаних вище

захворювань. Деякі дослідження показують зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) після терапії тиреоїдними гормонами, інші не знаходять жодних зв'язків між гіпотиреозом та глаукомою [3].

У літературі наявні дані, що імунний фон може мати важливе значення в патогенезі первинної глаукоми. Існує тісний зв'язок між захворюванням щитоподібної залози (ЩЗ) і ризиком розвитку ПВКГ. Групою особливо високого ризику розвитку ПВКГ можна назвати дифузно-токсичний зоб, групою помірного ризику — автоімунний тиреоїдит, незалежно від функціонального статусу ЩЗ (при гіпертиреозі поширеність ПВКГ становила 1,67 %, при гіпотиреозі — 1,22 %) [4].

Існуюча на сьогодні теорія гіпотиреозу як фактора ризику ПВКГ показує вплив метаболічних порушень на ферментативну активність, що, зі свого боку, порушує динаміку внутрішньоочної рідини [104]. Зміни у метаболізмі певних ферментативних систем провокують надмірне накопичення гіалуронової кислоти в трабекулярній сітці, що знижує відтік рідини з подальшим підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ) [3, 5].

На думку деяких авторів, сукупність подій при захворюваннях ЩЗ може сприяти підвищенню внутрішньоочного тиску і розвитку ПВКГ. З одного боку, збільшення продукції тиреотропного гормону стимулює вироблення глікозаміногліканів, які є важливим компонентом трабекулярної мережі, екстраклітинного матриксу диска зорового нерва і сітчастої мембрани, що забезпечує міцність склери. З іншого боку, автоімунні захворювання ЩЗ характеризуються широким спектром вироблення автоантитіл до внутрішньоклітинних і рецепторних тиреоїдних й екстратиреоїдних антигенів ЩЗ, включаючи антитіла до глікозаміногліканів, рівень яких у крові перевищує серологічні показники норми [6].

Значна поширеність гіпотиреозу, особливо в певних соціодемографічних групах (особи жіночої статі, старечого віку та ін.), значна кількість форм гіпотиреозу, варіабельність клінічних ознак та біохімічних показників, тяжка інвалідизація та задокументовані випадки поєднання з первинною відкритокутовою глаукомою, актуалізує вивчення даної коморбідної патології.

Мета: вивчити ефективність комплексного методу лікування хворих на ПВКГ із первинним субклінічним гіпотиреозом.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 90 хворих (90 очей).

I групу спостереження (групу контролю) становили 50 пацієнтів (50 очей) із ПВКГ без ендокринної патології. У цих пацієнтів був проведений аналіз функціональних та клінічних показників органа зору, а саме гостроти зору, ВОТ, периметричних показників MD та PSD, показників оптичної когерентної томографії (ОКТ) площі екскавації до площі диска зорового нерва (Area cup/disc ratio), середньої товщини шару нервових волокон (Agv. RNFL) та об'єму нейроретинального обідка (Vrim) у найближчі та віддалені строки спостереження.

II групу спостереження становили 40 пацієнтів (40 очей) із ПВКГ у поєднанні з первинним гіпотиреозом, у яких застосовувався новий патогенетично орієнтований метод лікування, який полягав у комплексному застосуванні гормонстабілізуючих препаратів (левотироксину) із загальноприйнятною медикamentозною терапією ПВКГ згідно з протоколами лікування (додаток до Наказу МОЗ України від 15.03.2007 р. № 117). У цих пацієнтів також був проведений аналіз функціональних та клінічних показників органа зору, а саме гостроти зору, ВОТ, периметричних показників MD та PSD, показників ОКТ Area cup/disc ratio, Agv. RNFL та Vrim у найближчі та віддалені строки спостереження.

Для подання кількісних показників розраховувалися середнє значення змінної, стандартне відхилення (\pm SD) або помилка середнього (\pm m). Для порівняння середніх значень у двох незалежних групах використовували U-критерій Манна — Уїтні (Mann — Whitney test), який є найбільш потужною непараметричною альтернативою t-критерію Стьюдента. Нульову гіпотезу про рівність значень ознак відкидали і відмінності між порівнюваними показниками вважали статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Строк спостереження — 3 роки.

Результати

При обстеженні пацієнтів I групи при зверненні було встановлено, що показник гостроти зору становив $0,92 \pm 0,09$, при проведенні обстеження пацієнтів через 6 місяців він становив $0,89 \pm 0,08$, через 1 рік — $0,85 \pm 0,08$, через 1,5 року — $0,80 \pm 0,07$, через 2 роки — $0,77 \pm 0,07$, через 2,5 року — $0,75 \pm 0,07$, через 3 роки — $0,73 \pm 0,07$. При дослідженні показника офтальмотонусу було встановлено, що ВОТ при зверненні становив $24,55 \pm 2,40$ мм рт.ст., при проведенні обстеження пацієнтів через 6 місяців ВОТ становив $24,98 \pm 2,40$ мм рт.ст., через 1 рік — $25,38 \pm 2,50$, через 1,5 року — $26,2 \pm 2,5$, через 2 роки — $26,3 \pm 2,5$, через 2,5 року — $26,9 \pm 2,6$, через 3 роки — $27,0 \pm 2,6$.

Нами було досліджено показник світлочутливості сітківки (MD) периметрії Humphrey. При зверненні було встановлено, що показник світлочутливості сітківки становив $-7,97 \pm 0,80$ dB, при проведенні обстеження пацієнтів через 6 місяців — $-8,11 \pm 0,80$ dB, через 1 рік — $-9,75 \pm 0,80$ dB, через 1,5 року — $-10,92 \pm 0,90$, через 2 роки — $-14,77 \pm 0,90$ dB, через 2,5 року — $-16,82 \pm 1,00$ dB, через 3 роки — $-17,4 \pm 1,0$ В.

Аналізуючи показник суми локальних дефектів полів зору (PSD), визначили, що при зверненні він становив $-3,55 \pm 0,20$, через 6 місяців — $3,98 \pm 0,30$, через 1 рік — $4,38 \pm 0,50$, через 1,5 року — $4,98 \pm 0,60$, через 2 роки — $5,25 \pm 0,60$, через 2,5 року — $5,96 \pm 0,70$, через 3 роки — $6,46 \pm 0,90$.

При дослідженні Area cup/disc ratio було встановлено, що при зверненні він становив $0,56 \pm 0,08$, при проведенні обстеження пацієнтів через 6 місяців — $0,59 \pm 0,08$, через 1 рік — $0,61 \pm 0,07$, через 1,5 року — $0,66 \pm 0,07$, через 2 роки — $0,69 \pm 0,07$, через 2,5 року — $0,71 \pm 0,07$, через 3 роки — $0,78 \pm 0,07$.

Показник середньої товщини шару нервових волокон (RNFL) при зверненні становив $84,6 \pm 4,7$ мкм, при проведенні обстеження пацієнтів через 6 місяців — $83,3 \pm 4,6$ мкм, через 1 рік — $81,55 \pm 4,40$ мкм, через 1,5 року — $80,55 \pm 4,50$ мкм, через 2 роки — $79,38 \pm 4,10$ мкм, через 2,5 року — $77,2 \pm 3,8$ мкм, через 3 роки — $76,7 \pm 3,7$ мкм.

Показник Vgim при зверненні становив $0,15 \pm 0,01$ мм³, через 6 місяців — $0,14 \pm 0,01$ мм³, через 1 рік — $0,120 \pm 0,007$ мм³, через 1,5 року — $0,110 \pm 0,006$ мм³, через 2 роки — $0,110 \pm 0,006$ мм³, через 2,5 року — $0,100 \pm 0,005$ мм³, через 3 роки — $0,09 \pm 0,01$ мм³.

При обстеженні пацієнтів II групи при зверненні було встановлено, що у хворих на ПБКГ із первинним гіпотиреозом, яким проводили лікування за допомогою комплексного методу, показник гостроти зору становив $0,89 \pm 0,24$, при проведенні обстеження пацієнтів через 6 місяців він становив $0,89 \pm 0,24$, через 1 рік — $0,89 \pm 0,24$, через 1,5 року — $0,88 \pm 0,13$, через 2 роки — $0,88 \pm 0,13$, через 2,5 року — $0,88 \pm 0,13$, через 3 роки — $0,86 \pm 0,12$.

При дослідженні показника офтальмотонусу у хворих на ПБКГ із первинним гіпотиреозом, яким проводили лікування за допомогою комплексного методу, було встановлено, що VOT при зверненні становив $24,65 \pm 5,80$ мм рт.ст., при проведенні обстеження пацієнтів через 6 місяців — $24,72 \pm 4,80$ мм рт.ст., через 1 рік — $24,88 \pm 3,82$ мм рт.ст., через 1,5 року — $25,10 \pm 4,68$ мм рт.ст., через 2 роки — $25,3 \pm 5,1$ мм рт.ст., через 2,5 року — $25,70 \pm 4,91$ мм рт.ст., через 3 роки — $25,80 \pm 5,22$ мм рт.ст.

Нами було досліджено показник MD периметрії Humphrey. При зверненні було встановлено, що у хворих на ПБКГ із первинним гіпотиреозом, яким проводили лікування за допомогою комплексного методу показник MD становив $-7,89 \pm 7,11$ dB, при проведенні обстеження пацієнтів через 6 місяців — $-7,92 \pm 6,80$ dB, через 1 рік — $-7,93 \pm 7,20$ dB, через 1,5 року — $-7,95 \pm 7,22$ dB, через 2 роки —

$-7,98 \pm 8,20$ dB, через 2,5 року — $-8,02 \pm 8,68$ dB, через 3 роки — $-8,10 \pm 9,14$ dB. Аналізуючи показник PSD у хворих на ПБКГ із первинним гіпотиреозом, яким проводили лікування за допомогою комплексного методу, було встановлено, що при зверненні він становив $3,62 \pm 2,17$, при проведенні обстеження пацієнтів через 6 місяців він становив $3,98 \pm 2,72$, через 1 рік — $4,38 \pm 2,64$, через 1,5 року — $3,64 \pm 2,80$, через 2 роки — $3,66 \pm 3,04$, через 2,5 року — $3,72 \pm 3,10$, через 3 роки — $3,74 \pm 3,30$.

При дослідженні показника Area cup/disc ratio у хворих на ПБКГ із первинним гіпотиреозом, яким проводили лікування за допомогою комплексного методу, було встановлено, що при зверненні він становив $0,55 \pm 2,82$, через 6 місяців — $0,56 \pm 2,48$, через 1 рік — $0,57 \pm 2,78$, через 1,5 року — $0,57 \pm 3,20$, через 2 роки — $0,57 \pm 3,80$, через 2,5 року — $0,59 \pm 3,58$, через 3 роки — $0,60 \pm 3,32$.

Показник RNFL у хворих на ПБКГ із первинним гіпотиреозом, яким проводили лікування за допомогою комплексного методу, при зверненні становив $84,8 \pm 10,4$ мкм, при проведенні обстеження пацієнтів через 6 місяців — $84,7 \pm 9,6$, через 1 рік — $84,8 \pm 9,2$, через 1,5 року — $84,89 \pm 8,70$, через 2 роки — $84,68 \pm 10,40$, через 2,5 року — $84,5 \pm 11,3$, через 3 роки — $84,3 \pm 9,7$.

Показник Vgim хворих на ПБКГ без ендокринної патології при зверненні становив $0,15 \pm 0,07$ мм³, при проведенні обстеження пацієнтів через 6 місяців — $0,15 \pm 0,08$ мм³, через 1 рік — $0,15 \pm 0,08$ мм³, через 1,5 року — $0,15 \pm 0,07$ мм³, через 2 роки — $0,15 \pm 0,07$ мм³, через 2,5 року — $0,14 \pm 0,08$ мм³, через 3 роки — $0,14 \pm 0,06$ мм³.

У табл. 1 подана порівняльна характеристика показників гостроти зору, VOT у хворих на ПБКГ I та II груп при терміні спостереження 3 роки.

Як видно з табл. 1, застосування комплексного методу лікування хворих на ПБКГ із первинним субклінічним гіпотиреозом дозволило статистично значуще ($p < 0,05$) підвищити гостроту зору — на 10 %, знизити

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників гостроти зору, VOT у хворих на ПБКГ I, II груп при терміні спостереження 3 роки (M ± m)

Строк спостереження	Показники			
	Гострота зору		VOT (мм рт.ст.)	
	Групи спостереження			
	I	II	I	II
При зверненні	$0,92 \pm 0,24$	$0,89 \pm 0,24$	$24,55 \pm 6,3$	$24,65 \pm 5,80$
Через 6 місяців	$0,89 \pm 0,17$	$0,89 \pm 0,24$	$24,98 \pm 5,23$	$24,72 \pm 4,80$
Через 1 рік	$0,85 \pm 0,14$	$0,89 \pm 0,24$	$25,38 \pm 4,64$	$24,88 \pm 3,82$
Через 1,5 року	$0,80 \pm 0,12$	$0,88 \pm 0,13^*$	$26,2 \pm 5,1$	$25,10 \pm 4,68^*$
Через 2 роки	$0,77 \pm 0,15$	$0,88 \pm 0,13^*$	$26,30 \pm 4,85$	$25,3 \pm 5,1^*$
Через 2,5 року	$0,75 \pm 0,13$	$0,88 \pm 0,13^*$	$26,90 \pm 4,96$	$25,70 \pm 4,91^*$
Через 3 роки	$0,73 \pm 0,10$	$0,86 \pm 0,12^*$	$27,00 \pm 5,44$	$25,80 \pm 5,22^*$

Примітка: * — статистично значущий ($p < 0,05$) рівень відмінностей даних порівняно з хворими без ендокринної патології, розрахований за допомогою Mann — Whitney test (для порівняння середніх значень у двох незалежних групах).

ВОТ на 4 % через 1,5 року, підвищити гостроту зору на 14 %, знизити ВОТ на 4 % через 2 роки, підвищити гостроту зору на 17 %, знизити ВОТ на 5 % через 2,5 року, підвищити гостроту зору на 18 %, знизити ВОТ на 5 % через 3 роки порівняно з хворими на ПВКГ без ендокринної патології.

У табл. 2 подана порівняльна характеристика показників MD, PSD у хворих на ПВКГ I та II груп при терміні спостереження 3 роки.

Як видно з табл. 2, застосування комплексного методу лікування хворих на ПВКГ із первинним субклінічним гіпотиреозом дозволило статистично значуще ($p < 0,05$) підвищити MD — на 85 %, знизити PSD на 43 % через 2 роки; підвищити MD на 110 %, знизити PSD на 60 % через 2,5 року; підвищити MD на 115 % через 3 роки порівняно з хворими на ПВКГ без ендокринної патології, підвищити MD на 115 %, знизити PSD на 73 % через 3 роки порівняно з хворими на ПВКГ без ендокринної патології.

У табл. 3 подана порівняльна характеристика показників Area cup/disc ratio, RNFL, Vrim у хворих на ПВКГ I та II груп при терміні спостереження 3 роки.

Як видно з табл. 3, застосування комплексного методу лікування хворих на ПВКГ із первинним субклінічним гіпотиреозом дозволило статистично значуще ($p < 0,05$) знизити показники Area cup/disc ratio — на 20 %, підвищити RNFL на 9 % і Vrim на 40 % через 2,5 року; через 3 роки знизити Area cup/disc ratio на 30 %, підвищити RNFL на 10 % і Vrim на 56 % порівняно з хворими на ПВКГ без ендокринної патології.

Обговорення

Більшість досліджень про важливу роль гормональної рівноваги в регуляції внутрішньоочного тиску, а саме про те, що існує безпосередній гормональний вплив на циліарне тіло як на секретуючий орган, проводилися понад 90 років тому. У літературі наявні дані, що присвячені вивченню ролі ЩЗ у регуляції офталь-

Таблиця 2. Порівняльна характеристика показників MD, PSD у хворих на ПВКГ I, II груп при терміні спостереження 3 роки ($M \pm m$)

Строк спостереження	Показники			
	MD		PSD	
	Групи спостереження			
	I	II	I	II
При зверненні	-7,97 ± 9,11	-7,89 ± 7,11	3,55 ± 2,74	3,62 ± 2,17
Через 6 місяців	-8,11 ± 6,72	-7,92 ± 6,80	3,98 ± 2,72	3,98 ± 2,72
Через 1 рік	-9,75 ± 7,14	-7,93 ± 7,20	4,38 ± 2,64	4,38 ± 2,64
Через 1,5 року	-10,92 ± 7,12	-7,95 ± 7,22	4,98 ± 3,10	3,64 ± 2,80
Через 2 роки	-14,77 ± 8,15	-7,98 ± 8,20*	5,25 ± 3,02	3,66 ± 3,04*
Через 2,5 року	-16,82 ± 8,72	-8,02 ± 8,68*	5,96 ± 3,72	3,72 ± 3,10*
Через 3 роки	-17,4 ± 9,1	-8,10 ± 9,14*	6,46 ± 3,44	3,74 ± 3,30*

Примітка: * — статистично значущий ($p < 0,05$) рівень відмінностей даних порівняно з хворими без ендокринної патології, розрахований за допомогою Mann — Whitney test (для порівняння середніх значень у двох незалежних групах).

Таблиця 3. Порівняльна характеристика показників Area cup/disc ratio, RNFL, Vrim у хворих на ПВКГ I та II груп при терміні спостереження 3 роки ($M \pm m$)

Строк спостереження	Показники					
	Area cup/disc ratio		RNFL, мкм		Vrim, мм ³	
	Групи спостереження					
	I	II	I	II	I	II
При зверненні	0,56 ± 2,74	0,55 ± 2,82	84,6 ± 10,7	84,8 ± 10,4	0,15 ± 0,09	0,15 ± 0,07
Через 6 місяців	0,59 ± 2,72	0,56 ± 2,48	83,3 ± 9,8	84,7 ± 9,6	0,14 ± 0,08	0,15 ± 0,08
Через 1 рік	0,61 ± 2,64	0,57 ± 2,78	81,55 ± 10,60	84,8 ± 9,2	0,11 ± 0,09	0,15 ± 0,08
Через 1,5 року	0,66 ± 3,10	0,57 ± 3,20	80,55 ± 8,90	84,89 ± 8,70	0,11 ± 0,07	0,15 ± 0,07
Через 2 роки	0,69 ± 3,02	0,57 ± 3,80	79,38 ± 10,70	84,68 ± 10,40	0,11 ± 0,07	0,15 ± 0,07
Через 2,5 року	0,71 ± 3,72	0,59 ± 3,58*	77,2 ± 11,8	84,5 ± 11,3*	0,10 ± 0,08	0,14 ± 0,08*
Через 3 роки	0,78 ± 3,44	0,60 ± 3,32*	76,70 ± 10,34	84,3 ± 9,7*	0,09 ± 0,07	0,14 ± 0,06*

Примітки: * — статистично значущий ($p < 0,05$) рівень відмінностей даних порівняно з хворими без ендокринної патології, розрахований за допомогою Mann — Whitney test (для порівняння середніх значень у двох незалежних групах).

мотонусу при різних формах глаукоми, але вони датовані 1923–1924 роками [7, 8]. Особливістю гідродинаміки очей із ПВКГ, асоційованої з патологією ЩЗ, є гіперсекреція внутрішньоочної рідини зі зниженням коефіцієнта легкості її відтоку. Вважали, що воно було обумовлене особливим станом трабекулярного апарату, ускладнює відтік рідини по межтрабекулярному простору, шлеммову каналу, а також по інтраклеральному шляху відтоку. Виявлений факт пояснюється прямим або опосередкованим (через гіпофіз-гіпоталамічний зв'язок) впливом ЩЗ на око. Також у літературі зустрічаються дані, що захворювання ЩЗ викликають оптичну нейропатію, імітуючи глаукомні зміни, або вони є фактором ризику розвитку глаукоми. Лікування захворювання ЩЗ саме по собі може бути достатнім для запобігання прогресуванню глаукоми [9].

Отримані нами результати свідчать про те, що при терміні спостереження 3 роки застосування комплексного методу лікування хворих на ПВКГ із первинним субклінічним гіпотиреозом дозволяє статистично значуще стабілізувати тонометричні та морфофункціональні показники ока, що говорить про стабілізацію глаукомного процесу.

Висновки

1. Застосування комплексного методу лікування ПВКГ із первинним субклінічним гіпотиреозом дозволило статистично значуще ($p < 0,05$) підвищити гостроту зору — на 10 %, знизити ВОТ на 4 % через 1,5 року, підвищити гостроту зору на 14 %, знизити ВОТ на 4 % через 2 роки, підвищити гостроту зору на 17 %, знизити ВОТ на 5 % через 2,5 року, підвищити гостроту зору на 18 %, знизити ВОТ на 5 % через 3 роки порівнянні з хворими на ПВКГ без ендокринної патології.

2. Застосування комплексного методу лікування хворих на ПВКГ із первинним субклінічним гіпотиреозом дозволило статистично значуще ($p < 0,05$) підвищити МД — на 85 %, знизити PSD на 43 % через 2 роки; підвищити МД на 110 %, знизити PSD на 60 % через 2,5 року; підвищити МД на 115 % через 3 роки порівнянно з хворими на ПВКГ без ендокринної патології, підвищити МД на 115 %, знизити PSD на 73 % через 3 роки порівнянно з хворими на ПВКГ без ендокринної патології.

3. Застосування комплексного методу лікування хворих на ПВКГ із первинним субклінічним гіпотиреозом дозволило статистично значуще ($p < 0,05$) знизити

показники Area cup/disc ratio — на 20 %, підвищити RNFL на 9 % і Vrim на 40 % через 2,5 року; через 3 роки знизити Area cup/disc ratio на 30 %, підвищити RNFL на 10 % і Vrim на 56 % порівнянно з хворими на ПВКГ без ендокринної патології.

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

Список літератури

1. Yokoyama Y., Maruyama K., Konno H. et al. Characteristics of patients with primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma at a university hospital: a cross-sectional retrospective study. *BMC Res. Notes* 2015. 8. P. 360. doi:10.1186/s13104-015-1339-x.
2. Kim M., Kim T.W., Park K.H., Kim J.M. Risk factors for primary open-angle glaucoma in South Korea: the Namil study. *Jpn J. Ophthalmol.* 2012 Jul. 56(4). P. 324-9. doi: 10.1007/s10384-012-0153-4. Epub 2012 Jun 5. PMID:22661397.
3. Thvilum M., Brandt F., Brix T.H., Hegedüs L. The interrelation between hypothyroidism and glaucoma: a critical review and meta-analyses. *Acta Ophthalmol.* 2017 Dec. 95(8). P. 759-767. doi: 10.1111/aos.13412. Epub 2017, Feb 16. Review. PMID: 28211200.
4. Лухванцева В.Г., Коростелева Е.В., Табеева К.И., Выгодин В.А. Заболевание щитовидной железы как фактор риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Русский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2013. №3. С. 137-142.
5. Kakigi C., Kasuga T., Wang S.Y., Singh K., Hiratsuka Y., Murakami A., Lin S.C. Hypothyroidism and Glaucoma in The United States. *PLoS One.* 2015, Jul 31. 10(7). e0133688. doi: 10.1371/journal.pone.0133688. eCollection 2015. PMID: 26230664.
6. Курьшева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. *Москва: МЕДпресс-информ.* 2006. 136 с.
7. Csapody J. Beitrage zur Beziehung zwiechen Augendruck und Schilddrusen funktion. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1923. Bd. 70. P. 111-123.
8. Freytag G.T. Uber den Augendruck bei Störungen der inneren Jecketron Klin. *Mbl. Augenheilk.* 1924. Bd. 72. P. 515-523.
9. Janaky M., Benedek G. Visual evoked potentials during the early phase of optic nerve compression in the orbital cavity. *Ophthalmology.* 1992; 81(2). P. 209-218.

Отримано/Received 10.01.2020

Рецензовано/Revised 22.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2020 ■

Бездетко П.А.¹, Бабак Ю.А.², Савельева А.Ю.²

¹ Харьковський національний медичинський університет, г. Харьков, Україна

² КУЗ «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», г. Харьков, Україна

Эффективность комплексного метода лечения больных глаукомой с первичным субклиническим гипотиреозом

Резюме. Актуальность. Взаимосвязь первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с гипотиреозом в настоящее время является актуальным вопросом офтальмологической практики. **Цель:** изучить эффективность комплексного метода лечения больных ПОУГ с первичным субклиническим

гипотиреозом. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 90 больных (90 глаз). I группу наблюдения (группу контроля) составили 50 пациентов (50 глаз) с ПОУГ без эндокринной патологии, II группу наблюдения — 40 пациентов (40 глаз) с ПОУГ в сочетании с первичным

гипотиреозом, у которых применялся патогенетически ориентированный метод лечения, который заключался в комплексном применении гормонстабилизирующих препаратов (левотироксина) с общепринятой медикаментозной терапией ПОУГ. У всех пациентов также был проведен анализ функциональных и клинических показателей органа зрения, а именно остроты зрения, внутриглазного давления (ВГД), периметрических показателей MD и PSD, показателей ОКТ Area cup/disc ratio, Avg. RNFL и Vrim в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения. **Результаты.** При обследовании пациентов II группы через 3 года было установлено, что у больных ПОУГ с первичным гипотиреозом, которым проводили лечение с помощью комплексного метода, показатель остроты зрения составил $0,86 \pm 0,12$, ВГД — $25,80 \pm 5,22$ мм рт.ст., MD — $-8,10 \pm 9,14$ dB, PSD — $3,74 \pm 3,30$, показатель Area cup/disc ratio — $0,60 \pm 3,32$, RNFL — $84,3 \pm 9,7$ мкм, Vrim — $0,14 \pm 0,06$ мм³. **Выводы.** Применение комплексного метода лечения ПОУГ с пер-

вичным субклиническим гипотиреозом позволило статистически значимо ($p < 0,05$) повысить остроту зрения — на 10 %, снизить ВГД на 4 % через 1,5 года, повысить остроту зрения на 14 %, снизить ВГД на 4 % через 2 года, повысить остроту зрения на 17 %, снизить ВГД на 5 % через 2,5 года, повысить остроту зрения на 18 %, снизить ВГД на 5 % через 3 года; повысить MD на 85 %, снизить PSD на 43 % через 2 года, повысить MD на 110 %, снизить PSD на 60 % через 2,5 года; повысить MD на 115 % через 3 года по сравнению с больными ПОУГ без эндокринной патологии, повысить MD на 115 %, снизить PSD на 73 % через 3 года; снизить Area cup/disc ratio на 20 %, повысить RNFL на 9 % и Vrim на 40 % через 2,5 года, через 3 года снизить Area cup/disc ratio на 30 %, повысить RNFL на 10 % и Vrim на 56 % по сравнению с больными ПОУГ без эндокринной патологии.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; субклинический гипотиреоз; периметрия; оптическая когерентная томография

P.A. Bezditko¹, Yu.A. Babak², A.Yu. Savelieva¹

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² Municipal Health Care Institution "Regional Clinical Hospital — Centre for Emergency and Disaster Medicine", Kharkiv, Ukraine

Effectiveness of a comprehensive method for the treatment of glaucoma patients with primary subclinical hypothyroidism

Abstract. Background. The correlation between primary open-angle glaucoma (POAG) and hypothyroidism is currently a topical issue in ophthalmic practice. The purpose is to study the effectiveness of a new comprehensive method for the treatment of patients with POAG and primary subclinical hypothyroidism. **Materials and methods.** The study included 90 individuals (90 eyes). The first observation group (controls) consisted of 50 people (50 eyes) with POAG without endocrine pathology. Group II included 40 patients (40 eyes) with POAG associated with primary hypothyroidism, in whom we used a pathogenetic-oriented method of treatment, which consisted in the combined use of hormone-stabilizing drugs (levothyroxine) and conventional therapy for POAG. In all patients, we have also analyzed functional and clinical parameters of the organ of vision, namely: visual acuity, intraocular pressure (IOP), mean deviation (MD) and pattern standard deviation (PSD) perimetric indicators, optical coherence tomography parameters: cup/disc area ratio, Avg. retinal nerve fiber layer (RNFL) and Vrim in the short and long terms. **Results.** Examination of patients of group II after 3 years found that in people with POAG and primary hypothyroidism, who were treated with a new comprehensive method,

the visual acuity was 0.86 ± 0.12 , IOP — 25.80 ± 5.22 mmHg, MD — -8.10 ± 9.14 dB, PSD — 3.74 ± 3.30 , cup/disc area ratio — 0.60 ± 3.32 , RNFL — 84.3 ± 9.7 μ m, Vrim — 0.14 ± 0.06 mm³.

Conclusions. The use of a new comprehensive method for the treatment of POAG with primary subclinical hypothyroidism allowed us to increase statistically significantly ($p < 0.05$) the visual acuity by 10 %, reduce IOP by 4 % in 1.5 years, increase visual acuity by 14 %, reduce IOP by 4 % after 2 years, increase visual acuity by 17 %, reduce IOP by 5 % in 2.5 years, increase visual acuity by 18 %, reduce IOP by 5 % after 3 years; to increase MD by 85 %, reduce PSD by 43 % in 2 years; to increase MD by 110 %, reduce PSD by 60 % after 2.5 years; to increase MD by 115 % in 3 years compared to the patients with POAG without endocrine pathology, increase MD by 115 %, reduce PSD by 73 % after 3 years; to reduce cup/disc area ratio by 20 %, increase RNFL by 9 % and Vrim by 40 % in 2.5 years; after 3 years, to reduce the cup/disc area ratio by 30 %, increase RNFL by 10 % and Vrim by 56 % compared to the patients with POAG without endocrine pathology.

Keywords: primary open-angle glaucoma; subclinical hypothyroidism; perimetry; optical coherence tomography

Особливості морфологічних змін показників диска зорового нерва залежно від ступеня міопії

Резюме. *Актуальність.* На сьогодні міопічна хвороба посідає провідне місце серед захворювань, що призводять до інвалідизації. За прогнозами, до 2050 року до 52 % населення світу буде короткозорим і 10 % із них — із прогресуючою міопією. Завдяки науково-технічному прогресу стало можливим діагностувати морфологічні зміни у хворих на міопію неінвазивним методом, таким як оптична когерентна томографія. **Мета:** проаналізувати морфологічні зміни диска зорового нерва у хворих на міопію слабого, середнього та високого ступеня. **Матеріали та методи.** У дослідження увійшли 120 осіб (204 ока; групу контролю становили 20 практично здорових волонтерів (38 очей)). Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, були працездатного віку — від 18 до 45 років. Усім пацієнтам було проведено оптичну когерентну томографію диска зорового нерва. Були вивчені 12 показників. **Результати.** По мірі збільшення ступенів міопії (від слабого до високого) у пацієнтів спостерігаються прогресуючі морфологічні зміни, які відображені в результатах оптичної когерентної томографії. Найсуттєвіші зміни порівняно з нормою відмічаються у хворих із міопією високого ступеня. **Висновки.** При міопії спостерігаються зміни в ділянці диска зорового нерва на морфологічному рівні, що доводить необхідність проведення оптичної когерентної томографії як методу сучасного контролю морфологічних змін при профілактиці та лікуванні прогресування міопії.

Ключові слова: міопія; диск зорового нерва; оптична когерентна томографія

Вступ

Короткозорість є найбільш поширеним очним захворюванням у всьому світі й основною причиною порушення зору в дітей. Захворюваність на неї швидко зростає. У 2010 році близько 1,9 мільярда осіб (27 % населення світу) були короткозорими, і 70 мільйонів із них (2,8 %) страждали від прогресуючої міопії. За прогнозами, до 2050 року ці цифри зростуть до 52 і 10 % [1, 2]. Міопічна хвороба значно впливає на показники здоров'я населення, є причиною зниження працездатності, значно погіршує якість життя [3]. Патогенез виникнення міопії є мультифакторним. Точний механізм осьового подовження ока досі до кінця невідомий [4].

Порушення зору, що пов'язане з короткозорістю, викликає значні економічні збитки і має суттєвий вплив на якість життя стосовно фізичного, емоційного і соціального функціонування пацієнтів [4]. Патологічна міопія (поширеність 0,9–3,1 %) особливо руйнівна [6, 7]. Вона підвищує ризик розвитку катаракти, відшарування сітківки, глаукоми і навіть сліпоти. Повідомляється,

що поширеність хоріоїдальної неоваскуляризації в постраждалих пацієнтів становить від 5,2 до 11,3 %, а макулярні розриви можуть виникати в 6–8 % пацієнтів [6].

Перипаплярна ділянка змінюється розтягуванням очного яблука в пацієнтів зі збільшеною осьовою довжиною, що може призвести до глаукоми і втрати поля зору [8].

На сьогодні прогресування міопії може бути оцінено за такими параметрами: збільшення передньозадньої вісі ока, прогресування рефракції.

Природний перебіг і розвиток патологічної міопії до кінця не вивчені.

До застосування оптичної когерентної томографії (ОКТ) патологічні зміни очей із високим ступенем міопії в людини можна було вивчати тільки в енуклірованих очних яблуках, а структури ока вимірювали гістоморфометрично. Та у зв'язку з розвитком науково-технічного прогресу стало можливим вивчення морфологічних змін в ділянці виходу зорового нерва. Технології ОКТ виявляють специфічні внутрішньоочні

зміни у хворих із високим ступенем міопії і безпрецедентні патології, які викликають порушення зору [9]. Підходи до лікування та профілактики сьогодні плануються на основі морфологічних та патологоанатомічних змін на підставі результатів ОКТ [10].

Мета: проаналізувати морфологічні зміни диска зорового нерва (ДЗН) у хворих на міопію слабкого, середнього та високого ступеня.

Матеріали та методи

Відповідно до мети та задач дослідження проводилися спостереження й обстеження 120 пацієнтів (204 ока) кафедри офтальмології Харківського національного медичного університету на базі КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» та в медичному центрі «Зір».

Дослідження ДЗН проводилось методом ОКТ на апараті RTVue-100 Fourier-Domain Optical Coherence Tomography (OCT) from Optovue Incorporated. Результати отримані завдяки стандартній комп'ютерній програмі для розрахування параметрів диска зорового нерва RTVue optovue version 6.11.

У дослідження увійшли 120 осіб (204 ока), з яких жінок було 64 (53,33 ± 6,44 %) та чоловіків — 56 (46,67 ± 6,44 %). Групу контролю становили 20 практично здорових волонтерів (38 очей), з яких 11 жінок та 9 чоловіків, співставних за статтю та віком. Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, були працездатного віку — від 18 до 45 років. Середній вік пацієнтів становив 31,5 ± 13,5 року. Робота з хворими проводилась із дотриманням загальних вимог та положень щодо біоетики, що схвалені Першим національним конгресом із біоетики (Київ, 2001), а також з узгодження етичного комітету Харківського національного медичного університету.

Залежно від ступеня міопії всі пацієнти були розподілені на 3 групи. До групи I увійшли хворі з міопією високого ступеня — 41 особа (19 жінок — 47,06 ± 12,11 % та 22 чоловіки — 52,94 ± 12,11 %). II групу становили хворі з міопією середнього ступеня — 39 осіб (18 жінок — 46,67 ± 12,88 % та 21 чоловік — 53,33 ± 12,88 %).

Хворі з міопією слабкого ступеня увійшли до III групи — 40 осіб, із них було 23 жінки (60,71 ± 9,23 %) та 17 чоловіків (39,29 ± 9,23 %). До контрольної групи (група IV) увійшли практично здорові донори — 20 осіб (24 ока), із них жінок було 11 (58,33 ± 14,23 %) та 9 — чоловіків (41,67 ± 14,23 %).

Було визначено дванадцять показників ДЗН: площу ДЗН (Optic disc area), площу нейроретинального пояска (Rim area), середню товщину шару нервових волокон сітківки (RNFL Thickness) — всередині (Avg RNFL), у верхньому квадранті (Sup Avg) та нижньому квадранті (Inf Avg), обсяг ДЗН (Nerve Head Vlm), обсяг нейроретинального пояска (Rim Volume), середню товщину комплексу гангліозних клітин сітківки (GCC Thickness Average) — вверху (Sup GCL) та внизу (Inf GCL), фокальну втрату обсягу комплексу гангліозних клітин (FLV), глобальну втрату обсягу комплексу гангліозних клітин сітківки (GLV).

Результати

Результати показників ДЗН були розподілені за групами та наведені в табл. 1. Проводили порівняння всіх показників між всіма групами.

При аналізі показників ДЗН пацієнтів із міопією різного ступеня та контрольної групи були отримані такі дані. Визначена вірогідна відміна даних середньої товщини шару нервових волокон сітківки всередині (Avg RNFL), у верхньому (Sup Avg) та нижньому квадранті (Inf Avg) між показниками контрольної групи та I й II — зниження показника. Також спостерігається вірогідна відміна між значеннями показника між I, II та III групами хворих. Найменші значення показника (майже на 20 % нижче даних контрольної групи) спостерігаються в групі I.

Показники обсягу нейроретинального пояска (Rim Volume) більше показників контрольної групи у 2,8–1,6 раза (групи I та II відповідно). Відміни вірогідні. Також спостерігаються вірогідні відміни між значеннями показників між групами I–III.

Таблиця 1. Розподіл показників диска зорового нерва за групами

Показник	I група (високий ступінь), n = 41	II група (середній ступінь), n = 49	III група (слабкий ступінь), n = 40	IV група (практично здорові пацієнти), n = 20
Avg RNFL	91,11 ± 2,31 ²⁻⁴	96,05 ± 2,26 ^{1,3,4}	102,06 ± 2,14 ^{1,2}	105,21 ± 2,48 ^{1,2}
Sup Avg	89,74 ± 2,45 ²⁻⁴	97,48 ± 2,44 ^{1,3,4}	102,62 ± 2,25 ^{1,2}	104,42 ± 2,64 ^{1,2}
Inf Avg	91,48 ± 2,06 ²⁻⁴	96,74 ± 2,01 ^{1,3,4}	101,49 ± 2,74 ^{1,2}	105,98 ± 2,99 ^{1,2}
Rim volume	0,40 ± 0,09 ²⁻⁴	0,22 ± 0,03 ^{1,3,4}	0,16 ± 0,02 ^{1,2}	0,14 ± 0,02 ^{1,2}
Nerve Head Vlm	0,55 ± 0,09 ²⁻⁴	0,36 ± 0,04 ^{1,3,4}	0,28 ± 0,02 ^{1,2,4}	0,22 ± 0,02 ¹⁻³
Optic disc area	1,42 ± 0,08 ²⁻⁴	1,59 ± 0,06 ^{1,3,4}	1,88 ± 0,08 ^{1,2,4}	2,20 ± 0,14 ¹⁻³
Rim area	1,38 ± 0,09 ²⁻⁴	1,19 ± 0,08 ^{1,3,4}	1,06 ± 0,03 ^{1,2}	1,00 ± 0,06 ^{1,2}
Avg GCC	84,92 ± 1,94 ²⁻⁴	89,12 ± 1,43 ^{1,3,4}	95,43 ± 1,88 ^{1,2}	96,97 ± 2,52 ^{1,2}
Sup GCC	86,56 ± 1,40 ²⁻⁴	89,42 ± 1,28 ^{1,3,4}	95,54 ± 2,06 ^{1,2}	97,36 ± 1,94 ^{1,2}
Inf GCC	83,63 ± 2,34 ²⁻⁴	88,64 ± 2,22 ^{1,3,4}	95,74 ± 2,42 ^{1,2}	98,52 ± 3,19 ^{1,2}
FLV (%)	4,50 ± 0,47 ²⁻⁴	3,51 ± 0,31 ^{1,3,4}	1,14 ± 0,22 ^{1,2,4}	0,66 ± 0,14 ¹⁻³
GLV (%)	14,54 ± 2,74 ²⁻⁴	9,35 ± 1,45 ^{1,3,4}	4,93 ± 0,79 ^{1,2,4}	3,31 ± 0,61 ¹⁻³

Примітки: ¹ — відмінності вірогідні ($p < 0,05$) відносно показника I групи; ² — відмінності вірогідні ($p < 0,05$) відносно показника II групи; ³ — відмінності вірогідні ($p < 0,05$) відносно показника III групи; ⁴ — відмінності вірогідні ($p < 0,05$) відносно показника IV групи.

Спостерігається збільшення глобальної втрати обсягу комплексу гангліозних клітин сітківки (GLV) порівняно з показниками контрольної групи в 4,4, 2,8 та 1,5 рази (відповідно I, II та III групи). Усі відміни між показниками I–IV груп вірогідні.

При визначенні показників середньої товщини комплексу гангліозних клітин сітківки (GCC Thickness Average), у тому числі вверху (Sup GCC) та внизу (Inf GCC), відзначається вірогідне зменшення значень груп I, II порівняно з контрольною. Також вірогідні відміни між показниками I–III груп. Найменші значення спостерігаються в групі I (хворі з міопією високого ступеня). По мірі зросту ступенів міопії в пацієнтів відмічаються зниження даних середньої товщини комплексу гангліозних клітин сітківки порівняно з нормою.

Щодо показників обсягу ДЗН (Nerve Head Vlm) та площі ДЗН (Optic disc area), спостерігаються вірогідні відміни між показниками контрольної групи та груп I–III, а також між показниками самих груп хворих.

Відзначається вірогідне збільшення показника Nerve Head у 2,5–1,6–1,2 рази відповідно даним I, II та III груп.

Спостерігаються вірогідні зниження значень Optic disc area порівняно з даними контрольної групи в 1,8–1,4–1,2 рази відповідно даним I, II та III груп.

Висновки

Таким чином, по мірі зростання ступенів міопії (від слабкого до високого) у пацієнтів спостерігаються зміни всіх показників ДЗН за даними ОКТ:

— збільшення показника площі нейроретинального пояса (Rim Area) порівняно з даними контрольної групи на близько 40, 20 та 10 % (відповідно I, II та III групи);

— вірогідне збільшення показника Nerve Head у 2,5–1,6–1,2 рази відповідно даним I, II та III груп;

— збільшення фокальної втрати обсягу комплексу гангліозних клітин (FLV) порівняно з показниками контрольної групи в 6,8, 5,3 та 1,7 рази (відповідно I, II та III групи).

Оптична когерентна томографія забезпечує своєчасний контроль морфологічних змін і профілактику прогресування міопічної хвороби.

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

Список літератури

1. Fricke T.R., Jong M., Naidoo K.S. et al. Global prevalence of visual impairment associated with myopic macular degeneration and temporal trends from 2000 through 2050: systematic review, meta-analysis and modelling. *Br. J. Ophthalmol.* 2018. 102(7). P. 855-862.
2. Ma Y., Qu X., Zhu X. et al. Age-specific prevalence of visual impairment and refractive error in children aged 3-10 years in Shanghai, China. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016. 57(14). P. 6188-6196.
3. Витовская О.П. Стратегия укрепления здоровья в офтальмологии. *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2013. № 3. С. 88-92.
4. Carr B.J., Stell W.K. The science behind myopia. In: Kolb H., Nelson R., Fernandez E., Jones B., eds. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System.* University of Utah Health Sciences Center. <https://webvision.med.utah.edu/book/part-xvii-refractive-errors/the-science-behind-myopia-by-brittany-j-carr-and-william-k-stell>. Accessed June 25, 2019.
5. Wong H.B., Machin D., Tan S.B., Wong T.Y., Saw S.M. Visual impairment and its impact on health-related quality of life in adolescents. *Am. J. Ophthalmol.* 2009. 147(3). P. 505-511. e1.
6. Wong T.Y., Ferreira A., Hughes R., Carter G., Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am. J. Ophthalmol.* 2014. 157(1). P. 9-25. e12.
7. The impact of myopia and high myopia. Report of the Joint World Health Organization–Brien Holden Vision Institute Global Scientific Meeting on Myopia. University of New South Wales, Sydney, Australia, March 16–18, 2015. Geneva: World Health Organization, 2017. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/blindness/causes/MyopiaReportforWeb.pdf>. Accessed June 25, 2019.
8. Ohno-Matsui K., Shimada N., Yasuzumi K. et al. Long-term development of significant visual field defects in highly myopic eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 2011. 152(2). P. 256-265. e1.
9. Ng D.S., Cheung C.Y., Luk F.O. et al. Advances of optical coherence tomography in myopia and pathologic myopia. *Eye (Lond)*. 2016. 30(7). P. 901-916. doi: 10.1038/eye.2016.47.
10. Ramesh Venkatesh, Bharathi Bavaharan and Naresh Kumar Yadav (May 11th 2019). *OCT Findings in Myopic Traction Maculopathy, A Practical Guide to Clinical Application of OCT in Ophthalmology*, Michele Lanza, IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.83766.

Отримано/Received 09.01.2020

Рецензовано/Revised 20.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.01.2020 ■

Бездитко П.А., Гулида А.О.

Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Харьков, Украина

Особенности морфологических изменений показателей диска зрительного нерва в зависимости от степени миопии

Резюме. Актуальность. На сегодняшний день миопическая болезнь занимает ведущее место среди болезней, приводящих к инвалидизации. По прогнозам, к 2050 году до 52 % населения мира будет близоруким и 10 % из них — с прогрессирующей миопией. Благодаря научно-техническому прогрессу стало возможным диагностировать морфо-

логические изменения у больных миопией неинвазивным методом, таким как оптическая когерентная томография. **Цель:** проанализировать морфологические изменения в области диска зрительного нерва у пациентов с миопией разной степени. **Материалы и методы.** В исследование вошли 120 человек (204 глаза; группу контроля составили 20

практически здоровых добровольцев (38 глаз)). Все пациенты, участвовавшие в исследовании, были трудоспособного возраста — от 18 до 45 лет. Всем пациентам была проведена оптическая когерентная томография диска зрительного нерва. Были изучены 12 показателей. **Результаты.** По мере увеличения степени миопии (от слабой к высокой) у пациентов наблюдаются прогрессирующие морфологические изменения, которые отображены в результатах оптической когерентной томографии. Существенные изменения по

сравнению с нормой наблюдаются у больных с миопией высокой степени. **Выводы.** При миопии наблюдаются изменения в области диска зрительного нерва на морфологическом уровне, что доказывает необходимость проведения оптической когерентной томографии как метода своевременного контроля морфологических изменений при профилактике и лечении прогрессирующей миопии.

Ключевые слова: миопия; диск зрительного нерва; оптическая когерентная томография

P.A. Bezdritko, A.O. Gulida

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Features of morphological changes in the parameters of the optic disc depending on the degree of myopia

Abstract. Background. About 1.6 billion people worldwide suffer from refractive errors. Progressive myopia can lead to invalidization. Some scientists note that by 2020, 2.5 billion people will suffer from myopia. In this regard, the World Health Organization has chosen as a priority the correction of refractive errors to prevent blindness until 2020. Thus, due to the high prevalence of the disease, the study of the quality of life of patients with myopia is becoming increasingly important. **Materials and methods.** The study included 120 patients (204 eyes) aged 18–45 years: 64 women and 56 men. All of them underwent optical coherence tomography of the optic disc nerve on the apparatus RTVue-100 Fourier-Domain (Optovue, Inc.). The results are obtained using a standard computer program to calculate the parameters of the optic disc. Twelve indicators of optic disc were determined. **Results.** As myopia levels increases (from weak to high), changes in the region of the optic nerve disc are observed at the morpho-

logical level, which proves necessity of the optical coherence tomography as a method for monitoring morphological changes in the prevention and treatment of progressive myopia. There is an increase in global loss volume of the retinal ganglion cell complex compared to the control group by 4.4 and 2.8 times, respectively (I, II and III groups). All differences between indicators of groups I–IV are significant. **Conclusions.** The most significant changes compared with the norm are observed in patients with high myopia. There is an increase in focal loss volume and in the global loss volume of the ganglion cell complex compared to the indicators of the control group. When determining the indicators of the average ganglion cell thickness, including superior and inferior ones, a significant decrease was found compared with the controls.

Keywords: myopia; optic nerve disc; optical coherence tomography

Ганюк В.М.¹, Петренко О.В.², Натрус Л.В.³¹ Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Вивчення факторів впливу на обмін жирних кислот у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію із різною тривалістю цукрового діабету

Резюме. *Актуальність.* Прогресування цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) здебільшого супроводжується розвитком проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДР), що є серйозною причиною втрати зору й інвалідності. За умов ЦД-2 зміна складу жирних кислот (ЖК) мембран клітин: адипоцитів, гепатоцитів, клітин скелетних м'язів, еритроцитів — суттєво змінює їх функції — текучість мембрани, проникність іонів, зв'язування та спорідненість рецепторів інсуліну. **Мета:** вивчення впливу харчових звичок (приготування їжі та вживання олій) на жирнокислотний склад еритроцитарних мембран пацієнтів із ПДР і різною тривалістю ЦД-2 порівняно з рівнем регуляторного шаперону Liver-type Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) у сироватці крові. **Матеріали та методи.** До обстеження було залучено 106 пацієнтів офтальмологічної клініки зі встановленим діагнозом ПДР, яких розподілили на дві групи за тривалістю ЦД-2. У пацієнтів 1-ї групи (n = 46) середній вік (Me; Q1-Q3) становив 62 (57–66) роки, тривалість ЦД-2 визначалась до 20 років. У пацієнтів 2-ї групи (n = 60) із середнім віком 65 (60–68) років діабет тривав понад 20 років. До групи порівняння (контрольна група (КГ), n = 46) увійшли здорові добровольці. Дослідження ЖК проводили методом газowo-рідинної хроматографії в еритроцитарних мембранах, шляхом узяття венозної крові пацієнта та виділення еритроцитів. Вивчення харчових звичок проводили за оцінкою результатів анкетування. Вміст L-FABP визначали в сироватці крові методом ELISA Human L-FABP (Hucult Biotech), розраховували медіану та квартилі (Me; Q1-Q3). Порівнювали дані за критерієм Краскела — Уолліса у статистичній програмі SPSS 23. **Результати.** Вивчення спектра основних ЖК у мембранах еритроцитів пацієнтів із ПДР показало підвищення в 1,6 раза (P < 0,05) вмісту насиченої пальмітинової (C16:0) ЖК, зниження в 1,6 раза (P < 0,05) вмісту ненасиченої лінолевої (C18:2) і арахідонової (C20:4) ЖК відносно показників групи здорових осіб. Вказані зміни не корелювали з тривалістю ЦД-2. Вміст насиченої стеаринової (C18:0), ненасиченої олеїнової (C18:1) ЖК практично не відрізнявся порівняно з показниками здорових осіб і не змінювався у пацієнтів залежно від тривалості захворювання. Вживання в їжу олій та жирів — прямих джерел зазначених ЖК у пацієнтів відрізняється порівняно з особами контрольної групи. Підвищення в 2 рази вживання соняшникової олії, багатой на лінолеву ЖК, пацієнтами з ПДР супроводжувалося парадоксальним зниженням рівня лінолевої ЖК у складі мембран їх еритроцитів. Підвищене в 2 рази вживання джерела олеїнової ЖК — оливкової олії у пацієнтів КГ та маргарину у пацієнтів 2-ї групи не призводить до зміни вмісту вказаної ЖК у мембранах клітин. Концентрація L-FABP у сироватці крові пацієнтів із ПДР була вище, ніж у групі здорових осіб, і чітко корелювала з тривалістю захворювання на ЦД-2. У пацієнтів з тривалістю ЦД-2 понад 20 років експресія протеїну була практично в 2 рази (P < 0,05) вищою, ніж у групі здорових осіб. **Висновки.** Вказані особливості необхідно брати до уваги під час розробки ефективних схем корекції ліпідного метаболізму у хворих на ПДР, а також мати на увазі вплив гіперглікемії на властивості клітинних мембран, що визначаються значною мірою спектром жирних кислот. Стан мембрани клітини визначає міжклітинну взаємодію/кооперацію для внутрішньоклітинних сигналів, а стан мембрани еритроцитів є важливою умовою функціональної спроможності клітин і стану тканинного дихання.

Ключові слова: пальмітинова кислота; ліолева кислота; соняшникова олія; оливкова олія; харчування

Вступ

Активно вивчаються механізми регуляції метаболічного обміну у пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією (ПДР), оскільки це ускладнення цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) є серйозною причиною втрати зору й інвалідності [1, 2]. Вважається, що тривала циркуляція в плазмі крові вільних жирних кислот (ЖК) є одним із важливих впливів на розвиток інсулінорезистентності (ІР) [3–5]. Водночас механізми, що чітко поясняли би зв'язок харчових надходжень продуктів — джерел ЖК, їх концентрації у вигляді вільних ЖК плазми, вмісту загального холестерину та його фракцій — ліпопротеїдів, до складу яких входять ЖК, рецепторного апарату мембран клітин, що поглинають жири, внутрішньоклітинних регуляторів, які забезпечують використання молекули ЖК або її депонування, залишаються невідомими та продовжують вивчатися.

Один із потенційних механізмів впливу на розвиток діабету — це зміна ЖК-складу мембран клітин: адипоцитів, гепатоцитів, клітин скелетних м'язів, еритроцитів і, відповідно, зміна їх функцій. Вважається, що дієта з високим умістом насичених ЖК погіршує текучість мембрани, проникність іонів, зв'язування та спорідненість рецепторів інсуліну. Однак нез'ясовно, який часовий період необхідний для споживання жирної кислоти, щоб викликати певні зміни вмісту плазми або еритроцитів, що визначить шлях, який веде до ЦД-2 [6]. Склад ЖК можна об'єктивно виміряти в різних тканинах і ліпідних пулах крові, таких як жирова тканина, еритроцити, фосфоліпіди плазми та сироватки крові, ефіри холестерину або фракції тригліцеридів. Але питання про те, який ліпідний басейн найкраще відображає споживання ЖК, залишається невирішеним. Жирова тканина вважається найкращою тканиною для вимірювання ЖК, оскільки саме вона формується при харчуванні і відображає тривалий час обміну речовин [7]. Однак вимірювання через біопсію жиру мінімізує корисність методу у великих епідеміологічних дослідженнях. На відміну від цього ЖК, виміряні в мембранній фракції еритроцитів, відображають більш короткі часові рамки раціону харчування в порядку 120 діб, але фракція плазми являє ще коротший термін споживання за останні кілька днів [6]. Є дані про невисоку інформативність плазмових маркерів порівняно з оцінкою структурних компонентів через вимірювання мембранних ЖК еритроцитів [8, 9]. Автори також заявляють про те, що екзогенні харчові ЖК сильніше асоціюються з ЖК, виміряними в мембрані еритроцитів, ніж у плазмі [10, 11].

У праці [12] підкреслено, що мембрани еритроцитів є найбільш показовою моделлю, що відображує тривалість циркуляції ЖК внаслідок харчового надходження жирів. Склад ЖК в організмі формується переважно внаслідок дієтичного раціону та ендogenous синтезу, а мембрани еритроцитів не здійснюють синтез та модифікацію ЖК *de novo*, та, окрім тривалого харчового навантаження, їх мембранний склад ЖК генетично детермінований [12].

Погляди вчених не є однотайними: дехто вважає зв'язок між складом ЖК раціону та розвитком діабету

непереконливим, інші повідомляють про відсутність асоціації між споживанням різних ЖК і ризиком виникнення діабету. Є дослідження про зворотний зв'язок між більшим споживанням рослинного жиру та ризиком діабету [6]. Однак є поширене твердження, що насичені ЖК (НЖК) асоціюються з ризиком діабету, при цьому окремі жирні кислоти, такі як НЖК з непарними номерами (С15:0 — пентадеканова кислота; С17:0 — гептадеканова кислота), є обернено асоційованими з ризиком діабету, а парні НЖК (С14:0 — міристинова кислота; С16:0 — пальмітинова кислота) позитивно пов'язані з виникненням захворювання.

Hodge та співавт. провели широке когортне дослідження і протягом 4 років спостерігали за понад 40 тис. пацієнтів, виявивши позитивні асоціації між захворюваністю на діабет і НЖК в дієті. Ліноленова кислота у складі плазмових фосфоліпідів була зворотно, а харчова ліноленова кислота позитивно пов'язана з ризиком діабету [13]. Зменшення вмісту лінолевої ЖК у фосфоліпіді плазми хворих на ЦД-2 порівняно зі здоровими особами свідчить про те, що збільшення споживання лінолевої кислоти може зменшити ризик діабету. Однак проведені спостереження в цьому напрямку не підтверджують корисного впливу дієтичних добавок [6, 13]. Імовірно, на стадії предіабетичного стану виникають якісь відмінності у складі плазми і специфічних регуляторних протеїнів ЖК, що потребують дослідження біомаркерів діабету та ретельного тлумачення результатів [5, 6].

Нові дослідження виводять на арену головних регуляторів накопичення жиру в адипоцитах білок EHD2 (Eps15-homology domain containing protein-2), який регулює стабільність мембрани під час поглинання краплі жиру через ендоцитоз і запобігає утворенню великих каверл із жиром (ендосом). Водночас генетична відсутність експресії EHD2, або зниження його концентрації, сприяє розвитку ожиріння через швидке наповнення клітини жиром. Але цей протеїн тільки починає вивчатися, і досліді проходять на тваринах і культурі клітин [14].

Більш поширеним біомаркером, що зв'язує ЖК в клітині та забезпечує внутрішньоклітинну систему регуляції ліпідного обміну, вважається Liver-type Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) [15, 16].

Мета — вивчення впливу харчових звичок (приготування їжі та вживання олій) на жирнокислотний склад еритроцитарних мембран пацієнтів із ПДР і різною тривалістю ЦД-2 порівняно з рівнем регуляторного шаперону L-FABP у сироватці крові.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 106 хворих (106 очей) із ЦД-2, в яких за результатами офтальмологічного обстеження було діагностовано ПДР. Усім хворим були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження (візометрія, рефрактометрія, статична периметрія Humphrey, тонометрія, біомікроскопія, за необхідності — гоніоскопія, офтальмоскопія лінзою Goldman, оптична когерентна томографія на ОСТ Triton у режимі macula). Обстеження сітківки проводились фундус-ка-

мерою з фотографуванням очного дна у 7 перехресних полях згідно з протоколом Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Флюоресцентну ангиографію виконували за показаннями.

Пацієнтів розподілили на дві групи за тривалістю ЦД-2. У пацієнтів 1-ї групи ($n = 46$, жінок — 56 %) середній вік (Me; [Q1-Q3]) становив 62 (57–66) роки, тривалість ЦД-2 визначалася до 20 років. У пацієнтів 2-ї групи ($n = 60$, жінок — 53 %) із середнім віком 65 (60–68) років діабет тривав понад 20 років. Групу порівняння (контрольна група — КГ) становили добровольці ($n = 46$, жінок — 56 %), у яких не було порушення вуглеводного обміну (за рівнем глікованого гемоглобіну) та які звернулися з метою профілактичного огляду в лабораторію клінічної лабораторної діагностики НМУ імені О.О. Богомольця, що були порівнянні за віком із пацієнтами з ПДР.

Склад ЖК у мембранах еритроцитів вивчали за допомогою газової хроматографії в лабораторії експериментальних досліджень НДІ ЕКМ НМУ імені О.О. Богомольця. Еритроцити виділяли з венозної крові пацієнтів. У спектрі ЖК ліпідів клітин крові було ідентифіковано 9 найінформативніших ЖК: з них міристинова С14:0, пентодеканова С15:0, пальмітинова С16:0, маргарінова С17:0, стеаринова С18:0, що входять до складу НЖК, а також олеїнова С18:1, лінолева С18:2, ліноленова С18:3, арахідонова С20:4, що становлять групу ненасичених жирних кислот (ННЖК). Лінолева С18:2, ліноленова С18:3, арахідонова С20:4 ЖК входять у склад поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і визначаються як незамінні. Вміст L-FABP визначали у сироватці крові методом ELISA Human L-FABP (Nucult Biotech).

Для вивчення харчових звичок нами була розроблена анкета, на питання якої пропонували відповісти всім досліджуваним особам. Статистичний аналіз даних проводився за допомогою пакета IBM SPSS Statistics 23 та програми MedStat. Перевірку розподілу кількісних показників по всій вибірці даних щодо від-

повідності закону Гауса проводили за допомогою одновибіркового критерію Шапіро — Уїлка. Більшість параметрів не відображали нормального розподілу, тому використовували непараметричні критерії, для порівняння даних у таблиці спряженості « $k \times m$ » використовували критерій χ^2 . Дані у групах порівнювали за допомогою рангового однофакторного аналізу за критерієм Краскела — Уолліса, для попарного порівняння використовували критерій Данна або Манна — Уїтні з урахуванням поправки Бонферроні. Відмінності у групах вказували у вигляді P із зазначенням рівня значущості. Вважали, що дані відрізняються за $P < 0,05$. Для опису даних у групах наводили значення медіани (Me), 25-го (P_{25}) та 75-го (P_{75}) процентилей, які визначали в таблицях [QI–QIII]. Для інтервальної оцінки медіани розраховували 95% довірчий інтервал.

Результати та обговорення

Дослідження ЖК-спектра мембран еритроцитів показало суттєву різницю вмісту ЖК у пацієнтів та осіб КГ. Схожі зміни були описані в роботі [6], де наведено, що у пацієнтів з ДР склад мембран суттєво відрізняється підвищенням насичених ЖК і зменшенням ненасичених: лінолевої, ліноленової та арахідонової. У роботі [17] автори відзначають різнонаправлені коливання вмісту ЖК у групах пацієнтів із різним ступенем ДР, але головною ознакою є зменшення вмісту арахідонової ЖК і загальне підвищення їх насиченості.

Роль так званих мінорних ЖК у складі клітинної мембрани не можна принижувати, вона є значною. До того ж для відтворення міжклітинної кооперації, або реагування у вигляді рецепторної ацепції ліганда, цитокіну, гормону, основну роль відіграють саме мінорні ЖК (пентадеканова, міристинова, ліноленова тощо), які забезпечують властивості рецептора. Але в нашому дослідженні ми акцентуємо увагу на основних (мажорних) ЖК, які представлені у складі мембран в значному об'ємі та, імовірно, їх вміст залежить від екзогенного надходження ЖК у складі харчових жирів.

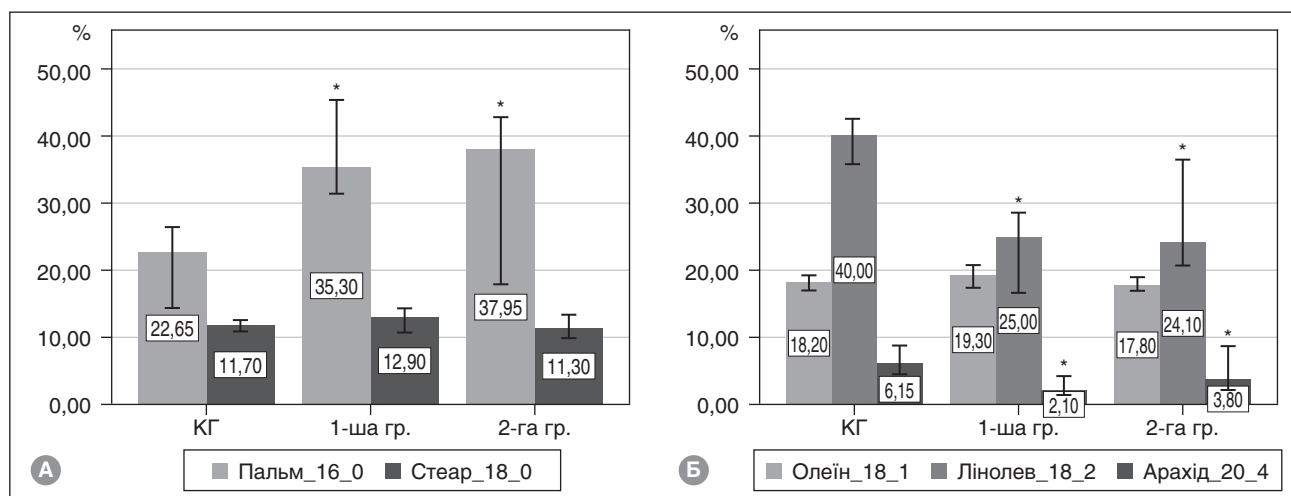


Рисунок 1. Вміст основних насичених (А) та ненасичених (Б) ЖК у складі мембрани еритроцитів в осіб досліджуваних груп

Примітки: КГ — контрольна група; 1-ша гр. — пацієнти з ПДР і тривалістю ЦД-2 до 20 років; 2-га гр. — пацієнти з ПДР і тривалістю ЦД-2 понад 20 років; * — $P < 0,05$ порівняно з відповідним показником КГ.

Так, у складі насичених ЖК ми виявили (рис. 1) вірогідне збільшення в 1,6 раза ($P < 0,05$) вміст пальмітинової ЖК у пацієнтів із ПДР порівняно з показником КГ. При цьому підвищення стажу ЦД-2 корелювало зі збільшенням С16:0, але невірогідно. Вміст стеаринової ЖК суттєво не відрізнявся у групах.

У складі ненасичених ЖК виявилось вірогідне зниження в 1,6 раза ($P < 0,05$) вмісту лінолевої ЖК у групі пацієнтів порівняно із КГ, що не змінювалося у пацієнтів залежно від тривалості ЦД-2. Також виявлено зменшення арахідонової ЖК в 1-й групі в 3 рази ($P < 0,05$), а в 2-й групі в 1,6 раза ($P < 0,05$) щодо КГ.

Вивчення харчових звичок досліджуваних осіб проводили за оцінкою результатів анкетування. Для з'ясування об'єму харчових жирів, які використовували досліджувані особи, було надано питання «Який спосіб приготування їжі (наприклад, м'яса) ви використовуєте переважно?» з варіантами відповіді: «жаріння», «відварювання або парування», «запікання в духовці». При цьому респондент за бажанням міг вка-

зувати декілька способів готування їжі. Такий варіант був притаманний в основному особам КГ, де кожний 4-й відповів, що використовує різні варіанти (рис. 2). Пацієнти з ЦД-2 переважно готували їжу шляхом відварювання або парування. Жаріння їжі з використанням жирів та олії вважає за краще приблизно кожний 10-й з опитаних.

Наступним кроком дослідження було з'ясування складу жирів. Питання анкети «Які жири (масла, олії) ви традиційно використовуєте під час приготування їжі?» мало такі варіанти відповіді: «масло вершкове», «маргарин», «оливкову олію», «соняшкову олію», «кукурудзяну олію». За отриманими даними ми виявили (рис. 3), що пацієнти з ПДР найчастіше в 1,6 раза для приготування їжі використовують соняшкову олію. Вживання оливкової олії і вершкового масла було удвічі популярнішим серед осіб КГ. Незначна кількість опитуваних використовувала маргарин або кукурудзяну олію. При цьому пацієнти з тривалим ЦД-2 маргарин уживали вдвічі частіше, ніж здорові особи.

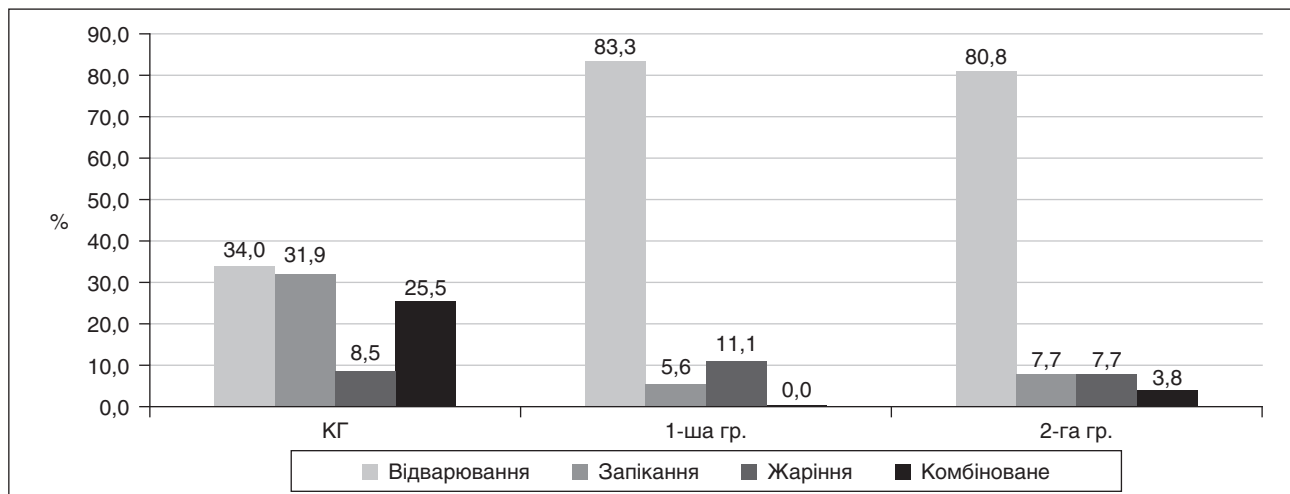


Рисунок 2. Відносна кількість досліджуваних осіб (%), які мають відповідні звички готування їжі

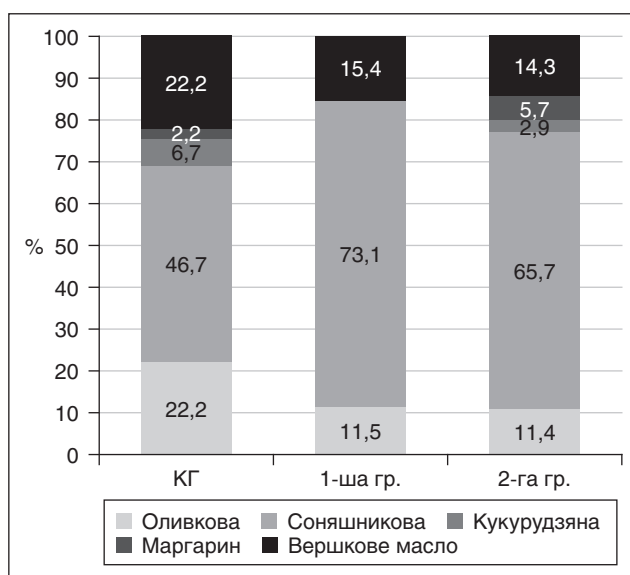


Рисунок 3. Відносна кількість осіб (%) у досліджуваних групах, які вживали різні жири та олії в харчовому раціоні

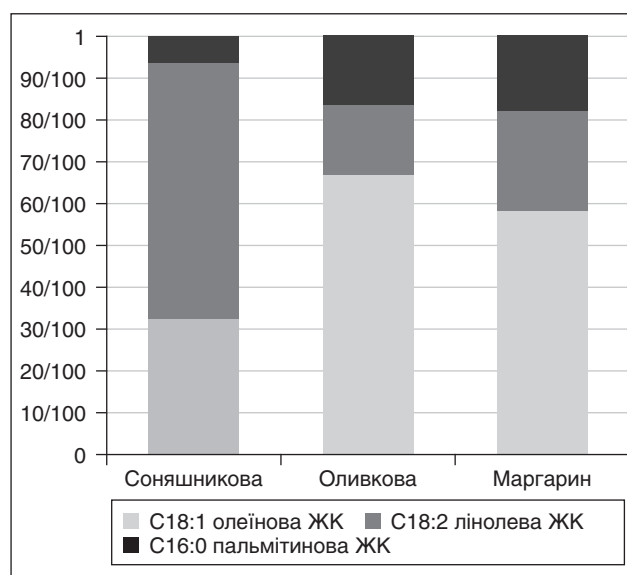


Рисунок 4. Частка основних ЖК (за максимально допустимим вмістом, %), визначена стандартом

Порівняння змін вмісту ЖК в мембранах еритроцитів пацієнтів з особливостями харчування було проведено авторами на схожій групі пацієнтів із різним ступенем ДР. Автори аналізували склад харчових продуктів, які є визнаними джерелами різних видів ЖК, розраховували коефіцієнт раціональності вживання продуктів та дійшли висновку, що вживання в їжу продуктів — джерел різних типів ЖК не відрізнялося у групах здорових осіб і пацієнтів з різним ступенем ДР і ЦД-2 [5].

У нашій роботі ми з'ясували, що харчові звички пацієнтів із ПДР практично не відрізнялися в групах залежно від тривалості ЦД-2, але існують відмінності порівняно з групою здорових осіб. Характерним для пацієнтів із ПДР було відварювання або парування їжі, а як харчові жири переважно використовувалась соняшникова олія. Оливкову олію та вершкове масло пацієнти з ЦД-2 вживають в 2 рази менше, ніж особи КГ. Такий характер харчування вірогідно визначався тим, що людина із ЦД-2 перебувала на відповідній дієті для діабетиків, і, як ми виявили, дотримання рекомендації було особливо якісним у перші роки захворювання.

Надалі ми провели аналіз складу вказаних харчових жирів за даними стандарту [18]. У діаграмі (рис. 4) наводимо лише три основні ЖК, які за об'ємом переважають у продуктах. Згідно з діаграмою, в складі соняшникової олії переважає ненасичена С18:2 лінолева ЖК, а насичена С16:0 пальмітинова ЖК становить незначну частку — до 57 %. Основною ЖК оливкової олії є ненасичена С18:1 олеїнова ЖК, а насичена С16:0 пальмітинова ЖК у складі оливкової олії має більший в 3 рази вміст, ніж у складі соняшникової, що є схожим із вмістом маргарину.

Отже, ми виявили, що у пацієнтів, які використовують переважно соняшкову олію (що багата на С18:2 лінолеву ЖК) для приготування їжі, в складі мембран спостерігається парадоксальне зменшення вмісту С18:2 ЖК. Вміст олеїнової ЖК у мембранах пацієнтів і здорових осіб практично не відрізняється, однак вони вживають в 2 рази більше оливкової олії та маргарину, тобто джерел олеїнової ЖК.

Дослідження зв'язку факторів, які впливають на розвиток ЦД-2, та складу ЖК мембран еритроцитів завжди є популярним. Американські вчені наводять дані про дослідження через опитування та спостереження протягом 11 років жінок у постменопаузі [19]. Автори провели порівняння низки ознак (вік, раса, освіта, куріння, ступінь фізичної активності, вживання алкоголю) з антропометричними даними (окружність талії, зріст, індекс маси тіла), харчовим глікемічним навантаженням, сімейним анамнезом діабету та дійшли висновку, що не можна чітко визначити вплив якоїсь однієї ЖК, наприклад пальмітинової, на розвиток ЦД-2, але однозначно для хворих на ЦД-2 характерним є перерозподіл ЖК у мембранах еритроцитів відносно здорових осіб [19].

У роботі [5] проводили дослідження із вивчення екзогенних та ендогенних впливів на ліпідний обмін. Автори висловили думку про відсутність прямої залежності між екзогенним впливом у вигляді аліментарного вживання продуктів — джерел ЖК і розвитком діабету та виявили зв'язок експресії внутрішньоклітинного ре-

гуляторного протеїну L-FABP із перерозподілом вмісту ЖК в мембранах еритроцитів, що дає підставу вважати ендогенні клітинні механізми основою глибокого порушення ліпідного гомеостазу.

Визначення концентрації L-FABP у досліджуваних осіб (рис. 5) показало, що вміст шаперону підвищується у пацієнтів із ПДР відносно КГ, але не вірогідно. Показник корелює з тривалістю захворювання на ЦД-2 і в 2-й групі вірогідно відрізняється в 1,87 раза ($P = 0,029$) від КГ, відмінність між 1-ю та 2-ю групами невірогідна ($P = 0,11$).

Отже, проведене дослідження показало, що ЖК-склад клітинних мембран у пацієнтів із ПДР має суттєві відмінності відносно здорових осіб, але їх напрям не є неухильним підвищенням насичених ЖК і зниженням ненасичених ЖК. У пацієнтів із ЦД-2 вірогідно підвищується лише вміст насиченої пальмітинової ЖК, знижується вміст ненасиченої лінолевої ЖК, і такий стан не прогресує з часом. Також виявлено, що ступінь вживання прямих джерел вказаних ЖК у пацієнтів відрізняється порівняно з особами КГ. Ефект вживання харчових джерел (наприклад, соняшникова олія, багата на лінолеву ЖК, популярна серед пацієнтів із ЦД-2) практично протилежний тим змінам, які спостерігаються в складі мембрани. Також відмінність у групах ступеня вживання джерела олеїнової ЖК (оливкової олії у пацієнтів КГ та маргарину в пацієнтів 2-ї групи) не призводить до зміни вмісту вказаної ЖК у мембранах клітин.

Схожі результати описані в роботі [12], де автори виявили, що підвищення пальмітолеїнової кислоти значно пов'язане зі зниженою секрецією інсуліну, тоді як лінолева кислота суттєво пов'язана зі збільшенням секреції інсуліну. Водночас у пацієток із раннім гестаційним діабетом виявлено зниження в мембранах трьох насичених ЖК (міристинової, пальмітинової, стеаринової ЖК), при цьому в основному внаслідок концентрації стеаринової кислоти [20]. Вміст олеїнової ЖК та її цис-компоненту (С18:1 цис-11) було значно підвищено в мембранах еритроцитів групи пацієток порівняно зі здоровими вагітними.

У роботі [21] показано, що в дітей, хворих на діабет, вагомим маркером розвитку захворювання є більш високий рівень альфа-лінолевої жирної кислоти,

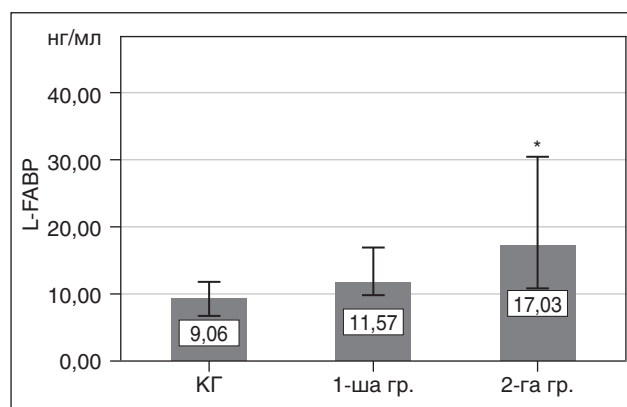


Рисунок 5. Сироваткова концентрація L-FABP (нг/мл) в осіб досліджуваних груп

ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот, а також моно- та поліненасичених ЖК. Автори вважають, що ці дані є підґрунтям до зміни харчування при лікуванні дітей, хворих на діабет. Інші дослідники виявили, що розвиток ІР пов'язаний з високим рівнем стеаринової, пальмітолеїнової кислоти, γ -ліноленової кислоти та низьким — лінолевої кислоти в сироватковому ефірі холестерину [22]. Вивчався механізм розвитку ІР через властивості ЖК мембрани [23]. Дослідники довели, що високий вміст пальмітинової кислоти призводить до ІР через зміни рівня фосфорилування рецептора інсуліну та субстрату рецептора інсуліну-1.

Дослідники єдині в думці про те, що поступове підвищення вмісту насичених ЖК плазми прямо пов'язане з розвитком діабету, а вживання продуктів, що містять харчовий насичений жир, може сприяти розвитку діабету [24]. В експериментальних роботах дослідження молекулярних механізмів націлено на вивчення стану мембранних транспортерів, які з часом формують ІР. В експериментах на тваринах дослідники виявили, що раннє постнатальне перенасичення ЖК призвело до значного зниження рівня субстрату рецептора інсуліну-1 (Irs-1), протеїнкінази В (Akt2) і транспортера глюкози-4 (Glut4) в епідермальному жирі щурів, що призводить до порушення сигнального шляху інсуліну у вісцеральній білій жировій тканині, скелетній мускулатурі та може відігравати головну роль в ІР [25]. Такі відмінності дають підставу вважати основним механізмом регуляції жирно-кислотного стану в організмі ендogenous механізми, що забезпечують розподіл ЖК у клітині. Одним із головних регуляторів внутрішньоклітинного обміну ЖК є протеїн L-FABP, який підвищується у пацієнтів із ЦД-2 та корелює зі стажем захворювання.

Дослідження L-FABP у групі осіб без діабету, але з підвищеними рівнями глюкози крові та холестерину виявили зменшений показник ІМТ, незначне підвищення ПНЖК у мембранах еритроцитів та рівень сироваткового L-FABP в 1,2 раза менший, ніж у відносно здорових осіб ($P > 0,05$), і в 2 рази менший, ніж у пацієнтів із ЦД-2 ($P < 0,05$). Можна припустити, що за певних умов, при метаболічних зсувах, зменшення експресії L-FABP на тлі підвищення вмісту ПНЖК у клітинах запобігає розвитку ожиріння та діабету [5].

На вказані особливості необхідно зважати при роботі ефективних схем корекції ліпідного метаболізму у хворих на ПДР, а також мати на увазі вплив ЦД-2 на властивості клітинних мембран, які визначаються значною мірою спектром жирних кислот, оскільки стан мембрани клітини визначає міжклітинну взаємодію/кооперацію для забезпечення внутрішньоклітинних сигналів, а стан мембрани еритроцитів є важливою умовою функціональної спроможності клітин і стану тканинного дихання.

Висновки

1. Вивчення спектра основних ЖК у мембранах еритроцитів пацієнтів із ПДР показало вірогідне підвищення в 1,6 раза вмісту насиченої пальмітинової ЖК, зниження в 1,6 раза вмісту ненасиченої лінолевої і арахідонової ЖК відносно показників групи здорових осіб.

Вказані зміни не корелювали з тривалістю ЦД-2. Вміст насиченої стеаринової, ненасиченої олеїнової ЖК практично не відрізнявся порівняно з показниками здорових осіб і не змінювався у пацієнтів залежно від тривалості захворювання.

2. Вживання в їжу олій і жирів — прямих джерел вказаних ЖК у пацієнтів відрізняється порівняно з особами КГ. Підвищене в 2 рази вживання пацієнтами з ПДР соняшникової олії, багатой на лінолеву ЖК, супроводжувалося зниженням вмісту лінолевої ЖК у складі мембран еритроцитів. Підвищене в 2 рази вживання джерела олеїнової ЖК — оливкової олії у пацієнтів контрольної групи та маргарину у пацієнтів 2-ї групи не призводило до зміни вмісту вказаної ЖК у мембранах клітин.

3. Концентрація L-FABP у сироватці крові пацієнтів із ПДР була вище, ніж у групі здорових осіб, і чітко корелювала з тривалістю захворювання на ЦД-2. У пацієнтів із тривалістю ЦД-2 понад 20 років експресія протеїну була практично в 2 рази вище, ніж у групі здорових осіб.

Список літератури

1. International diabetes federation annual report 2015. https://www.oedg.at/pdf/1606_IDF_Atlas_2015_UK.pdf
2. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. *Диабетическая офтальмопатия*. СПб.: Человек, 2012. 396 с.
3. Hammer S.S., Busik J.V. *The Role of Dyslipidemia in Diabetic Retinopathy*. *Vision Res.* 2017. Vol. 139. P. 228-236.
4. Boden G., Chen X. and Iqbal N. *Acute lowering of plasma fatty acids lowers basal insulin secretion in diabetic and nondiabetic subjects*. *Diabetes.* 1998. Vol. 47(10). P. 1609-1612.
5. Natrus L.V., Gayova L.V., Byhovets M.Yu., Osadchuk Yu.S., Konovalov S.E. *The value of regulatory effects on lipid metabolism in during complicated diabetes mellitus*. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2020. Vol. 66(1). P. 25-34.
6. Patel P.S., Sharp S.J., Jansen E., et al. *Fatty acids measured in plasma and erythrocyte-membrane phospholipids and derived by food-frequency questionnaire and the risk of new-onset type 2 diabetes: a pilot study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk cohort*. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2013. Vol. 98(1). P. 255-258.
7. Hodson L., Skeaff C.M., Fielding B.A. *Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake*. *Prog. Lipid Res.* 2008. Vol. 47(5). P. 348-380.
8. Bykhovets M. *Information value of biochemical markers for evaluation of lipid dysmetabolism secondary to hyperglycaemia in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus*. *East European Scientific Journal (Warsaw, Poland)*. 2019. Vol. 9(49)/1. P. 19-25.
9. Petrenko O.V., Natrus L.V., Tavartkiladze K. *Features of blood cells' fatty acids content in patients with diabetic retinopathy*. *Arkhiv Oftal'mologii Ukrainy.* 2017. 5. Vol. 3(19). P. 54-60 [in Ukraine].
10. Sun Q., Ma J., Campos H., Hankinson S.E., Hu F.B. *Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women*. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86(1). P. 74-81.
11. Fuhrman B.J., Barba M., Krogh V., et al. *Erythrocyte membrane phospholipid composition as a biomarker of dietary fat*. *Ann. Nutr. Metab.* 2006. Vol. 50(2). P. 95-102.

12. Mahendran Y., Ågren J., Uusitupa M. et al. Association of erythrocyte membrane fatty acids with changes in glycemia and risk of type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014. Vol. 99(1). P. 79–85.
13. Hodge A.M., English D.R., O'Dea K. et al. Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007. Vol. 86(1). P. 189–197.
14. Matthäus C., Lahmann I., Kunz S. et al. EHD2-mediated restriction of caveolar dynamics regulates cellular lipid uptake, 2020 bioRxiv. 511709. doi: <https://doi.org/10.1101/511709>.
15. Choromańska B., Myśliwiec P., Dadan J., Hady H.R., Chabowski A. The clinical significance of fatty acid binding proteins. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. 2011. Vol. 24(65). P. 759–63.
16. Atshaves B.P., Martin G.G., Hostetler H.A. et al. Liver Fatty Acid Binding Protein and Obesity. *J. Nutr. Biochem*. 2010. Vol. 21(11). P. 1015–1032.
17. Koehrer P. Erythrocyte Phospholipid and Polyunsaturated Fatty Acid Composition in Diabetic Retinopathy. 2014 journal.pone 0106912.
18. Межгосударственный стандарт. Масла растительные и маргариновая продукция. Метод обнаружения фальсификации. Vegetable oils and margarine. Detection of falsification. <http://docs.cntd.ru/document/gost-30623-98>.
19. Harris W.S., Luo J., Pottala J.V. et al. Red Blood Cell Fatty Acids and Incident Diabetes Mellitus in the Women's Health Initiative Memory Study. *PLoS One*. 2016. Vol. 11(2).
20. Bukowiecka-Matusiak M., Burzynska-Pedziwiatr I., Sansone A. et al. Lipid profile changes in erythrocyte membranes of women with diagnosed GDM. *PLoS One*. 2018. Vol. 13(9).
21. Castro-Correia C., Sousa S., Norberto S. et al. The Fatty Acid Profile in Patients with Newly Diagnosed Diabetes: Why it Could be Unsuspected. *Int. J. Pediatr*. 2017. Vol. 2017. P. 6424186. doi: 10.1155/2017/6424186.
22. Kurotani K., Sato M., Ejima Y. et al. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo- γ -linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance. *Nutr. Res*. 2012. Vol. 32(9). P. 669–675.
23. Reynoso R., Salgado L.M., Calderón V. High levels of palmitic acid lead to insulin resistance due to changes in the level of phosphorylation of the insulin receptor and insulin receptor substrate-1. *Mol. Cell. Biochem*. 2003. Vol. 246(1–2). P. 155–162.
24. Wang L., Folsom A.R., Zheng Z.J. Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2003. Vol. 78(1). P. 91–98.
25. Bei F., Jia J., Jia Y.Q. et al. Long-term effect of early postnatal overnutrition on insulin resistance and serum fatty acid profiles in male rats. *Lipids Health Dis*. 2015. Vol. 26(14). P. 96.

Отримано/Received 20.02.2020

Рецензовано/Revised 04.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.03.2020 ■

Ганюк В.М.¹, Петренко О.В.², Натрус Л.В.³¹ Львовская областная клиническая больница, г. Львов, Украина² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина³ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Изучение факторов, влияющих на обмен жирных кислот у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией и различной длительностью сахарного диабета

Резюме. Актуальность. Прогрессирование сахарного диабета 2-го типа (СД-2) в большинстве случаев сопровождается развитием пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР), которая является серьезной причиной потери зрения и инвалидности. В условиях СД-2 изменение состава жирных кислот (ЖК) мембран клеток (адипоцитов, гепатоцитов, клеток скелетных мышц, эритроцитов) существенно меняет их функции (текучесть мембраны, проницаемость ионов, связывание и сродство рецепторов инсулина). **Цель:** изучение влияния пищевых привычек (приготовления пищи и употребления масел) на жирно-кислотный состав эритроцитарных мембран пациентов с ПДР и разной продолжительностью СД-2 в сопоставлении с уровнем регуляторного шаперона Liver-type Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) в сыворотке крови. **Материалы и методы.** В обследование были включены 106 пациентов офтальмологической клиники с установленным диагнозом ПДР, которые были распределены на две группы по продолжительности СД-2. У пациентов 1-й группы (n = 46) средний возраст (Me; Q1-Q3) составлял 62 (57–66) года, продолжительность СД-2 — до 20 лет. У пациентов 2-й группы (n = 60) со средним возрастом 65 (60–68) лет диабет длился более 20 лет. Группу сравнения (контрольная группа (КГ), n = 46) составили здоровые добровольцы. Исследование ЖК осуществляли методом газовой-жидкостной хроматографии в эритроцитарных мембранах, путем взятия венозной крови пациента и выделения эритроцитов. Изучение пищевых привычек проводили по оценке результа-

тов анкетирования. Содержание L-FABP определяли в сыворотке крови методом ELISA Human L-FABP (Hycult Biotech), рассчитывали медиану и квартили (Me; Q1-Q3). Сравнивали данные по критерию Краскела — Уоллиса в статистической программе SPSS 23. **Результаты.** Изучение спектра основных ЖК в мембранах эритроцитов пациентов с ПДР показало повышение в 1,6 раза (P < 0,05) содержания насыщенной пальмитиновой (C16:0) ЖК, снижение в 1,6 раза (P < 0,05) содержания ненасыщенной линолевой (C18:2) и арахидоновой (C20:4) ЖК относительно показателей группы здоровых лиц. Указанные изменения не коррелировали с продолжительностью СД-2. Содержание насыщенной стеариновой (C18:0), ненасыщенной олеиновой (C18:1) ЖК практически не отличалось от показателей здоровых лиц и не менялось у пациентов в зависимости от длительности заболевания. Употребление в пищу масел и жиров — прямых источников указанных ЖК у пациентов отличается по сравнению с лицами КГ. Повышенное в 2 раза употребление подсолнечного масла, богатого линолевой ЖК, пациентами с ПДР сопровождалось парадоксальным снижением уровня линолевой ЖК в составе мембран их эритроцитов. Повышенное в 2 раза употребления источников олеиновой ЖК — оливкового масла пациентами КГ и маргарина пациентами 2-й группы не приводило к изменению содержания указанной ЖК в мембранах клеток. Концентрация L-FABP в сыворотке крови пациентов с ПДР была выше, чем в группе здоровых лиц, и четко коррелировала с длительностью заболевания СД-2.

У пациентов с длительностью СД-2 более 20 лет экспрессия протеина была практически в 2 раза ($P < 0,05$) выше, чем в группе здоровых лиц. **Выводы.** Указанные особенности необходимо учитывать при разработке эффективных схем коррекции липидного метаболизма у больных ПДР, а также иметь в виду влияние гипергликемии на свойства клеточных мембран, определяющиеся в значительной степени спек-

тром ЖК, поскольку состояние мембраны клетки обеспечивает межклеточное взаимодействие/кооперацию для внутриклеточных сигналов, а состояние мембраны эритроцитов является важным условием функциональной способности клеток и состояния тканевого дыхания.

Ключевые слова: пальмитиновая кислота; линолевая кислота; подсолнечное масло; оливковое масло; питание

V.M. Hanyuk¹, O.V. Petrenko², L.V. Natrus³

¹ Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

² Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Study of factors affecting the metabolism of fatty acids in patients with proliferative diabetic retinopathy with varying duration of diabetes mellitus

Abstract. Background. The progression of type 2 diabetes mellitus (T2D) in most cases is accompanied by the development of proliferative diabetic retinopathy (PDR), which is a serious cause of vision loss and disability. In T2D, there is a change in the composition of fatty acids (FA) of cell membranes: adipocytes, hepatocytes, skeletal muscle cells, and erythrocytes that significantly change their functions — membrane fluidity, ion permeability, binding and affinity of insulin receptors. The purpose is to study the effect of food cooking and oil consumption habits on the fatty acid composition of the erythrocyte membranes of patients with PDR and different duration of T2D, in comparison with the level of regulatory serum liver fatty acid binding protein (L-FABP) chaperone. **Materials and methods.** The examination included 106 patients of an ophthalmological clinic with an established diagnosis of PDR, who were divided into 2 groups according to the duration of T2D. In patients of group 1 ($n = 46$), the average age (Me; Q1-Q3) was 62 (57–66) years, the duration of T2D was up to 20 years. In patients of group 2 ($n = 60$) with an average age of 65 (60–68) years, diabetes lasted more than 20 years. The comparison group (controls, $n = 46$) consisted of healthy volunteers. The study of FA was carried out using gas-liquid chromatography in erythrocyte membranes by taking venous blood of a patient with isolation of red blood cells. The study of food habits was carried out by evaluating the results of the questionnaire. The content of L-FABP in the blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using Human L-FABP Hycult Biotech kit, the median and quartiles were calculated (Me; Q1-Q3). The data were compared according to the Kruskal-Wallis test in the statistical program SPSS 23. **Results.** The study of the main FA spectrum in the erythrocyte membranes of patients with PDR showed a 1.6-fold increase ($P < 0.05$) in the content of

saturated palmitic FA (C16:0), a 1.6-fold decrease ($P < 0.05$) in the content of unsaturated linoleic (C18:2) and arachidonic (C20:4) FA relative to groups of healthy individuals. These changes did not correlate with the duration of T2DM. The content of saturated stearic (C14:0), unsaturated oleic (C18:1) FA practically did not differ in comparison with healthy individuals and did not change in patients with increasing duration of the disease. The consumption of oils and fats — direct sources of these FAs in patients is different compared to those of the control group. A 2-fold increase in the use of sunflower oil rich in linoleic FA by patients with PDR was accompanied by a paradoxical decrease in linoleic FA in the composition of their erythrocyte membranes. A 2-fold increase in the use of the source of oleic FA — olive oil in patients of the control group and margarine in patients of group 2 did not lead to a change in the content of this FA in the cell membranes. The concentration of L-FABP in the blood serum of patients with PDR was higher than in the group of healthy individuals and clearly correlated with the duration of diabetes. In patients with T2DM duration of more than 20 years, protein expression was almost 2 times ($P < 0.05$) higher than in the group of healthy individuals. **Conclusions.** These features must be taken into account both for the development of effective schemes for the correction of lipid metabolism in patients with PDR, and evaluating the effect of hyperglycemia on the properties of cell membranes, which are largely determined by the spectrum of FAs. Since the state of the cell membrane provides intercellular interaction/cooperation for intracellular signals, and the state of the erythrocyte membrane is an important condition for the functional ability of cells and the state of tissue respiration.

Keywords: palmitic acid; linoleic acid; sunflower oil; olive oil; nutrition

Денисюк О.Ю.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Деякі імунологічні маркери як прогностичні чинники розвитку вікової макулярної дегенерації після факоемульсифікації катаракти

Резюме. *Актуальність.* Вікова макулярна дегенерація (ВМД) є однією з поширених причин сліпоти серед осіб похилого віку. Залишається невирішеним питання, як впливає факоемульсифікація катаракти (ФЕК) на розвиток та прогресування ВМД. До імунологічних маркерів, які мають безпосереднє відношення до хронічного імунного запалення при ВМД, відносять IFN- γ (активатор специфічної і неспецифічної імунної відповіді), IP-9 (один з основних інтерфероніндукованих хемокінів, який має доведене відношення до розвитку ВМД) і IL-1 β (маркер прозапального пошкодження). **Мета дослідження:** установити роль деяких імунологічних маркерів як прогностичних чинників розвитку вікової макулярної дегенерації після факоемульсифікації катаракти. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 86 пацієнтів (93 ока) віком від 60 до 82 років, яким була виконана ФЕК шляхом імплантації м'якої інтраокулярної лінзи на апараті Infiniti фірми Alcon (США). ВМД оцінювали за класифікацією Американської академії офтальмологів (AREDS, 2001). Пацієнтів обстежували протягом 18 місяців після операції. Визначення вмісту IFN- γ (нг/мл), IP-9 (нг/мл) та IL-1 β (нг/мл) проводили імуноферментним методом у внутрішньоочній рідині, яку забирали під час операції ФЕК. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) та MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, Бельгія). **Результати.** Вміст маркерів був суттєво вищим за наявності ВМД, ніж за її відсутності (контроль), із максимальними значеннями в 4-й та 5-й групах (при ВМД у пізній стадії — категорія 4 AREDS): вміст IFN- γ — у 4,8–5,4 рази; вміст IP-9 — у 5,5–5,9 рази; вміст IL-1 β — у 5,1–5,6 рази ($p < 0,001$). При стратифікації за прогресуванням ВМД було відзначено, що вміст IFN- γ і IP-9 був вищим за наявності прогресування, ніж без нього (відповідно у 2,0 та 1,2 рази; $p < 0,05$), тоді як за рівнем IL-1 β різниці не виявлено ($p = 0,514$). При розвитку ВМД уперше після операції ФЕК суттєво збільшенням виявився вміст IFN- γ і IP-9 за відсутності реакції IL-1 β . Побудована прогностична модель ймовірності прогресування ВМД за вмістом IFN- γ у внутрішньоочній рідині з точністю 79,6 % ($p < 0,001$). **Висновки.** Активність імунного запалення, що відбиває вміст у внутрішньоочній рідині імунологічних маркерів, має прогностичну значущість для прогресування ВМД після операції ФЕК.

Ключові слова: вікова макулярна дегенерація; факоемульсифікація катаракти; IFN- γ ; IP-9; IL-1 β

Вступ

За даними літератури, основними причинами погіршення або тяжких порушень зору у світі є катаракта та вікова макулярна дегенерація (ВМД), перше місце серед причин сліпоти посідає катаракта — 12,6 млн осіб з 36,0 млн сліпих у всьому світі, тоді як ВМД становить

більше 14 % із найбільшими показниками в країнах із високим рівнем доходу [1]. Фактичне число сліпих або осіб зі слабким зором продовжує збільшуватися, що вказує на необхідність подальшого вдосконалення операцій із видалення катаракти, профілактики та лікування ВМД [2].

Після хірургічного лікування катаракти зір у пацієнтів із ВМД покращується, але остання може прогресувати, що потребує застосування анти-VEGF-терапії протягом 6 місяців. Це особливо необхідно при неоваскулярній ВМД [3]. На більшу схильність до прогресування після хірургічного лікування катаракти саме неоваскулярної ВМД вказують дані літератури: її частота становила 1,60 на 1000 людино-років серед пацієнтів, які перенесли катаракту, і 0,64 — серед пацієнтів групи порівняння ($p < 0,001$), а скоригований коефіцієнт ризику для неоваскулярної ВМД протягом 5-річного спостереження становив 2,68 (95% ДІ 1,55–4,66) для пацієнтів, які перенесли операцію з видалення катаракти [4]. За іншими даними, екстракція катаракти в пацієнтів із ВМД супроводжується покращенням гостроти зору, відсутністю прогресування захворювання і поліпшенням якості життя [5]. Прогностичним фактором ризику розвитку ВМД порівняно з іншими факторами було збільшення віку [6]. Екстракція катаракти була пов'язана з розвитком ВМД на пізніх термінах (виконана за 5 або більше років) [7].

Отже, можна вважати, що видалення катаракти може по-різному впливати на ВМД різних стадій в осіб різного віку та у віддалених термінах після операції. На наш погляд, ці дані обґрунтовують необхідність досліджень особливостей патогенезу ВМД та з'ясування конкретних важелів впливу реактивності організму на її прогресування.

Останні дослідження переконливо показують, що порушення імунної реактивності визначає індукцію і розвиток ВМД. Протеомний аналіз внутрішньоочної рідини, взятої під час операції з видалення катаракти у пацієнтів із сухою ВМД, показав високий рівень прозапальних й імунних маркерів, що також підтвердило імунний характер цієї патології [8, 9]. Протеїнові компоненти друз, що на початкових стадіях ВМД накопичуються в сітківці, здатні активувати експресію внутрішньоклітинних прозапальних білків (NACHT, LRR- і PYD-домен-3, які формують NLRP3 — NOD-подібний рецептор) [10]. NLRP3 активує подальшу експресію прозапальних цитокінів, насамперед інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) і IL-18. Це є важливим фактором патогенезу географічної атрофії, оскільки активація NLRP3 у пігментному епітелії сітківки (ПЕС) призводить до дестабілізації лізосом, вивільнення IL-1 β й активації каспази-1 із наступною індукцією загибелі клітин через механізм піроптозу [11].

Інтерферон гамма (IFN- γ) — активний прозапальний фактор, що пов'язаний як із вродженим, так і з адаптивним імунітетом. При ВМД він діє разом з іншими прозапальними чинниками (такими як IL-1 β і TNF- α) на клітини ПЕС, які через активацію експресії хемокінового каскаду залучають до запальної реакції мікроглію, Т-лімфоцити і моноцити [12]. Останні, зі свого боку, можуть викликати пряме пошкодження фоторецепторів, що може призвести до втрати зору [13].

Хемокіни (CXCL9, CXCL10, CXCL11) є високо-специфічними лігандами рецептора CXCR3, що лока-

лізований на активованих Т-лімфоцитах й викликає їх активний хемотаксис [14]. Експресія гена CXCL11 (IP-9) сильно індукується IFN- γ . Вивчення ролі цитокінів та факторів росту в патогенезі ексудативної ВМД показало, що серед низки цитокінів і прозапальних білків підвищений вміст відмічено для С-реактивного протеїну й інтерферон- γ -індукованих білків, причому рівні останніх були тісно пов'язані з розміром ураження [15]. За даними літератури, основними причинами паразапалення в сітківці були інтерфероніндукована імунна відповідь й активація каспаз. Також була надекспресована мРНК хемокіну CXCL11 (IP-9), що відіграє роль у стимулюванні запальної відповіді через шляхи NF- κ B і JAK-STAT. Експресія IP-9 була асоційована з розміром друз. Дослідники вважають хемокін IP-9 новим ймовірним агентом, пов'язаним із патогенезом ВМД [16, 17].

Отже, наведені дані переконливо показують значення хронічного імунного паразапалення в прогресуванні ВМД. Серед імунних маркерів, які мають безпосереднє відношення до цього процесу та віддзеркалюють його ключові етапи, важливе місце посідають IFN- γ (активатор специфічної і неспецифічної імунної відповіді), IP-9 (один з основних інтерфероніндукованих хемокінів, що має доведене відношення до розвитку ВМД) і IL-1 β (маркер прозапального пошкодження клітин ПЕС).

Мета дослідження: установити роль деяких імунологічних маркерів як прогностичних чинників розвитку вікової макулярної дегенерації після факоемультсифікації катаракти.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 86 пацієнтів (93 ока) віком від 60 до 82 років, які були прооперовані з приводу катаракти. Усім пацієнтам була виконана ФЕК з імплантацією м'якої інтраокулярної лінзи на апараті Infinity фірми Alcon (США). Пацієнтам у динаміці спостереження (до операції та через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців після операції) виконували офтальмологічні обстеження та встановлювали стадію ВМД згідно з протоколом AREDS (2001) [18]. Випадки з категорією 1 AREDS (ВМД немає; $n = 28$) були розподілені на дві групи: контрольну ($n = 16$; 17,2 %), де розвитку ВМД протягом спостереження не було, і 1-ша група ($n = 12$; 12,9 %), де ВМД розвивалася. Другу групу становили 5 очей (5,4 %) із категорією 2 AREDS (початкова стадія), 3-тю групу — 10 очей (10,7 %) із категорією 3 AREDS (проміжна стадія), 4-ту групу — 24 ока (25,8 %) із категорією 4.1 AREDS (пізня стадія), і 26 очей (28,0 %) із категорією 4.2 AREDS (неоваскулярна макулопатія) становили 5-ту групу.

Інтраопераційні фактори, що визначали пошкодження ока під час операції ФЕК (щільність ядра кришталика за Vuratto, тривалість операції, обсяг іригаційної рідини, показник кумулятивної розсіяної енергії — середня потужність й експозиція лінійного ультразвуку, середня торсіонна амплітуда і торсіонний час, а також вираженість запальної реакції), оцінювали

за оригінальною шкалою прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти від 1 (низький ризик прогресування ВМД) до 5 (дуже високий ризик) [19, 20].

Прогресування ВМД у післяопераційному періоді оцінювали за величиною відповідного індексу — $IP_{\text{ВМД}}$, що розраховували за формулою:

$$IP_{\text{ВМД}} = ((\text{ВМД}_1 - \text{ВМД}_0)/t_1) + (\text{ВМД}_3 - \text{ВМД}_1)/t_2 + (\text{ВМД}_6 - \text{ВМД}_3)/t_3 + (\text{ВМД}_{12} - \text{ВМД}_6)/t_4 + (\text{ВМД}_{18} - \text{ВМД}_{12})/t_5/n, \quad (1)$$

де $\text{ВМД}_0, \text{ВМД}_1, \text{ВМД}_3, \text{ВМД}_6, \text{ВМД}_{12}, \text{ВМД}_{18}$ — стадії ВМД за шкалою AREDS (у нашому дослідженні відповідали номеру групи — від 1 до 5) до операції ФЕК та через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців відповідно; t_1, t_2, t_3, t_4, t_5 — тривалість періодів часу в місяцях між визначенням ВМД: $t_1 = 1, t_2 = 2, t_3 = 3, t_4 = 6, t_5 = 6$; n — кількість часових періодів, залучених до розрахунку: $n = 5$.

Визначення вмісту IFN- γ (пг/мл), IP-9 (нг/мл) та IL-1 β (пг/мл) проводили імуноферментним методом у внутрішньоочній рідині, яку забирали під час операції ФЕК. Використовували набори реактивів Bender Medsystems (Австрія) та ELH-ITAC-1 (RayBiotech, США). Лабораторні дослідження проведені на базі НДІ експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (директор — д.м.н., проф. Натрус Л.В.).

Аналіз за статистичними тестами Колмогорова — Смірнова і χ^2 -квдрат показав, що всі змінні мали відмінний від нормального характер розподілу варіаційних рядів ($p < 0,05$), тому для їх описової статистики обрали медіану (Me), перший та третій квартилі (Q1, Q3). Порівняння двох незалежних вибірок проводили за критерієм Манна — Уїтні (U), міжгрупові порівняння трьох і більше вибірок проводили із застосуванням рангового дисперсійного аналізу Крускала — Уолліса (H). Для порівняння міжгрупових розподілів частотних характеристик категоріальних змінних використовували непараметричний критерій χ^2 -квдрат Пірсона (χ^2) у модифікації Єйтса. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) та MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, Бельгія).

Побудову моделі прогнозу ймовірності прогресування ВМД здійснювали з використанням множинної логістичної регресії (пакет GLZ програми Statistica 10; StatSoft, Inc., США). Як залежну змінну використовували $IP_{\text{ВМД}}$, як незалежні — вміст вивчених імунологічних маркерів. Відбір оптимальних предикторів здійснювали методом максимальної правдоподібності з покроковим виключенням неефективних предикторів. Ефективність предикторів оцінювали інтервальним методом на основі статистики Вальда (Wald), а загальну адекватність моделі — з використанням діаграми операційної характеристики (ROC), за якою розраховували площу під ROC-кривою — AUC, її помилку і 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Крім цього, для моделі обчислювали коефіцієнт максимальної правдоподібності (Log-Likelihood) і χ^2 .

Результати та обговорення

Вміст усіх маркерів у внутрішньоочній рідині порівняно з контрольною групою був суттєво збільшений (табл. 1). Так, вміст IFN- γ за наявності ВМД був збільшений у 2,5–5,4 раза ($p < 0,001$). Максимальний приріст було відзначено в 1-й та 5-й групах (у 5,4 та 4,8 раза відповідно). У 2–4-й групах вміст IFN- γ був приблизно однаковим та у 2,5–3,1 перевищував контрольний.

Дещо інша ситуація була з IP-9, вміст якого перевищував контрольний у 3,9–5,9 раза ($p < 0,001$). Максимальний рівень відмічено в 4-й та 5-й групах, де він перевищував контрольний у 5,5–5,9 раза ($p < 0,001$). Вміст IL-1 β наростав по групах поступово: був збільшений у 1,75 раза порівняно з контролем у 1-й групі, у 4,2–4,7 раза — у 2-й та 3-й групах і в 5,1–5,6 раза — у 4-й і 5-й групах ($p < 0,001$).

Отже, за умов наявності ВМД рівень усіх маркерів був вищим, ніж у контролі, а максимальні значення були відзначені в 4-й та 5-й групах, тобто при ВМД у пізній стадії (категорія 4 AREDS).

Розрахунки $IP_{\text{ВМД}}$ показали, що в 62 очах (66,7 %) прогресування ВМД не було ($IP_{\text{ВМД}} = 0$), тобто стадія ВМД протягом спостереження не змінювалася. У решти 31 випадку (33,3 %) $IP_{\text{ВМД}}$ був більше 0. Ці випадки за величиною індексу розподілили так: у 8 випад-

Таблиця 1. Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині по групах

Групи	Маркери		
	IFN- γ , пг/мл	IP-9, нг/мл	IL-1 β , пг/мл
Контрольна, n = 16	26,0 (24,5; 36,0)	16,0 (11,5; 19,5)	20,0 (17,5; 21,5)
1-ша, n = 12	140,5 (118,0; 160,5)	63,5 (46,5; 83,5)	30,5 (19,00; 45,00)
2-га, n = 5	66,0 (53,0; 82,7)	62,0 (39,7; 89,7)	94,0 (66,2; 100,0)
3-тя, n = 10	76,5 (65,0; 86,0)	60,0 (46,0; 71,0)	83,5; (61,0; 105,0)
4-та, n = 24	80,0 (55,0; 207,0)	94,0 (73,5; 149,0)	112,0 (78,5; 130,5)
5-та, n = 26	124,0 (102,0; 141,0)	88,0 (69,0; 104,0)	102,5 (84,0; 122,0)
Порівняння між групами	H = 49,24; p < 0,001	H = 53,85; p < 0,001	H = 61,42; p < 0,001

Примітки: формат відображення даних — Me (Q1; Q3); H — критерій Крускала — Уолліса; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p < 0,05$).

ках (8,6 %) $IP_{\text{ВМД}} = 0,100$ — прогресія була відмічена в ранній термін (через 3 місяці), у 11 випадках (11,8 %) $IP_{\text{ВМД}} = 0,033$ — у пізній термін (після 12 місяців). У 12 випадках (12,9 %) було відмічено розвиток ВМД вперше ($IP_{\text{ВМД}} = 0,067$), а всі ці випадки належали 1-й групі (де ВМД до операції ФЕК не було).

При стратифікації випадків за наявністю прогресування ВМД (табл. 2) було відзначено, що при $IP_{\text{ВМД}} > 0$

вміст $IFN-\gamma$ і $IP-9$ був більшим від контрольного у 2,0 раза ($p < 0,001$) та у 1,2 раза ($p = 0,026$) відповідно. За рівнем $IL-1\beta$ вірогідної різниці виявлено не було ($p = 0,514$).

Аналіз, проведений у групах (рис. 1), показав, що у випадках без прогресування ВМД рівень $IFN-\gamma$ був максимальним у 5-й групі, а за наявності прогресування — у 1-й та 4-й. Вміст маркера між рештою груп

Таблиця 2. Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині залежно від прогресування ВМД

Показники	$IP_{\text{ВМД}} = 0, n = 62$	$IP_{\text{ВМД}} > 0, n = 31$	Порівняння
$IFN-\gamma$, пг/мл	67,5 (39,0; 120,0)	138,0 (101,0; 194,0)	$U = 309; p < 0,001$
$IP-9$, нг/мл	69,5 (25,0; 91,0)	82,00 (50,0; 145,0)	$U = 687; p = 0,026$
$IL-1\beta$, пг/мл	80,5 (24,0; 109,0)	72,00 (36,0; 124,0)	$U = 880; p = 0,514$

Примітки: формат відображення даних — $Me (Q1; Q3)$; U — критерій Манна — Уїтні для парних порівнянь; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p < 0,05$).

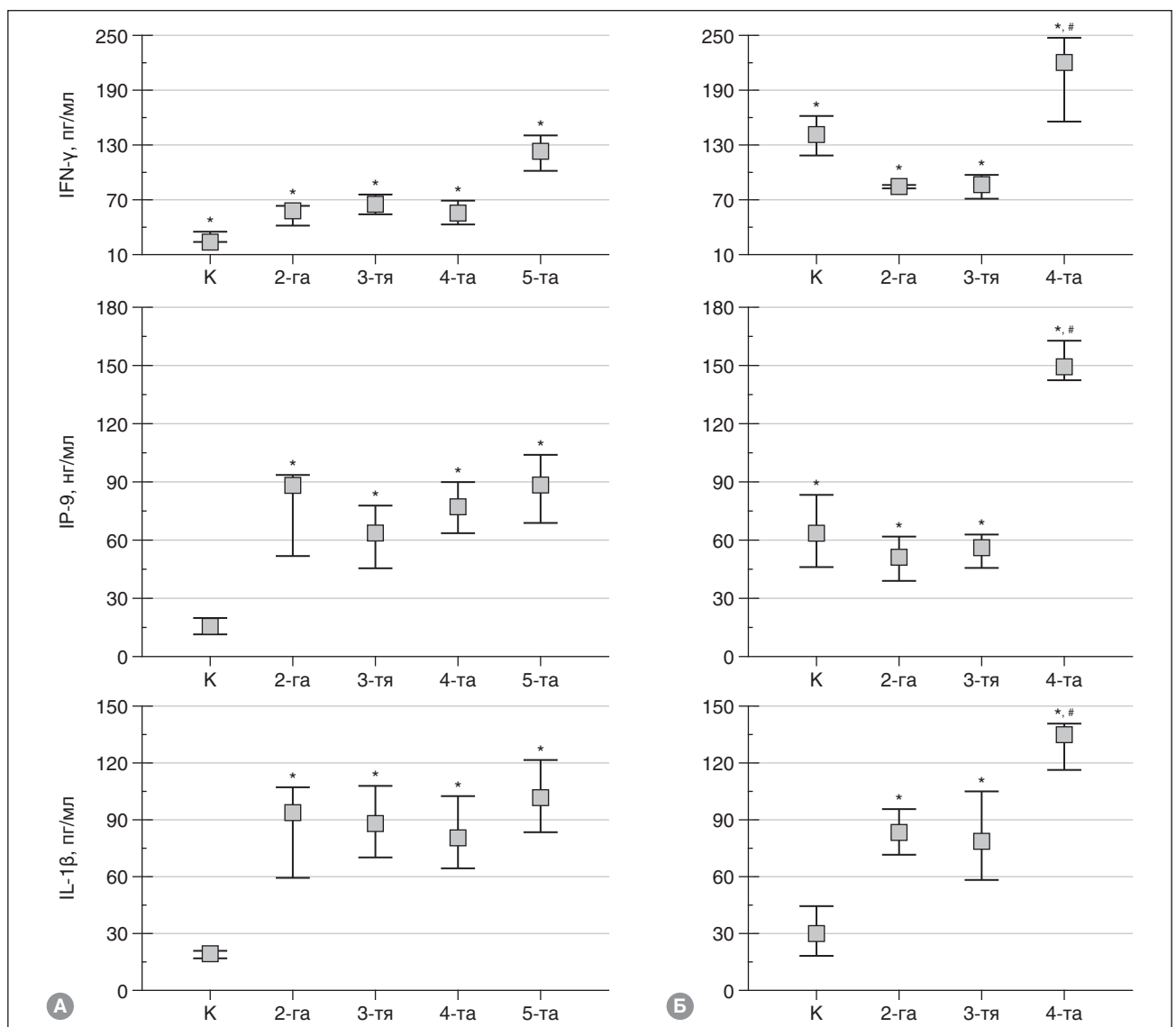


Рисунок 1. Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині по групах залежно від прогресування ВМД: А — клінічні випадки з відсутністю прогресування ВМД ($IP_{\text{ВМД}} = 0$), Б — клінічні випадки з наявністю прогресування ВМД ($IP_{\text{ВМД}} > 0$)

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні з контролем, # — $p < 0,05$ при порівнянні відповідних груп (між А і Б) за критерієм Манна — Уїтні

суттєво не відрізнявся. Рівні IP-9 та IL-1 β були найбільшими при прогресуванні ВМД у 4-й групі. Цікаво, що за умов прогресування ВМД у 1-й групі рівень IL-1 β майже не відрізнявся від контролю. Вміст маркерів при порівнянні решти груп суттєво не відрізнявся.

Отже, особливістю, що була встановлена за стадіями ВМД при її прогресуванні після операції ФЕК, був вірогідно більший вміст всіх маркерів у 4-й групі, тобто при пізній ВМД, що, вочевидь, є умовою для розвитку в цих випадках неоваскулярної макулопатії. До розвитку ВМД вперше після операції ФЕК (1-ша група) мали відношення приріст IFN- γ і IP-9 за відсутності реакції з боку IL-1 β .

Необхідно зазначити, що на рис. 1А не наведені дані по 1-й групі, оскільки всі випадки, що становили цю групу, мали прогресію ВМД. На рис. 1Б не наведено даних по 5-й групі, оскільки всі ці випадки належали до категорії 4.2 AREDS і прогресувати їм вже не було куди.

Стратифікація випадків із прогресією ВМД за величиною IP_{ВМД} (табл. 3) уточнила роль окремих маркерів. Так, вміст IFN- γ був суттєво підвищений порівняно з контролем (у 5,1–6,1 раза; $p < 0,001$), але фактично не відрізнявся при різних варіантах прогресування ВМД ($p = 0,961$). Вміст IP-9 і IL-1 β був максималь-

ним при розвитку пізніх та ранніх рецидивів (перевищував контроль у 7,9–8,9 та 5,7–6,1 раза відповідно; $p < 0,001$), але порівняно з ними фактично не відрізнявся. Необхідно відзначити, що в разі прогресування ВМД вперше (IP_{ВМД} = 0,067) вміст IP-9 і IL-1 β був збільшений меншою мірою (порівняно з контролем відповідно в 4,0 раза, $p > 0,05$, та 1,5 раза, $p < 0,001$). Відсутність статистичної значущості для IP-9, не зважаючи на таку велику різницю, могла пояснюватися широким розкидом отриманих даних та перекриттям їх діапазонів.

На наступному етапі було проведено порівняння вмісту маркерів залежно від балу, що характеризував ризик післяопераційного прогресування ВМД [10]. Такий бал збільшувався в групах (рис. 2), що відображало чіткий зв'язок початкового стану ока з рівнем інтраопераційного пошкодження. Так, у контрольній групі бал ризику в половині випадків дорівнював 1, у другій половині — 2, у решти груп зростав відповідно до ступеня ВМД та в 5-й групі дорівнював 4 (38,5 % випадків) або 5 (61,5 %).

Порівняння бала ризику розвитку ВМД та вмісту у внутрішньоочній рідині імунологічних маркерів наведено на рис. 3. Вміст IFN- γ за відсутності прогресу-

Таблиця 3. Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині за IP_{ВМД}

IP _{ВМД}	Маркери		
	IFN- γ , пг/мл	IP-9, нг/мл	IL-1 β , пг/мл
Контроль, 0; n = 16	26,0 (24,5; 36,0)	16,0 (11,5; 19,5)	20,0 (17,5; 21,5)
0,033; n = 11	133,0 (86,0; 227,0)	142,0 (62,0; 156,0)	122,0 (96,0; 136,0)
0,067; n = 12	140,5 (118,0; 160,5)	63,5 (46,5; 83,5)	30,5 (19,0; 45,0)
0,100; n = 8	159,5 (82,5; 233,5)	126,5 (54,5; 147,0)	113,0 (79,5; 130,5)
Порівняння між групами	H = 0,08; p = 0,961	H = 4,76; p = 0,092	H = 21,14; p < 0,001

Примітки: формат відображення даних — Me (Q1; Q3); H — критерій Крускала — Уолліса; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p < 0,05$); різниця при парних порівняннях за критерієм Манна — Уїтні між підгрупами за вмістом IFN- γ і IP-9 незначуща ($p > 0,05$); за вмістом IL-1 β — значуща для підгруп: 0,033 проти 0,067 і 0,067 проти 0,100 ($p < 0,001$).

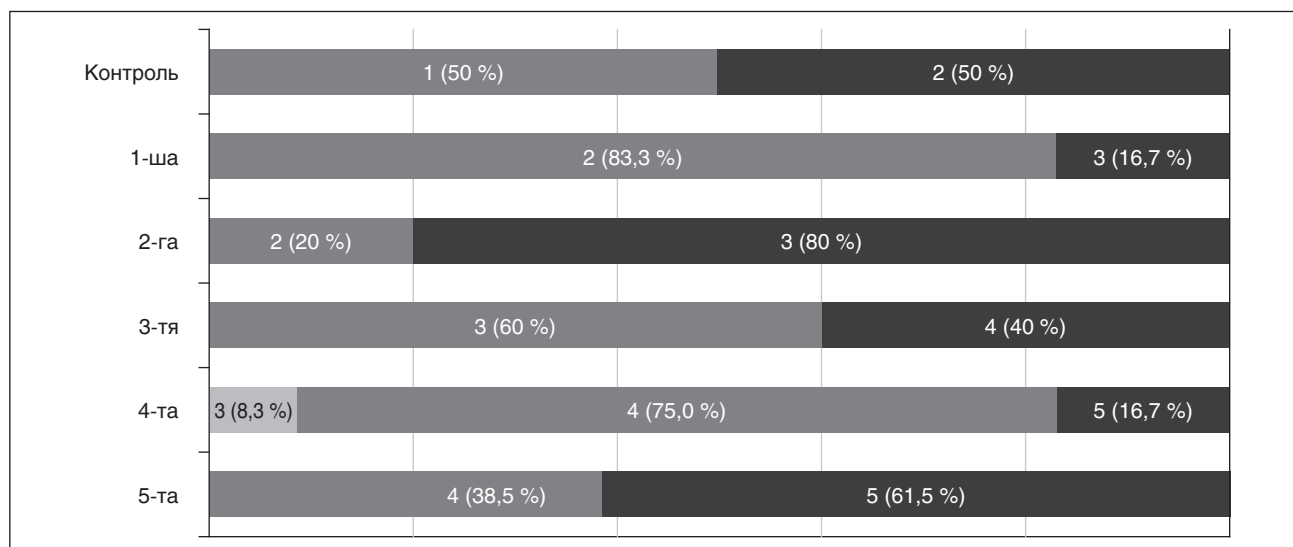


Рисунок 2. Розподіл балів ризику розвитку ВМД, установлених під час операції, по групах. Для кожної групи вказані бали ризику та їх розподіл у відсотках. При порівнянні частот балів за групами $\chi^2 = 167,29$, $p < 0,001$

вання ВМД мав тенденцію до поступового збільшення: він майже не відрізнявся від контролю за наявності 1 бала і перевищував контроль у 6,2 раза ($p < 0,001$) за наявності 5 балів. При прогресуванні ВМД вміст маркера був значуще більшим за всіма балами (максимальним при 5 балах — вище від контролю у 8,6 раза; $p < 0,001$).

Та ж сама ситуація загалом була характерна і для ІР-9, вміст якого за відсутності прогресування ВМД був максимальним при 3, 4 і, особливо, 5 балах (у 4,8–5,6 раза порівняно з контролем; $p < 0,001$). За умов прогресування ВМД рівень маркера перевищував контроль більш суттєво (крім 3-ї групи) із максимумом при 4 і 5 балах (у 8,9 і 10,5 раза; $p < 0,001$).

Аналогічно до ІР-9 виглядала ситуація для ІЛ-1 β , вміст якого за відсутності прогресування ВМД перевищував контроль при 3–5 балах (у 4,4–5,1 раза; $p < 0,001$). Але все ж таки вміст цього маркера був більшим від відповідного бала при прогресуванні ВМД (наприклад, при 4 і 5 балах перевищував контроль у 6,1–6,8 раза; $p < 0,001$).

Таким чином, по-перше, вміст всіх маркерів у внутрішньоочній рідині збільшувався при збільшенні ступеня інтраопераційного пошкодження (особливо при 4 та 5 балах). По-друге, таке збільшення було більш виражене при прогресуванні ВМД. На наш погляд, це вказувало на залежність реакції маркерів від ступеня пошкодження при операції ФЕК, а також на більш ви-

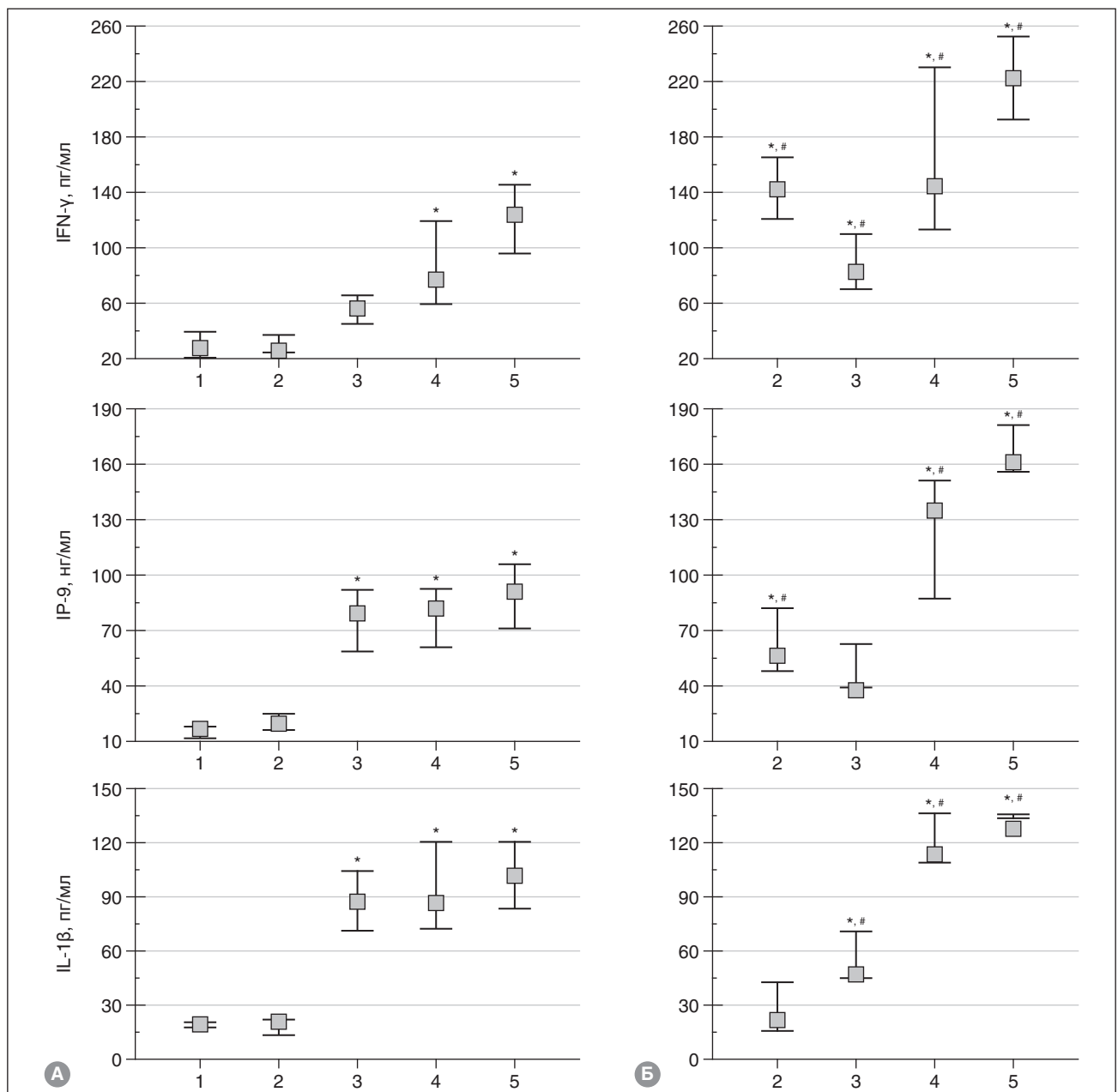


Рисунок 3. Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині по балах операційного ризику: А — клінічні випадки з відсутністю прогресування ВМД ($IP_{VMD} = 0$), Б — клінічні випадки з наявністю прогресування ВМД ($IP_{VMD} > 0$)
 Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні з контролем, # — $p < 0,05$ при порівнянні відповідних груп (між А і Б) за критерієм Манна — Уїтні.

ражену реактивність маркерів при прогресуванні ВМД. Із цього витікає і ще один, на нашу думку, дуже важливий висновок: при однаковому пошкодженні (однаковий бал) випадки з наступним прогресуванням ВМД відрізнялися вірогідно більшим початковим рівнем маркерів, особливо при максимальних значеннях бала. Це безпосередньо вказувало на патогенетичний вплив реактивності імунних маркерів на прогресування ВМД, що більшою мірою проявлялося при максимальному інтраопераційному пошкодженні.

Отримані результати обґрунтували необхідність проведення регресійного аналізу впливу вмісту імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині на прогресування ВМД після операції ФЕК. Результати побудови такої прогностичної моделі наведені в табл. 4.

Формула для розрахунку ймовірності прогнозу прогресування ВМД ($P_{\text{ВМД}}$) має такий вигляд:

$$P_{\text{ВМД}} = 1/(1 + e^{-(3,775 + 0,028 \cdot \text{IFg})}), \quad (2)$$

де IFg — вміст IFN- γ у внутрішньоочній рідині (пг/мл).

Параметри, які демонструють загальну адекватність розробленої моделі, мали задовільні характеристики: AUC = $0,839 \pm 0,040$ (95% ВІ = $0,749-0,907$); Log-Likelihood = $-118,39$; $\chi^2 = 34,39$; $p < 0,001$; точність моделі — 79,6 %.

Також було розраховано критичне значення вмісту IFN- γ у внутрішньоочній рідині за формулою, оберненою від (2), при якому розвиток ВМД був ймовірним ($\text{IP}_{\text{ВМД}} > 0$). Це значення становило 134,8 пг/мл.

Таким чином, можливість побудови логістичної регресії залежно від вмісту IFN- γ у внутрішньоочній рідині підтвердила патогенетичну значущість саме цього чинника для прогресування ВМД після операції ФЕК.

У плані обговорення отриманих результатів можна зазначити таке. Одним з основних набутків даного дослідження є встановлення факту збільшення вмісту у внутрішньоочній рідині, зібраній під час операції ФЕК, імунологічних прозапальних маркерів — IFN- γ , IP-9 та IL-1 β . Цей факт узгоджується з результатами інших досліджень [12, 15, 16, 21]. Особливістю цього дослідження було встановлення чіткої залежності вмісту маркерів від стадії ВМД: при її прогресуванні вони збільшувалися та сягали максимуму при ВМД категорії 4 AREDS. За даними [21], саме при ексудативній ВМД вміст численних прозапальних імун-

них маркерів був найбільшим, що мало позитивний зв'язок із товщиною макули.

Дані [16] висвітлюють надекспресію прозапальних цитокінів, включаючи IFN- γ , при дії компонентів друз на ПЕС в експерименті на тлі зниженої експресії протизапальних маркерів. Також це дослідження встановило диференційовану експресію генів ПЕС: загалом для 41 гена вона була підвищеною і для 18 — зниженою. Серед перших основними категоріями були гени інтерфероніндукованої запальної імунної відповіді і деградації протеасом із подальшою передачею сигналів каспазам.

Убіквітинпротеасомна система (UPS), що є універсальним мультикаталітичним комплексом, що відповідає за нелізосомний протеоліз і підтримує нормальний білковий гомеостаз у клітині, при нейродегенеративних захворюваннях, у тому числі при ВМД, суттєво пригнічена [22, 23]. Прозапальні цитокіни, особливо IFN- γ , викликають заміну конститутивних каталітичних субодиниць (β_1 , β_2 і β_3) в ядрі протеасоми 20S на індукційбельні субодиниці (β_{1i} , β_{2i} і β_{3i}), що сприяє утворенню імунопротеасоми, яка генерує імуногенні пептиди [24]. Висока активність імунопротеасоми на пізній стадії ВМД може пояснювати отриманий у нашому дослідженні тісний зв'язок між імунними маркерами — IFN- γ і IL-1 β , що віддзеркалює значення та взаємозв'язок компонентів паразапалення в сітківці при прогресуванні ВМД.

Результати вивчення транскриптому надали нове розуміння відмінностей регуляції генів при ВМД [25]. Аналіз онтології генів, функціональних шляхів і мереж регуляції транскрипції диференційно експресованих генів показав, що розвиток ВМД пов'язаний із більш високою експресією генів сигнальних шляхів хемокінів, каскаду комплементу і цитокінів. Із цих фундаментальних досліджень витікає обґрунтування отриманих нами даних із зв'язку високого вмісту маркерів із прогресією ВМД після операції ФЕК: навіть за умов однакового ступеня інтраопераційного пошкодження та початкової стадії ВМД саме активність запального процесу в сітківці визначає ймовірність прогресування патологічного процесу. Цей висновок підтверджено нами побудовою логістичної регресійної моделі, яка доказово підтвердила наявність такої залежності для IFN- γ як одного з пускових факторів запалення при ВМД.

Таблиця 4. Незалежні змінні рівняння логістичної регресії для прогнозу ймовірності прогресування ВМД

Змінні	β	$\pm SE$	Wald	95% ВІ	p
Відібрані предиктори					
IFN- γ	0,028	0,006	20,04	0,016–0,040	< 0,001
Стала змінна	–3,775	0,767	24,24	–(5,278–2,273)	< 0,001
Відхилені змінні					
IP-9	0,007	0,015	0,28	–0,022–0,036	0,618
IL-1 β	–0,021	0,009	0,60	–0,004–0,039	0,164

Примітки: $\beta \pm SE$ — регресійні коефіцієнти і їх помилка; Wald — статистика Вальда; 95% ВІ — 95% відсотковий вірогідний інтервал; p — вірогідність відмінності від нульової гіпотези (приймається при $p < 0,05$).

У прогресуванні загибелі ПЕС при ВМД важливе значення належить дефіциту гена *DICER1* (кодує білок Dicer, який розщепляє РНК з утворенням miRNA), що призводить до накопичення ендегенної Alu-ретроелементної РНК та активації NLRP3-запалення [26]. Крім того, в ПЕС активуються каспази 4 і 1 через залежну від циклічної GMP-AMP-синтази (сGAS) продукцію інтерферону та каскадну секрецію інтерлейкінів у специфічному субстраті запальних каспаз GSDMD (ефекторна молекула для літичної й прозапальної форми загибелі клітин — піроптозу) [26, 27]. Гальмування експресії *DICER1* з накопиченням Alu-РНК запускає цитозольний вихід із мітохондрій ДНК, яка залучає сGAS. Підвищення рівнів каспази-4, GSDMD, інтерферону та сGAS відмічено в ПЕС при географічній атрофії сітківки [26]. Ці дані дозволяють припустити, що саме інтерферони є первинними маркерами, які активують утворення хемокінів, які, зі свого боку, активують рекрутування в сітківку Т-лімфоцитів та моноцитів. За участю IFN- γ відбуваються численні механізми паразапалення, притаманного ВМД: утворення інфламасоми, деградація протеасом, активація піроптозу та інших, що загалом може відзеркалювати активація секреції прозапальних хемокінів та цитокінів (у нашому дослідженні підтверджено збільшенням вмісту IP-9 та IL-1 β). Це ще раз підкреслює прогностичну значущість збільшення вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ , що в наших дослідженнях визначало прогресування ВМД. Крім того, це певною мірою пояснює цікавий факт, виявлений у даному дослідженні: при вперше виявленій ВМД після операції ФЕК (1-ша група) саме рівень IFN- γ сягав максимуму порівняно з іншими групами (табл. 1).

На закінчення можна навести експериментальні дані, які показують, що прозапальні цитокіни, у тому числі IFN- γ і IL-1 β , значно посилювали експресію хемокінів та цитокінів у культивованих клітинах ПЕС ARPE-19 на тлі зниження експресії ключових генів, що беруть участь у зоровому циклі, морфології епітелію та фагоцитозі [28]. На думку авторів, цей несприятливий вплив прозапальних цитокінів на експресію генів, необхідних для функції ПЕС, сприяє їх пошкодженню та пов'язаний із розвитком ВМД.

Висновки

1. Вміст імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині, отриманій під час операції ФЕК, був суттєво вищим за наявності ВМД порівняно з її відсутністю (контроль) із максимальними значеннями у 4-й та 5-й групах (при ВМД у пізній стадії — категорія 4 AREDS): вміст IFN- γ — у 4,8–5,4 раза; вміст IP-9 — у 5,5–5,9 раза; вміст IL-1 β — у 5,1–5,6 раза ($p < 0,001$).

2. При стратифікації за прогресуванням ВМД було відзначено, що вміст IFN- γ і IP-9 вищий за наявності прогресування, ніж без нього (відповідно у 2,0 та 1,2 раза; $p < 0,05$), тоді як за рівнем IL-1 β різниці не виявлено ($p = 0,514$). Максимальним рівнем всіх маркерів був при пізній ВМД, що могло зумовлювати в цих випадках прогресію до неоваскулярної макулопатії.

3. Вміст маркерів суттєво не відрізнявся при ранньому (3 місяці після операції ФЕК) і пізньому (12–18 місяців) прогресуванні ВМД. При розвитку ВМД уперше після операції ФЕК суттєво збільшеним виявився вміст IFN- γ і IP-9 за відсутності реакції IL-1 β .

4. Бали за оригінальною шкалою прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти, інтраопераційного ризику ВМД мали зв'язок з її стадією і вмістом маркерів, який був вищим при прогресуванні з ризиком у 4 і 5 балів.

5. Побудована прогностична модель ймовірності прогресування ВМД після ФЕК за вмістом IFN- γ у внутрішньоочній рідині з точністю прогнозу 79,6 % ($p < 0,001$). Критичне значення вмісту IFN- γ , при якому розвиток ВМД був ймовірним, становило 134,8 пг/мл.

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

Список літератури

1. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., Ackland P., Braithwaite T., Cicinelli M.V., Das A. et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2017 Dec; 5(12). P. 1221-1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5. Epub, 2017 Oct 11.
2. Taylor H.R. Global Blindness: The Progress We Are Making and Still Need to Make. *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila).* 2019 Nov-Dec. 8(6). P. 424-428. doi: 10.1097/APO.0000000000000264.
3. Rappoport D., Goldberg M., Bukelman A., Katz H., Goldberg L., Pollack A. Phacoemulsification in eyes with neovascular age-related macular degeneration (AMD). *Harefuah.* 2017 Feb. 156(2). P. 79-83.
4. Ho J.D., Xirasagar S., Kao L.T., Lin H.C. Neovascular age-related macular degeneration is associated with cataract surgery. *Acta Ophthalmol.* 2018 Mar. 96(2). P. 213-217. doi: 10.1111/aos.13511.
5. Ehmman D.S., Ho A.C. Cataract surgery and age-related macular degeneration. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2017 Jan. 28(1). P. 58-62.
6. Rim T.H., Lee C.S., Lee S.C., Kim S., Kim S.S. Epidemiologic Survey Committee Of The Korean Ophthalmological Society. Association between Previous Cataract Surgery and Age-Related Macular Degeneration. *Semin. Ophthalmol.* 2017. 32(4). P. 466-473. doi: 10.3109/08820538.2015.1119861.
7. Klein B.E., Howard K.P., Lee K.E., Iyengar S.K., Sivakumar T.A., Klein R. The relationship of cataract and cataract extraction to age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2012 Aug. 119(8). P. 1628-33. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.050.
8. Ambati J., Atkinson J.P., Gelfand B.D. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat. Rev. Immunol.* 2013 Jun. 13(6). P. 438-451. doi: 10.1038/nri3459.
9. Qu S.C., Xu D., Li T.T., Zhang J.F., Liu F. iTRAQ-based proteomics analysis of aqueous humor in patients with dry age-related macular degeneration. *Int. J. Ophthalmol.* 2019, Nov 18. 12(11). P. 1758-1766. doi: 10.18240/ijo.2019.11.15.
10. Doyle S.L., Campbell M., Ozaki E., Salomon R.G., Mori A., Kenna P.F., Farrar G.J., Kiang A.S. et al. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of

IL-18 by drusen components. *Nat. Med.* 2012 May. 18(5). P. 791-8. doi: 10.1038/nm.2717.

11. Tseng W.A., Thein T., Kinnunen K., Lashkari K., Gregory M.S., D'Amore P.A., Ksander B.R. NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells by lysosomal destabilization: implications for age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013, Jan 7. 54(1). P. 110-20. doi: 10.1167/iovs.12-10655.

12. Juel H.B., Faber C., Udsen M.S., Folkersen L., Nissen M.H. Chemokine expression in retinal pigment epithelial ARPE-19 cells in response to coculture with activated T cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012, Dec 19. 53(13). P. 8472-80. doi: 10.1167/iovs.12-9963.

13. Ding X., Patel M., Chana C.-C. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.* 2009 Jan. 28(1). P. 1-18. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.10.001.

14. Loetscher P., Pellegrino A., Gong J.-H., Mattioli I., Loetscher M., Bardi G., Baggiolini M., Clark-Lewis I. The Ligands of CXC Chemokine Receptor 3, I-TAC, Mig, and IP10, Are Natural Antagonists for CCR3. *The Journal of Biological Chemistry.* 2001. 276. 2986-91. doi: 10.1074/jbc.M005652200.

15. Sakurada Y., Nakamura Y., Yoneyama S., Mabuchi F., Gotoh T., Tateno Y., Sugiyama A., Kubota T., Iijima H. Aqueous humor cytokine levels in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic. Res.* 2015. 53(1). P. 2-7. doi: 10.1159/000365487.

16. Lin T., Walker G.B., Kurji K., Fang E., Law G., Prasad S.S., Kojic L., Cao S., White V., Cui J.Z., Matsubara J.A. Parainflammation associated with advanced glycation endproduct stimulation of RPE in vitro: implications for age-related degenerative diseases of the eye. *Cytokine.* 2013 Jun. 62(3). P. 369-81. doi: 10.1016/j.cyt.2013.03.027.

17. Jiang K., Cao S., Cui J.Z., Matsubara J.A. Immuno-modulatory effect of IFN-gamma in AMD and its role as a possible target for therapy. *J. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013, Feb 26. Suppl 2. P. 0071-0076. doi: 10.4172/2155-9570-S2-007.

18. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch. Ophthalmol.* 2001 Oct. 119(10). P. 1417-36.

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

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

21. Jonas J.B., Tao Y., Neumaier M., Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humour of eyes with exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2012 Aug. 90(5). P. 381-8. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02414.x.

22. Ramos de Carvalho J.E., Verwoert M.T., Vogels I.M.C., Reits E.A., Van Noorden C.J.F., Klaassen I., Schlingemann R.O. Involvement of the ubiquitin-proteasome system in the expression of extracellular matrix genes in retinal pigment epithelial cells. *Biochem. Biophys. Rep.* 2018, Jan 28. 13. P. 83-92. doi: 10.1016/j.bbrep.2018.01.005.

23. Ethen C.M., Hussong S.A., Reilly C., Feng X., Olsen T.W., Ferrington D.A. Transformation of the proteasome with age-related macular degeneration. *FEBS Lett.* 2007, Mar 6. 581(5). P. 885-90. doi: 10.1016/j.febslet.2007.01.061.

24. Rivett A.J., Hearn A.R. Proteasome function in antigen presentation: immunoproteasome complexes, peptide production, and interactions with viral proteins. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2004 Jun. 5(3). P. 153-61.

25. Saddala M.S., Lennikov A., Mukwaya A., Fan L., Hu Z., Huang H. Transcriptome-wide analysis of differentially expressed chemokine receptors, SNPs, and SSRs in the age-related macular degeneration. *Hum. Genomics.* 2019, Mar 20. 13(1). P. 15. doi: 10.1186/s40246-019-0199-1.

26. Kerur N., Fukuda S., Banerjee D., Kim Y., Fu D., Apicella I., Varshney A. et al. cGAS drives noncanonical-inflammasome activation in age-related macular degeneration. *Nat. Med.* 2018 Jan. 24(1). P. 50-61. doi: 10.1038/nm.4450.

27. Liu X., Zhang Z., Ruan J., Pan Y., Magupalli V.G., Wu H., Lieberman J. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature.* 2016, Jul 7. 535(7610). P. 153-8. doi: 10.1038/nature18629.

28. Kutty R.K., Samuel W., Boyce K., Cherukuri A., Duncan T., Jaworski C., Nagineni C.N., Redmond T.M. Proinflammatory cytokines decrease the expression of genes critical for RPE function. *Mol. Vis.* 2016, Oct 8. 22. P. 1156-1168.

Отримано/Received 26.01.2020

Рецензовано/Revised 02.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.02.2020 ■

Денисюк О.Ю.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Некоторые иммунологические маркеры как прогностические факторы развития возрастной макулярной дегенерации после факоемульсификации катаракты

Резюме. Актуальность. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из распространенных причин слепоты среди пожилых людей. Остается нерешенным вопрос, как влияет факоемульсификация катаракты (ФЭК) на развитие и прогрессирование ВМД. К иммунным маркерам, которые имеют непосредственное отношение к хроническому иммунному паравоспалению при ВМД, относят IFN- γ (активатор специфического и неспецифического иммунного ответа), IP-9 (один из основных интерферониндуцированных хемокинов, имеющих доказанное отношение к развитию ВМД) и IL-1 β (маркер провоспалительного повреждения).

Цель исследования: установить роль некоторых иммунологических маркеров как прогностических факторов развития возрастной макулярной дегенерации после факоемульсификации катаракты. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 86 пациентов (93 глаза) в возрасте от 60 до 82 лет, которым была выполнена ФЭК путем имплантации мягкой интраокулярной линзы на аппарате Infinity фирмы Alcon (США). ВМД оценивали по классификации Американской академии офтальмологов (AREDS, 2001). Пациентов обследовали в течение 18 месяцев после операции. Определенное содержание IFN- γ (пг/мл), IP-9 (нг/мл) и IL-1 β (пг/мл) про-

водили иммуноферментным методом во внутриглазной жидкости, которую забирали во время операции ФЭК. Для статистической обработки полученных данных использовали программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) и MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, Бельгия). **Результаты.** Содержание маркеров было существенно выше при наличии ВМД, чем при ее отсутствии (контроль), с максимальными значениями в 4-й и 5-й группах (при ВМД в поздней стадии — категория 4 AREDS): содержание IFN- γ — в 4,8–5,4 раза; содержание IP-9 — в 5,5–5,9 раза; содержание IL-1 β — в 5,1–5,6 раза ($p < 0,001$). При стратификации по прогрессированию ВМД было отмечено, что содержание IFN- γ и IP-9 было выше при наличии прогрессирования, чем без него (со-

ответственно в 2,0 и 1,2 раза; $p < 0,05$), тогда как по уровню IL-1 β разницы не обнаружено ($p = 0,514$). При развитии ВМД впервые после операции ФЭК существенно увеличенным оказалось содержание IFN- γ и IP-9 при отсутствии реакции IL-1 β . Построена прогностическая модель вероятности прогрессирования ВМД по содержанию IFN- γ во внутриглазной жидкости с точностью 79,6 % ($p < 0,001$). **Выводы.** Активность иммунного воспаления, которое отражает содержание во внутриглазной жидкости иммунных маркеров, имеет прогностическую значимость для прогрессирования ВМД после операции ФЭК.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; фактоэмульсификация катаракты; IFN- γ ; IP-9; IL-1 β

O.Yu. Denisiyk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Some immunological markers as prognostic factors for the development of age-related macular degeneration after cataract phacoemulsification

Abstract. Background. Age-related macular degeneration (AMD) is one of the common causes of blindness in the elderly population. The question remains unsolved how cataract phacoemulsification influences the development and progression of AMD. Immune markers directly related to chronic immune parainflammation in AMD include interferon- γ (IFN- γ) (activator of a specific and nonspecific immune response), inducible protein-9 (IP-9) (one of the major interferon-induced chemokines, which is related to the development of AMD) and interleukin-1 β (IL-1 β) (marker of proinflammatory damage). The purpose of the study: to establish the role of some immunological markers as prognostic factors for the development of age-related macular degeneration after cataract phacoemulsification. **Materials and methods.** We have examined 86 patients (93 eyes) between the ages of 60 and 82 years who underwent cataract phacoemulsification by implanting a soft intraocular lens on Infiniti Alcon system (USA). AMD was evaluated by the American Academy of Ophthalmology (AREDS, 2001) classification. Patients were examined within 18 months after surgery. IFN- γ (pg/ml), IP-9 (ng/ml) and IL-1 β (pg/ml) levels were determined by enzyme immunoassay in an intraocular fluid collected during cataract phacoemulsification. Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA)

and MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, Belgium) were used for statistical processing of the obtained data.

Results. Marker content was significantly higher in the presence of AMD than in its absence (control), with maximum values in groups 4 and 5 (in late-stage AMD — category 4 AREDS): IFN- γ content — 4.8–5.4 times; IP-9 level — 5.5–5.9 times; IL-1 β content — 5.1–5.6 times ($p < 0.001$ higher. When stratifying by progression of AMD, it was noted that the content of IFN- γ and IP-9 was higher in the presence of progression than without it (2.0 and 1.2 times, respectively; $p < 0.05$), whereas in terms of IL-1 β level, the difference was not detected ($p = 0.514$). With the development of AMD, for the first time after cataract phacoemulsification, the content of IFN- γ and IP-9 was significantly increased in the absence of IL-1 β reaction. A prognostic model was created for the risk of AMD progression in terms of IFN- γ level in the intraocular fluid with an accuracy of 79.6 % ($p < 0.001$). **Conclusions.** The activity of immune inflammation, which reflects the content of immune markers in the intraocular fluid, has a prognostic significance for the progression of AMD after cataract phacoemulsification.

Keywords: age-related macular degeneration; cataract phacoemulsification; IFN- γ ; IP-9; IL-1 β

Особливості перебігу бактеріальних кератитів у хворих на цукровий діабет

Резюме. *Мета роботи:* вивчити особливості перебігу бактеріального кератиту у хворих на цукровий діабет 1-го типу. *Матеріали та методи.* Аналіз здійснювався на основі даних обстеження 15 хворих на цукровий діабет 1-го типу та бактеріальний кератит та 20 хворих на бактеріальний кератит без цукрового діабету, які становили групу порівняння. Крім стандартних, методи офтальмологічного дослідження включали бактеріологічне дослідження, флуоресцеїновий тест, безконтактне дослідження чутливості рогівки. Усім хворим проводили лікування інстиляціями антибіотика офлоксацину та стандартну протизапальну терапію. Спостереження здійснювали на 1-шу, 3-тю, 7-му, 10, 14, 18-ту та 22-гу добу. *Результати.* У всіх хворих на бактеріальний кератит та цукровий діабет реепітелізація та зникнення інфільтрації рогівки сталися на 4 дні, а зникнення гіперемії кон'юнктиви та набряку рогівки — на 8 днів пізніше, ніж у хворих на бактеріальний кератит без цукрового діабету. Серед хворих на цукровий діабет бактеріальний кератит привів до стійкого помутніння рогівки периферичної локалізації в 13,3 % хворих. У всі терміни спостереження поріг середньої чутливості рогівки у хворих на бактеріальний кератит та цукровий діабет перевищував показник хворих на бактеріальний кератит без цукрового діабету: при 1-му візиті — на 17,7 %, на 3-й день — на 20,9 %, на 7-й день — на 28,8 %, на 10-й день — на 32,7 %, на 14-й день — на 37,7 %, на 18-й день — на 35,4 %, на 22-й день — на 30,6 % ($p < 0,05$). *Висновки.* У хворих на цукровий діабет із бактеріальним кератитом відмічається діабетична нейропатія рогівки, що проявляється порушенням функції корнеальних нервових волокон за рахунок зниження чутливості рогівки та є локальним проявом системної діабетичної полінейропатії. На фоні діабетичної нейропатії рогівки у хворих на цукровий діабет відмічаються підвищення тяжкості перебігу бактеріального кератиту, подовження тривалості захворювання та погіршення наслідків.

Ключові слова: цукровий діабет; бактеріальний кератит; ерозія рогівки; гіперемія кон'юнктиви; помутніння рогівки

Вступ

У хворих на цукровий діабет (ЦД) захворюваність на бактеріальний кератит переважає таку в загальній популяції [1, 2]. З одного боку, це може бути пов'язане зі зміною кон'юнктивальної флори в цієї групи хворих за рахунок збільшення вмісту грам-позитивних культур (в основному коагулазонегативного стафілококу) внаслідок підвищення в сльозі концентрації глюкози та частого використання антибіотиків [3]. З іншого — з характерними для ЦД специфічними структурними та функціональними змінами рогівки — діабетичною кератопатією, що

виникає на фоні діабетичної нейропатії рогівки. За даними різних авторів, діабетична кератопатія зустрічається в 50–70 % хворих на ЦД та характеризується асимптоматичним перебігом [1, 4]. Проте пошкодження такої рогівки при травмі чи хірургічному втручанні призводить до неповної й уповільненої її регенерації та часто є причиною зниження гостроти зору внаслідок помутніння строми й нерівності поверхні [1, 4].

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

Матеріали та методи

Аналіз здійснювався на основі даних обстеження 15 хворих на ЦД 1-го типу та бактеріальний кератит (7 жінок, 8 чоловіків) та 20 хворих на бактеріальний кератит без ЦД, які становили групу порівняння. Критерії виключення: глаукома, аномалії рефракції середнього та високого ступеня, оперативні втручання на оці в анамнезі. Вік хворих на ЦД коливався від 18 до 48 років, у середньому становив $27,8 \pm 8,0$ року. Тривалість ЦД до 5 років відзначалася в 13,3 % хворих (2 осіб), від 5 до 10 років — у 46,7 % хворих (7 осіб), вище 10 років — у 40 % хворих (6 осіб). У всіх хворих на ЦД неврологом було діагностовано діабетичну полінейропатію (ДПН): асимптоматичну (N1) стадію — у 40 % хворих (6 осіб), симптоматичну (N2) — у 20 % хворих (3 осіб), стадію тяжких ускладнень ДПН (N3) — у 40 % хворих (6 осіб). Група хворих на бактеріальний кератит без ЦД була порівнянна за статтю та віком.

Крім стандартних (візометрія, тонометрія, біомікроскопія переднього та заднього відділів ока за допомогою щілинної лампи), методи офтальмологічного дослідження включали бактеріологічне дослідження (посів культури з кон'юнктивальної порожнини на щільні живильні середовища: 5% кро'вяний агар та середовище для контролю стерильності, мікроскопічне дослідження мазка з кон'юнктиви із забарвленням за Романовським — Гімзою та Паппенгеймом, флуоресцеїновий тест, безконтактне дослідження чутливості роگیвки).

Безконтактне дослідження чутливості роگیвки проводили за допомогою розробленого нами приладу для безконтактної діагностики чутливості роگیвки, що складається з компресора для накачки повітря, ресивера для створення запасу повітря, блоку живлення, буферної ємності, редуктора, манометра, натікача, фільтра, витратоміру, триходового електромагнітного вентиля, основного сопла та додаткового сопла, кондиціонера з контролером температури [5]. Дослідження проводили у визначених 9 точках (верхній, верхній назальний, верхній темпоральний, назальний, центральний, темпоральний, нижній назальний, нижній темпоральний, нижній) та розраховували середній поріг чутливості роگیвки. При користуванні безконтактним альгезиметром використовували такі параметри: діаметр отвору для виходу струменя повітря — 0,5 мм, тривалість імпульсу — 1 с, відстань до поверхні роگیвки — 4 мм, температура струменя повітря — 20 °С. Спочатку використовували мінімальну силу потоку повітря, що поступово збільшували до появи відчуття досліджуваним «легкого вітерцю», про що просили повідомити.

Для оцінки перебігу запального процесу при бактеріальному ураженні переднього відрізка ока нами використовувалась бальна система критеріїв Т.Б. Гайдамаки [6]: кон'юнктива (блідо-рожева — 1 бал, слабо гіперемована — 2 бали, помірно гіперемована — 3 бали, інтенсивно гіперемована — 4 бали), ерозія роگیвки (відсутня після реепітелізації — 1 бал, точкова — 2 бали, гілкоподібна — 3 бали, обмежена — 4 бали), набряк роگیвки (відсутній — 1 бал, поверхневий — 2 бали,

стромальний локальний — 3 бали), інфільтрація роگیвки (відсутня — 1 бал, точкова поверхнева — 2 бали, локальна стромальна — 3 бали), помутніння роگیвки (відсутнє — 1 бал, точкове — 2 бали).

Усім хворим здійснювали лікування інстиляціями антибіотика офлоксацину та стандартну протизапальну терапію. Спостереження проводили на 1-шу, 3-тю, 7-му, 10, 14, 18-ту та 22-гу добу.

Результати та обговорення

Вираженість гіперемії кон'юнктиви у хворих на бактеріальний кератит у 1-й візит не залежала від наявності ЦД. Позитивну динаміку в обох групах виявили уже на 3-й день спостереження ($p < 0,05$), причому вираженість гіперемії у хворих на ЦД була вищою, ніж у хворих без ЦД ($p < 0,05$), що показано в табл. 1. На 7-й день спостереження в жодній групі гіперемія кон'юнктиви не перевищувала 3 балів, у хворих на ЦД вираженість даного симптому перевищувала показники хворих без ЦД ($p < 0,05$). На 10-й день спостереження в більшості хворих на бактеріальний кератит без ЦД (85 %) кон'юнктива була нормального блідо-рожевого кольору (1 бал), лише в 15 % — слабо гіперемована (2 бали), тоді як у більшості хворих на бактеріальний кератит та ЦД (60 %) залишалась слабо гіперемованою (2 бали), у 6,7 % — помірно гіперемованою (3 бали) і лише в 33,3 % — нормального блідо-рожевого кольору (1 бал). У всіх хворих на бактеріальний кератит без ЦД на 14-й день спостереження кон'юнктива була нормального блідо-рожевого кольору, тоді як у хворих на бактеріальний кератит та ЦД — на 22-й день, тобто на 8 днів пізніше.

У хворих на бактеріальний кератит розмір ерозії роگیвки в перший візит не залежав від наявності ЦД (табл. 2). Але відмітили залежність перебігу даного симптому в динаміці спостереження від наявності ЦД. Так, позитивну динаміку щодо розмірів ерозії роگیвки у хворих на бактеріальний кератит без ЦД відмітили на 3-й день спостереження, а у хворих на ЦД — на 7-й день, тобто на 4 дні пізніше ($p < 0,05$). Слід вказати, що у хворих на ЦД на 7-й та 10-й день розміри ерозій роگیвки були більші, ніж у хворих на бактеріальний кератит без ЦД ($p < 0,05$). Реепітелізація роگیвки в усіх хворих на бактеріальний кератит без ЦД була відмічена на 14-й день спостереження, тоді як при ЦД — на 18-й, тобто на 4 дні пізніше.

У перший візит характер інфільтрації роگیвки у хворих на бактеріальний кератит не залежав від наявності ЦД (табл. 3). Позитивну динаміку в обох групах виявили уже на 3-й день спостереження ($p < 0,05$), причому її ступінь у хворих на бактеріальний кератит та ЦД перевищував такий у хворих без ЦД ($p < 0,05$), що спостерігалось і на 7-й день. Інфільтрація роگیвки була відсутня у всіх хворих на бактеріальний кератит без ЦД на 10-й день спостереження, при ЦД — на 14-й, тобто на 4 дні пізніше.

Набряк роگیвки у хворих на бактеріальний кератит у перший візит не залежав від наявності ЦД (табл. 4). Але відмітили залежність перебігу даного симптому в динаміці спостереження від наявності ЦД. Так, пози-

тивну динаміку щодо набряку рогівки у хворих на бактеріальний кератит без ЦД відмітили на 3-й день спостереження, а у хворих на ЦД — на 7-й день, тобто на 4 дні пізніше ($p < 0,05$). Слід вказати, що у хворих на ЦД на 7-й та 10-й день набряк рогівки був більш виражений, ніж у хворих на бактеріальний кератит без ЦД ($p < 0,05$). Набряк рогівки був відсутній у всіх хворих на бактеріальний кератит без ЦД на 14-й день спостереження, тоді як при ЦД — на 22-й, тобто на 8 днів пізніше.

Помутніння рогівки було відмічено у всіх хворих на бактеріальний кератит у 1-й візит (табл. 5). Позитивну динаміку щодо помутніння рогівки у хворих на бактеріальний кератит без ЦД відмітили на 3-й день спостереження, а у хворих на ЦД — на 7-й день, тобто на 4 дні пізніше ($p < 0,05$). Слід вказати, що у хворих на бактеріальний кератит та ЦД на 7-й та 10-й день помутніння рогівки залишалось у більшого відсотка хворих, ніж у хворих без ЦД ($p < 0,05$). Помутніння рогівки було відсутнє у всіх хворих на бактеріальний кератит без ЦД

Таблиця 1. Вираженість гіперемії кон'юнктиви у хворих на бактеріальний кератит залежно від наявності ЦД у динаміці спостереження, n (%)

День	Група	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	P, 1-й день
1-й	Хворі на ЦД, n = 15	–	4 (26,7)	6 (40)	5 (33,3)	–
	Хворі без ЦД, n = 20	–	6 (30)	8 (40)	6 (30)	–
3-й	Хворі на ЦД, n = 15	1 (6,7)*	4 (26,7)*	7 (46,7)*	3 (20)*	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	3 (15)	10 (50)	6 (30)	1 (5)	< 0,05
7-й	Хворі на ЦД, n = 15	1 (6,7)*	10 (66,7)*	4 (26,7)*	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	8 (40)	11 (55)	1 (5)	–	< 0,05
10-й	Хворі на ЦД, n = 15	5 (33,3)*	9 (60)*	1 (6,7)	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	17 (85)	3 (15)	–	–	< 0,05
14-й	Хворі на ЦД, n = 15	9 (60)*	6 (40)*	–	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	20 (100)	–	–	–	< 0,05
18-й	Хворі на ЦД, n = 15	12 (80)*	3 (20)*	–	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	20 (100)	–	–	–	< 0,05
22-й	Хворі на ЦД, n = 15	15 (100)	–	–	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	20 (100)	–	–	–	< 0,05

Примітки: P, 1-й день — оцінка статистичної значимості зміни розподілу бальних оцінок (за критерієм хі-квадрат); * — оцінка статистичної значимості відмінностей між групою хворих на ЦД та без ЦД у відповідний період спостереження, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Розміри ерозії рогівки у хворих на бактеріальний кератит залежно від наявності ЦД у динаміці спостереження, n (%)

День	Група	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	P, 1-й день
1-й	Хворі на ЦД, n = 15	–	6 (40)	8 (53,3)	1 (6,7)	–
	Хворі без ЦД, n = 20	–	8 (40)	11 (55)	1 (5)	–
3-й	Хворі на ЦД, n = 15	–	6 (40)*	8 (53,3)*	1 (6,7)*	> 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	–	11 (55)	9 (45)	–	< 0,05
7-й	Хворі на ЦД, n = 15	2 (13,3)*	9 (60)*	4 (26,7)*	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	9 (45)	10 (50)	1 (5)	–	< 0,05
10-й	Хворі на ЦД, n = 15	8 (53,3)*	6 (40)*	1 (6,7)*	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	17 (85)	3 (15)	–	–	< 0,05
14-й	Хворі на ЦД, n = 15	14 (93,3)*	1 (6,7)*	–	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	20 (100)	–	–	–	< 0,05
18-й	Хворі на ЦД, n = 15	15 (100)	–	–	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	20 (100)	–	–	–	< 0,05

Примітки: P, 1-й день — оцінка статистичної значимості зміни розподілу бальних оцінок (за критерієм хі-квадрат); * — оцінка статистичної значимості відмінностей між групою хворих на ЦД та без ЦД у відповідний період спостереження, $p < 0,05$.

на 14-й день спостереження, тоді як при ЦД на 14-й день помутніння рогівки виявили у 26,7 % хворих, на 18-й день — у 20 % хворих. На останній, 22-й день спостереження помутніння рогівки периферичної локалізації залишалось у 13,3 % хворих (2 хворі).

При аналізі чутливості рогівки у хворих на бактеріальний кератит відмітили залежність показника від наявності ЦД (табл. 6). Так, в усі терміни спостереження поріг середньої чутливості рогівки у хворих на бактеріальний кератит та ЦД перевищував показник хворих на бактеріальний кератит без ЦД: при 1-му візиті — на 17,7 %, на 3-й день — на 20,9 %, на 7-й день — на 28,8 %, на 10-й день — на 32,7 %, на 14-й день — на 37,7 %, на 18-й день — на 35,4 %, на 22-й день — на

30,6 % ($p < 0,05$). Слід вказати, що позитивну динаміку в обох групах виявили уже на 3-й день спостереження ($p < 0,05$).

Для того щоб віддиференціювати зниження чутливості рогівки, що виникає за рахунок запалення рогівки, з тим, що обумовлено діабетичним ураженням нервових волокон рогівки, проводили дослідження чутливості рогівки на парному оці. Виявили, що середній поріг чутливості рогівки на парному оці у хворих на бактеріальний кератит та ЦД коливається від 66,3 до 89,6 мл/хв, у середньому становить $75,7 \pm 8,7$ мл/хв, що на 31,9 % перевищує показник хворих на бактеріальний кератит без ЦД — $57,4 \pm 7,7$ мл/хв, коливається від 43,4 до 68,6 мл/хв ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Інфільтрація рогівки у хворих на бактеріальний кератит залежно від наявності ЦД у динаміці спостереження, n (%)

День	Група	1 бал	2 бали	3 бали	P, 1-й день
1-й	Хворі на ЦД, n = 15	–	8 (53,3)	7 (46,7)	–
	Хворі без ЦД, n = 20	–	11 (55)	9 (45)	–
3-й	Хворі на ЦД, n = 15	1 (6,7)*	12 (80)*	2 (13,3)*	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	8 (40)	12 (60)	–	< 0,05
7-й	Хворі на ЦД, n = 15	8 (53,3)*	7 (46,7)*	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	17 (85)	3 (15)	–	< 0,05
10-й	Хворі на ЦД, n = 15	13 (86,7)*	2 (13,3)*	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	20 (100)	–	–	< 0,05
14-й	Хворі на ЦД, n = 15	15 (100)	–	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	20 (100)	–	–	< 0,05

Примітки: P, 1-й день — оцінка статистичної значимості зміни розподілу бальних оцінок (за критерієм хі-квадрат); * — оцінка статистичної значимості відмінностей між групою хворих на ЦД та без ЦД у відповідний період спостереження, $p < 0,05$.

Таблиця 4. Набряк рогівки у хворих на бактеріальний кератит залежно від наявності ЦД у динаміці спостереження, n (%)

День	Група	1 бал	2 бали	3 бали	P, 1-й день
1-й	Хворі на ЦД, n = 15	–	7 (46,7)	8 (53,3)	–
	Хворі без ЦД, n = 20	–	10 (50)	10 (50)	–
3-й	Хворі на ЦД, n = 15	1 (6,7)	6 (40)	8 (53,3)*	> 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	2 (10)	9 (45)	9 (45)	< 0,05
7-й	Хворі на ЦД, n = 15	2 (13,3)*	9 (60)*	4 (26,7)*	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	9 (45)	10 (50)	1 (5)	< 0,05
10-й	Хворі на ЦД, n = 15	8 (53,3)*	6 (40)*	1 (6,7)*	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	17 (85)	3 (15)	–	< 0,05
14-й	Хворі на ЦД, n = 15	13 (86,7)*	2 (13,3)*	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	20 (100)	–	–	< 0,05
18-й	Хворі на ЦД, n = 15	14 (93,3)*	1 (6,7)*	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	20 (100)	–	–	< 0,05
22-й	Хворі на ЦД, n = 15	15 (100)	–	–	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	20 (100)	–	–	< 0,05

Примітки: P, 1-й день — оцінка статистичної значимості зміни розподілу бальних оцінок (за критерієм хі-квадрат); * — оцінка статистичної значимості відмінностей між групою хворих на ЦД та без ЦД у відповідний період спостереження, $p < 0,05$.

Тобто на парному оці у хворих на ЦД та бактеріальний кератит діагностували зниження чутливості рогівки, що вказує на порушення функції нервових волокон рогівки в цієї групи хворих. Для визначення діабетичного ураження нервово-рецепторного апарату рогівки у хворих на цукровий діабет Т.М. Діденко, G. Vikbova та інші автори використовують термін «діабетична нейропатія рогівки» [7, 8]. Відповідно до класифікації Т.М. Діденко

(2001 р.) діабетична нейропатія рогівки має дві стадії: латентну (не діагностується при стандартному офтальмологічному обстеженні) та маніфестну, що проявляється клінічно у вигляді змін рогівки, що залежно від переважного ураження тих чи інших її гістологічних шарів розподіляються на епітеліальні (точкові дефекти епітелію, епітеліопатії, ерозії, нитчасті кератити), стромальні (ліпоїдоз, геронтоксон, геронтоксон та васкуляризація

Таблиця 5. Помутніння рогівки у хворих на бактеріальний кератит залежно від наявності ЦД у динаміці спостереження, n (%)

День	Група	1 бал	2 бали	P, 1-й день
1-й	Хворі на ЦД, n = 15	–	15 (100)	–
	Хворі без ЦД, n = 20	–	20 (100)	–
3-й	Хворі на ЦД, n = 15	1 (6,7)	14 (93,3)	> 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	2 (10)	18 (90)	< 0,05
7-й	Хворі на ЦД, n = 15	2 (13,3)*	13 (86,7)*	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	9 (45)	11 (55)	< 0,05
10-й	Хворі на ЦД, n = 15	8 (53,3)*	7 (46,7)*	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	15 (75)	5 (25)	< 0,05
14-й	Хворі на ЦД, n = 15	11 (73,3)*	4 (26,7)*	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	20 (100)	–	< 0,05
18-й	Хворі на ЦД, n = 15	12 (80)*	3 (20)*	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	20 (100)	–	< 0,05
22-й	Хворі на ЦД, n = 15	13 (86,7)*	2 (13,3)*	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	20 (100)	–	< 0,05

Примітки: P, 1-й день — оцінка статистичної значимості зміни розподілу бальних оцінок (за критерієм хі-квадрат); * — оцінка статистичної значимості відмінностей між групою хворих на ЦД та без ЦД у відповідний період спостереження, $p < 0,05$.

Таблиця 6. Поріг чутливості рогівки (мл/хв) у хворих на бактеріальний кератит залежно від наявності ЦД у динаміці спостереження

День	Група	Середнє значення \pm стандартне відхилення	Діапазон коливань	P, 1-й день
1-й	Хворі на ЦД, n = 15	143,5 \pm 15,6*	120,8–167,8	–
	Хворі без ЦД, n = 20	121,9 \pm 13,1	97,5–140,5	–
3-й	Хворі на ЦД, n = 15	134,1 \pm 16,2*	109,9–157,3	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	110,9 \pm 12,5	87,9–128,9	< 0,05
7-й	Хворі на ЦД, n = 15	128,5 \pm 15,2*	104,1–146,3	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	99,8 \pm 10,6	80,3–118,8	< 0,05
10-й	Хворі на ЦД, n = 15	118,1 \pm 15,0*	98,1–139,8	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	89,0 \pm 9,8	70,7–107,9	< 0,05
14-й	Хворі на ЦД, n = 15	109,9 \pm 14,9*	91,4–130,7	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	79,8 \pm 8,9	62,3–98,8	< 0,05
18-й	Хворі на ЦД, n = 15	105,2 \pm 15,3*	87,6–129,2	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	77,7 \pm 9,2	59,3–97,4	< 0,05
22-й	Хворі на ЦД, n = 15	99,4 \pm 15,9*	82,5–128,6	< 0,05
	Хворі без ЦД, n = 20	76,1 \pm 9,3	57,9–95,8	< 0,05

Примітки: P, 1-й день — оцінка статистичної значимості зміни розподілу бальних оцінок (за критерієм хі-квадрат); * — оцінка статистичної значимості відмінностей між групою хворих на ЦД та без ЦД у відповідний період спостереження, $p < 0,05$.

лімбу, крайова дегенерація, помутніння, інфільтрати, виразка, складки десцементової оболонки), ендотеліальні (вакуолоподібна дегенерація, *cornea guttata*, меланоз ендотелію), змішані (ендотеліально-епітеліальна дистрофія, васкуляризація лімбу з меланозом ендотелію) [7]. Латентну діабетичну нейропатію рогівки автор пропонує виявляти за допомогою вакуум-декомпресійної проби з навантаженням із використанням жорсткої контактної лінзи. Крім того, існує спосіб виявлення діабетичної нейропатії рогівки за допомогою конфокальної біомікроскопії рогівки з визначенням щільності та довжини нервових волокон рогівки [9].

Діабетична нейропатія рогівки є локальним проявом загальної системної діабетичної полінейропатії та характеризується паралельним ураженням обох очей [1, 8]. У хворих на бактеріальний кератит та ЦД виявили зниження чутливості рогівки порівняно з хворими на бактеріальний кератит без ЦД. На нашу думку, це пов'язано з комплексним ураженням нервових волокон рогівки за рахунок запалення та діабетичної нейропатії рогівки.

На фоні діабетичної нейропатії рогівки у хворих на ЦД відмічаються підвищення тяжкості перебігу бактеріального кератиту, подовження тривалості захворювання та погіршення наслідків. Так, уже з 3-го дня спостереження вираженість гіперемії кон'юнктиви, інфільтрації, набряку, помутніння рогівки та розмір ерозії рогівки у хворих на бактеріальний кератит та ЦД перевищували такі у хворих на бактеріальний кератит без ЦД. Наявність ЦД у хворих на бактеріальний кератит була обумовлюючим фактором подовження тривалості захворювання на 8 днів у деякої частини хворих. Адже реепітелізація та зникнення інфільтрації рогівки у всіх хворих на бактеріальний кератит та ЦД сталися на 4 дні, а зникнення гіперемії кон'юнктиви та набряку рогівки — на 8 днів пізніше, ніж у хворих на бактеріальний кератит без ЦД. Крім того, тільки у хворих на ЦД бактеріальний кератит привів до стійкого помутніння рогівки периферичної локалізації в 13,3 % хворих. Особливості перебігу бактеріальних кератитів у хворих на ЦД обумовлюють необхідність комплексного підходу до їх лікування з урахуванням характерних структурних і функціональних рогівкових змін.

Висновки

У хворих на цукровий діабет із бактеріальним кератитом відмічається діабетична нейропатія рогівки, що проявляється порушенням функції корнеальних

нервових волокон за рахунок зниження чутливості рогівки, та є локальним проявом системної діабетичної полінейропатії. На фоні діабетичної нейропатії рогівки у хворих на ЦД відмічаються підвищення тяжкості перебігу бактеріального кератиту, подовження тривалості захворювання та погіршення наслідків.

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

Список літератури

1. Vieira-Potter V.J., Karamichos D., Lee D.J. Ocular complications of diabetes and therapeutic approaches. *BioMed Res. Int.* 2016. № 2016. P. 3801570.
2. Wang B., Yang S., Zhai H. et al. A comparative study of risk factors for corneal infection in diabetic and non-diabetic patients. *Int. J. Ophthalmol.* 2018. № 11(1). P. 43-47.
3. Grzybowski A., Kanclerz P., Huerva V. et al. Diabetes and Phacoemulsification Cataract Surgery: Difficulties, Risks and Potential Complications. *J. Clin. Med.* 2019. № 8(5). P. 716.
4. Kaji Y. Prevention of diabetic keratopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 2005. № 89. P. 254-255.
5. Заволока О.В., Бездітко П.А., Луханін О.О. Ефективність нового пристрою для безконтактної діагностики чутливості рогівки при визначенні її нейротрофічного стану у хворих на цукровий діабет I типу та бактеріальний кератит. *Офтальмо-мол. журн.* 2019. № 6. С. 29-33.
6. Гайдамака Т.Б. Рецидивующий герпетический кератит. Патогенез, диагностика, лечение, профилактика: Дисс... д-ра мед. наук : 14.01.18. Одесса, 2011. 369 с.
7. Диденко Т.Н. Клинико-патогенетическое значение нервно-трофических нарушений роговицы и их фармакотерапия у больных сахарным диабетом: Автореф. дисс... канд. мед. наук : спец. 14.00.08 «глазные болезни». Красноярск, 2001. 22 с.
8. Bikbova G., Oshitari T., Baba T et al. Diabetic corneal neuropathy: clinical perspectives. *Clin. Ophthalmol.* 2018. № 12. P. 981-987. doi: 10.2147/OPTH.S145266.
9. Пат. 41902 Україна, МПК А 61 В 8/10, А 61 В 8/13. Спосіб діагностики діабетичної нейропатії рогівки / Бездітко П.А., Заволока О.В., Лисенко М.Г.; заявник і патентовласник Харківський національний медичний університет. № и 200901232; Заявл. 16.02.09; Опубл. 10.06.09, Бюл. № 11.

Отримано/Received 11.01.2020

Рецензовано/Revised 23.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 31.01.2020 ■

Заволока О. В.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Особенности течения бактериальных кератитов у больных с сахарным диабетом

Резюме. Цель работы: изучить особенности течения бактериального кератита у больных с сахарным диабетом I-го типа. **Материалы и методы.** Анализ осуществлялся на основании данных обследования 15 больных с сахарным диабетом I-го типа и бактериальным кератитом и 20 больных с бактериальным кератитом без сахарного диабета, которые

составили группу сравнения. Кроме стандартных, методы офтальмологического исследования включали бактериологическое исследование, флюоресцеиновый тест, бесконтактное исследование чувствительности роговицы. Всем больным проводили лечение инстилляциями антибиотика офлоксацина и стандартную противовоспалительную тера-

пию. Наблюдение проводили на 1, 3, 7, 10, 14, 18 и 22-й день. **Результаты.** У всех больных с бактериальным кератитом и сахарным диабетом реэпителизация и исчезновение инфильтрации роговицы произошли на 4 дня, а исчезновение гиперемии конъюнктивы и отека роговицы — на 8 дней позже, чем у больных с бактериальным кератитом без сахарного диабета. Среди больных с сахарным диабетом бактериальный кератит привел к устойчивому помутнению роговицы периферической локализации у 13,3 % больных. Во все сроки наблюдения порог средней чувствительности роговицы у больных с бактериальным кератитом и сахарным диабетом превышал показатель больных с бактериальным кератитом без сахарного диабета: при 1-м визите — на 17,7 %, на 3-й день — на 20,9 %, на 7-й день — на 28,8 %, на 10-й день — на

32,7 %, на 14-й день — на 37,7 %, на 18-й день — на 35,4 %, на 22-й день — на 30,6 % ($p < 0,05$). **Выводы.** У больных с сахарным диабетом и бактериальным кератитом отмечается диабетическая нейропатия роговицы, которая проявляется нарушением функции корнеальных нервных волокон за счет снижения чувствительности роговицы и является локальным проявлением системной диабетической полинейропатии. На фоне диабетической нейропатии роговицы у больных с сахарным диабетом отмечаются повышение тяжести бактериального кератита, увеличение продолжительности заболевания и ухудшение последствий.

Ключевые слова: сахарный диабет; бактериальный кератит; эрозия роговицы; гиперемия конъюнктивы; помутнение роговицы

O.V. Zavaloka

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Features of the course of bacterial keratitis in patients with diabetes mellitus

Abstract. Background. Objective: to study the features of the course of bacterial keratitis in patients with type 1 diabetes mellitus. **Materials and methods.** The analysis was performed on the basis of the survey data of 15 patients with type 1 diabetes mellitus and bacterial keratitis and 20 individuals with bacterial keratitis without diabetes mellitus, who were included the comparison group. In addition to standard methods of ophthalmic examination, bacteriological examination, fluorescein test, non-contact examination of corneal sensitivity were carried out. All patients received instillations of ofloxacin, an antibiotic, and standard anti-inflammatory therapy. Observations were performed on days 1, 3, 7, 10, 14, 18 and 22. **Results.** In all patients with bacterial keratitis and diabetes mellitus, re-epithelialization and disappearance of corneal infiltrates occurred 4 days later, and the disappearance of conjunctival hyperemia and corneal edema — 8 days later than in patients with bacterial keratitis without diabetes mellitus. Among patients with diabetes mellitus, bacterial keratitis led

to a stable corneal opacity of the peripheral localization in 13.3 % of cases. At all times of observation, the threshold of the average corneal sensitivity in patients with bacterial keratitis and diabetes mellitus exceeded that of people with bacterial keratitis without diabetes mellitus: at the first visit — by 17.7 %, on day 3 — by 20.9 %, on day 7 — by 28.8 %, on day 10 — by 32.7 %, on day 14 — by 37.7 %, on day 18 — by 35.4 %, on day 22 — by 30.6 % ($p < 0.05$). **Conclusions.** Patients with diabetes mellitus and bacterial keratitis have diabetic corneal neuropathy, which is manifested by impaired corneal nerve fiber function due to reduced corneal sensitivity and is a local symptom of systemic diabetic polyneuropathy. Against the background of diabetic corneal neuropathy in patients with diabetes mellitus, there is an increase in the severity of bacterial keratitis, prolongation of disease duration and worsening of the consequences.

Keywords: diabetes mellitus; bacterial keratitis; corneal erosion; conjunctival hyperemia; corneal opacity

Красножан О.В.¹, Луценко Н.С.², Жабоедов Д.Г.³, Ефименко Н.Ф.²¹ КНП «Херсонская городская клиническая больница им. А. и О. Тропиных», г. Херсон, Украина² ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина³ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Центр восстановления зрения, г. Киев, Украина

Особенности системного цитокинового статуса при катаракте в сочетании с миопией средней и высокой степени

Резюме. *Актуальность.* Катаракта среди причин слепоты занимает одно из ведущих мест. Сочетание катаракты и миопии средней и высокой степени встречается в 45 раз чаще, чем при других видах рефракции. В основе патогенеза многих дистрофических заболеваний глаз лежат нарушения иммунного регулирования. Дистрофические нарушения у пациентов с неосложненной пресенильной катарактой, с миопией средней и высокой степени сопровождаются изменениями содержания цитокинов на местном и системном уровнях. В патогенезе развития катаракты и сочетания катаракты с миопией средней и высокой степени роль про- и противовоспалительных цитокинов остается пока не раскрытой. **Цель исследования:** изучить особенности системного цитокинового статуса при катаракте в сочетании с миопией средней и высокой степени. **Материалы и методы.** Изучено содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у 24 пациентов с катарактой и у 33 больных с катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени. Определение содержания цитокинов (провоспалительных интерлейкинов (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10) проведено в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Вектор-Бест». **Результаты.** Отмечается увеличение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β при миопии — в 6,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, а ИЛ-6 — в 6,5 раза ($p < 0,05$)). Противовоспалительные цитокины ИЛ-4, ИЛ-10 у пациентов обеих групп в пределах референтных значений. Содержание ИЛ-4 у пациентов основной группы незначительно меньше, чем у пациентов контрольной группы. Цитокиновый индекс у пациентов основной группы выше, чем в контрольной. **Выводы.** Установлено, что у больных с катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени имеется нарушение системного цитокинового баланса. **Ключевые слова:** катаракта; миопия; цитокины; провоспалительные; противовоспалительные; интерлейкины; референтные значения

Введение

Катаракта среди причин слепоты занимает одно из ведущих мест [1]. В структуре распространенности глазных заболеваний в Украине в динамике за 10 лет отмечается рост удельного веса катаракты с 14,7 до 15,9 % [2]. Миопия, по данным разных авторов, встречается в 28–35 % случаев. Сочетание катаракты и ми-

опии наблюдается в 45 раз чаще, чем при других видах рефракции [3–6].

На протяжении последних лет в офтальмологии вопрос иммунорегуляции дистрофических процессов является важной медико-биологической проблемой. В основе патогенеза многих дистрофических заболеваний глаз лежат нарушения иммунного регулирования [3, 7].

Цитокины — антигенспецифические факторы. Определение их концентрации в крови дает информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о тяжести процесса и прогнозе заболевания [8–11].

Иммунная система является регулятором межклеточных взаимодействий, нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов может привести к повреждению гематофтальмического барьера и способствовать прогрессированию дегенеративно-дистрофических и воспалительных проявлений [13, 14].

Исследования по изучению цитокинового профиля у пациентов с катарактой, катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени немногочисленны [15–18]. В тканях хрусталика иммуногистохимически обнаружен ряд цитокинов, включающих трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли, фактор роста фибробластов, интерлейкин (ИЛ)-6 [19]. В исследованиях В.Е. Klein (2006) установлено значение ИЛ-6 в развитии ядерной катаракты [20].

У пациентов с неосложненной пресенильной катарактой было выявлено нарушение иммунного статуса. Неосложненная пресенильная катаракта глаза у пациентов в возрасте 28–55 лет была проявлением нарушенной иммунной регуляции посредством провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [16].

Развитие дистрофических процессов в оболочках глаза при миопии сопровождается достоверным увеличением содержания ИЛ-4 в сыворотке крови и смещением баланса в сторону Th2-типа иммунного ответа [21]. Дистрофические процессы в сетчатке при миопии средней и высокой степени и периферической витреохориоретинальной дистрофии, приведшие к ее отслойке, сопровождаются изменениями содержания цитокинов на местном и системном уровнях [21].

В литературе отсутствуют работы по изучению системного цитокинового статуса у пациентов с катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени.

В патогенезе развития катаракты и сочетания катаракты с миопией средней и высокой степени роль про- и противовоспалительных цитокинов остается пока не раскрытой, что и обуславливает актуальность проведенного исследования.

Цель исследования: изучить особенности системного профиля провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени.

Материалы и методы

Проведено изучение уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у 57 пациентов с катарактой, находившихся на стационарном лечении в офтальмологическом отделении. Для решения поставленных задач выделены 2 группы. Первую группу составили 33 пациента с миопией средней и высокой степени (66 глаз), из них мужчин — 11, женщин — 22. Возраст пациентов колебался от 47 до 90 лет и в среднем составил $70,91 \pm 10,15$ года. Группу контроля составили

24 пациента с катарактой (46 глаз), из них мужчин было 14, а женщин — 10. Средний возраст пациентов составил $73,21 \pm 6,30$ года.

Критерием включения пациентов в группу миопии средней и высокой степени явилось наличие увеличения переднезадней оси глаза более 24 мм. Критериями исключения были: терминальная глаукома, тяжелая сопутствующая глазная патология (дегенеративные заболевания сетчатки, увеиты, атрофия зрительного нерва и др.), псевдоэкзофалиативный синдром, соматические заболевания (сахарный диабет, бронхиальная астма, аутоиммунные, онкологические заболевания, инсульт и инфаркт в анамнезе и другая серьезная соматическая патология), отсутствие которых подтверждалось опросом, исследованием соматического статуса и анализом данных медицинской документации.

Допускались отдельные сопутствующие заболевания, такие как гипертензивная болезнь I–II стадии, мерцательная аритмия, стенокардия напряжения I–II функционального класса и т.п. У всех обследуемых лиц сопутствующая патология находилась в стадии компенсации.

Пациенты обеих групп были однородны и сопоставимы по полу и возрасту.

Состояние цитокинового баланса оценивалось путем определения содержания провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) интерлейкинов в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Вектор-Бест». Забор крови проводился непосредственно перед оперативным вмешательством, затем центрифугирование при 3000 об/мин. Образцы внутриглазной жидкости и полученная сыворотка немедленно замораживались при температуре -20°C и хранились до момента проведения исследования.

Нами в данной работе был использован способ диагностики нарушения цитокинового баланса организма человека. Установлены значения индексов интерлейкинов как отношения параметров про- и противовоспалительных фракций в сыворотке крови к референтным значениям, затем определены средние арифметические для каждой фракции. Расчет интегрального цитокинового индекса (ИЦИ (усл. ед.)) проводили по формуле: $\text{ИЦИ} = \text{И1} + (\text{И2} - 1)$, где И1 — среднее арифметическое значение индексов провоспалительных интерлейкинов, И2 — среднее арифметическое значение индексов противовоспалительных интерлейкинов. При значениях $\text{ИЦИ} \leq 1$ констатировали оптимальный баланс цитокинов, а при $\text{ИЦИ} > 1$ — его нарушение (усиление воспалительных процессов) [22].

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включая визометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, эхобиометрию, кераторефрактометрию. Проведенные исследования полностью соответствуют законодательству Украины и отвечают принципам Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Совета Европы относительно прав человека и биомедицины.

Обработку результатов исследования проводили методами вариационной и корреляционной статистики. Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в таблицах в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ($p < 0,05$).

Результаты

Проведенное исследование показало, что у обследованных пациентов в сыворотке крови обнаруживались все исследуемые цитокины. Средние показатели уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6 представлены в табл. 1.

Исследование содержания ИЛ-1 β в сыворотке крови выявило превышение референтных значений у пациентов с катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени. Следует отметить, что в контрольной группе пациентов с катарактой показатели содержания ИЛ-1 β в сыворотке крови находились в пределах референтных значений, в то время как в основной группе содержание ИЛ-1 β превышало референтные значения. Выявлено достоверное увеличение содержания ИЛ-1 β в сыворотке крови при миопии средней и высокой степени в 6,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Дальнейший анализ содержания провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови выявил достоверное увеличение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови в 6,5 раза у пациентов с катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У 11 (33,34 %) пациентов группы катаракты в сочетании с миопией отмечалось превышение референтных значений.

Нами проведено изучение частоты превышения уровня интерлейкинов в сыворотке крови у обследуемых пациентов, что отражено в табл. 2.

Превышение показателя уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови в 2 раза в группе пациентов с катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени было у 14 человек (42,43 % наблюдений) ($p < 0,05$).

Анализ содержания провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови выявил достоверное увеличение уровня ИЛ-6 у пациентов с катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени в 3 раза по сравнению с максимальным уровнем референтных значений ($p < 0,05$). У 11 (33,34 %) пациентов группы катаракты в сочетании с миопией отмечалось превышение референтных значений.

Анализ содержания показателей противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови выявил незначительные отклонения у наблюдаемых пациентов с миопией средней и высокой степени (табл. 3).

Таблица 1. Содержание интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с катарактой и катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени, пг/мл

Показатель	Норма	Сыворотка крови		
	Референтные значения	Катаракта (контроль, n = 24)	Катаракта + миопия (n = 33)	p
ИЛ-1 β	0–11	3,40 \pm 0,13	21,62 \pm 7,60	< 0,05
ИЛ-6	0–10	4,42 \pm 0,92	28,9 \pm 9,9	< 0,05

Таблица 2. Частота превышения показателей провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с катарактой и катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени, пг/мл

Показатель	Сыворотка крови				p
	Катаракта (n = 24)		Катаракта + миопия (n = 33)		
	Абс.	%	Абс.	%	
ИЛ-1 β	0	–	14	42,43	< 0,05
ИЛ-6	1	4,17	11	33,34	< 0,05

Примечание: к повышенным относили показатели, превышающие верхние значения у здоровых людей, указанные в инструкциях к соответствующим наборам реагентов.

Таблица 3. Содержание противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с катарактой и катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени, пг/мл

Показатель	Норма	Сыворотка крови		
	Референтные значения	Катаракта (контроль, n = 24)	Катаракта + миопия (n = 33)	p
ИЛ-4	0–4	0,41 \pm 0,04	0,35 \pm 0,07	> 0,1
ИЛ-10	0–31	6,13 \pm 0,71	4,83 \pm 0,38	< 0,05

Таблиця 4. Частота превышения показателей противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с катарактой и катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени, пг/мл

Показатель	Сыворотка крови				p
	Катаракта (контроль, n = 24)		Катаракта + миопия (n = 33)		
	Абс.	%	Абс.	%	
ИЛ-4	0	–	0	–	–
ИЛ-10	1	4,17	2	6,06	> 0,1

Примечание: к повышенным относили показатели, превышающие верхние значения у здоровых людей, указанные в инструкциях к соответствующим наборам реагентов.

В сыворотке крови уровень ИЛ-4 определялся у всех пациентов исследуемых групп в пределах референтных значений. Показатели уровня ИЛ-4 у пациентов с миопией были незначительно меньше, чем у пациентов контрольной группы с катарактой. Статистически значимых различий ИЛ-4 в сыворотке крови выявлено не было ($p > 0,1$). Превышения показателя ИЛ-4 по группам не отмечалось.

Среднее содержание уровня противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 у наблюдаемых пациентов всех групп было в пределах референтных значений. Превышение показателя уровня ИЛ-10 было отмечено у 2 пациентов группы контроля (4 %), в группе у пациентов с миопией средней и высокой степени, наоборот, выявляется уменьшение этого показателя на 1,2 %. Однако полученные результаты являются статистически не достоверными ($p > 0,1$).

Частота превышения показателей противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с миопией отражена в табл. 4.

Проведенный нами расчет интегрального цитокинового индекса сыворотки крови у пациентов с катарактой и миопией средней и высокой степени продемонстрирован на рис. 1.

Как видно на рис. 1, среднее значение интегрального цитокинового индекса сыворотки крови у пациентов обеих групп было выше 1. У пациентов с катарак-

той в сочетании с миопией средней и высокой степени значение цитокинового индекса по сравнению с контрольной группой было выше в 4,9 раза.

Обсуждение

В результате нашего исследования представлена характеристика сдвигов в цитокиновом профиле на системном уровне у пациентов с катарактой и у больных с катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени.

Характерным для группы катаракты в сочетании с миопией средней и высокой степени по сравнению с катарактой без миопии явились статистически значимые сдвиги в системной продукции исследованных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6. Важными иммунорегуляторными цитокинами также являются противовоспалительные цитокины, в нашей работе отмечается снижение их концентрации, что способствует иммунопатологическим реакциям и их нарушению.

Выявленные особенности патологических изменений системной продукции цитокинов свидетельствуют о существенном отклонении направлений векторов развития катаракты и катаракты в сочетании с миопией средней и высокой степени.

Таким образом, с учетом вышеизложенного вопрос изучения системного уровня цитокинов у пациентов с катарактой и миопией средней и высокой степени является важным. Полученные данные дают основание для дальнейших исследований, представляются важными для выявления предпосылок развития катаракты в сочетании с миопией средней и высокой степени, а также позволяют предполагать возможность поиска маркеров данной патологии.

Выводы

1. Определение цитокинового статуса у больных с катарактой и катарактой в сочетании с миопией выявило нарушение системного иммунологического баланса.

2. У пациентов с катарактой и катарактой в сочетании с миопией отмечается увеличение активности провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β) и уменьшение активности противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10).

3. У пациентов с катарактой в сочетании с миопией системный цитокиновый дисбаланс выражен в большей степени, чем у больных с катарактой.

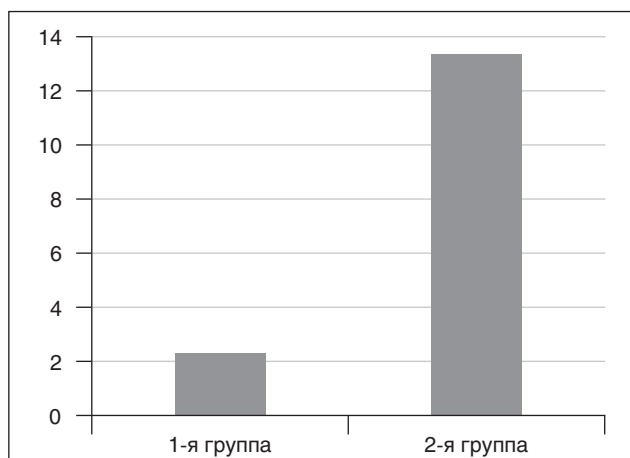


Рисунок 1. Среднее значение интегрального цитокинового индекса сыворотки крови у пациентов с катарактой и катарактой в сочетании с миопией средней и высокой степени

4. Полученные результаты по изучению системного цитокинового статуса выявили дисрегуляторные изменения иммунной системы и доказывают роль воспалительно-деструктивных процессов в патогенезе миопии и катаракты.

5. У пациентов с катарактой уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови находится в пределах референтных значений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

- Maltsev E.V., Pavlyuchenko K.P. *Biological features and diseases of the lens*. Odessa, 2002. 447.
- Vitovskaya O.P. *Strategy of health promotion in ophthalmology*. *Clinical Ophthalmology*. 2013. 3. 88-92.
- Vvedensky A.S., Yousef Y.N., Reznikova E.V. *Cataract surgery in patients with high myopia*. *Bulletin of Ophthalmology*. 2005. 6. 47-49.
- Zakhlyuk M.I. *Comprehensive surgical treatment of complicated cataracts with myopia: author. dis. ... cand. honey. Sciences*. M., 1993. 23.
- Sokolov K.V. *Surgical treatment of the cataract in patients with degenerative myopia*. *Pacific Medical Journal*. 2016. 3. 54-57.
- Yudashev A.M., Usenko V.A., *Clinico-anatomical features of the eye in patients with a combination of high-grade myopia and juvenile glaucoma*. *Clinical Ophthalmology*. 2017. 4. 244-247.
- Simbirtsev A.S. *Cytokines — a new system for regulating the body's defense reactions*. *Cytokines and inflammation*. 2002. 1. 9-16.
- Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. *Cytokines*. SPb., 2008. 552.
- Werner S., Grose R. *Regulation of wound healing by growth factors and cytokines*. *Physiol. Rev*. 2003. 83(3). 835-870.
- Teplinskaya I.E. *Development of ophthalmology in the Helmholtz Eye Diseases Research Institute*. *Ophthalmology. Results and Prospects: Sat. scientific tr. M.*, 2007. 17-27.
- Kasparova E.A. *On the use of cytokines and their complexes in ophthalmology*. *Vestn oftalmol*. 2002. 4. 47-49.
- Erichev V.P., Petrov S.Y., Subbot A.M., Volzhanin A.V., Germanova V.N., Karlova E.V. *Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases*. *National Journal glaucoma*. 2017. 16(1). 87-101.
- Shaimova V.A. *The role of pro-inflammatory cytokines in the eye diseases*. *Tsytokiny i vospalenie*. 2005. 2(4). 13-15.
- Bikbov M.M., Shevchuk N.E., Mal'khanov V.B. *Tsitokiny v klinicheskoi oftal'mologii [Cytokines in clinical ophthalmology]*. Ufa: GU Ufimskii nauchno-issledovatel'skii institut glaznykh boleznei AN RB Publ., 2008. 150.
- Mannanova R.F., Shevchuk N.E., Bikbulatova A.A. *The importance of cytokine research in the surgical treatment of cataracts. Point of view*. *East-West*. 2017. 3. 113-116.
- Sozurakova E.A., Gromakina E.V., Shabaldin A.V. *Features of local and systemic immune regulation in cataracts*. *Medicine in Kuzbass*. 2018. 3. 8.
- Wang L., Zhang Z., Koch D.D., Jia Y., Cao W., Zhang S. *Anterior chamber interleukin 1beta, interleukin 6 and prostaglandin E2 in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery*. *Brit. J. Ophthalmol*. 2016. 100(4). 579-582.
- Zhou Z., He S., Cheng X. *An experimental study of tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) in aqueous humor after intraocular lens implantation*. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 1996. 32(4). 301-303.
- Shigemitsu T., Ishiguro K., Shimizu Y., Horiguchi M., Kasahara M., Arakaki S. *Immunocytochemical features of lens after cataract tissue-signalling molecules (growth factors, cytokines, other signalling molecules), cytoskeleton proteins, cellular and extracellular matrix proteins*. *International Ophthalmology*. 1999. 23(3). 137-144.
- Klein B.E., Klein R., Lee K.E., Knudtson M.D., Tsai M.Y. *Markers of inflammation, vascular endothelial dysfunction, and age-related cataract*. *Am. J. Ophthalmol*. 2006. 141(1). 116-122.
- Shevchuk N.E. *The role of cytokines and immune-endocrine interactions in inflammatory and dystrophic processes in the membranes of the eye*. *diss. ... Doc. biol. of sciences*. Ufa. 25.
- Yudina T.V., Saarkoppel L.M., Kryuchkova E.N., Konovalov I.M., Mirzonov V.A. *Method of diagnosing cytokine balance disturbance of human body*. *Patent of the invention No. 2463609-2012*.

Получено/Received 10.01.2020

Рецензировано/Revised 18.01.2020

Принято в печать/Accepted 30.01.2020 ■

Красножан О.В.¹, Луценко Н.С.², Жабоедов Д.Г.³, Єфименко Н.Ф.²

¹ КНП «Херсонська міська клінічна лікарня ім. А. і О. Тропініх», м. Херсон, Україна

² ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

³ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Центр відновлення зору, м. Київ, Україна

Особенности системного цитокинового статуса при катаракте в поєднанні з міопією середнього і високого ступеня

Резюме. *Актуальність.* Катаракта серед причин сліпоти посідає одне з провідних місць. Поєднання катаракти і міопії середнього і високого ступеня зустрічається в 45 разів частіше, ніж при інших видах рефракції. В основі патогенезу багатьох дистрофічних захворювань очей лежать порушення імунного регулювання. Дистрофічні порушення у пацієнтів з неускладненою пресенільною катарактою, з міопією середнього і високого ступеня супроводжуються змінами вмісту цитокинів на місцевому і системному рівнях. У патогенезі розвитку катаракти і поєднання катаракти з міопією середнього та високого ступеня роль про- і протизапальних цитокинів залишається

поки не розкритою. **Мета дослідження:** вивчити особливості системного цитокинового статусу при катаракті в поєднанні з міопією середнього і високого ступеня. **Матеріали та методи.** Вивчено вміст прозапальних і протизапальних цитокинів в сироватці крові у 24 пацієнтів з катарактою і у 33 хворих з катарактою в поєднанні з міопією середнього і високого ступеня. Визначення вмісту цитокинів (прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1β, ІЛ-6, протизапальних ІЛ-4, ІЛ-10) проведено в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем «Вектор-Бест». **Результати.** Відзначається збільшення вмісту прозапальних цитокинів (ІЛ-1β при

міопії — у 6,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, а ІЛ-6 — у 6,5 раза ($p < 0,05$). Протизапальні цитокіни ІЛ-4, ІЛ-10 у пацієнтів обох груп в межах референтних значень. Вміст ІЛ-4 у пацієнтів основної групи трохи менше, ніж у пацієнтів контрольної групи. Цитокіновий індекс у пацієнтів основної

групи вище, ніж у контрольній. **Висновки.** Встановлено, що у хворих з катарактою в поєднанні з міопією середнього і високого ступеня є порушення системного цитокінового балансу.

Ключові слова: катаракта; міопія; цитокіни; прозапальні; протизапальні; інтерлейкіни; референтні значення

O.V. Krasnozhan¹, N.S. Lutsenko², D.G. Zhaboiedov³, N.F. Efimenko⁴

¹ CNE Kherson City Clinical Hospital named after A. and O. Tropinini, Kherson, Ukraine

² State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Vision Recovery Center, Kyiv, Ukraine

Features of systemic cytokine status in cataracts combined with moderate and severe myopia

Abstract. Background. Among the causes of blindness, cataract holds one of the leading places. The combination of cataract and myopia is found 45 times more often than with other types of refraction. The basis of the pathogenesis of many dystrophic diseases of the eyes is impaired immune regulation. Dystrophic disorders in patients with uncomplicated pre-senile cataract and myopia are accompanied by the changes in the content of cytokines at the local and systemic levels. In the pathogenesis of the development of cataracts and a combination of cataracts with severe and moderate myopia, the role of pro- and anti-inflammatory cytokines remains unexplored. **Materials and methods.** The blood serum content of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines was studied in 24 patients with cataract and 33 patients with cataract combined with myopia. The content of cytokines (pro-inflammatory IL-1 β , IL-6,

anti-inflammatory IL-4, IL-10) was determined in blood serum using the solid-phase ELISA using the Vector-Best test systems.

Results. There is an increase in the content of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β in myopia — by 6.3 times ($p < 0.05$) compared with the control group, and IL-6 — by 6.5 times ($p < 0.05$). The cytokines IL-4, IL-10 in the patients of both groups were within the reference values. The content of IL-4 in the patients of the basic group was slightly lower than in the patients of the control group. The cytokine index in patients of the basic group was higher than in the control one. **Conclusions.** It was established that the patients with cataracts combined with myopia presented with systemic cytokine imbalance.

Keywords: cataract; myopia; cytokines; pro-inflammatory; anti-inflammatory; reference values

Особливості оклюзій судин сітківки після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу

Резюме. *Актуальність.* Незважаючи на високу ефективність кардіологічних операцій з використанням штучного кровообігу (ШК), досить часто виникають ускладнення з боку центральної нервової системи й органа зору. До останніх належить оклюзія судин сітківки, зокрема центральної вени (ЦВС) або її гілок. *Метою* даного дослідження було встановити особливості оклюзій судин сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням ШК. *Матеріали та методи.* У дослідження відібрані дані 137 очей (126 пацієнтів, основна група) з оклюзією ЦВС або її гілок, що виникла після операції з ШК протягом 180 днів. У контролі (18 очей; 9 пацієнтів) оклюзії судин сітківки за вказаний період не було. Типи оклюзій вен сітківки (неішемічний і ішемічний) оцінювались згідно з міжнародною класифікацією S. Bloom і A. Brucker (1991). Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). *Результати.* Неішемічний тип був встановлений у 96 (70,0 %) випадках оклюзії, ішемічний — у 41 (30,0 %). За віком і статтю різниці між цими пацієнтами не було, співвідношення чоловіків і жінок становило 1 : 1. Частота оклюзії гілок ЦВС переважала над частотою оклюзії ЦВС у співвідношенні 5 : 1. За анатомічною локалізацією переважала верхньотемпоральна оклюзія (58,33 % при неішемічному типі, 65,85 % — при ішемічному). При ішемічному типі переважала оклюзія гілок 1-го порядку (87,88 %), а при неішемічному поряд з нею відмічені оклюзії гілок ЦВС 2-го (34,18 %) і 3-го (12,66 %) порядків. За наявності оклюзії всі показники оптичної когерентної томографії були вищими за контрольні ($p < 0,05$), що відображало розвиток набряку сітківки й більшою мірою було виражене при ішемічному типі починаючи з 30–60 діб спостереження. Дискримінантний аналіз показав, що тип оклюзії визначали вік, нижча гострота зору, порядок оклюзії гілок ЦВС і збільшення об'єму сітківки за даними оптичної когерентної томографії. Регресійна модель прогнозу типу оклюзії за гостротою зору, порядком оклюзії гілок ЦВС і віком мала точність 82,5 %. *Висновки.* У даному дослідженні подано клінічну характеристику неішемічного й ішемічного типу оклюзії вен сітківки, виявлених упродовж 180 діб після кардіохірургічних втручань із ШК, і показані різні механізми її формування на ранніх і пізніх термінах.

Ключові слова: оклюзії судин сітківки; кардіохірургічні операції; штучний кровообіг; ускладнення

Вступ

Поширеність серцево-судинних захворювань можна вважати масштабною епідемією, на яку в загальній структурі смертності в Україні припадає до 67 %, причому основний внесок (71,1 %) у структуру захворюваності робить ішемічна хвороба серця (ІХС) [1]. На сучасному етапі лікування ІХС, як і інших хвороб серця (вроджені й набуті вади, складні порушення ритму), ґрунтується на хірургічному втручанні, при якому необхідне використання штучного кровообігу (ШК) [1].

Незважаючи на високу ефективність таких операцій, досить часто виникають ускладнення з боку центральної нервової системи й органа зору [2]. Це пов'язано з тривалою гіпотермією, гемодилуцією, гіповолемією, перерозподілом кровообігу, пролонгованою гіпотензією під час операції з застосуванням ШК, вторинним вазоспазмом, анемією тощо [4–6]. Втрата зору після кардіохірургічних операцій викликана двома основними причинами: ішемією зорового нерва й інфарктом унаслідок мікроемболії і/або гіперперфузії

судин сітківки [4, 5]. Отже, можливими наслідками ШК є ішемія сітківки й ішемічна оптична нейропатія. Поширеність останньої при серцево-легеневому шунтуванні, за даними авторів, становить 0,06 % [6].

Загалом у світі приблизно 16,4 млн людей страждають від оклюзії вен сітківки, поширеність цієї патології становить 5,20 на 1000 населення; при цьому оклюзії центральної вени сітківки (ЦВС) — 0,80 на 1000, а оклюзії гілок ЦВС — 4,42 на 1000 [7]. Основними факторами ризику виникнення оклюзій судин сітківки є похилий вік, підвищення артеріального тиску, атеросклеротичне пошкодження судин сітківки [8]. Також до таких факторів відносять гіпергомоцистемію, цукровий діабет, куріння, патологію згортальної системи крові, кровотворної та імунної систем, хронічну ниркову недостатність, а також глаукому й ретробульбарну компресію очного яблука [9]. Відзначено збільшення частоти розвитку оклюзії судин сітківки з віком [10].

Метою даного дослідження було встановити особливості оклюзій судин сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням ШК.

Матеріали та методи

Кардіохірургічні операції були проведені в спеціалізованих кардіохірургічних закладах м. Києва, де є можливість проводити втручання на апараті штучного кровообігу (Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, ДУ «Інститут серця МОЗ України», Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова). Офтальмологічні дослідження проводилися на базі Міського науково-практичного центру лазерних методів лікування ока Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока», що є клінічною базою кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Показаннями до проведення кардіохірургічних втручань були: ІХС із різним ступенем облітерації коронарних артерій, гіпертонічна хвороба, набуті вади серця (недостатність мітрального або аортального клапанів, комбінована патологія мітрального й аортального клапанів), аневризма аорти. Усім пацієнтам виконувалися кардіохірургічні втручання із застосуванням ШК: ізольоване аортокоронарне шунтування, протезування (пластика) клапанів серця, видалення аневризми аорти та їх комбінації.

У дослідження відібрані дані 137 очей (126 пацієнтів) — основна група, у яких була діагностована оклюзія ЦВС або її гілок після операції з ШК протягом 180 днів. У дану групу увійшли пацієнти з виявленими оклюзіями, що планово оглядалися після кардіохірургічних втручань через 2, 7, 90 і 180 днів (63 ока) [2, 3]. А також до основної групи були включені пацієнти з оклюзіями, виявленими упродовж 180 днів після проведення операції з ШК, направлені з різних кардіохірургічних закладів м. Києва. Набір пацієнтів проводився з 2013 по 2019 рік. Як контроль відібрано дані 18 очей (9 пацієнтів), які мали такі самі ступінь і тривалість основного захворювання, зазнали кардіохірургічної операції із

ШК і протягом 180 днів спостереження оклюзії судин сітківки не мали.

Усім хворим проводили такі обстеження: візометрія, тонометрія, статична периметрія Humphrey, біомікроскопія, офтальмоскопія, спектральна оптична когерентна томографія (ОКТ), ОКТ-ангіографія. Оптична когерентна томографія виконувалася за допомогою спектрального оптичного томографа Revo Nx Optopol (аксіальна роздільна здатність приладу — 5 мкм) за допомогою протоколу сканування Retina 3D для дослідження макулярної товщини, товщини хоріоїдеї. ОКТ-ангіографія виконувалась у режимі Retina Angio 3 × 3 мм і 6 × 6 мм за допомогою приладу Revo Nx Optopol для оцінки стану поверхневого, глибокого судинних сплетень сітківки й хоріокапілярів. Типи оклюзій вен сітківки (неішемічний і ішемічний) оцінювалися згідно з міжнародною класифікацією S. Bloom і A. Brucker (1991).

Для подальшого аналізу було відібрано такі показники: вік, стать, гострота зору, вид оклюзії (ЦВС або її гілок), тип оклюзії (ішемічна, неішемічна), анатомічна локалізація і порядок оклюзії гілок ЦВС. Також були проаналізовані показники ОКТ: середня товщина сітківки в квадранті 6 × 6 мм (СТС, мкм), мінімальна товщина сітківки в центрі макули (МТСм, мкм), середня товщина сітківки в центрі макули (СТСм, мкм), середній об'єм сітківки (СОС, мм³). Також враховували суму середньої товщини (СТсер, мкм) і суму мінімальної товщини (СТмін, мкм) шарів нервових волокон і гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Оцінювали характер розподілу даних вибірки за тестами Колмогорова — Смирнова і хі-квадрат (χ^2). Нормальність розподілу підтверджували при $p > 0,05$. Дві незалежні вибірки даних порівнювали із застосуванням критерію Манна — Уїтні (U), залежні — критерію Вілкоксона (W). Для порівняння частот категоріальних змінних використовували непараметричні критерії χ^2 Пірсона в модифікації Єйтса. Для регресійного аналізу використано обчислювальне середовище GLZ комп'ютерної програми Statistica 10 (StatSoft Inc., USA).

Результати та обговорення

У першу чергу в дослідженні ми провели перевірку характеру розподілу кількісних показників. Кількісні змінні варіаційних рядів усіх показників статистично значуще відрізнялися від нормального за тестами Колмогорова — Смирнова і χ^2 ($p < 0,05$). У зв'язку з цим для їх описової статистики застосували середню (M) і стандартне відхилення (SD) або медіану (Me), перший і третій квартилі (Q_1 ; Q_3).

Встановлено, що за віком і статтю основна й контрольна групи пацієнтів не відрізнялися: вік становив $64,6 \pm 10,2$ року і $69,6 \pm 6,0$ року ($p = 0,318$) відповідно; співвідношення чоловіків і жінок дорівнювало 1 : 1. Гострота зору до операції в контролі була дещо вищою (0,70; 0,50–0,80), ніж в основній групі (0,40; 0,15–0,65; $p < 0,001$).

Характеристика основної групи за клінічними показниками залежно від типу оклюзії наведена в табл. 1. Із загального числа спостережень оклюзій вен сітківки після ШК ($n = 137$) неішемічний тип оклюзії був встановлений у 96 (70,0 %), ішемічний — у 41 (30,0 %).

За віком і статтю різниці між випадками з неішемічним і ішемічним типами оклюзії виявлено не було ($p = 0,134$ і $p = 0,695$ відповідно). Співвідношення чоловіків і жінок при різних типах оклюзії фактично дорівнювало 1 : 1. Гострота зору вищою була на очах з неішемічним типом оклюзії ($p < 0,001$).

У даному дослідженні частота оклюзії гілок ЦВС переважала над частотою оклюзій ЦВС у співвідно-

шенні 5 : 1, що не відрізнялося при неішемічному й ішемічному типах оклюзії ($p = 0,802$). За анатомічною локалізацією оклюзії гілок ЦВС при обох типах оклюзії переважала верхньотемпоральна (58,33 % — при неішемічному, 65,85 % — при ішемічному); розподіл анатомічної локалізації при обох типах оклюзії не відрізнявся ($p = 0,528$).

При аналізі порядку оклюзії гілок ЦВС встановлено, що загалом переважали оклюзії 1-го порядку; але були виявлені й вірогідні відмінності ($p = 0,003$): якщо при ішемічному типі абсолютно переважала оклюзія гілок 1-го порядку (87,88 %), то при неішемічному поряд з такими відмічені оклюзії гілок ЦВС 2-го (34,18 %) і 3-го (12,66 %) порядків.

Таблиця 1. Клінічна характеристика основної групи залежно від типу оклюзії

Показники	Тип оклюзії ЦВС		Критерій	p
	Неішемічний (n = 96)	Ішемічний (n = 41)		
Вік (M ± SD), років	65,75 ± 9,15	62,41 ± 12,15	U = 1649	0,134
Гострота зору, Me (Q ₁ ; Q ₃)	0,50 (0,25; 0,80)	0,20 (0,09; 0,30)	U = 834	< 0,001
Стать				
Чоловіки, n (%)	48 (50,00)	22 (53,66)	$\chi^2 = 0,15$	0,695
Жінки, n (%)	48 (50,00)	19 (46,34)		
Вид оклюзії				
Оклюзія ЦВС, n (%)	17 (17,71)	8 (19,51)	$\chi^2 = 0,06$	0,802
Оклюзія гілки ЦВС, n (%)	79 (82,29)	33 (80,49)		
Анатомічна локалізація				
Верхньотемпоральна, n (%)	56 (58,33)	27 (65,85)	$\chi^2 = 2,21$	0,528
Нижньотемпоральна, n (%)	22 (22,92)	6 (14,63)		
Нижні гілки, n (%)	2 (2,08)	0 (0,00)		
Не встановлено, n (%)	16 (16,67)	8 (19,51)		
Порядок оклюзії гілок				
1-й порядок, n (%)	41 (51,90)	29 (87,88)	$\chi^2 = 13,51$	0,003
2-й порядок, n (%)	27 (34,18)	4 (12,12)		
3-й порядок, n (%)	10 (12,66)	0 (0,00)		
Не встановлено, n (%)	1 (1,27)	0 (0,00)		
Усього	n = 79 (100,0)	n = 33 (100,0)		

Примітки: M ± SD — середня й стандартне відхилення; n (%) — кількість і відсотки міжгрупового розподілу; Me (Q₁; Q₃) — медіана, перший і третій квантилі; U — критерій Манна — Уїтні; χ^2 — критерій Пірсона в модифікації Єйтса; p — вірогідність міжгрупових порівнянь.

Таблиця 2. Розподіл основної групи за часом виникнення оклюзії залежно від її типу

Термін після операції, доби	Тип оклюзії ЦВС, n (%)		p
	Неішемічний (n = 96)	Ішемічний (n = 41)	
1–2	8 (8,33)	6 (14,63)	0,355
3–7	21 (21,88)	2 (4,88)	0,013
8–30	9 (9,37)	6 (14,63)	0,381
31–60	25 (26,04)	4 (9,76)	0,040
61–90	23 (23,96)	16 (39,03)	0,098
91–180	10 (10,42)	7 (17,07)	0,274
$\chi^2 = 13,70$; p = 0,018			

Примітки: χ^2 — критерій Пірсона в модифікації Єйтса; p — вірогідність міжгрупових порівнянь.

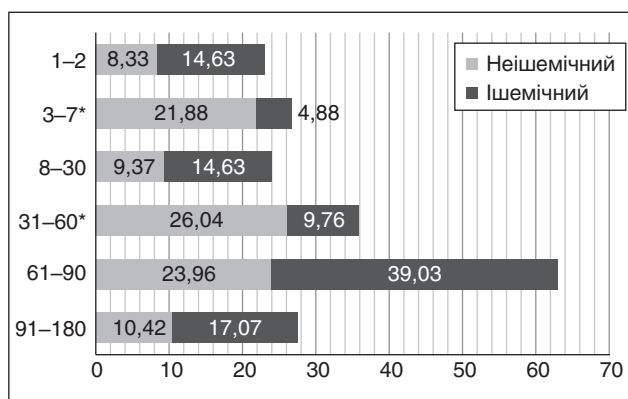


Рисунок 1. Розподіл основної групи залежно від типу оклюзії за термінами її виникнення. За вертикальною віссю зазначено періоди після операції, у які діагностовано оклюзію, за горизонтальною — відсоток кількості випадків відповідно до типу оклюзії; * — наявність вірогідності міжгрупових порівнянь ($p < 0,05$).

За часом виникнення оклюзії розподіл випадків був таким: через 2 доби після операції оклюзія судин сітківки була виявлена на 14 (10,2 %) очах, через 7 днів — на 23 (16,8 %), через 30 днів — на 15 (10,9 %), через 60 днів — на 29 (21,2 %), через 90 днів — на 39 (28,5 %) і через 180 днів — на 17 (12,4 %). Розподіл основної групи за типом оклюзії і часом її виникнення подано в табл. 2.

По-перше, була виявлена різниця в розподілі частот за часом виникнення оклюзії ($p = 0,018$). По-друге, між типами оклюзії різниця стосувалася терміну 3–7 днів ($p = 0,013$) і 31–60 днів ($p = 0,040$), коли оклюзії виникали частіше при неішемічному типі (у 4,5 раза і 2,7 раза відповідно). В інші терміни вірогідної різниці виявлено не було. Ці тенденції добре ілюструє рис. 1.

Показники ОСТ при порівнянні основної і контрольної груп суттєво розрізнялися: в основній групі всі показники, які було визначено на момент встановлення оклюзії, були вищими ($p < 0,05$). Виняток становив тільки показник СТмін ($p = 0,112$). У табл. 3 наведено результати порівняння таких показників, для контрольної групи наведено дані кінцевої точки спостереження (180 днів), для основної — на момент встановлення оклюзії.

Максимального приросту сягав показник МТС (у 1,8 раза; $p < 0,001$). Порівняння для цього показника за термінами спостереження подано на рис. 2. На всіх строках МТС була вищою при ішемічному типі оклюзії, але така

різниця порівняно з неішемічним типом набувала статистичної значущості тільки починаючи з терміну 30–60 днів після операції (у 1,3–2,7 раза; $p < 0,05$). Необхідно зазначити, що така ж ситуація була характерна й для інших показників ОКТ за термінами визначення оклюзії судин сітківки, наприклад для СОС (рис. 3).

Отже, при оклюзії судин сітківки після ШК мало місце збільшення показників ОСТ, що відображало розвиток набряку сітківки. Ознакою ішемічного типу порівняно з неішемічним виявилось суттєво більше значення показників ОСТ починаючи з 30–60 днів виявлення оклюзії. Відповідно можна було припустити дію різних механізмів формування ранніх і пізніх ішемічних оклюзій судин сітківки після операцій зі ШК.

Проведення дискримінантного аналізу показало, що серед досліджених показників значущий зв'язок із розподілом типів оклюзії мали вік, гострота зору, порядок оклюзії гілок і величина СОС (табл. 4). Перевірка направленості зсувів таких показників (табл. 1) показала, що вік, нижча гострота зору й менший порядок оклюзії визначали ішемічний тип оклюзії судин сітківки. Значення мало також збільшення об'єму сітківки, що відображало розвиток макулярного набряку.

З урахуванням результатів дискримінантного аналізу надалі було проведено регресійний аналіз для з'ясування впливу показників на розвиток оклюзії певного типу (табл. 5).

β -коефіцієнти предикторів були статистично значущі для незалежних змінних «вік», «гострота зору» і «порядок оклюзії гілок ЦВС». Як залежну змінну при побудові моделі використано біноміальну змінну «наявність оклюзії», якій при неішемічному типі привласнювали індикаторне значення «0», а при ішемічному типі — «1». За граничне значення ймовірності розвитку ішемічного типу оклюзії приймали стандартну величину, прийняту для моделей бінарної класифікації, — 0,5. Значення ймовірності менше від 0,5 вказувало на ймовірність розвитку оклюзії судин сітківки за неішемічним типом, значення понад 0,5 — на ймовірність розвитку оклюзії за ішемічним типом.

Усі предиктори були обернено пов'язані з розвитком ішемічного й прямо — з розвитком неішемічного типу оклюзії: «гострота зору» $|-6,036| >$ «порядок оклюзії гілок ЦВС» $|-0,723| >$ «вік» $|-0,067|$. Частка впливу предиктора на залежну змінну була такою: «гострота зору» — 98,57 %, «порядок оклюзії гілок» — 1,41 % і «вік» — 0,01 %. Отже, вирішальний вплив мала гострота зору.

Таблиця 3. Показники оптичної когерентної томографії в групах

Показники	Контрольна	Основна	Порівняння груп
СТС, мкм	271,0 (271,0; 289,0)	335,0 (285,0; 447,0)	U = 274; p = 0,005
МТС, мкм	167,0 (150,0; 190,0)	303,0 (234,0; 495,0)	U = 142; p < 0,001
СТСм, мкм	229,0 (215; 248,0)	372,0 (276,0; 589,0)	U = 132; p < 0,001
СОС, мм ³	7,67 (7,40; 8,17)	9,44 (7,90; 12,09)	U = 243; p = 0,002
СТсер, мкм	116,0 (111,0; 120,0)	121,0 (114,0; 146,0)	U = 370; p = 0,045
СТмін, мкм	69,0 (58,0; 80,0)	75,0 (70,0; 86,0)	U = 421; p = 0,112

Примітки: формат відображення даних — Me (Q₁; Q₃); U — критерій Манна — Уїтні; p — вірогідність міжгрупових порівнянь.

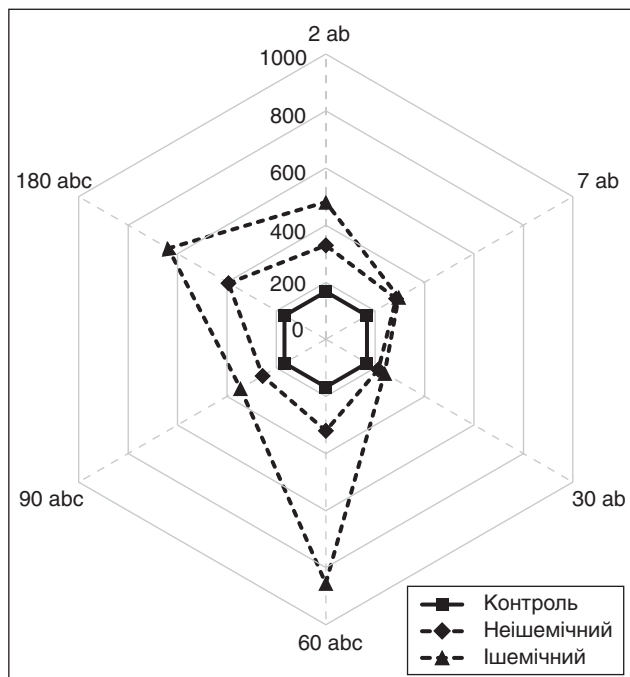


Рисунок 2. МТС за типами оклюзії і термінами спостереження (діб)

Примітка: за осями діаграми відкладено медіани показника (мкм); а і b — вірогідні відмінності показників неішемічного й ішемічного типів оклюзії відповідно порівняно з контролем (Me = 167 мкм; $p < 0,05$); с — вірогідні відмінності при порівнянні показників неішемічного й ішемічного типів ($p < 0,05$).

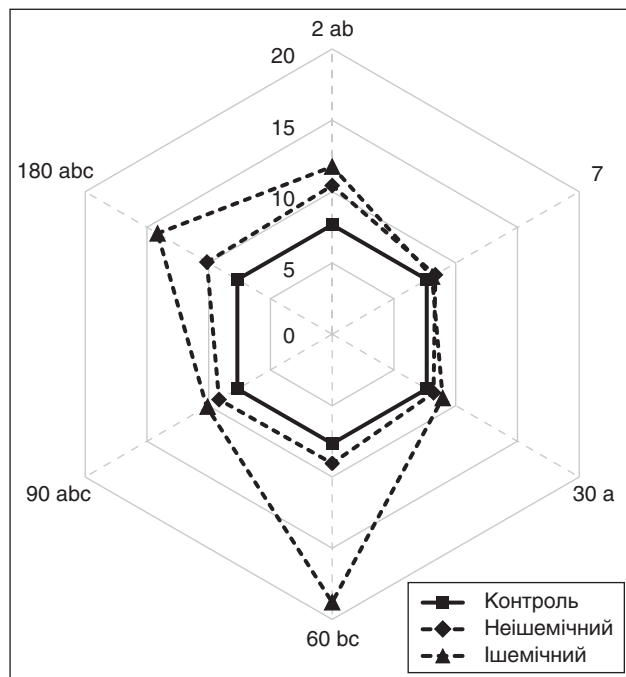


Рисунок 3. СОС за типами оклюзії і термінами спостереження (діб)

Примітки: за осями діаграми відкладено медіани показника (мм³); а і b — вірогідні відмінності показників неішемічного й ішемічного типів відповідно порівняно з контролем (Me = 7,67 мм³; $p < 0,05$); с — вірогідні відмінності при порівнянні показників неішемічного й ішемічного типів ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Вплив клінічних показників і даних ОКТ на визначення типу оклюзії (за результатами дискримінантного аналізу)

Показники	Wilk's Lambda	F	p
Вік	0,661	2,41	0,009
Стать	0,624	0,51	0,476
Гострота зору	0,759	27,45	< 0,001
Вид оклюзії	0,634	2,55	0,113
Порядок оклюзії гілок	0,691	13,77	< 0,001
Анатомічна локалізація	0,622	0,06	0,806
Термін оклюзії	0,628	1,29	0,258
СТС	0,630	1,65	0,201
МТС	0,637	3,00	0,086
СТСм	0,623	0,27	0,601
СОС	0,648	5,24	0,024
СТсер	0,623	0,32	0,573

Примітки: Wilk's Lambda — лямбда-розподіл Вілкса; F — критерій Фішера; p — вірогідність відмінності від нульової гіпотези ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Параметри для предикторів регресійного рівняння моделі прогнозу типу оклюзії ЦВС

Предиктори	β	$\pm SE$	Wald	95% BI	p
Вік	-0,067	0,025	7,01	-(0,116-0,017)	0,008
Порядок оклюзії гілок	-0,723	0,227	10,11	-(1,168-0,277)	0,001
Гострота зору	-6,036	1,196	25,47	-(8,380-3,691)	< 0,001
Вільний показник	79,111	23,865	10,99	32,336-125,886	0,001

Примітки: $\beta \pm SE$ — бета-коефіцієнти незалежних змінних регресійного рівняння; Wald — критерій Wald-статистики; 95% BI — 95-відсотковий вірогідний інтервал для β -коефіцієнтів; p — вірогідність відмінності від нульової гіпотези ($p < 0,05$).

Регресійне рівняння прогнозу ймовірності розвитку неішемічного або ішемічного типів оклюзії ($P_{(то)}$) мало такий вигляд:

$$P_{(то)} = 1/(1 + e^{-(79,111 - 0,067 \times B - 0,7231 \times PO - 6,036 \times ГЗ)}), \quad (1)$$

де B — вік пацієнта, років; PO — порядок оклюзії гілок ЦВС; $ГЗ$ — гострота зору, од.

Операційні властивості моделі, розраховані у ROC-аналізі, мали задовільні характеристики: площа під ROC-діаграмою $AUC = 0,852$; $-2 \times \log = 116,28$; $\chi^2 = 50,93$; $p < 0,001$. Точність прогнозу типів оклюзії дорівнювала 82,5 %.

У наших попередніх дослідженнях ми показали, що сумарний відсоток оклюзії судин сітківки за перший тиждень спостереження в пацієнтів після кардіохірургічних операцій із ШК (405 очей; 220 пацієнтів) становив 5,2 % (21 око), а в пізні терміни 3 і 6 місяців — 10,2 % (37 очей) і 1,4 % (5 очей) відповідно [2, 3]. У даному дослідженні ми надали клінічну характеристику випадків оклюзії вен сітківки після ШК протягом 180 днів спостереження.

У плані обговорення отриманих даних можна зазначити, що встановлений нами факт розвитку оклюзій судин сітківки після ШК узгоджувався з даними інших авторів [4–6]. Причину цього автори вбачають у розвитку ішемії сітківки й ішемічної зорової нейропатії, які є можливими ускладненнями ШК, що розвиваються внаслідок погіршення гемодинаміки в судинному руслі сітківки й зорового нерва [4]. Опосередковано це положення підтверджують дані про більший ризик ретинальної мікроемболії при виконанні операції з шунтування коронарної артерії без ШК (off-pump coronary artery bypass) [5]. Ризик розвитку ішемічної оптичної нейропатії після ШК автори пов'язують з низьким рівнем гемоглобіну в крові після операції та атеросклерозом судин ока [6]. Збільшення частоти розвитку оклюзії судин сітківки автори пов'язують з віком, причому в чоловіків вона зустрічається в 1,47 рази частіше, ніж у жінок [10].

Розвиток передньої ішемічної зорової нейропатії при кардіологічних операціях із використанням ШК був пов'язаний із тривалим часом серцево-легеневого шунтування, низьким рівнем гематокриту, надмірною масою тіла, застосуванням адреналіну [11]. До гіпотетичних факторів ризику автори включають системну гіпотермію, анемію, підвищений внутрішньоочний тиск і мікроемболізацію.

У нашому дослідженні ми підтвердили вплив віку на розвиток ішемічної оклюзії судин сітківки. Встановлений факт зв'язку низької гостроти зору з розвитком ішемічної оклюзії вказує на загальне значення початкового стану сітківки. Зв'язку типу оклюзії зі статтю нами не встановлено. Уточнено особливості частоти оклюзії гілок ЦВС і їх анатомічної локалізації при тривалому спостереженні після ШК. При цьому оклюзія більш крупних гілок (1-го порядку) сприяє розвитку ішемічної оклюзії, вочевидь, унаслідок більшої зони ураження.

Нами встановлено, що розвиток оклюзії, особливо її ішемічного типу, пов'язаний з розвитком набряку сітківки (за показниками ОСТ). На думку деяких авторів,

ШК активує запалення, нетоз і ендотеліальну дисфункцію, що призводить до пошкодження органів і збільшення смертності [12]. Було показано суттєве збільшення в крові рівня циркулюючої безклітинної ДНК (cf-DNA) при тривалості ШК понад 100 хвилин порівняно з пацієнтами з меншими періодами ШК. Відзначено наявність ендотеліальної дисфункції в пацієнтів після кардіохірургічних операцій з використанням ШК [13]. Був продемонстрований багаторазовий приріст у крові рівня ангіопоетину 1-го і 2-го типів, судинного ендотеліального (VE) кадгерину і ендокану після операції. Збільшенню проникності периферичних судин і розвитку ендотеліальної дисфункції сприяє посилення фосфорилування VE-кадгерину й деградації β -катеніну в умовах ШК [14].

Існує думка, що застосування ШК на короткий термін призводить до розвитку системної запальної відповіді, а на тривалий термін — до розвитку ендотеліальної дисфункції [15]. Це твердження ґрунтується на виявленні авторами збільшення рівнів прозапальних цитокінів у крові, особливо фактора некрозу пухлини альфа, інтерлейкіну-10 і мієлопероксидази, і відсутності реакції з боку молекул міжклітинної адгезії — E-селектину, VE-кадгерину й ICAM-1 на ранніх строках.

Уже під час операції ШК викликає системне запалення, обумовлене збільшенням концентрації запальних маркерів у крові й активацією імунних клітин [16]. Крім того, каскад запальних реакцій призводить до надмірного рекрутування лейкоцитів із кровообігу внаслідок їх активації запальними цитокінами й адгезивними молекулами, що відбувається саме після ШК [17].

На нашу думку, такі дані пояснюють виявлений нами факт збільшення набряку сітківки (за даними ОСТ) на тривалий термін (понад 30 днів після операції), що більшою мірою було визначено при ішемічному типі оклюзії порівняно з неішемічним. Вочевидь, на ранніх строках оклюзія судин сітківки визначається явищами гострого запального пошкодження, а на пізніх — ендотеліальної дисфункції. Отже, такий результат обґрунтовував подальше вивчення причин розвитку оклюзії на різних строках після операції із залученням маркерів запальних процесів (наприклад, інтерлейкінів) і ендотеліальної дисфункції (наприклад, VE-кадгерину).

Висновки

1. З загального числа випадків оклюзії вен сітківки після ШК ($n = 137$) неішемічний тип оклюзії був встановлений у 96 (70,0 %), ішемічний — у 41 (30,0 %). За віком і статтю різниці між цими пацієнтами не було, а співвідношення чоловіків і жінок дорівнювало 1 : 1.

2. Частота оклюзії гілок ЦВС переважала над частотою оклюзій ЦВС у співвідношенні 5 : 1. За анатомічною локалізацією при обох типах оклюзії переважала верхньотемпоральна (58,33 % — при неішемічному, 65,85 % — при ішемічному). При ішемічному типі абсолютно переважала оклюзія гілок 1-го порядку (87,88 %), а при неішемічному поряд з нею відмічені оклюзії гілок ЦВС 2-го (34,18 %) і 3-го (12,66 %) порядків.

3. За часом виникнення між типами оклюзії різниця стосувалася термінів 3–7 діб ($p = 0,013$) і 31–60 діб ($p = 0,040$), коли оклюзії виникали частіше при неішемічному типі (у 4,5 і 2,7 раза відповідно).

4. За наявністю оклюзії всі показники ОСТ, які було визначено на момент встановлення оклюзії, були вищими, ніж у контролі ($p < 0,05$), що відображало розвиток набряку сітківки. Ознакою ішемічного типу порівняно з неішемічним виявилися суттєво більші значення показників ОКТ починаючи з терміну 30–60 діб.

5. Дискримінантний аналіз показав, що тип оклюзії визначали вік, нижча гострота зору й порядок оклюзії гілок ЦВС. Значення мало також і збільшення макулярного об'єму сітківки, що відображало розвиток макулярного набряку. Регресійна модель прогнозу типу оклюзії за гостротою зору, порядком оклюзії гілок ЦВС і віком мала точність прогнозу 82,5 %.

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

Список літератури

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз: аналітично-статистичний посібник. К., 2013. 239 с.
2. Риков С.О., Венедиктова О.А. Оклюзії судин сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. *Архів офтальмології України*. 2018. 2. 32–38.
3. Риков С.О., Венедиктова О.А. Оклюзії судин сітківки після кардіохірургічних втручань: 6 місяців спостереження. *Архів офтальмології України*. 2018. 3. 32–36.
4. Nenekidis I., Pournaras C., Tsironi E., Tsiliminas N. Vision impairment during cardiac surgery and extracorporeal circulation: current understanding and the need for further investigation. *Acta Ophthalmologica*. 2012. 90(3). 168–72.
5. Rainio A., Hautala N., Pelkonen O. Risk of retinal microembolism after off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2007. 48. 773–9.
6. Nuttall G., Garrity J. Risk factors for ischaemic optic neuropathy after cardiopulmonary bypass: a matched case /control study. *Anesth. Analg.* 2001. 93. 1410–6.
7. Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N., Lim L., Wang J.J., Mitchell P. International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: Pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010. 117. 313–9.

8. Cugati S., Wang J.J., Rochtchina E., Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 2006 May. 124(5). 726–32.

9. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н. Окклюзии вен сетчатки: методические рекомендации. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 82 с.

10. Park S., Choi N., Seo K., Park K., Woo S. Nationwide incidence of clinically diagnosed central retinal artery occlusion in Korea, 2008 to 2011. *Ophthalmology*. 2014. 121(10). 1933–8.

11. Shapira O., Kimmel W., Lindsey P., Shahian D. Anterior ischemic optic neuropathy after open heart operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1996. 61. 660–6.

12. Paunel-Görgülü A., Wacker M., El Aita M., Hassan S., Schlachtenberger G., Deppe A., Choi Y.H., Kuhn E., Mehler T.O., Wahlers T. cfDNA correlates with endothelial damage after cardiac surgery with prolonged cardiopulmonary bypass and amplifies NETosis in an intracellular TLR9-independent manner. *Sci Rep.* 2017 Dec 12. 7(1). 17421. doi: 10.1038/s41598-017-17561-1.

13. Brettner F., Chappell D., Schwartz L., Lukasz A., Kümpers P., Becker B.F., Reichart B., Rehm M., Bruegger D. Vascular Endothelial Dysfunction during Cardiac Surgery: On-Pump versus Off-Pump Coronary Surgery. *Eur. Surg. Res.* 2017. 58(5–6). 354–368. doi: 10.1159/000480431.

14. Feng J., Liu Y., Singh A.K., Ehsan A., Sellke N., Liang J., Sellke F.W. Effects of diabetes and cardiopulmonary bypass on expression of adherens junction proteins in human peripheral tissue. *Surgery*. 2017 Mar. 161(3). 823–829. doi: 10.1016/j.surg.2016.08.057.

15. Jongman R.M., Zijlstra J.G., Kok W.F., van Harten A.E., Mariani M.A., Moser J., Struys M.M., Absalom A.R., Molema G., Scheeren T.W., van Meurs M. Off-pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study. *Shock*. 2014 Aug. 42(2). 121–8. doi: 10.1097/SHK.000000000000190.

16. Warren O.J., Smith A.J., Alexiou C., Rogers P.L., Jawad N., Vincent C., Darzi A.W., Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 — mechanisms of pathogenesis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009 Apr. 23(2). 223–31. doi: 10.1053/j.jvca.2008.08.007.

17. Rossaint J., Berger C., Van Aken H., Scheld H.H., Zahn P.K., Rukosujew A., Zarbock A. Cardiopulmonary bypass during cardiac surgery modulates systemic inflammation by affecting different steps of the leukocyte recruitment cascade. *PLoS One*. 2012. 7(9). e45738. doi: 10.1371/journal.pone.0045738.

Отримано/Received 18.12.2019

Рецензовано/Revised 03.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.01.2020 ■

Рыков С.А., Венедиктова О.А., Могилевский С.Ю.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

Особенности окклюзий сосудов сетчатки после кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения

Резюме. Актуальность. Несмотря на высокую эффективность кардиологических операций с использованием искусственного кровообращения (ИК), достаточно часто возникают осложнения со стороны ЦНС и органа зрения. К последним относится и окклюзия сосудов сетчатки, в частности центральной вены (ЦВС) и ее ветвей. **Целью** данного исследования было установить особенности окклюзий

ЦВС и ее ветвей после кардиохирургических вмешательств с применением ИК. **Материалы и методы.** В исследование отобраны данные 137 глаз (126 пациентов, основная группа) с окклюзией ЦВС или ее ветвей после операций с ИК. В контроле (18 глаз; 9 пациентов) окклюзии сосудов сетчатки не было. Пациенты осматривались офтальмологом после кардиохирургического вмешательства на протяжении

180 дней. Типы окклюзий вен сетчатки (неишемический и ишемический) оценивали согласно международной классификации S. Bloom и A. Brucker (1991). Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). **Результаты.** Неишемический тип был установлен в 96 (70,0 %) случаях окклюзии, ишемический — в 41 (30,0 %). По возрасту и полу разницы между этими пациентами не было, соотношение мужчин и женщин составило 1 : 1. Частота окклюзии ветвей ЦВС преобладала над частотой окклюзии ЦВС в соотношении 5 : 1. По анатомической локализации преобладала верхнетемпоральная окклюзия (58,33 % — при неишемическом типе, 65,85 % — при ишемическом). При ишемическом типе преобладала окклюзия ветвей 1-го порядка (87,88 %), а при неишемическом типе кроме нее отмечены окклюзии ветвей ЦВС 2-го (34,18 %) и 3-го (12,66 %) порядков. При наличии окклюзии все показатели оптической когерентной томографии были

выше контрольных ($p < 0,05$), что отражало развитие отека сетчатки и в большей степени было выражено при ишемическом типе начиная с 30–60 суток наблюдения. Дискриминантный анализ показал, что тип окклюзии определяли возраст, меньшая острота зрения, порядок окклюзии ветвей ЦВС и увеличение объема сетчатки по данным оптической когерентной томографии. Регрессионная модель прогноза типа окклюзии по остроте зрения, порядку окклюзии ветвей ЦВС и возрасту имела точность 82,5 %. **Выводы.** В данном исследовании представлена клиническая характеристика неишемического и ишемического типа окклюзии вен сетчатки, выявленных в течение 180 суток после кардиохирургических вмешательств с ИК, и показаны различные механизмы ее формирования на ранних и поздних сроках.

Ключевые слова: окклюзии сосудов сетчатки; кардиохирургические операции; искусственное кровообращение; осложнения

S.O. Rykov, O.A. Venediktova, S.Yu. Mogilevskyy

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Features of retinal vascular occlusion after cardiac surgeries using artificial blood circulation

Abstract. Background. Despite the high efficiency of cardiac surgeries using artificial circulation, complications in the central nervous system and the organ of vision are quite often. The latter include retinal vascular occlusion, in particular of central retinal vein or its branches. The purpose of this study was to establish the clinical features of retinal vascular occlusion after cardiac surgeries using artificial circulation. **Materials and methods.** The study materials were 137 eyes (126 patients, the main group) with occlusion of the central retinal vein or its branches after cardiac surgery with artificial circulation. In the control group (18 eyes; 9 patients), there was no retinal occlusion. Patients were examined by an ophthalmologist within 180 days after cardiac surgery. The types of retinal vein occlusion (non-ischemic and ischemic) were evaluated according to the international classification of S. Bloom and A. Brucker (1991). Statistical data processing was performed using Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). **Results.** Non-ischemic type was detected in 96 (70.0 %) cases of occlusion, ischemic type — in 41 (30.0 %). There were no differences in terms of age and gender between these patients; the male/female ratio was 1 : 1. The frequency of occlusion of central retinal vein branches exceeded the incidence of central retinal vein occlusion — the ratio was 5 : 1. In terms of anatomic localization, the

upper temporal occlusion dominated (58.33 % for non-ischemic type and 65.85 % — for ischemic). In the ischemic type, occlusion of the branches of the first order (87.88 %) was predominant, and in the non-ischemic type, the occlusions of the branches of the second (34.18 %) and third (12.66 %) orders were also noted. In the presence of occlusion, all optical coherence tomography parameters were higher than that of controls ($p < 0.05$), which reflected the development of retinal edema and was more pronounced in the ischemic type starting from 30–60 days. Discriminant analysis showed that the type of occlusion was determined by age, lower visual acuity, the order of occlusion of the central retinal vein branches and increased retinal volume according to optical coherence tomography. The regression model for the prediction of occlusion type by visual acuity, the order of occlusion of central retinal vein branches and age had an accuracy of 82.5 %. **Conclusions.** This study provided a clinical description of the non-ischemic and ischemic types of retinal vein occlusion detected within 180 days after cardiac surgery with artificial circulation and showed the possibility of different mechanisms of its formation in the early and late terms.

Keywords: retinal vascular occlusion; cardiac surgeries; artificial circulation; complications

Риков С.О.¹, Шаргородська І.В.¹, Лаврик Н.С.¹, Корнілов Л.В.², Шулежко І.А.²¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна² Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», м. Київ, Україна

Дослідження ефективності операції лікувальної автотрансплантації склери при лікуванні деструктивних уражень рогової оболонки ока різного походження

Резюме. *Актуальність.* Важлива причина зниження зору, сліпоти, анатомічної загибелі очей, що завершуються енуклеацією в 23,7 % випадків, і, таким чином, інвалідизації, пов'язана з кератитами. Досвід лікування тяжких деструктивних захворювань переднього сегмента ока свідчить про складність та актуальність проблеми. **Мета:** вивчити ефективність застосування операції лікувальної автотрансплантації склери при деструктивних ураженнях (виразці) рогової оболонки ока. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 180 пацієнтів (180 очей) з тяжкими деструктивними ураженнями рогівки (ДУР) (виразкою) різної етіології з перфорацією рогівки — 61 око (33,9 %) або із загрозою перфорації (десцеметоцеле — 46 очей (25,6 %)). ДУР глибиною 1/3–1/2 товщини рогівки — 15 (8,3 %) та 46 (25,6 %) відповідно. Вік пацієнтів становив від 35 до 83 років, у середньому 57,34 року. За походженням ДУР розподілені: на бактеріальні (31,1 %), вірусні (метагерпетичний) (8,3 %), автоімунні (5,0 %), нейропаралітичні (3,3 %), посттравматичні (непроникаючі поранення ока та сторонні предмети) кератити (10,0 %), ускладнення контактної корекції (м'які контактні лінзи) (11,7 %), післяопераційні кератопатії (після хірургічного лікування катаракти — ендотеліально-епітеліальна дистрофія) (15,0 %), після алокератопластики (15,6 %). Проводили: візометрію, біомікроскопію з флюоресцеїновим тестом та фотореєстрацією. Через 5–7 діб медикаментозного лікування для хірургічного лікування була застосована лікувально-тектонічна кератопластика автосклеральним клаптом — лікувальна автосклеропластика рогівки (ЛАСПР) за запропонованою нами методикою. **Результати.** Загоєння рогівки при застосуванні ЛАСПР спостерігалось в 99,4 %. Наслідки залежали від глибини та площини зони виразки, термінів виконання ЛАСПР. **Висновки.** Використання запропонованої операції ЛАСПР дає можливість закривати дефекти рогівки, зокрема з перфорацією, будь-якої локалізації. Операція ЛАСПР може застосовуватись у порядку ургентної допомоги, а також за відсутності матеріалу й умов для алотрансплантації рогівки. Результати проведеного лікування підтверджують доцільність використання ЛАСПР при деструктивних виразкових ураженнях рогівки. Загоєння рогівки при застосуванні ЛАСПР спостерігалось в 99,4 %, гострота зору збільшилась в 63,8 % очей.

Ключові слова: рогівка; виразка; кератит; кератопластика; автосклеропластика

Вступ

Важлива причина зниження зору, сліпоти, анатомічної загибелі очей, що завершуються енуклеацією в 23,7 %, і, таким чином, інвалідизації, пов'язана з кератитами [1]. Захворювання рогівки бактеріального походження в 30–50 % призводять до функціональної загибелі очей внаслідок формування змутніння, а

в 10 % випадків гнійні виразки сприяють евісцерації або енуклеації [2]. Останніми роками відзначено збільшення метаболічних уражень рогової оболонки очей, вторинних дистрофічних епітеліопатій, що часто поєднуються з порушенням слізної плівки, як ускладнення після хірургічних втручань або після застосування деяких медикаментів, що містять консерванти. Дис-

трофічні процеси в рогівці прогресують, викликають глибоку деструкцію тканини, больовий синдром, значно знижуючи функції [3–5]. У хворих на деструктивні ураження рогівки (ДУР) при оцінці ефективності варіантів терапії з метою репарації рогівки не визначено значних змін репарації (епітелізації) в 25 % очей, тому після застосування препаратів упродовж 5–7 днів запропоновано визначення показань для подальшого хірургічного лікування [6]. Кератопластичні хірургічні втручання, що ефективно застосовуються для лікування цієї патології, пов'язані з проблемами використання донорського матеріалу. Беручи до уваги велике обмеження трансплантаційного матеріалу в Україні, значну кількість пацієнтів із показаннями до лікувальної кератопластики (понад третину очей) [7], для біопротезування може бути використаний автотрансплантат. Застосування автосклери має бути ефективним, оскільки склера завжди доступна, навіть за ургентними показаннями, виключаються антигенні реакції, немає додаткового інфікування. У літературі є обмежена інформація, що стосується автотрансплантації склери при виразці рогівки. Автосклеральний клапоть на ніжці ефективно було застосовано для герметизації рогівки при периферичних проникаючих пораненнях і фістулах рогівки [8–10]. Викроєний автосклеральний клапоть можна перевернути, закрити ним дефект рогівки і фіксувати швами (операція Abreu і Delgado) [11]. Однак сучасні методи лікувальної кератопластики автосклерою застосовуються здебільшого при периферичній локалізації виразки й обмежено використовуються при ДУР у центральних відділах. Отже, низка аспектів ургентного хірургічного лікування ДУР (виразки) рогівки (зокрема, після травми), вимагає вивчення, чим і обумовлена необхідність проведення наших досліджень.

Мета: вивчити ефективність застосування операції лікувальної автотрансплантації склери при деструктивних ураженнях (виразці) рогової оболонки ока.

Матеріали та методи

У дослідження включені 180 пацієнтів (180 очей); чоловіків було 76, жінок — 104; з тяжкими ДУР (виразкою) різної етіології з перфорацією рогівки — 61 око (33,9 %) або із загрозою перфорації (десцеметозеле — 46 очей (25,6 %)) після проведеного недостатньо ефективного консервативного медикаментозного лікування. ДУР глибиною 1/3–1/2 товщини рогівки — 15 (8,3 %) та 46 (25,6 %) відповідно. Вік пацієнтів становив від 35 до 83 років, у середньому 57,34 року. За походженням ДУР були розподілені так: бактеріальні (31,1 %), вірусні (метагерпетичний) кератити (8,3 %),

автоімунні (5,0 %), нейропаралітичні (3,3 %), посттравматичні (непроникаючі поранення ока та сторонні предмети) кератити (10,0 %), ускладнення контактної корекції (м'які контактні лінзи — МКЛ) (11,7 %), післяопераційні кератопатії (після хірургічного лікування катаракти — ендотеліально-епітеліальна дистрофія) (15,0 %) та після алокератоластики (15,6 %) (табл. 1). Терміни від початку лікування ДУР — від 2 до 180 днів, у середньому 18,98 доби — залежали від початку застосування консервативних методів лікування в амбулаторних або стаціонарних умовах (табл. 2). Найменший термін (2 дні), ургентно, — на очах із дефектами тканини рогівки при перфораціях (автоімунні процеси — 8) і посттравматичних (зіркоподібних дефектах — 2) ураженнях. Випадки подовженого терміну були пов'язані з тривалим, торпідним перебіганням ДУР при неефективному медикаментозному лікуванні бактеріальних (до 180 днів), вірусних (60 днів) кератитів, післяопераційних кератопатій (90–180 днів).

Офтальмологічне обстеження включало візометрію, за відсутності форменого зору визначали наявність світловідчуття, огляд очей у фокальному освітленні та біомікроскопію. Для оцінювання стану очей використовували індекс вираженості клінічних симптомів (ІВКС). Загальний бал згідно зі шкалою ІВКС (0–3 бали за симптомом) розраховувався за трьома суб'єктивними ознаками (відчуття болю, сторонній предмет, сухість ока) та чотирма об'єктивними ознаками (ін'єкція, дефект тканин, набряк, виділення). Флюоресцеїновий тест проводився з використанням 0,1% розчину флюоресцеїну натрію із застосуванням кобальтового світлофільтра. Фотореєстрація впродовж лікування здійснювалась на цифрову камеру, додатково кількісно визначали площу ДУР (у мм²). Вимірювання внутрішньоочного тиску на хворому оці в гострий період — пальпаторно.

Лікування проводили із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, протизапальних і метаболічних препаратів. При консервативному лікуванні ДУР рекомендовано прийом препаратів упродовж 5–7 днів із подальшим визначенням показань для хірургічного лікування [6]. У цій групі виконували лікувально-тектонічну кератопластику автосклеральним клаптом — лікувальну автосклеропластику рогівки (ЛАСПР) за запропонованою нами методикою [12] через брак умов для алокератоластики або за згодою пацієнтів. Статистична обробка результатів досліджень проводилась на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Statistica 10.0 та MS Excel 2010. Вірогідність результатів визначалась за t-критерієм Стьюдента.

Таблиця 1. Характеристика ДУР за етіологією та терміном до операції ЛАСПР

Показники	Бактеріальна виразка	Вірусний кератит	Ускладнення МКЛ	Автоімунний кератит	Нейропаралітичний кератит	Посттравматичні	ЕЕД	Після алокератоластики	Всього
Кількість пацієнтів, n (%)	56 (31,1)	15 (8,3)	21 (11,7)	9 (5,0)	6 (3,3)	18 (10,0)	27 (15,0)	28 (15,6)	180 (100)
Термін до операції (днів)	4–180	30–60	7	2–3	60	2–8	3–90	60–90	2–180

Результати та обговорення

Дані про параметри та локалізацію зони ураження рогівки, що характеризували тяжкість процесу, наведені в табл. 2. При виразках, що займають центр, частіше відзначені ДУР діаметром від 2 до 8 мм (95 очей, 52,8 %) і глибиною понад 4/5 ТР (95 очей, 52,8 %). Виразки, що розташовані на периферії рогівки, були більш обмежені за площею, перфорації зустрічались в 2 рази рідше.

До операції гострота зору очей була такою: правильна світлопроекція — 144 ока (80 %), 0,01–0,05 — 27 (15 %). При виписці відзначалась тенденція до підвищення гостроти зору: правильна світлопроекція 0,01–0,05 — 48 очей (26,7 %) ($p > 0,05$), 0,06–0,1 — 25 (13,9 %) ($p > 0,05$), 0,2–0,5 — 9 (5,0 %) ($p > 0,05$).

При порівнянні симптомів, що були при визначенні показань до операції ЛАСПР, визначена тяжкість проявів виразкового деструктивного ураження

Таблиця 2. Характеристика параметрів та локалізації зони ДУР до операції

Показники	Локалізація центральна, n = 113				Локалізація периферична, n = 67			
	< 2	2–5	5–8	> 8	< 2	2–5	5–8	> 8
Діаметр ДУР, мм	< 2	2–5	5–8	> 8	< 2	2–5	5–8	> 8
n = 180 (%)	4 (2,2 %)	54 (30 %)	41 (22,8 %)	14 (7,8 %)	17 (9,4 %)	37 (20,6 %)	13 (7,2 %)	–
Глибина ДУР (відносно ТР)	1/3	1/2	> 4/5, десцеметоле	Перфорація	1/3	1/2	> 4/5, десцеметоле	Перфорація
n = 180 (%)	11 (6,1 %)	17 (9,4 %)	45 (25,0 %)	40 (22,2 %)	4 (2,2 %)	12 (6,7 %)	30 (16,7 %)	21 (11,7 %)

Таблиця 3. Порівняння симптомів при ДУР різного походження до операції

Показники	Бактеріальна виразка	Вірусний кератит	Ускладнення МКЛ	Автоімунний кератит	Нейропаралітичний кератит	Посттравматичний кератит	ЕЕД	Після АКП	Всього
Кількість пацієнтів, n	56	15	21	9	6	18	27	28	180
Перфорація, n (%)	24 (13,3)	5 (2,8)	6 (3,3)	1 (0,6)	1 (0,6)	6 (3,3)	10 (5,6)	8 (4,4)	61 (33,9)
Десцеметоцеле, n (%)	15 (8,3)	6 (3,3)	13 (7,2)	0	0	2 (1,1)	6 (3,3)	4 (2,2)	46 (25,6)
Інфільтрація, набряк, n (%)	56 (31,1)	15 (8,3)	21 (11,7)	9 (5,0)	6 (3,3)	18 (10,0)	27 (15,0)	28 (15,6)	180 (100)
Гнійний ексудат, n (%)	9 (5,0)	0	15 (8,3)	0	0	2 (1,1)	0	5 (2,8)	31 (26,0)
Гіпертензія, n (%)	28 (15,6)	0	11 (6,11)	0	0	1 (0,6)	8 (4,4)	14 (7,8)	62 (48,1)

Таблиця 4. Порівняння симптомів при ДУР різного походження після операції ЛАСПР

Показники	Бактеріальна виразка	Вірусний кератит	Ускладнення МКЛ	Автоімунний кератит	Нейропаралітичний кератит	Посттравматичний кератит	ЕЕД	Після АКП	Всього
Кількість пацієнтів, n	56	15	21	9	6	18	27	28	180
Гіпертензія, n (%)	12 (6,67)	5 (2,78)	7 (3,89)	0	0	0	5 (2,78)	6 (3,33)	35 (19,8)
Прогресування ДУР, n (%)	1 (0,6)	0	3 (1,6)	0	0	0	2 (1,11)	1 (0,6)	7 (3,9)
Лізіс біопокриття, n (%)	11 (6,1)	2 (1,11)	3 (1,67)	1 (0,6)	0	5 (2,78)	4 (2,22)	4 (2,22)	30 (16,7)
Неспроможність швів, n (%)	8 (4,4)	3 (1,67)	5 (2,78)	0	1 (0,6)	3 (1,67)	5 (2,78)	7 (3,89)	32 (17,8)
Інфільтрація, набряк, n (%)	11 (6,1)	1 (0,6)	4 (2,22)	7 (3,89)	0	0	0	9 (5,0)	32 (17,8)
Гнійний ексудат, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ендофтальміт, n (%)	1 (0,6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,6)
Всього, n (%)	44 (49,4)	11 (6,1)	22 (12,2)	8 (4,4)	1 (0,6)	8 (4,4)	16 (8,9)	27 (15,0)	137 (76,1)

передньої поверхні очей (табл. 3). Інфільтрація, набряк спостерігались на всіх очах (100 %). Перфорації та десцеметоцеле частіше спостерігались при виразці бактеріального походження — 24 ока (13,3 %) та 15 (8,3 %) відповідно.

На очах при ускладненнях, пов'язаних із контактною корекцією (МКЛ) також спостерігались перфорації в 3,3 % очей та десцеметоцеле в 7,2 % очей; інфільтрація, набряк, гнійний ексудат — в 100 %.

У ранні строки після операції (до 3 місяців) відзначено зменшення інфільтрації та набряку рогівки, в середньому на $17,6 \pm 7,4$ дня після операції. Ускладнення: прогресування ДУР із розвитком повторної перфорації рогівки — 7 очей (3,9 %), лізис (неспроможність) біопокриття — 30 очей (16,7 %), що потребували повторної ЛАСПР — 37 очей (20,6 %), корекції швів — 32 ока (17,8 %), інфільтрація, набряк — 32 ока (17,8 %), гіпертензія — 35 очей (19,8 %), ендотальміт — 1 око (0,6 %). Спостерігався особливо тяжкий ускладнений перебіг хвороби на очах із ДУР бактеріального походження — 32 ока (17,8 %), при ускладненнях МКЛ — 22 ока (12,2 %) та на очах із хворобою трансплантата після АКП — 27 очей (15 %) (табл. 4).

Досліджено функціональні та анатомічні результати лікування через рік після операції, після повного завершення процесів репарації рогівки (табл. 5).

Гострота зору у віддалені терміни: зменшилось число очей із світлопроекцією до 42 (36,2 %) — в 2 рази: підвищилось число очей з гостротою зору 0,01–0,05 до 28 (24,1 %) ($p < 0,05$), 0,06–0,1 — 23 (19,8 %) ($p < 0,05$), 0,2–0,5 — 18 (10 %) ($p < 0,05$), 0,6–1,0 — 12 (10,3 %) ($p < 0,05$). Отже, підвищення гостроти зору, основної інтегральної функції ока, відзначене в 63,8 % очей.

У віддалені терміни (через рік) спостерігали формування змутніння рогівки різного ступеня в 120 досліджених очах, зокрема: хмароподібне — 22 ока (18,3 %), плямоподібне — 30 (25 %), лейкома — 30 (25 %), васкуляризована лейкома — 42 (35 %), в одному випадку (0,8 %) проведена евісцерація.

Проаналізовано можливий вплив параметрів ДУР (діаметр та глибина зони ураження), що визначали тяжкість ураження, на результати лікування. Згідно з табл. 5, при ДУР з діаметром понад 8 мм і тотальних рубцювання відбувається у вигляді лейкоми (25 очей; 20,8 %) або васкуляризованої лейкоми (42 ока; 35 %). Обмежені за розміром до 5 мм ДУР завершуються більш тонким змутнінням — хмароподібним (22 ока; 18,3 %) або плямоподібним (30 очей; 25 %).

За результатами табл. 6, при ДУР з глибиною понад 4/5 товщини рогівки спостерігали формування рубця у вигляді лейкоми — 35 очей (29,2 %) або васкуляризованої лейкоми — 52 ока (43,3 %). Поверхневі ураження завершувались хмароподібним змутнінням — 4 ока (3,3 %). Ідеально прозоре рубцювання не відзначено, що свідчить про тяжкість досліджуваних уражень очей.

Отже, за результатами нашого дослідження, у хворих на ДУР різного походження відзначена ефективність операції ЛАСПР у першу чергу як органозберігаючої операції. Внаслідок виконання ЛАСПР домоглися збереження очного яблука, купірування запальної реакції та больового відчуття в 179 очах (99,4 %), підвищення гостроти зору — в 74 очах (63,8 %), збережена перспектива виконання кератопластик з оптичною метою. Операція ЛАСПР є ефективною в лікуванні ДУР при нейропаралітичному, посттравматичному, вірусному кератитах, бактеріальній виразці, ускладненнях контактної корекції.

Таблиця 5. Вплив розміру ДУР на наслідки лікування (через рік)

Діаметр ДУР, мм	Хмароподібне	Плямоподібне	Лейкома	Васкуляризована лейкома	Евісцерація
< 2	8	4	0	0	0
2–5	14	5	3	2	0
5–8	0	9	4	5	0
> 8	0	12	7	11	0
Тотальне	0	0	11	24	1
Всього	22 (18,3 %)	30 (25 %)	25 (20,8 %)	42 (35 %)	1 (0,8 %)

Таблиця 6. Вплив глибини ДУР на наслідки лікування (через рік)

Глибина ДУР відносно ТР	Прозора	Хмароподібне	Плямоподібне	Лейкома	Васкуляризована лейкома	Евісцерація
1/3	0	4	0	0	0	0
1/2	0	0	6	0	0	0
4/5 (десцеметоцеле)	0	0	11	7	18	0
Перфорація	0	0	12	28	34	0
Всього	0	4 (3,3 %)	29 (24,2 %)	35 (29,2 %)	52 (43,3 %)	1 (0,83 %)

Висновки

1. Використання запропонованої операції лікувальної автосклеропластики роги́вки дає можливість закривати дефекти роги́вки, зокрема з перфорацією, будь-якої локалізації. Операція лікувальної автосклеропластики роги́вки може застосовуватись як ургентна допомога, а також через брак матеріалу й умов для алотрансплантації роги́вки.

2. Результати проведеного лікування підтверджують доцільність використання лікувальної автосклеропластики роги́вки при деструктивних виразкових ураженнях роги́вки. Загоєння роги́вки при застосуванні ЛАСПР спостерігалось в 99,4 %, гострота зору збільшилась в 63,8 % очей.

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

Список літератури

1. Ефимова Ю.В., Витовская О.П. Эффективность применения фторхинолонов в лечении кератитов. *Архив офтальмологии Украины*. 2015. Т. 2. С. 65-68.

2. Павлюченко К.П., Могилевский С.Ю., Терещенко Ю.Н., Зыков И.Г. Активные подходы в лечении бактериальных кератитов и гнойных язв роговицы. *Архив офтальмологии Украины*. 2013. Т. 1. С. 120-127.

3. Майчук Ю.Ф. Лечение катаракты и метаболических поражений роговицы. 2004. Т. 3. № 5. С. 60.

4. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2008. 86. P. 716-726.

5. Tripathi B.J., Tripathi R.C. Cytotoxic effects of benzalkonium chloride and chlorobutanol on human corneal epithelial cells in vitro. *Lens Eye Toxic Res*. 1989. 6. P. 395-403.

6. Риков С.О., Шаргородська І.В., Лаврик Н.С., Корнілов Л.В. Дослідження ефективності консервативного лікування хворих на деструктивне ураження (виразка) рогової оболонки. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 1. Т. 2(149). С. 175-181.

7. Середя Е.В., Дрожжина Г.И, Гайдамака Т.Б. и др. Эффективность различных хирургических методик трансплантации амниотической мембраны при воспалительной и дистрофической патологии роговицы. *Офтальмологический журнал*. 2016. № 4. С. 3-10.

8. Красюк Е.Ю. Герметизация автосклерой проникающих ран роговицы с дефектом ткани (эксперим. исслед.): автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: 14.00.08. Е.Ю. Красюк. Рязань, 1997. 21 с.

9. Бондарь Н.И. Применение аутолимбального трансплантата у больных с проникающим ранением глаза с вовлечением зоны лимба. *Офтальмологический журнал*. 2017. № 4(477). С. 27-30.

10. Перекрестов М.Б. Эффективность применения лечебно-тектонической кератопластики автосклеральными лоскутами при гнойной язве роговицы: дис. ... канд. мед. наук. 2011. С. 134.

11. Abreu P., Delgado J.L., Herrera R., Prez M.A. Recubrimiento escleral inverso en seidel recidivante tras cirugía del segmento anterior (procedimiento de Abreu y Delgado). *Microcirugía Ocular*. 1996. Vol. 3. P. 132-133.

12. Пат. UA81136U, Україна, МПК (2013.01) А61В 17/00 Спосіб лікувальної автосклеропластики роги́вки. С.О. Риков, Н.С. Лаврик, І.А. Шулежко, Л.В. Корнілов. № U2012 14183; заявл. 13.12.2012; публ. 25.06.2013, Бюл. № 12.

Отримано/Received 18.01.2020

Рецензовано/Revised 27.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 04.02.2020 ■

Рыков С.О.¹, Шаргородская И.В.¹, Лаврик Н.С.¹, Корнилов Л.В.², Шулежко И.А.²

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

² Киевская городская клиническая офтальмологическая больница «Центр микрохирургии глаза», г. Киев, Украина

Исследование эффективности операции лечебной аутоотрансплантации склеры при лечении деструктивных поражений роговой оболочки глаза различного происхождения

Резюме. *Актуальность.* Важная причина снижения зрения, слепоты, анатомической гибели глаз, завершающихся энуклеацией в 23,7 % случаев, и, таким образом, инвалидизации, связана с кератитами. Опыт лечения тяжелых деструктивных заболеваний переднего сегмента глаза свидетельствует о сложности и актуальности проблемы. **Цель:** изучение эффективности применения операции лечебной аутоотрансплантации склеры при деструктивных поражениях (язве) роговой оболочки глаза. **Материалы и методы.** В исследование включены 180 пациентов (180 глаз) с тяжелыми деструктивными поражениями роговицы (ДПР) (язвой) различной этиологии с перфорацией роговицы — 61 глаз (33,9 %) или с угрозой перфорации (десцеметопеле — 46 глаз (25,6 %). ДПР глубиной 1/3–1/2 толщины роговицы — 15 (8,3 %) и 46 (25,6 %) соответственно. Возраст пациентов составил от 35 до 83 лет, в среднем 57,34 года. По происхождению ДПР разделены: на бактериальные (31,1 %), вирусные (метагерпетический) (8,3 %), аутоим-

мунные (5,0 %), нейропаралитические (3,3 %), посттравматические (непроникающие ранения глаза и инородные тела) кератиты (10,0 %), осложнения контактной коррекции (мягкие контактные линзы) (11,7 %); послеоперационные кератопатии (после хирургического лечения катаракты — эндотелиально-эпителиальная дистрофия) (15,0 %); после аллокератопластики (15,6 %). Проводили: визометрию, биомикроскопию с флюоресцеиновым тестом и фоторегистрацию. Через 5–7 суток медикаментозного лечения для хирургического лечения была применена лечебно-тектоническая кератопластика аутосклеральным лоскутом — лечебная автосклеропластика роговицы (ЛАСПР) по предложенной нами методике. **Результаты.** Заживление роговицы при применении ЛАСПР наблюдалось в 99,4 %. Исходы зависели от глубины и плоскости зоны язвы, сроков выполнения ЛАСПР. **Выводы.** Использование предложенной операции ЛАСПР дает возможность закрывать дефекты роговицы, в том числе с пер-

форацией, любой локализации. Операция ЛАСПР может применяться в порядке ургентной помощи, а также при отсутствии материала и условий для аллотрансплантации роговицы. Результаты проведенного лечения подтверждают целесообразность использования ЛАСПР при деструк-

тивных язвенных поражениях роговицы. Заживление роговицы при применении ЛАСПР наблюдалось в 99,4 %, острота зрения увеличилась в 63,8 % глаз.

Ключевые слова: роговица; язва; кератит; кератопластика; аутосклеропластика

S.O. Rykov¹, I.V. Sharhorodska¹, N.S. Lavryk¹, L.V. Kornilov², I.A. Shulezhko²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Clinical Ophthalmic Hospital "Center for Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine

Studying the effectiveness of therapeutic autologous transplantation of the sclera in the treatment of destructive corneal lesions of various etiologies

Abstract. Background. An important cause of decreased vision, blindness, anatomical death of the eyes, resulting in the enucleation in 23.7 % of cases, and, thus, disability, is associated with keratitis. Experience in the treatment of severe destructive diseases of the anterior segment of the eye indicates the complexity and relevance of the problem. Objective: to study the effectiveness of autologous transplantation of the sclera in destructive corneal lesions (ulcers). **Materials and methods.** The study included 180 patients (180 eyes) with severe destructive corneal lesions (ulcers) of different etiology with corneal perforation — 61 eyes (33.9 %) or with perforation threat (descemetocele — 46 eyes (25.6 %)). Destructive corneal lesions with the depth of 1/3–1/2 corneal thickness — 15 (8.3 %) and 46 (25.6 %) eyes, respectively. Patients' age was 35 to 83 years, with an average of 57.34 years. In terms of etiology, destructive corneal lesions are divided into bacterial (31.1 %), viral (metaherpetic) keratitis (8.3 %), autoimmune (5.0 %), neuroparalytic (3.3 %), post-traumatic (non-penetrating eye injuries and foreign bodies) keratitis (10.0 %), complications of contact correction (soft contact lens) (11.7 %), postoperative keratopathies (after cataract

surgery — endothelial-epithelial dystrophy) (15.0 %) and after allokeratoplasty (15.6 %). There were carried out: visometry, biomicroscopy with fluorescein test and photoregistration. After 5–7 days of therapy, for surgical treatment, therapeutic-tectonic keratoplasty with autoscleral flap (TTKAF) was applied according to the method proposed by us. **Results.** Corneal healing when using TTKAF was observed in 99.4 % of cases. The consequences depended on the depth and area of the ulcer zone, the timing of the TTKAF. **Conclusions.** The use of the proposed operation of therapeutic autoscleroplasty of the cornea allows closing the defects of the cornea of any localization, including those with perforation. The operation of therapeutic autoscleroplasty of the cornea can be used in the order of urgent care, as well as in the absence of material and conditions for corneal allografting. The results of the treatment confirm the feasibility of the use of therapeutic autoscleroplasty of the cornea in destructive ulcerative corneal lesions. Corneal healing was observed in 99.4 % of cases when using TTKAF, visual acuity increased in 63.8 % of the eyes.

Keywords: cornea; ulcer; keratitis; keratoplasty; autoscleroplasty

ЛІКУВАННЯ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ ТА ОЧНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Монопрост

Краплі очні

Латанопрост 0,005%

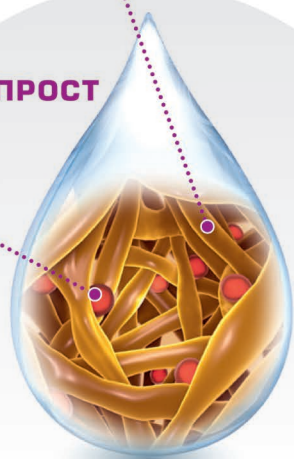
Протріаксін® (запатентована формула)

**ВАШ ПЕРШИЙ ВИБІР ПЕРШОЇ ЛІНІЇ ТЕРАПІЇ
ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ**



ПРОТРИАКСІН®
ЗАПАТЕНТОВАНА ТЕХНОЛОГІЯ

ЛАТАНОПРОСТ



- ▶ **Значне зниження ВОР (до 36%)¹**
- ▶ **Відмінна переносимість лікування¹**
- ▶ **Зменшення потреби в слъозозамінниках²**
- ▶ **Легкість застосування та контролю терапії (унідоза)**
- ▶ **Не потребує зберігання в холодильнику**

**Монопрост –
ПЕРШИЙ ЛАТАНОПРОСТ
БЕЗ КОНСЕРВАНТІВ**

1. Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, Fekih LE, Delval L, Renault D, Baudouin C; T2345 Study Group. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. Br J Ophthalmol. 2013 Feb; 97(2): 196-200. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302121. 2. A 12-month real-life comparison confirms the better tolerability of preservative-free prostaglandin eye-drops over preserved eye-drops in patients with glaucoma or ocular hypertension: results of the FREE study. MA Economou, H Laukeland, I Grabska-Liberek, JF Rouland and the FREE study Group. Publication ongoing. Long-term efficacy and safety of preserved and preservative-free prostaglandins eyedrops. Final results of the FREE Survey. M.A. Economou, H. Laukeland, I. Grabska-Liberek, J.F. Rouland. WGC 2017.

«Рефракционный пленэр — 2019»: фокус на инновации в офтальмологии

17–18 октября в Киеве состоялась научно-практическая конференция офтальмологов и оптометристов — третий украинский «Рефракционный пленэр — 2019» с международным участием, организаторами которого выступили Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, ВОО «Ассоциация детских офтальмологов и оптометристов Украины», ГС «Всеукраинский альянс катарактальных и рефракционных хирургов». В рамках мероприятия прошел спутниковый симпозиум компании «Théa» (Франция) «Неизвестные аспекты известной патологии», посвященный новым подходам в лечении глаукомы, эргономике офтальмологов, значению передней поверхности глаза при кераторефракционных вмешательствах, фемтолазерной имплантации роговичных сегментов при кератоконусе, профилактике сосудистых заболеваний глаза.

С докладом «Современные тенденции терапии глаукомы» выступил профессор **Anton Bernhard Hommer** (Вена, Австрия).

В начале своего выступления профессор Hommer сообщил, что на сегодняшний день глаукома остается одной из наиболее актуальных проблем офтальмологии. В большинстве случаев заболевание диагностируется в возрасте 50–70 лет, имеет хроническое течение, сохраняется на протяжении всей жизни пациента и требует длительного лечения. При этом нередко медикаментозная терапия глаукомы сопровождается побочными эффектами и плохой переносимостью, прежде всего со стороны слезной пленки и поверхности глаза.

Учитывая, что средняя продолжительность жизни в развитых странах мира составляет 85 лет, а возраст выявления глаукомы — 60 лет, несложно рассчитать, что около 25 лет приходится на лечение глаукомы. В результате на протяжении всего периода лечения больной глаукомой получает около 16 500 капель в каждый глаз, что диктует необходимость применения более щадящих и безопасных методов терапии.

Важность отсутствия побочных эффектов при назначении антиглаукомной терапии либо их минимизации, наряду с сохранением зрительной функции, подчеркивается в рекомендациях, разработанных Европейской ассоциацией офтальмологов. Хорошая переносимость медикаментозного лечения глаукомы позволяет улучшить приверженность пациентов к терапии и значительно повысить ее эффективность. Именно для этого были разработаны бесконсервантные препараты, рекомендуемые Европейским медицинским агентством (2009 и 2017) для безопасного лечения глаукомы.

Далее докладчик отметил, что золотым стандартом антиглаукомной терапии являются аналоги простагландинов. Они представляют собой пролекарства, ак-

тивирующиеся при прохождении через роговицу. Для улучшения их транспортировки внутрь передней камеры глаза к препаратам добавляли бензалкония хлорид. Кроме этого, применение консервантов обусловлено их способностью подавлять рост патогенной микрофлоры после вскрытия флакона и увеличивать срок годности препарата, предотвращая распад и разложение основного действующего вещества.

Бензалкония хлорид — четвертичное аммониевое соединение, которое за счет молекулярных связей с белковыми и липидными компонентами клеточных мембран оказывает негативное воздействие на слезную пленку и поверхность глаза. Бензалкония хлорид способен разрушать бокаловидные клетки конъюнктивы, индуцировать воспаление в тканях поверхности глаза, повышать осмолярность слезной пленки и разрушать ее липидный слой, что приводит к развитию болезни сухого глаза и субклиническому воспалению. Также доказано, что бензалкония хлорид вызывает нарушение гидрофобного барьера эпителия роговицы, увеличивает отложение коллагена в ее субэпителиальных слоях и способствует апоптозу клеток конъюнктивы.

Помимо указанных выше проблем, использование топических гипотензивных средств с консервантами является фактором риска неэффективности хирургического лечения глаукомы, что было подтверждено результатами ретроспективного исследования, проведенного A. Bill. В нем приняли участие пациенты, которые в предоперационном периоде получали антиглаукомную терапию с консервантами и без консервантов. Было показано, что назначение препаратов, содержащих бензалкония хлорид, увеличивает количество осложнений в послеоперационном периоде, нередко требует повторного хирургического вмешательства и дополнительного использования противоглаукомных капель.

В одном из исследований французских авторов, изучающих влияние бензалкония хлорида на глубинные структуры глаза, было выявлено повреждение им трабекулярной сети и волокон зрительного нерва; в другом — установлено негативное влияние бензалкония хлорида на повышение количества апоптозных клеток в передней камере глаза.

В настоящее время доказано, что наиболее эффективным простагландином является латанопрост, обладающий лучшей переносимостью в сравнении с другими простагландинами. Бензалкония хлорид, входящий в его состав, нередко приводит к гиперемии конъюнктивы, жжению, слезотечению и светобоязни. С учетом этого фармацевтической компанией «Théa» был создан препарат Монопрост, представляющий собой стабилизированную молекулу латанопроста без консерванта, что стало возможным благодаря разработке инновационного матрикса Протриаксин®, состоящего из трех полимеров, растворяющих и стабилизирующих простагландин в водной среде.

В 2013 г. J.F. Rouland было проведено сравнительное исследование двух препаратов латанопроста у лиц с открытоугольной глаукомой. Первая группа в течение 3 месяцев применяла бесконсервантный латанопрост производства «Théa» (Монопрост), вторая группа — оригинальный латанопрост с консервантом бензалкония хлоридом.

Результаты исследования продемонстрировали, что оба препарата с одинаковой эффективностью снижают внутриглазное давление уже на 15-й день применения. Однако степень выраженности конъюнктивальной гиперемии и субъективных офтальмологических симптомов была значительно меньше при использовании бесконсервантного препарата Монопрост. В свою очередь, лучшая переносимость Монопроста способствовала лучшему комплайенсу в группе бесконсервантной терапии.

В более позднем исследовании F. Artel в 2016 году пациентам с глаукомой также назначался оригинальный латанопрост с консервантом и Монопрост в течение 6 недель, затем препараты менялись местами. Во время каждого визита пациентам двух групп измеряли внутриглазное давление 4 раза в сутки: в 8, 12, 16 и 20 часов. Исследование показало, что в обеих группах лечения латанопрост с консервантом и Монопрост приводили к стабильному снижению внутриглазного давления на протяжении всего времени применения, даже в утренние часы. Однако лучшая переносимость была отмечена при использовании Монопроста.

Проведенный метаанализ эффективности и переносимости Монопроста в сравнении с существующими аналогами простагландина (Sucherat M., 2014) показал одинаковую либо более высокую эффективность Монопроста для снижения внутриглазного давления. При этом наилучшая переносимость среди всех простагландинов, а также наименьший риск гиперемии отмечались при назначении Монопроста.

В многоцентровом исследовании M.A. Economou et al. (2017), которое длилось 12 месяцев, сравнивалась эффективность и переносимость простагландинов

с консервантами и бесконсервантного Монопроста. Результаты исследования продемонстрировали одинаково высокую эффективность обоих препаратов в снижении внутриглазного давления, однако лучшая переносимость установлена для бесконсервантного лечения. При переводе пациентов на лечение Монопростом с других противоглаукомных препаратов уже на втором визите у каждого второго пациента уменьшалась потребность в использовании слезозаменителей, а снижение побочных эффектов отмечалось у 20–40 % больных. Соответственно, это приводило к улучшению качества жизни пациентов и повышению их удовлетворенности проведенным лечением.

Согласно данным исследования M. De Lopez (2017), при сравнении действия Ксалатана (латанопрост с консервантом) и Монопроста на уровень провоспалительных цитокинов было показано, что назначение Ксалатана ассоциировано с достоверным повышением их уровня, что может приводить к офтальмологической патологии, связанной с апоптозом эпителиальных клеток поверхности глаза. В группе пациентов, получающих Монопрост, не обнаруживалось повышения уровня провоспалительных цитокинов и отмечалась хорошая переносимость препарата.

В заключение своего выступления докладчик еще раз подчеркнул, что в лечении глаукомы существуют определенные проблемы и трудности, нередко связанные с токсическим влиянием бензалкония хлорида на поверхностные и глубокие структуры глаза. Поэтому в качестве антиглаукоматозной терапии профессор Hommer отдает предпочтение бесконсервантному латанопросту (Монопрост). Благодаря эффективности и хорошей переносимости Монопроста сохраняется высокая приверженность пациентов к антиглаукомной терапии, а значит, улучшается прогноз заболевания для пациентов, страдающих глаукомой.

Профессор, доктор медицинских наук **Павел Андреевич Бездетко** (Харьков, Украина) представил вниманию слушателей доклад «*Aliis inserviendo consumor*».

В начале своего выступления профессор сообщил, что латинское выражение «*Aliis inserviendo consumor*» переводится как «Светя другим, сгораю сам», подчеркнув актуальность данной темы для работы врача-офтальмолога, имеющей ряд эргометрических опасностей.

Далее Павел Андреевич представил результаты опроса врачей-офтальмологов, проведенного в Великобритании в 2004 году, который показал, что более 54 % специалистов страдают от сильной боли в спине. В более позднем опросе эти цифры увеличились до 64 %, из которых 34 % предъявляли жалобы на боль в спине при работе в операционной, а 32 % испытывали боль при использовании щелевой лампы.

Опрос, проведенный в Иране, продемонстрировал еще более неутешительные данные: более 80 % офтальмологов сообщали о хронической боли в спине, у 55 % присутствовали хронические головные боли. Это согласуется с результатами, полученными в исследованиях американских авторов, согласно которым 73 %

офтальмологов испытывают боль в спине при работе в операционной, 7,7 % из них были прооперированы в связи с данными жалобами. По мнению докладчика, это объясняется неудобной позой врача во время операции, проведения офтальмоскопии, приводящей к нарушению осанки, напряжению мышц шеи, плеч, спины. Как говорил известный американский офтальмолог Мартин Ванде, пациент чувствует себя неловко в течение 2 минут 1 раз в год, врач же находится в данном положении постоянно.

Также, согласно результатам ряда зарубежных исследований, доказано влияние стресса на работу врача-офтальмолога. Кроме того, установлена высокая заболеваемость офтальмологов инфекционным конъюнктивитом — 49,4 %, контактным дерматитом — 43 %, зрительными нарушениями при работе с лазером или операционным микроскопом — 15 %, психологическими расстройствами (депрессии, неврозы) — до 2/3 женщин-офтальмологов.

Далее докладчик остановился на негативном влиянии яркого света, используемого при офтальмологической диагностике и хирургическом лечении пациентов. Применение диодных, ксенонных и галогенных осветителей, являющихся источником ультрафиолетового синего света, представляет собой реальную опасность для органа зрения, и прежде всего сетчатой оболочки, врача и пациента.

В экспериментальных исследованиях было показано, что если свет имеет интенсивность солнечного и короткое время экспозиции, то это сопровождается морфологическим повреждением сетчатой оболочки глаза. При менее ярком свете, но длительном его воздействии — в течение нескольких часов или недель — возникает необратимое повреждение фоторецепторного слоя пигментного эпителия сетчатки.

Длительное офтальмоскопическое обследование пациента также увеличивает риск повреждения сетчатой оболочки глаза. При непрямой офтальмоскопии в течение 5 дней по 1 часу ежедневно развиваются гистологические изменения практически во всех отделах глаза, в том числе изменение пигментного слоя с признаками дегенерации фоторецепторов. Подобные изменения могут развиваться и при непрерывной офтальмоскопии в течение 15 минут.

Наиболее агрессивным воздействием на сетчатую оболочку обладает контактная микроскопия глаза с помощью щелевой лампы. Экспериментально доказано, что ее повреждающее действие на сетчатую оболочку во много раз превосходит подобное воздействие при обследовании на электроофтальмоскопе. Белый свет волоконно-оптического зонда, применяемого при лазерных оперативных вмешательствах, тоже вызывает значительные изменения в сетчатке, даже при непродолжительном воздействии в течение 15–20 минут. В экспериментальном исследовании на клеточном уровне было показано, что воздействие света, происходящего от светодиодного осветителя, приводит к повреждению пигментного эпителия, увеличению количества погибших клеток и подавлению роста новых клеток сетчатой оболочки.

Таким образом, свет, используемый в клинических условиях с целью диагностики и хирургического лечения в офтальмологии, может быть опасным. Прежде всего опасность заключается в том, что при раннем обследовании пациента для установления диагноза используется максимально яркий свет в течение максимально продолжительного времени. В свою очередь, длительная экспозиция и яркое освещение могут оказывать повреждающее действие на сетчатую оболочку не только пациента, но и офтальмолога. Даже обычные исследования глаза — офтальмоскопия и биомикроскопия — могут быть опасными для врача-офтальмолога, с учетом того что нагрузка в районных поликлиниках составляет 5–7 пациентов в час. Кроме того, к офтальмологу нередко обращаются больные пожилого возраста с катарактой. Для полного обследования такого пациента требуется яркий свет и длительный осмотр, что является фактором риска развития различных нарушений со стороны структур глаза.

Следует отдельно остановиться на эргономике хирургов-офтальмологов, проводящих операции под мощным освещением, особенно при отсутствии ультрафиолетовых фильтров на осветительных приборах. Глаз врача и глаз пациента подвергаются действию вредного сине-голубого света, что может приводить к кистозному отеку макулы, затуманиванию зрения и функциональным нарушениям. Особенно мощное воздействие данного спектра света испытывает на себе пигментный эпителий и фоторецепторный слой сетчатой оболочки глаза.

Затем профессор сообщил, что на сегодняшний день современные галогенные и светодиодные источники света, используемые в микроскопах и ксенонных лампах, имеют защиту от фототоксичности — ультрафиолетовые, сетчатые фильтры, фильтры синего света. Однако, как показали исследования, при включении фильтров меняется картина и цвет глазного дна, поэтому многие офтальмохирурги в своей работе отказываются от их использования и тем самым подвергают опасности свои глаза. Также серьезную роль играет продолжительность освещения, особенно в практике лазерных и рефракционных хирургов.

Таким образом, необходимо помнить, что фотохимическое повреждение сетчатой оболочки является дозозависимым явлением. Риск фотохимического повреждения увеличивается при использовании различных офтальмологических приборов. Особенно опасно действие синего света, вызывающего медленную фотохимическую реакцию.

К одному из действующих начал фотохимического повреждения относится липофусцин — пигмент старости, накапливающийся в пигментном эпителии сетчатой оболочки на протяжении всей жизни человека. Уже к 20 годам количество липофусцина достигает половинного значения, во время работы офтальмологом его количество, продолжая увеличиваться, может достигнуть критического уровня, представляющего значительную угрозу для сетчатой оболочки.

Докладчик отметил, что пигментный эпителий лежит в основе транспортной системы сетчатой и сосу-

дистой оболочки, поэтому сохранность его структуры является ключевым фактором, предотвращающим изменения в сетчатке. Как показывают результаты современных научных исследований и публикаций, наилучшими свойствами для достижения этой цели обладают нутрицевтики — лютеин, зеаксантин, ресвератрол, омега-3 жирные кислоты, витамин D.

Лютеин и зеаксантин — два желтых пигмента, присутствующие в больших концентрациях в сетчатке глаза и образующие фильтр от лучей света голубого и ультрафиолетового участка спектра. Лютеин также действует как антиоксидант, защищающий сетчатку от окислительного разрушения. Ресвератрол является ингибитором окисления липопротеинов низкой плотности, агрегации тромбоцитов и синтеза эйкозаноидов (молекул воспаления). Омега-3 кислоты — структурные компоненты мембран клеток. Витамин D активно участвует в процессе роста и обновления клеток, в обменных процессах, улучшает зрение и уменьшает воспаление в сетчатой оболочке глаза.

На сегодняшний день фармацевтической компанией «Théa» (Франция) разработана комплексная формула Нутроф® Форте, имеющая в своем составе лютеин, зеаксантин, ресвератрол, омега-3 жирные кислоты, витамин D₃, С, и Е, а также микроэлементы — цинк, селен и медь. В совокупности все составляющие Нутроф® Форте обеспечивают защиту пигментного слоя сетчатой оболочки глаза, оказывают противовоспалительное, антиоксидантное и трофическое действие.

Назначение Нутроф® Форте по 1 капсуле в сутки в течение месяца необходимо для профилактики трофических поражений макулярного аппарата, в том числе для врачей-офтальмологов и лиц пожилого возраста. При необходимости возможно повторение курса.

С докладом «Значение передней поверхности глаза для функциональных результатов после кераторефракционных вмешательств» выступила главный врач Центра лазерной хирургии глаза кандидат медицинских наук **Лариса Николаевна Коваленко**.

Докладчик сообщила, что рефракционная хирургия — это хирургия, которая объединяет процедуры, имеющие цель изменить рефракцию глаза путем воздействия на роговицу или хрусталик, являющиеся главными компонентами рефракции. Наибольшее распространение в данной области хирургии получили кераторефракционные операции, а именно эксимерлазерная коррекция, предназначенная для устранения аномалии рефракции. В офтальмологической практике она используется более 25 лет. За это время 20 миллионов пациентам была выполнена коррекция аномалии рефракции эксимерлазерными методами. Только в США ежегодно оперируется 1 миллион человек, которым проводится лазерный кератомилез — LASIK.

Все лазерные коррекции классифицируются на поверхностные методики — фоторефракционные кератэктомии, субэпителиальные лазерные кератэктомии (LASIK) и трансэпителиальные фоторефракционные кератэктомии. Стромальная коррекция — это LASIK с

различными модификациями. Фемтолазерная хирургия — лазерные операции Femto-LASIK и Femto Super LASIK.

Далее докладчик подчеркнула, что лазерная коррекция аномалий рефракций — эффективные, безопасные, точные, предсказуемые методики, которые быстро выполняются и обеспечивают быструю реабилитацию пациентов. Это особенно важно, поскольку в большинстве случаев лазерная коррекция используется у лиц молодого возраста, предъявляющих высокие требования как к качеству послеоперационного зрения, так и к субъективным ощущениям после этого вмешательства. Эксимерлазерная коррекция полностью удовлетворяет данным требованиям, обеспечивая коррекцию сложных зрительных расстройств и лучшее качество зрения.

Как правило, на конечный результат эксимерлазерных коррекций оказывают влияние такие факторы, как дооперационная аметропия, окружающая среда, климатические условия, пол, выбор оптимального метода коррекции, длительность использования дооперационной контактной коррекции и состояние передней поверхности глаза. При этом особое внимание уделяется именно контактной коррекции, поскольку до 90 % пациентов молодого возраста используют мягкие контактные линзы, оказывающие не только механическое раздражающее действие, но и вызывающие изменения в эпителии и строме роговицы, конъюнктиве, гипоксические изменения в виде гипоксического стресса.

Гладкая поверхность глаза представлена конъюнктивой, роговицей, мейбомиевыми железами и добавочными слезными железами. Система глазной поверхности включает в себя много компонентов, обеспечивающих защиту и поддержание гладкопреломляющей поверхности роговицы, образуя функциональный слезный комплекс. Его функция заключается в сохранении целостности слезной пленки, прозрачности роговицы и обеспечении качества изображения, проецируемого на сетчатку. При нарушении функционального слезного комплекса формируется болезнь «сухого глаза», приводящая к дискомфорту, зрительным симптомам и флуктуации зрения, составляющим до 20–40 % жалоб пациентов. Поэтому забота о состоянии глазной поверхности — ключевой фактор в достижении успеха и удовлетворенности пациента после проведения рефракционных оперативных вмешательств.

Основные функции слезной пленки — сохранение здоровой глазной поверхности, создание зрительного комфорта и оптимальной преломляющей поверхности. При нарушении функции слезной пленки появляется сухость, покраснение и раздражение глаза. Как правило, данные симптомы в послеоперационном периоде беспокоят до 95 % пациентов, перенесших эксимерлазерную коррекцию. Лишь через месяц их количество снижается до 60 %, а у ряда пациентов симптомы сохраняются до 6–12 месяцев.

Подобные жалобы в 80–95 % случаев появляются после коррекции LASIK и входят в понятие иммунотрофической эндотелиопатии, LASIK-ассоциированного синдрома «сухого глаза», транзитного/вторичного синдрома «сухого глаза». Факторами риска в

развитии подобного состояния являются женский пол, возраст, степень миопии, ношение контактных линз, повреждение нервного роговичного сплетения во время операции, а также дефицит витамина В₁₂ у лиц, придерживающихся вегетарианства. В патогенезе «сухого глаза» немаловажная роль отводится нарушению иннервации роговицы, нейротрофической функции, поражению бокаловидных клеток, реактивной септической воспалительной реакции, первичной метаболической альтерации, нарушению адгезии слезной пленки к измененной роговице, возникающих вследствие оперативного вмешательства.

Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по исследованию сухого глаза TFOS DEWS-II (2017), терапию данной патологии, индуцированную хирургическим вмешательством, следует осуществлять на протяжении не менее 6–12 месяцев. Рекомендуется проводить гигиену век, использовать антибиотикотерапию, кортикостероиды и бесконсервантные слезозаменители.

На сегодняшний день в терапии болезни «сухого глаза» для осуществления гигиены век применяется Теагель®, стерильные салфетки Блефаклин®, а в качестве слезозаместительной терапии — бесконсервантный слезозаменитель Теалоз® Duo, разработанные фармацевтической компанией «Thèa» (Франция). Теагель® — гипоаллергенный стерильный гель, предназначенный для гигиены век и ресниц не только при болезни «сухого глаза», но и при блефаритах, поражениях глаз и век, связанных с акне розацеа, себорейным дерматитом, перед проведением хирургического вмешательства. Его оригинальная формула способствует удержанию геля на веках, содержит ингредиент полоксамер, который, образуя эмульсию, обеспечивает растворение и мягкое удаление слизи, чешуек, корочек и загрязнений с век и корней ресниц, сохраняет естественную гидратацию век, освежает, смягчает и успокаивает их кожу.

Стерильные салфетки Блефаклин® рекомендованы для гигиены век, поддержания их чистоты до и после офтальмологических процедур, облегчения симптомов «сухого глаза». Компоненты, входящие в состав препарата Блефаклин®, обеспечивают регенерацию кожи, регулируют секрецию сальных и мейбомиевых желез, оказывают противовоспалительное, тонизирующее и антисептическое действие.

Основными компонентами раствора Теалоз® Duo являются трегалоза — дисахарид, который распространен в растительном и животном мире, и натрия гиалуронат — полисахарид, содержащийся в тканях глаза. Уникальное сочетание трегалозы и натрия гиалуроната в офтальмологическом растворе Теалоз® Duo обеспечивает долговременную защиту, биопротекцию, регенерацию, увлажнение и смазывание поверхности глаза, создавая максимальный комфорт.

Многочисленными исследованиями было доказано, что для облегчения симптомов «сухого глаза» и увеличения толщины слезной пленки Теалоз® Duo более эффективен, чем гиалуроновая кислота. Он обеспечивает восстановление и стабилизацию слезной пленки, корректирует ее гиперосмолярность, повышает плотность бокаловидных клеток и значительно снижает уровень

маркеров воспаления, что является немаловажным фактором при выборе препаратов — заменителей слезы.

В исследовании 2018 года было выявлено, что применение Теалоз® Duo в течение 2 месяцев 3 раза в день приводит к значительному снижению уровня маркеров воспаления — интерлейкина-1, -6 и -8, что подтверждает противовоспалительное действие данного препарата. Трегалоза, входящая в состав Теалоз® Duo, оказывает качественную биопротекцию, регенерацию, уменьшает повреждение глазной поверхности.

В собственной работе автора изучалось влияние слезозаменителя Теалоз® Duo и гигиены век с помощью Блефаклина® на состояние глазной поверхности и функциональные результаты после проведения эксимерлазерных операций, выполненных по поводу миопии и астигматизма. Под наблюдением находились 45 пациентов (90 глаз), рандомизированных на основную (n = 23) и контрольную группу (n = 22). Все пациенты в послеоперационном периоде получали базисное лечение, включающее 7-дневную антибактериальную и кортикостероидную терапию, 6-месячную и более длительную терапию слезозаменителем Теалоз® Duo. Пациентам основной группы в качестве дополнительного лечения в дооперационном 14-дневном периоде проводилась гигиена век, включающая применение тепловых компрессов, массаж век, обработку края век салфетками Блефаклин® ежедневно 1–2 раза в день. В раннем послеоперационном периоде для избежания травматизации глазной поверхности и с целью соблюдения требований асептики край век также ежедневно обрабатывали стерильными салфетками Блефаклин®.

Проводили опрос пациентов, сбор медицинского анамнеза, офтальмологические обследования переднего отрезка глаза, тесты на слезопродукцию — пробы Шримера и Норна, анализ поверхности глаза, тест с флюоресцеином. При этом в большинстве случаев в дооперационный период у пациентов выявлялось снижение слезопродукции и обнаруживалась эпителиопатия роговицы.

После осуществления эксимерлазерной коррекции и проведенного лечения вновь проводилось обследование пациентов, которое продемонстрировало лучшие рефракционные показатели у пациентов основной группы и их некоторое колебание у больных, входящих в контрольную группу. Также в основной группе обнаружилось более выраженное восстановление слезопродукции, повышение стабильности слезной пленки, устранение объективных клинических признаков болезни «сухого глаза». Это позволило сделать вывод, что применение гигиены век и бесконсервантных слезозаменителей обеспечивает значительное преимущество в стабилизации зрительной функции и рефракционных показателей в послеоперационном периоде.

Таким образом, Теалоз® Duo — бесконсервантный препарат, который обладает репаративным эффектом, повышает устойчивость слезной пленки, стабилизирует клетки в условиях высыхания и благоприятно влияет на состояние глазной поверхности.

Подготовила Татьяна Чистик ■

Реконструктивна хірургія повік: естетична чи медична ціль?

Резюме. *Актуальність.* Окулопластика відноситься до одних із технічно найскладніших втручань на обличчі. Естетичні та функціональні зміни в періорбітальній зоні мають велике соціальне значення, бо погіршення зовнішнього виду обличчя може бути головною причиною втрати впевненості в собі практично здорової людини, призвести до обмеженого спілкування та зниження якості життя. **Мета дослідження:** поділитись власним досвідом проведення естетичних та реконструктивних втручань на допоміжному апараті ока. **Матеріали та методи.** Реконструктивно-пластичні операції навколоорбітальної ділянки проводили у пацієнтів, які звернулись до офтальмологічного відділення клініки щелепно-лицевої ділянки Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону м. Вінниця з серпня 2018 по серпень 2019 року. Проведений аналіз найближчих та віддалених результатів операцій. Серед них: ектропіон, ентропіон, птоз верхньої повіки, дерматохалазис верхніх та нижніх повік. Залежно від виду патології та вираженості змін були виконані реконструктивно-пластичні оперативні втручання. При цьому для кожного пацієнта застосовувався індивідуальний підхід. **Результати.** Наведені власні результати до та після проведення оперативних втручань на повіках. Післяопераційний період у всіх пацієнтів перебігав без ускладнень, операційні рани заживали первинним натягом, набряки та гематоми зберігались близько 6 днів. Найближчі та віддалені результати у прооперованих хворих були задовільними. Ускладнень місцевого чи загального характеру не відмічали. **Висновки.** Головними завданнями офтальмопластичного хірурга є правильний відбір та обстеження пацієнтів, ретельне планування корекції змін періорбітальної зони залежно від конкретних випадків, застосування сучасних мікрохірургічних технологій. Виконані таким чином операції делікатні, не залишають грубих рубцювань та формують довготривалі естетичний результат.

Ключові слова: реконструкція повік; блефаропластика; птоз; ектропіон; ентропіон; дерматохалазис

«Как это печально, — пробормотал Дориан Грей, не отводя глаз от своего портрета. — Как это печально! Я состарюсь, стану противным уродом, а мой портрет будет вечно молод... Ах, если бы могло быть иначе! Если бы я всегда оставался молодым, а старел бы этот портрет! За это... я отдал бы все на свете! Да, ничего не пожалел бы! Душу свою б отдал за это!»

Оскар Уайльд. Портрет Дориана Грея

Вступ

Перші прояви вікових змін навколоорбітальної ділянки виникають, як правило, з 30 років у вигляді провисання шкіри верхніх повік, опущення кінців брів, жирових гриж. Вікові зміни навколоорбітальної ділянки обумовлені низкою факторів. Найбільш значимі з

них: прогресуюче зниження еластичності та пружності шкіри, атонія кругового м'яза ока, розтягнення м'яза, який піднімає верхню повіку, ослаблення зв'язку шкіри з підлеглими тканинами. У шкірі повік практично відсутня гіподерма, внаслідок цього шкіра легко збирається в складки. Часто такий надлишок шкіри верхніх повік лежить на віях та звужує поле зору, викликає дискомфорт, тяжкість у періорбітальній ділянці. А надлишок шкіри нижніх повік та грижові вип'ячування утворюють мішки під очима [1, 7]. Круговий м'яз ока є своєрідним бандажем орбітальної області, та з віком він зазнає значних змін, стає гіпотонічним, а його м'язові волокна стоншуються, фрагментуються і втрачають смугастість [4].

На сьогодні все більше людей звертаються до пластичних хірургів з приводу омолодження періорбітальної ділянки. Одним із затребуваних напрямків сучас-

ної офтальмології є реконструктивно-відновлювальна хірургія допоміжного апарату ока, яка спрямована на корекцію дефектів розвитку, реконструкцію наслідків травм, хірургію новоутворень орбітальної ділянки [5]. Оскільки це важлива ділянка обличчя, наявність даної патології створює, крім іншого, специфічний психосоціальний комплекс, порушуючи якість життя пацієнта і можливості його соціальної адаптації.

Відомо, що основна функція допоміжного апарату очного яблука — захист тканин очної поверхні. На перший погляд прояви порушення положення повік неспецифічні: відчуття стороннього тіла, гіперемія кон'юнктиви, слезотеча, епіфора чи, навпаки, сухість очної поверхні. Однак при відсутності лікування аномального положення повік, ектропіону чи ентропіону, можливі серйозні зміни епітелію кон'юнктиви і рогівки внаслідок їх хронічного пошкодження [6]. Порушення положення повік є протипоказанням до проведення рефракційних операцій на очному яблуку, бо результатом буде відсутність очікуваного покращення гостроти зору та ризик післяопераційних ускладнень [2]. Функціональні порушення в більшості випадків є однією з основних причин звернення за медичною допомогою пацієнтів із порушенням положення повік, але потрібно пам'ятати і про психологічні, естетичні аспекти, які в поєднанні призводять до зниження якості життя пацієнтів [3].

Мета дослідження: поділитись власним досвідом проведення естетичних та реконструктивних втручань на допоміжному апараті ока.

Матеріали та методи

Проаналізовані найближчі та віддалені результати реконструктивно-пластичних операцій навколо орбітальної ділянки у пацієнтів, які звернулись до Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону (ВМКЦ ЦР) м. Вінниця з серпня 2018 по серпень 2019 року. Усім пацієнтам проводились ретельний аналіз наявних змін повік та повне функціональне обстеження. У передопераційному періоді призначені загальноклінічні обстеження (загальний аналіз крові, кров на цукор, на сифіліс, загальний аналіз сечі, електрокардіографія, рентгенографія грудної клітки, консульта-

ція терапевта). Пацієнтам з порушенням положення нижніх повік проводили snapback test, оцінку слабкості зв'язок повік, функції ретракторів.

Усі пацієнти проходили ретельне офтальмологічне обстеження: визначення гостроти зору з корекцією, периметрію, офтальмометрію, тонометрію, тест на чутливість рогівки та феномен Белла, тест Ширмера для оцінки ризику враження рогівки при виникненні післяопераційного лагофтальму.

На консультаціях визначалось, наскільки проблема зовнішності впливає на якість життя, хід майбутньої операції, пацієнтів інформували про можливі наслідки та ускладнення. Протипоказанням до проведення реконструктивних оперативних втручань були гострі чи хронічні захворювання очей та хронічні соматичні захворювання, невірноваженість психіки, завищені вимоги до результату операції.

Фотографії пацієнтів робились з їх дозволу в різних проекціях та порівнювались між собою.

Результати та обговорення

Випадок 1

У клініку звернувся пацієнт В., 54 р., зі скаргами на надлишок шкіри та на грижові вип'ячування верхніх і нижніх повік, що звужують поле зору та створюють косметичний дефект. Після обстеження та дотримання алгоритму передопераційного обстеження пацієнту під місцевою анестезією було виконано кругову блефаропластику обох очей. Післяопераційний період перебігав без особливостей, підшкірні шви знято на 6-й день після оперативного втручання, набряки зійшли через 10 днів (рис. 1).

Випадок 2

Пацієнтка Т., 58 р., звернулась зі скаргами на надлишок шкіри верхніх повік, які звужують поле зору та створюють косметичний дефект. Після обстеження та дотримання алгоритму передопераційного обстеження пацієнту під місцевою анестезією було виконано верхню блефаропластику обох очей. Післяопераційний період перебігав без особливостей, підшкірні шви знято на 6-й день після оперативного втручання, набряки зійшли через 6 днів (рис. 2).

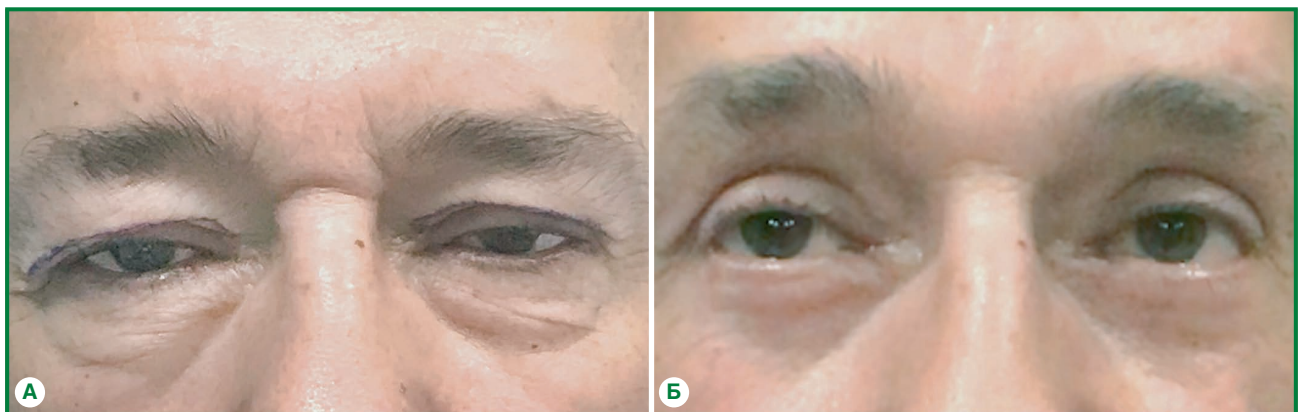


Рисунок 1. Пацієнт В. з дерматохалазисом верхніх і нижніх повік: А — вид повік до операції; Б — стан повік через рік після кругової блефаропластики



Рисунок 2. Пацієнтка Т. з дерматохалазисом верхніх повік обох очей: А — вид повік до операції; Б — стан через 2 тижні після верхньої блефаропластики

Випадок 3

Пацієнт М., 66 р., скаржився на виворіт нижньої повіки правого ока, неповне змикання очної щілини, почервоніння ока, відчуття стороннього тіла та естетичний дефект. Під час обстеження виявлено ектропіон, лагофтальм, рогівковий синдром (рис. 3). Із анамнезу: прооперований рак щоки з 2010 року. Пацієнту під місцевою анестезією було виконано операцію за Кунтом — Шимановським правого ока. Післяопераційний період перебігав без особливостей, підшкірні



Рисунок 3. Пацієнт М. з ектропіоном правого ока: А — вид повіки до операції; Б — вид повіки після усунення ектропіону; В — вигляд пацієнта на 6-й день після операції, нижня повіка щільно адаптована до ока

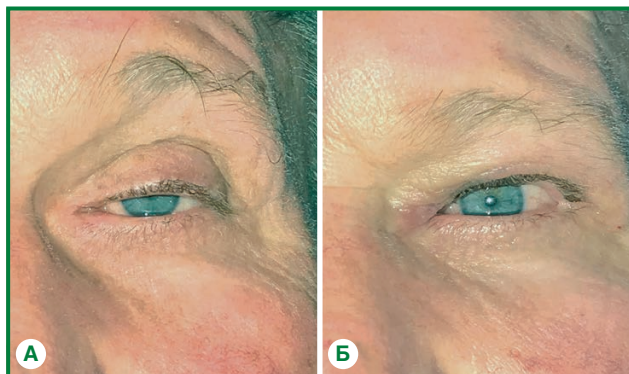


Рисунок 4. Пацієнт О. з птозом 3-го ступеня лівого ока: А — вид повік до операції; Б — стан через 1 тиждень після усунення птозу

шви знято на 6-й день після оперативного втручання, набряки зійшли через 5 днів.

Випадок 4

Пацієнт О., 71 р., надійшов у відділення із скаргами на опущення верхньої повіки лівого ока, біль при спробі повністю зімкнути повіки, швидку втомлюваність очей, що супроводжується головним болем. При обстеженні встановлено птоз верхньої повіки лівого ока 3-го ступеня (рис. 4). Пацієнту проведена резекція леватору лівого ока. Післяопераційний період перебігав без особливостей, підшкірні шви знято на 6-й день після оперативного втручання, набряки зійшли через 6 днів.

Післяопераційний період у всіх пацієнтів перебігав без ускладнень, операційні рани заживали первинним натягом, набряки та гематоми зберігались близько 6 днів. Найближчі та віддалені результати окулопластики у прооперованих хворих були задовільними. Ускладнень місцевого чи загального характеру не відмічали.

Висновки

Головними завданнями офтальмопластичного хірурга є правильний відбір та обстеження пацієнтів, ретельне планування корекції змін періорбітальної зони залежно від конкретних випадків, застосування сучасних мікрохірургічних технологій.

Виконані таким чином операції делікатні, не залишають грубих рубцювань та формують довготривалий естетичний результат.

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

Список літератури

1. Bobby S., Korn Don O. Kikkawa. *Oculofacial plastic and reconstructive surgery*. 2017. P. 1-333.
2. Дэвид А. Шеррис, Уэйн Ф. Ларраби. *Реконструктивная пластическая хирургия лица*. 2018. С. 7.
3. Потемкин В.В., Гольцман Е.В. *Принципы хирургического лечения инволюционных нарушений положения нижнего века*. 2019. С. 4-32.

4. Мой Р.Л., Финчер Э.Ф. Блефаропластика. М.: Изд-во «Рид Элсивер», 2009. С. 143.

5. Давлатов А.А., Юнусова З.И., Джанобилова С.М. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2009. № 4. С. 22-33.

6. Лонг Д.А. Окулопластика. 2015. С. 2-152.

7. Марк Р. Аврам, Мэтью М. Аврам, Децири Ратнер. Эстетическая хирургия. 2019. С. 500-515.

Отримано/Received 23.01.2020

Рецензовано/Revised 10.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.02.2020 ■

Григораш Н.В.

Военно-медицинский клинический центр Центрального региона, г. Винница, Украина

Реконструктивная хирургия век: эстетическая или медицинская цель?

Резюме. Актуальность. Окулопластика относится к одним из самых технически сложных вмешательств на лице. Эстетические и функциональные изменения в периорбитальной зоне имеют большое социальное значение, так как ухудшение внешнего вида лица может быть главной причиной потери уверенности в себе практически здорового человека, привести к ограничению общения и снижению качества жизни.

Цель исследования: поделиться собственным опытом проведения эстетических и реконструктивных вмешательств на вспомогательном аппарате глаза. **Материалы и методы.** Реконструктивно-пластические операции периорбитальной зоны проводили у пациентов, обратившихся в офтальмологическое отделение клиники челюстно-лицевой области Военно-медицинского клинического центра Центрального региона в г. Винница с августа 2018 по август 2019 года. Проведен анализ ближайших и отдаленных результатов операций. Среди них: эктропион, энтропион, птоз верхнего века, дерматохалазис верхних и нижних век. В зависимости от вида патологии и выраженности изменений были выполнены реконструктив-

но-пластические оперативные вмешательства. При этом для каждого пациента применялся индивидуальный подход. **Результаты.** Представлены собственные результаты до и после проведения оперативных вмешательств на веках. Послеоперационный период у всех пациентов протекал без осложнений, операционные раны заживали первичным натяжением, отеки и гематомы сохранялись около 6 дней. Ближайшие и отдаленные результаты окулопластики у прооперированных больных были удовлетворительными. Осложнений местного или общего характера не отмечали. **Выводы.** Главными задачами офтальмопластического хирурга являются правильный отбор и обследование пациентов, тщательное планирование коррекции изменений периорбитальной зоны в зависимости от конкретных случаев, применение современных микрохирургических технологий. Выполненные таким образом операции деликатные, не оставляют грубых рубцов и формируют долгосрочный эстетический результат.

Ключевые слова: реконструкция век; блефаропластика; птоз; эктропион; энтропион; дерматохалазис

N.V. Grygorash

Military Medical Clinical Center of the Central Region, Vinnytsia, Ukraine

Reconstructive surgery of eyelids: aesthetic or medical aim?

Abstract. Background. Oculoplasty is one of the most accurate and technically elaborate face surgery. Aesthetic and functional changes in the periorbital area are of great social importance since the deterioration of the facial appearance can be the main reason for the loss of self-confidence in an apparently healthy person, lead to a restriction of communication and a decrease in the quality of life. The purpose of the study was to share own experience of conducting aesthetic and reconstructive interventions of the periorbital area. **Materials and methods.** Oculofacial plastic and reconstructive surgery was performed in patients admitted to the Ophthalmic Department of the Maxillofacial Clinic of the Military Medical Clinical Center of the Central Region in Vinnytsia from August 2018 to August 2019. The immediate and long-term results of operations were analyzed, including ectropion, entropion, ptosis of the upper eyelid, dermatochalasis of the upper and lower eyelids. Depending on the type of pathology and severity

of changes, plastic and reconstructive surgery was performed. In this case, an approach was individualized to each patient. **Results.** Own results before and after surgery on the eyelids are presented. The postoperative period in all patients proceeded without complications, the surgical wounds healed with primary tension, edema and hematomas persisted for about 6 days. The immediate and long-term results of oculoplasty in the operated patients were satisfactory. Neither local or general complications were noted. **Conclusions.** The main task of the ophthalmoplastic surgeon is the correct selection and examination of patients, careful planning of correction of changes in the periorbital zone depending on the specific cases, the use of modern microsurgical techniques. The delicate operations performed in such a way do not cause gross scarring and form a long-term aesthetic result.

Keywords: eyelid reconstruction; blepharoplasty; ptosis; ectropion; entropion; dermatochalasis

Блефароспазм: клінічний випадок

Резюме. *Актуальність.* Блефароспазм (краніальна дистонія) — форма локальної дистонії, що характеризується мимовільними рухами кругового м'яза очей. Краніальна дистонія діагностується в Європі у 15–16 випадках на 100 000 населення, у США — у 40 випадках на 100 000 населення. Етіологія захворювання остаточно не встановлена. Прогресування блефароспазму призводить до функціональної сліпоти, яка стає медико-соціальною проблемою і обмежує повноцінну життєдіяльність хворого. Тому вибір адекватного методу лікування блефароспазму залишається актуальною проблемою в неврології та офтальмології. **Мета роботи** — надати клінічний випадок хірургічного лікування пацієнта з блефароспазмом. **Результати.** У Київську міську клінічну офтальмологічну лікарню «Центр мікрохірургії ока» звернувся хворий, 68 років, з діагнозом «блефароспазм», який дебютував у 2012 р. Враховуючи відсутність ефекту від медикаментозного лікування (дворазові ін'єкції ботоксу в 2017 та 2019 р.), хворому запропоновано оперативне втручання — ощадну верхньоповікову міоектомію (за Bobby S. Korn, Don O. Kikkawa). Можливі ускладнення даного хірургічного втручання, такі як медіальне опущення брови, гіпестезія лоба, передньопластинчастий дефіцит, кровотеча, лімфедема, у пацієнта були відсутні. **Висновки.** Блефароспазм — захворювання, що рідко зустрічається в клінічній практиці, але є медико-соціальною проблемою, тому вимагає від лікаря індивідуалізованого підходу в діагностиці і лікуванні. Ощадна верхньоповікова міоектомія — дієвий метод лікування хворих із стійкою резистентністю до медикаментів та недостатністю або відсутністю ефекту від ін'єкцій ботулотоксину типу А.

Ключові слова: блефароспазм; ботулотоксин типу А; ощадна верхньоповікова міоектомія

Блефароспазм (краніальна дистонія) — форма локальної дистонії, що характеризується мимовільними рухами кругового м'яза очей (шифр за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду: G24.5) [1]. Розрізняють такі види блефароспазму, як тонічний, клопічний, есенціальний, захисний.

Перша згадка про блефароспазм, що зображений на картині нідерландського художника Пітера Брейгеля «Чоловік, який позіхає», датується XVI ст. (рис. 1).

Тоді людей з даним захворюванням вважали психічно хворими, небезпечними і відправляли в будинки для психічно неповноцінних без лікування. В 1887 р. американський лікар Н.С. Wood вперше описав різні форми краніальної дистонії, зокрема блефароспазм.

За даними дослідників, краніальна дистонія діагностується в Європі у 15–16 випадках на 100 000 населення, у США — у 40 випадках на 100 000 населення. Жінки хворіють у 3 рази частіше, ніж чоловіки [3].

Етіологія захворювання остаточно не встановлена. Доведеним є залучення в патологічний процес базальних гангліїв, коли відбувається порушення синтезу й обміну нейромедіаторів, що проявляється гіперактивністю холінергічних, глутаматергічних, дофамінергічних та недостатністю ГАМКергічних систем. Як наслідок, надлишкові електричні імпульси передаються до *n.facialis*, викликаючи клінічні прояви блефароспазму [4, 8].

Початок блефароспазму супроводжується збільшенням частоти кліпання і приєднанням тонічних спазмів кругового м'яза ока [2]. З прогресуванням даного захворювання кліпання стає більш інтенсивним та частим і призводить до функціональної сліпоти, яка стає вже медико-соціальною проблемою і обмежує повноцінну життєдіяльність хворого (тяжко керувати машиною, писати, працювати з комп'ютером). Тому вибір адекватного методу лікування блефароспазму, що буде дієвим в кожному конкретному випадку, залишається актуальною проблемою в неврології та офтальмології.

Діагностика блефароспазму, згідно з наказом МОЗ України від 13.06.2008 № 317, включає в себе такі методи дослідження:

1. Збір анамнестичних даних, неврологічний і соматичний огляд.
2. Аксиальна комп'ютерна томографія/магнітно-резонансна томографія головного мозку.
3. Електронейроміографія.
4. Дослідження крові — загальний, біохімічний аналіз, контроль згортання.
5. Визначення групи крові, резус-фактора.
6. Молекулярно-генетичне дослідження.

Диференційну діагностику блефароспазму проводять з іншими захворюваннями центральної нервової системи (очна форма міастенії, тики та ін.), при яких наявні симптоми дискінезії в ділянці обличчя, а також з запальними захворюваннями ока (кон'юнктивіти, іридоцикліти, кератити та ін.) [16].

Лікування. Можливо зменшити і контролювати симптоми блефароспазму, використовуючи такі методи лікування:

— медикаментозне (антихолінергічні препарати, міорелаксанти, бензодіазепіни, нейролептики та ін.), яке регулює нейрохімічний дисбаланс в організмі, але характеризується низькою ефективністю і частим розвитком побічних ефектів [7, 9];

— ін'єкції ботулотоксину типу А (БТА), який блокує виділення ацетилхоліну, нейромедіатора в нервово-м'язових з'єднаннях, і діє як локальний зворотний міорелаксант [6, 14].

Фармринок на сьогодні пропонує такі препарати ботулотоксину, як ботокс (onabotulinumtoxin A, Allergan), диспорт (abobotulinumtoxin A, Ipsen), міоблок (rimabotulinumtoxin B, Solstice Neurosciences Inc.), ксеомін (incobotulinumtoxin A, Merz Pharmaceuticals GmbH).

Проте використання БТА має свої недоліки: побічна реакція у вигляді птозу, коротка тривалість ефекту, первинна чи вторинна резистентність до препарату, коли утворюються нейтралізуючі антитіла у відповідь на високі дози препарату, і занадто часте повторне введення [7, 14];

— хірургічне — при стійкій резистентності до медикаментів та недостатності чи відсутності ефекту від ін'єкцій ботулотоксину типу А проводяться білатеральна авульсія *n.facialis*, термокоагуляція *n.facialis*, невротомія *rr.orbitales facialis*, унілатеральна таламотомія, палідотомія, але ці методи досить травматичні [17]. Дієвою, але високовартісною є глибока стимуляція підкіркових структур (таламуса, субталамічного ядра, медіального сегмента білої кулі) [10–13, 15]. Високо-



Рисунок 1. Картина Пітера Брейгеля «Чоловік, який позихає»

ефективним хірургічним втручанням вважають ошадну верхньоповікову міоектомію з видаленням смужки кругового м'яза.

Клінічний випадок

У Київську міську клінічну офтальмологічну лікарню «Центр мікрохірургії ока» звернувся хворий, 68 р., зі скаргами на часте кліпання, затруднення при відкритті повік, механічну сліпоту. При читанні пацієнт відмічає швидку втому і головний біль. Зі слів пацієнта, вранці, після відпочинку, кількість мигальних рухів менша, ніж ввечері.

Офтальмологічний статус: гострота зору правого та лівого ока = 0,9 б/к. Внутрішньоочний тиск (пневмотонометрія) правого ока 16 мм рт.ст., лівого ока — 17 мм рт.ст. Положення очей в орбіті правильне. Верхні повіки напружені, опущені. Кліпання 30–40 разів за 1 хвилину. Кон'юнктива обох очей блідо-рожева, рогівка прозора, сферична, гладенька, передня камера середньої глибини. Райдужка має чіткий рисунок, пігмент-

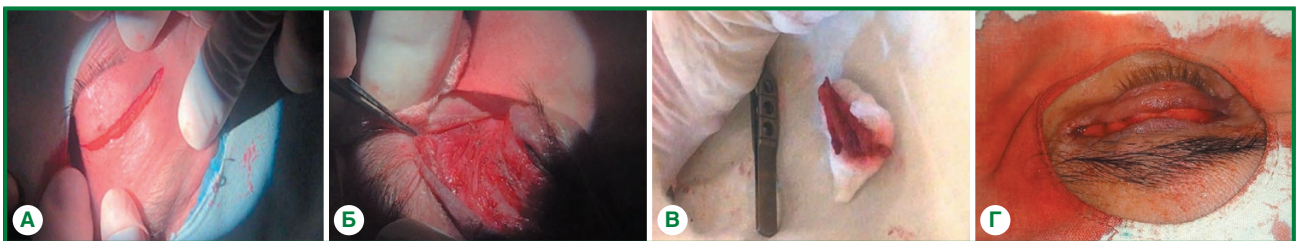


Рисунок 2. Етапи проведення ошадної верхньоповікової міоектомії у пацієнта з блефароспазмом

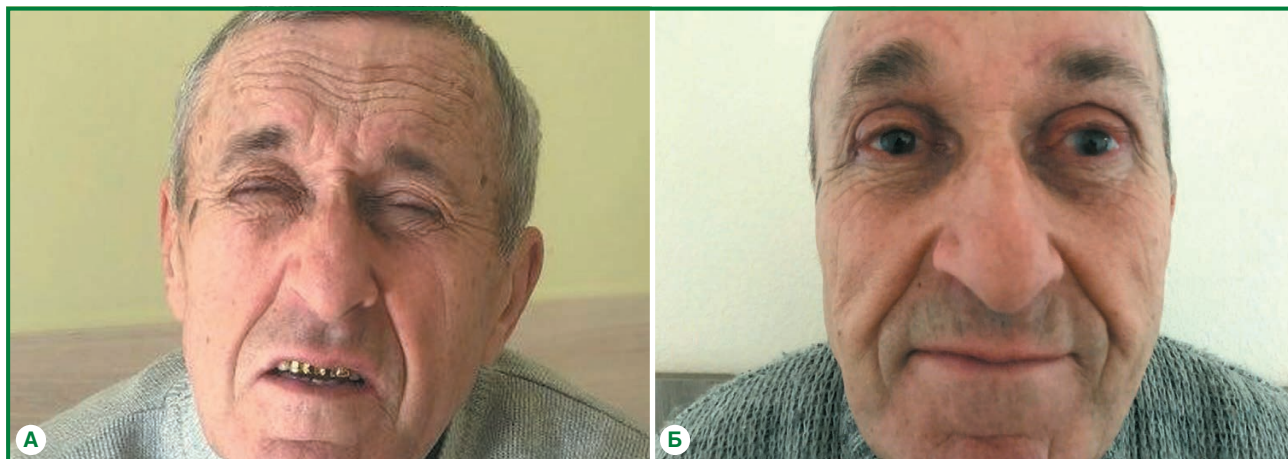


Рисунок 3. Вигляд пацієнта до (А) та через місяць (Б) після проведення ощадної верхньоповікової міоектомії

ний край не змінений. Зіниці: D = S, округлої форми, 3–4 мм, реакція на світло збережена. Кришталик правого та лівого ока дифузно змутнілий. На очному дні зліва і справа диск зорового нерва блідо-рожевий, межі чіткі, макулярна ділянка без змін, співвідношення артерій до вен — 2 : 3.

З анамнезу відомо, що захворювання дебютувало в 2012 р. з незначними клінічними проявами блефароспазму, однак з кожним роком кількість мигальних рухів за 1 хвилину зростала. Пацієнт у 2017 р. звернувся до невролога та офтальмолога за місцем проживання. В результаті обстеження пацієнт був направлений на консультацію в Інститут нейрохірургії, де йому і поставили діагноз «блефароспазм». Хворому зробили ін'єкцію ботоксу, після якої відмічалось покращення близько 7–10 днів. Друга ін'єкція ботоксу, яку ввели через 1 рік після першої, також дала короткотривалий ефект. У 2019 році пацієнт повторно звернувся до лікарів в Інститут нейрохірургії. Колегіально було прийнято рішення направити хворого на консультацію в Київську міську клінічну офтальмологічну лікарню «Центр мікрохірургії ока» з приводу хірургічного лікування блефароспазму.

Враховуючи відсутність ефекту від медикаментозного лікування, хворому запропоновано оперативне втручання — ощадну верхньоповікову міоектомію (за Bobby S. Korn, Don O. Kikkawa, USA), поетапно проведення якої наведено на рис. 2.

У післяопераційному періоді пацієнту призначались топічні антисептики й антибіотики в вигляді очних крапель і мазей. З метою нормалізації стану повік використовували серветки блефаклін двічі на день та теагель протягом двох місяців. Враховуючи післяопераційний лагофтальм, з метою кератопротекції та профілактики хвороби сухого ока пацієнту на 6 місяців призначали краплі теалоз дуо, які не містять консервантів і фосфатів. Завдяки своїй гіпотонічності теалоз дуо корегував гіпоосмолярність слізної плівки (СП), зменшував кількість запальних цитокінів у сльозі, регулював осмотичний баланс між СП і клітинами роگیвки та зменшував пошкодження поверхні ока. Така дія препарату можлива завдяки наявності в його складі двох активних речовин: трегалози та гіалуронової кислоти.

Можливі ускладнення даного хірургічного втручання, такі як медіальне опущення брови, гіпестезія лоба, передньопластинчастий дефіцит, кровотеча, лімфедема, у пацієнта були відсутні.

Порівняння загального вигляду повік хворого при зверненні до офтальмолога (рис. 3А) та через 4 тижні після ощадної верхньоповікової міоектомії (рис. 3Б) свідчить про позитивну динаміку стану пацієнта і адекватний вибір методу лікування в конкретному випадку.

Висновки

1. Блефароспазм — захворювання, що рідко зустрічається в клінічній практиці, але є медико-соціальною проблемою, тому вимагає від лікаря індивідуалізованого підходу в діагностиці і лікуванні.
2. Ощадна верхньоповікова міоектомія — дієвий метод лікування хворих із стійкою резистентністю до медикаментів та недостатністю або відсутністю ефекту від ін'єкцій ботулотоксину типу А.

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

Список літератури

1. Наказ МОЗ України від 13.06.2008 № 317 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нейрохірургія».
2. Лихачев С., Веевник Е., Василевская Л. Диагностика и лечение различных форм блефароспазма. Журнал ГрГМУ. 2006. № 3. С. 111-113.
3. Лихачев С.А., Веевник Е.В., Сивак Е.В. Идиопатический блефароспазм: клиника, диагностика, современные аспекты лечения. Медицинские новости. 2005. № 2. С. 22-26.
4. Тимурбаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11/ГУНЦН. М., 2013. 232 с.
5. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur. J. Neurol. 2011. Vol. 18. № 1. P. 5-18.

6. Albanese A., Abbruzzese G., Dressler D. et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. *J. Neurol.* 2015. Vol. 262. № 10. P. 2201–2213.
7. Balash Y., Giladi N. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. *Eur. J. Neurol.* 2004. Vol. 11. № 6. P. 361–370.
8. Beradelli A., Curra A. Pathophysiology and treatment of cranial dystonia. *Mov. Disord.* 2002. Vol. 17(suppl. 2). P. 70–74.
9. Bhidayasiri R. Dystonia: genetics and treatment update. *Neurologist.* 2006. Vol. 12. № 2. P. 74–85.
10. Foote K.D., Sanchez J.C., Okun M.S. Staged deep brain stimulation for refractory craniofacial dystonia with blepharospasm: case report and physiology. *Neurosurgery.* 2005. 56. E415 [PubMed].
11. Fox M.D., Alterman R.L. Brain Stimulation for Torsion Dystonia. *JAMA Neurol.* 2015. № 72. P. 713.
12. Kiss Z.H., Doig-Beyaert K., Eliasziw M. et al. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain.* 2007. № 130. P. 2879.
13. Moro E., LeReun C., Krauss J.K. et al. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Neurol.* 2017. № 24. P. 552.
14. Naumann M., Carruthers A., Carruthers J. et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxin A (Botox®) across multiple indications. *Mov. Disord.* 2010. Vol. 25. № 13. P. 2211–2218.
15. Ostrem J.L., Marks W.J. Jr, Volz M.M., Heath S.L., Starr P.A. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov. Disord.* 2007. № 22. P. 1885–1891 [PubMed].
16. <http://www.blepharospasm.ca> — Benign Essential Blepharospasm Canadian Research Foundation (BEBCRF).
17. <https://rare-diseases.org/rare-diseases/benign-essential-blepharospasm/>.

Отримано/Received 13.01.2020

Рецензовано/Revised 20.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2020 ■

Петренко А.В., Лебедь Н.В., Прусак О.И., Кушнір А.А.

Національна медична академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Блефароспазм: клинический случай

Резюме. Актуальность. Блефароспазм (краниальная дистония) — форма локальной дистонии, характеризующаяся непроизвольными движениями круговой мышцы глаз. Краниальная дистония диагностируется в Европе в 15–16 случаях на 100 000 населения, в США — в 40 случаях на 100 000 населения. Этиология заболевания окончательно не установлена. Прогрессирование блефароспазма приводит к функциональной слепоте, которая становится медико-социальной проблемой и ограничивает полноценную жизнедеятельность больного. Поэтому выбор адекватного метода лечения блефароспазма остается актуальной проблемой в неврологии и офтальмологии. **Цель работы** — представить клинический случай хирургического лечения пациента с блефароспазмом. **Результаты.** В Киевскую городскую клиническую офтальмологическую больницу «Центр микрохирургии глаза» обратился больной, 68 лет, с диагнозом «блефароспазм», который дебютировал в 2012 г. Учитывая отсутствие эффекта от

медикаментозного лечения (двукратные инъекции ботокса в 2017 и 2019 г.), больному предложено оперативное вмешательство — сберегающая миозектомия верхнего века (по Bobby S. Korn, Don O. Kikkawa). Возможные осложнения данного хирургического вмешательства, такие как медиальное опущение брови, гипестезия лба, переднепластинчатый дефицит, кровотечение, лимфедема, у пациента отсутствовали. **Выводы.** Блефароспазм — заболевание, редко встречающееся в клинической практике, но являющееся медико-социальной проблемой, поэтому требует от врача индивидуализированного подхода в диагностике и лечении. Сберегающая миозектомия верхнего века — действенный метод лечения больных с устойчивой резистентностью к медикаментам и недостаточностью или отсутствием эффекта от инъекций ботулотоксина типа А.

Ключевые слова: блефароспазм; ботулотоксин типа А; сберегающая миозектомия верхнего века

O.V. Petrenko, N.V. Lebid, O.I. Prusak, A.A. Kushnir

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Blepharospasm: a clinical case

Abstract. Background. Blepharospasm (cranial dystonia) is a form of focal dystonia characterized by voluntary movements of the orbicular muscle. Cranial dystonia is diagnosed in 15–16 cases per 100 000 in Europe, and in 40 cases per 100 000 in the USA. The disease aetiology is not yet established. Blepharospasm deterioration results in functional blindness that becomes a medical and social problem and restricts the patient's productive life. Thus the choice of adequate treatment method for blepharospasm is a relevant problem in neurology and ophthalmology. The study aimed to present a clinical case of surgical treatment of a patient with blepharospasm. **Results.** A patient admitted to Kyiv Municipal Clinical Ophthalmological Hospital "Centre for Eye Microsurgery", aged 68 years old, with a diagnosis of blepharospasm debuted in 2012. Because of no effect of drug treatment

(dual injection of botulin toxin in 2017 and 2019), the patient was offered to get a surgical treatment — upper eyelid myectomy (by Bobby S. Korn, Don O. Kikkawa). Possible complications of this surgical intervention such as medial eyebrow drooping, hypoesthesia in the forehead, anterior lamellar deficiency, bleeding, lymphedema were not detected in the patient. **Conclusions.** Blepharospasm is an uncommon disease in clinical practice, but it is a medical and social problem, thus it requires to use an individualized approach for diagnosis and treatment. Preserving upper eyelid myectomy is a valid method for the treatment of patients with drug resistance and inadequate or no effect of injections of botulin toxin type A.

Keywords: blepharospasm; botulin toxin type A; preserving upper eyelid myectomy

Pierre-Jean Pisella¹, Marc Labetoulle², Serge Doan³, Beatrice Cochener-Lamard⁴, Mourad Amrane⁵, Dahlia Ismail⁵, Catherine Creuzot-Garcher^{6,7}, Christophe Baudouin⁸⁻¹⁰

¹ Department of Ophthalmology, Tours University Hospital, University François Rabelais, Bretonneau Hospital, Tours

² Department of Ophthalmology, Bicêtre Hospital, APHP, Paris-Sud University, Le Kremlin-Bicêtre

³ Department of Ophthalmology, Bichat Hospital and Fondation Ade Rothschild, Paris

⁴ Brest University Medical School, Morvan Hospital, Brest

⁵ Santen SAS, Evry

⁶ Department of Ophthalmology, University Hospital

⁷ Department of Ophthalmology III, Eye and Nutrition Research Group, Burgundy, Dijon

⁸ Research Team S12, Quinze-Vingts National Ophthalmology Hospital

⁹ Department of Ophthalmology, Ambroise-Paré Hospital, APHP, UPMC University, Paris 6, Vision Institute, INSERM UMR5968, CNRSUMR7210, Paris

¹⁰ University of Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Versailles, France

Топическая катионная эмульсия 0,1% циклоспорина А при болезни сухого глаза у пациентов с тяжелым кератитом: опыт программы раннего доступа во Франции

Резюме. Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности катионной эмульсии 0,1% циклоспорина А (КЭ ЦСА) для лечения тяжелого кератита у взрослых с болезнью сухого глаза (БСГ) по программе раннего доступа во Франции. **Материалы и методы.** Пациенты с БСГ и тяжелым кератитом (окрашивание роговицы флуоресцеином (ОРФ) 3–5 баллов по Оксфордской шкале и/или наличие поврежденной роговицы (нити или язвы)) были включены в программу АТУ (Регистрация для временного использования, Authorization for Temporary Use) применения один раз в сутки КЭ ЦСА — препарата, который был одобрен органами здравоохранения Франции до его регистрации. Эффективность и безопасность препарата оценивались во время контрольных визитов через 1, 3, 6 и 12 месяцев после начала участия в программе. **Результаты.** Когорта АТУ (n = 1212; средний возраст — 60,5 года; 79,5 % — женщины; 98,1 % — с тяжелым кератитом; 74,5 % — с повреждением роговицы) состояла из 601 пациента, которые ранее не применяли ЦСА, и 611 пациентов, ранее получавших другие препараты ЦСА. Основной причиной БСГ был синдром Шегрена (48,7 %). В период от 1 до 12 месяцев у 548 пациентов была установлена клиническая польза применения препарата: уменьшение степени тяжести кератита — 44,8 % на 1-м месяце и 42,1 % — на 12-м месяце; стабилизация степени тяжести кератита — 47,2 и 45,7 % соответственно; уменьшение симптомов — 47,2 и 48,6 %; стабилизация симптомов — 44,8 и 45,0 %. Очистка роговицы (ОРФ = 0 баллов) увеличилась с 4,8 % (1-й месяц) до 11,4 % (12-й месяц). Каких-либо неожиданных проблем с безопасностью препарата не было; наиболее распространенными побочными эффектами были боль в месте инстилляций (10,2 %) и раздражение глаз (7,8 %). **Выводы.** Французская когорта АТУ продемонстрировала данные, подтверждающие клиническую пользу КЭ ЦСА в реальной клинической практике для улучшения/стабилизации симптомов и повреждения роговицы у пациентов с БСГ с тяжелым кератитом. **Ключевые слова:** сухой глаз; сухой кератоконъюнктивит; циклоспорин А; синдром Шегрена; воспаление; катионная эмульсия; тяжелый кератит; Икервис

Введение

Согласно недавнему отчету TFOS DEWS II[™], болезнь сухого глаза (БСГ), также известная как сухой кератоконъюнктивит, представляет собой многофакторное заболевание поверхности глаза, характеризующееся потерей гомеостаза слезной пленки и сопровождающееся глазными симптомами, среди которых

этиологическую роль играют нестабильность слезной пленки, гиперосмолярность, воспаление, повреждение поверхности глаза и нейросенсорные аномалии [1].

Распространенность БСГ в мире варьирует от 5 до 50 %, в зависимости от дифиниций данного заболевания [2]. Патогенез БСГ представляет собой порочный круг воспаления, который приводит к уменьшению

слезного потока, нестабильности слезной пленки и гиперосмолярности слезы [3]. У пациентов с БСГ могут наблюдаться глазные симптомы, такие как раздражение, боль, сухость, жжение, покалывание, ощущение инородного тела и нарушения зрения, которые слабо коррелируют с объективными клиническими данными [4, 5]. В тяжелых случаях и на более поздних стадиях заболевания могут возникнуть рубцевание конъюнктивы, нитчатый кератит, дефекты эпителия и изъязвление роговицы [6]. БСГ отрицательно влияет на качество жизни, связанное со здоровьем, причем бремя заболевания прямо пропорционально его тяжести [7].

Топические кортикостероиды улучшают признаки и симптомы БСГ, но побочные эффекты, такие как внутриглазная гипертензия и катаракта, ограничивают продолжительность терапии этими препаратами [8, 9]. Препараты искусственной слезы также оказались полезными для лечения симптомов БСГ, но они обеспечивают только кратковременное облегчение [10]. В последние несколько десятилетий противовоспалительное средство циклоспорин А (ЦсА) продемонстрировало свою эффективность в лечении данной патологии [11]. Клинические исследования с ЦсА показали, что он способен обеспечить эффективное облегчение признаков и симптомов БСГ и может назначаться на длительное время [11, 12]. Restasis® (Allergan, Irvine, CA, USA), анионная эмульсия ЦсА 0,05%, был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США для лечения БСГ в 2003 году.

Катионная эмульсия ЦсА (КЭ ЦсА 0,1%, 1 мг/мл; Икервис®, Santen SAS, Evry, Франция) была зарегистрирована в европейском экономическом пространстве в 2015 году для лечения тяжелого кератита у взрослых пациентов с БСГ, у которых нет улучшения, несмотря на использование заменителей слезы [13]. КЭ повышает биодоступность ЦсА в слезной пленке по сравнению с ранее доступными составами ЦсА [14]. В исследовании SANSIKA в фазе 3 инстиляция КЭ ЦсА один раз в сутки значительно улучшала состояние роговицы с течением времени, оцениваемое по окрашиванию роговицы флуоресцеином (ОрФ), по сравнению с препаратом-проводником у пациентов с БСГ с тяжелым кератитом [15]. КЭ ЦсА также уменьшала воспаление поверхности глаза, что измерялось по экспрессии D-связанного человеческого лейкоцитарного антигена (HLA-DR) на поверхности конъюнктивальных клеток, и, как правило, хорошо переносилась. До одобрения Европейским агентством по лекарственным средствам КЭ ЦсА была предоставлена пациентам во Франции в рамках программы «Регистрация для временного использования» (АТУ), утвержденной Французским национальным агентством по безопасности лекарственных средств и изделий медицинского назначения (ANSM). В данной статье представлены результаты этой французской программы АТУ, благодаря которой появилась уникальная возможность в условиях реальной клинической практики оценить эффективность и безопасность КЭ ЦсА у пациентов с БСГ с тяжелым кератитом.

Материалы и методы

Программа АТУ и пациенты

Французское ANSM дало разрешение на использование КЭ ЦсА 0,1% (1 мг/мл) в октябре 2013 года. Протокол для терапевтического применения был утвержден в декабре 2013 года (версия 1) и изменен в марте 2014 (версия 2) и марте 2015 года (версия 3). В этом отчете представлены данные пациентов, зачисленных в когорту АТУ с января 2014 по июнь 2015 года.

В программе АТУ имели право участвовать пациенты мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 лет с тяжелым кератитом, вызванным БСГ. Для отбора к участию в программе требовалась клиническая оценка сухого кератоконъюнктивита в контексте гипосекреции, которая включала объективные признаки тяжелой корнеконъюнктивальной недостаточности с применением окрашивания роговицы флуоресцеином (ОрФ) (ОрФ 3–5 баллов по Оксфордской шкале [16] и/или наличие нитей на роговице или язв), клиническое подтверждение глазных симптомов и отсутствие предшествующего лечения заменителями слезы. Пациенты с активной или предполагаемой глазной или перикулярной инфекцией или повышенной чувствительностью к ЦсА или любому вспомогательному веществу в КЭ ЦсА были исключены из исследования. Пациенты, получающие анионную эмульсию ЦсА (Restasis, офтальмологическая эмульсия 0,5% циклоспорина; Allergan) в предыдущей программе АТУ, прекратили ее использование и затем переключились на КЭ ЦсА по рекомендации ANSM. Пациентов проинструктировали, как применять КЭ ЦсА: капать 1 каплю препарата (~30 мкг ЦсА) один раз в сутки перед сном. До начала участия в АТУ каждому пациенту были разъяснены цели лечения КЭ ЦсА; письменное информированное согласие не требовалось, поскольку лечение проводилось в соответствии с программой раннего доступа, разрешенной ANSM, а не в рамках клинического исследования.

Оценка

Пациенты проходили офтальмологическое обследование на этапе скрининга, в начале лечения (день 0) и при контрольных осмотрах через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев лечения. Требование посещения через 1 месяц было отменено путем внесения поправки в версию 2 протокола. Эффективность оценивали по доле пациентов, у которых с начала лечения КЭ ЦсА изменилась степень выраженности признаков (кератит) и симптомов. При каждом посещении врач классифицировал глазные признаки и симптомы: исчезли, улучшились, остались без изменений или усугубились. Безопасность оценивали при каждом посещении путем мониторинга нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ).

Анализ данных

Данные об эффективности и безопасности были классифицированы в соответствии с анамнезом лечения ЦсА (применение ЦсА впервые, применение анионной эмульсии ЦсА до участия в данной программе или применение до участия в данной программе раствора ЦсА, сделанного в больнице), а также по базовой

этиологии (синдром Шегрена и другие этиологические факторы), а затем проанализированы с использованием описательной статистики.

Результаты

Распределение пациентов и их характеристика

Для участия в программе АТУ были приняты заявки на лечение у 1244 пациентов; 26 пациентов не начали лечение, 6 пациентов были исключены из анализа (рис. 1). В результате в анализ эффективности и безопасности КЭ ЦсА по программе АТУ были включены 1212 пациентов. Средний возраст пациентов когорты

АТУ составил 60,5 года (SD = 16,3; возрастной диапазон — 18–100 лет); 37,6 % пациентов были в возрасте 65–74 лет, 30,5 % — в возрасте ≥ 75 лет. Большинство составляли женщины (79,5 %). Из 1212 пациентов 601 (49,6 %) ранее не получал лечения ЦсА, 531 (43,8 %) получал анионную эмульсию ЦсА по программе АТУ, а 80 (6,6 %) получали раствор ЦсА, сделанный в больнице. В табл. 1 приведены исходные клинические характеристики когорты АТУ. В соответствии с критериями отбора для участия в программе почти у всех пациентов был тяжелый кератит (98,1 %) и не было улучшения симптомов в ответ на лечение заменителями слезы (99,0 %). Пациенты страдали БСГ

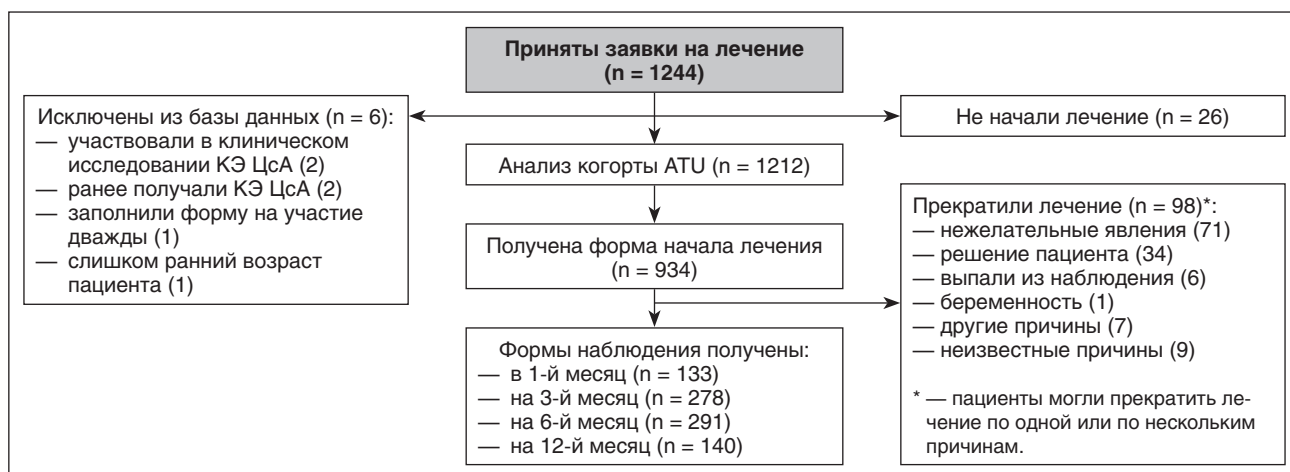


Рисунок 1. Распределение пациентов

Таблица 1. Исходные характеристики когорты АТУ

Характеристика	Ранее не получали ЦсА (n = 601)	Ранее получали анионную эмульсию ЦсА (n = 531)	Ранее получали раствор ЦсА, приготовленный в больнице (n = 80)	Всего (n = 1,212)
Тяжелый кератит, п/всего, n (%) ^a	596/601 (99,2)	500/513 (97,5)	73/78 (93,6)	1,169/1,192 (98,1)
Рефрактерность к заменителям слезы, п/всего, n (%)	599/599 (100)	495/504 (98,2)	70/73 (95,9)	1,164/1,176 (99,0)
Повреждение роговицы, п/всего, n (%)	138/177 (78,0)	59/82 (72,0)	25/39 (64,1)	222/298 (74,5)
Продолжительность кератоконъюнктивита, лет				
Средняя (sD)	4,0 (5,8)	6,3 (5,8)	4,9 (6,5)	5,0 (5,9)
Медиана (диапазон)	1,6 (0–40,7)	4,7 (0,01–46,2)	2,3 (0,01–25,1)	3,1 (0–46,2)
Этиология, n (%)				
Синдром Шегрена	234 (38,9)	339 (63,8)	17 (21,3)	590 (48,7)
Реакция «трансплантат против хозяина»	58 (9,7)	39 (7,3)	11 (13,8)	108 (8,9)
Ревматоидный артрит	57 (9,5)	23 (4,3)	9 (11,3)	89 (7,3)
Глазная розацеа	36 (6,0)	32 (6,0)	3 (3,8)	71 (5,9)
Прием сопутствующих лекарственных средств, n (%)				
Другие офтальмологические препараты	509 (60,8)	505 (80,8)	107 (70,9)	1,121 (69,5)
Вискоэластики	160 (19,1)	70 (11,2)	15 (9,9)	245 (15,2)
Кортикостероиды	55 (6,6)	20 (3,2)	9 (6)	84 (5,2)
Кортикостероиды + противомикробные	29 (3,5)	4 (0,6)	4 (2,6)	37 (2,3)
Другие противомикробные	14 (1,7)	11 (1,8)	4 (2,6)	29 (1,8)

Примечание: ^a — «п/всего, n» обозначает число пациентов с данной характеристикой, поделенное на общее количество пациентов с наличием в форме отчета информации о данной характеристике.

в среднем в течение 5 лет (медиана — 3,1), причем лица, ранее получавшие анионную эмульсию ЦсА, имели большую продолжительность заболевания, чем пациенты, ранее не получавшие лечение ЦсА (медиана — 4,7 против 1,6 года). Почти у половины когорты АТУ был диагностирован синдром Шегрена ($n = 590$; 48,7 %); в подгруппе пациентов с синдромом Шегрена их средний возраст составлял 62,7 года ($SD = 14,5$), и в этой подгруппе было 534 женщины (91,1 %). Другими этиологическими факторами БСГ были реакция «трансплантат против хозяина» ($n = 108$; 8,9 %), ревматоидный артрит ($n = 89$; 7,3 %) и глазная розацеа ($n = 71$; 5,9 %).

После начала программы АТУ всего было проанализировано 1782 формы отчетов, полученных у 939 пациентов (рис. 1). Форма начала лечения была получена в начале исследования у 934 пациентов, а формы наблюдения через 1, 3, 6 и 12 месяцев были доступны для 133, 278, 291 и 140 пациентов соответственно; контрольные формы были доступны только для 6 пациентов в возрасте 18 месяцев, и эти данные не включены ни в один из анализов, представленных в данной статье.

Среди пациентов, которые осуществили 1 визит и более, у 530 была рассчитана средняя продолжительность лечения КЭ ЦсА, и она составляла 27,7 недели ($SD = 16,5$; диапазон 0,1–82,1). Лечение КЭ ЦсА было временно прекращено у 34 из 496 пациентов (6,9 %), в том числе у 17 из 217 пациентов, ранее не получавших ЦсА (7,8 %), и у 17 из 252 пациентов (6,7 %), ранее получавших анионную эмульсию ЦсА. Всего 98 из 548 пациентов (17,9 %) прекратили прием КЭ ЦсА навсегда, чаще всего из-за НЯ и решения самих пациентов (рис. 1). Частота прекращения лечения не зависела от наличия в анамнезе факта применения ЦсА ранее.

Эффективность

Признаки (кератит) и симптомы БСГ у большинства пациентов в каждый момент времени, независимо от истории лечения ЦсА, были расценены как улучшившиеся или оставшиеся без изменений. Улучшение признаков и симптомов было зарегистрировано у 44,8 и 47,2 % пациентов соответственно в 1-й месяц, у 48,3 и 53,3 % — на 3-й месяц, у 45,8 и 50,0 % — на 6-й месяц и у 42,1 и 48,6 % — на 12-й месяц (рис. 2). Признаки и симптомы не изменились (стабилизировались) у 47,2 и 44,8 % пациентов соответственно в 1-й месяц, у 43,5 и 43,1 % — на 3-й месяц, у 42,5 и 45,1 % — на 6-й месяц и у 45,7 и 45,0 % — на 12-й месяц. Клиницисты также сообщили, что в общей популяции у некоторых пациентов наблюдалось полное исчезновение признаков (очищение роговицы (ОРФ = 0 баллов)): у 6,7 % — на 3-й месяц, а к 12-му месяцу доля таких пациентов увеличилась до 11,4 % (рис. 3); и симптомов: у 1,4 % — на 3-й месяц, а к 12-му месяцу эта цифра увеличилась до 6,4 % (рис. 2). Об обострении признаков и симптомов сообщалось редко, и доля таких пациентов снижалась с течением времени: для признаков — 3; 2; 2 и 0 % от общего числа пациентов в 1; 3; 6 и 12-й месяцы соответственно, а для симптомов — 5; 2; 1 и 0 % (рис. 2).

Результаты эффективности в подгруппе пациентов с синдромом Шегрена были аналогичны данным для всей когорты АТУ в том, что у большинства пациентов в каждый момент времени, независимо от анамнеза лечения ЦсА, признаки и симптомы были расценены как улучшившиеся или стабилизировавшиеся. Как и в общей популяции пациентов, эффекты лечения отмечались в 1-й месяц, когда признаки и симптомы расценивались как улучшившиеся у 46 и 51 % пациентов и как не изменившиеся (стабилизировавшиеся) — у 48 и 44 % пациентов (рис. 4). Через 3 месяца признаки и симптомы расценивались как улучшившиеся у 49 и 51 % пациентов соответственно и как стабилизировавшиеся — у 46 и 46 % пациентов соответственно. Соответствующие пропорции были одинаковыми через 6 и 12 месяцев: улучшение признаков и симптомов было зарегистрировано у 48 и 52 % пациентов через 6 месяцев и у 38 и 49 % пациентов через 12 месяцев; стабилизация была отмечена у 41 и 44 % через 6 месяцев и у 47 и 45 % через 12 месяцев. Исчезновение признаков (ОРФ = 0 баллов) было зарегистрировано у 5 % пациентов на 3-й месяц, и доля таких пациентов увеличилась до 14 % к 12-му месяцу, а исчезновение симптомов отмечалось у 2 % пациентов на 3-й месяц, и эта цифра увеличилась до 6 % на 12-й месяц.

Как и в общей популяции, обострение признаков и симптомов редко отмечалось в популяции пациентов с синдромом Шегрена, число таких пациентов уменьшалось с течением времени, и на 12-м месяце не было ни единого случая обострения заболевания. Аналогичные паттерны динамики признаков и симптомов наблюдались в подгруппе пациентов без синдрома Шегрена.

В дополнение к описательному анализу, выполненному в каждый момент времени, у пациентов была проведена развернутая во времени оценка динамики признаков и симптомов, которая позволила классифицировать совокупность изменений для отдельных пациентов (в отличие от фокусировки исключительно на описательной глобальной оценке в каждый момент времени). В этом анализе пациенты были объединены в клинические подгруппы в соответствии со следующими правилами, независимо от количества контрольных визитов:

1. Если пациент испытывал ухудшение хотя бы один раз, даже если у него отмечалось улучшение/стабилизация во время периода наблюдения, состояние расценивалось как ухудшение/обострение.
2. Если у пациента наступало разрешение (исчезновение) симптомов и признаков без какого-либо ухудшения в период наблюдения, состояние расценивалось как разрешение (исчезновение) симптомов и признаков.
3. Если у пациента наблюдалось улучшение без какого-либо ухудшения в период наблюдения, состояние считалось улучшенным.
4. Если у пациента была стабилизация симптомов и признаков по сравнению с исходным уровнем без какого-либо ухудшения или улучшения, состояние считалось стабилизированным.

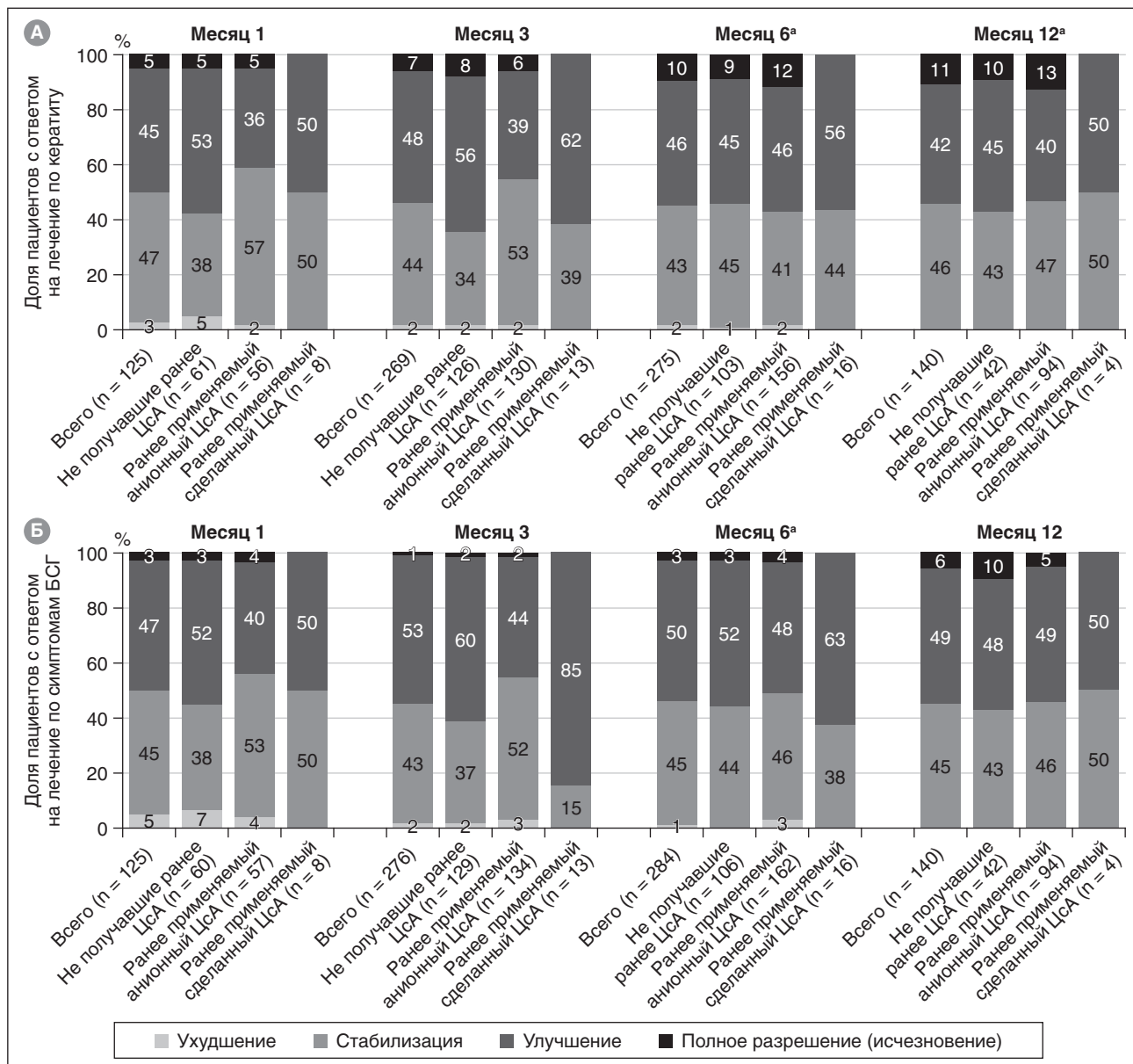


Рисунок 2. Влияние лечения КЭ Цса на признаки (А) и симптомы (Б) в общей популяции пациентов

Примечания: ранее применяемый анионный Цса — предварительно обработанный анионным составом Цса; ранее применяемый сделанный Цса — раствор Цса, сделанный в больнице; приведенные проценты основаны на значениях n, указанных под каждым столбцом; ^a — у одного пациента в группе, где ранее не применяли Cs, был рецидив заболевания.

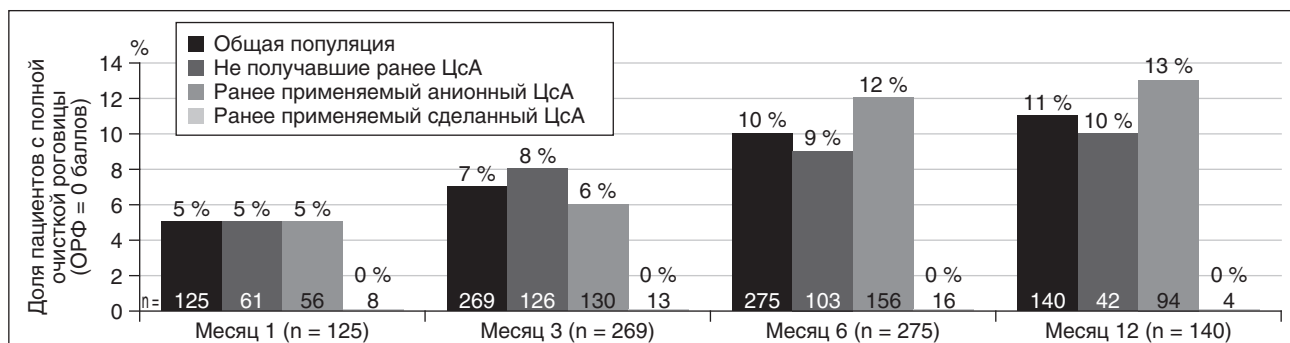


Рисунок 3. Доля пациентов, у которых со временем отмечалась полная очистка роговицы (ОРФ = 0 баллов)

Примечания: приведенные проценты основаны на значениях n, указанных под каждым столбцом; ранее применяемый анионный Цса — предварительно обработанный анионным составом Цса; ранее применяемый сделанный Цса — раствор Цса, сделанный в больнице.

Что касается кератита у пациентов, ранее не получавших ЦСА, клиницисты сообщили, что у 31,07 % пациентов не было изменений по сравнению с исходным уровнем; однако 54,37 и 11,17 % отмечали улучшение и полное разрешение (исчезновение) кератита соответственно (рис. 5). В группе, до начала программы АТУ получавшей анионный ЦСА, у 36,59 % пациентов не было изменений после перехода на КЭ ЦСА, тогда как у 48,78 и 12,6 % отмечалось улучшение и полное разрешение кератита соответственно. В группе пациентов, до начала АТУ получавших раствор ЦСА, сделанный в больнице, в 46,15 % случаев не было изменений выраженности кератита после перехода на КЭ ЦСА, тогда как у 53,85 % пациентов наблюдалось улучшение; полное разрешение кератита отмечалось в 0 % случаев.

В общей популяции только 2 из 478 пациентов (0,42 %) продемонстрировали ухудшение после улучшения/стабилизации кератита.

Касательно симптомов клиницисты сообщили, что у 31,75 % пациентов, ранее не получавших ЦСА, не было изменений по сравнению с исходным уровнем; однако 60,19 и 4,74 % пациентов отмечали улучшение и полное разрешение симптомов и признаков соответственно (рис. 5). В группе пациентов, которые получали анионный ЦСА до начала АТУ, у 36,55 % каких-либо изменений после перехода на КЭ ЦСА не наблюдалось, тогда как у 55,42 и 4,42 % продемонстрировано улучшение и полное разрешение соответственно. В группе пациентов, до начала АТУ получавших раствор ЦСА, сделанный в больнице, в 34,62 %

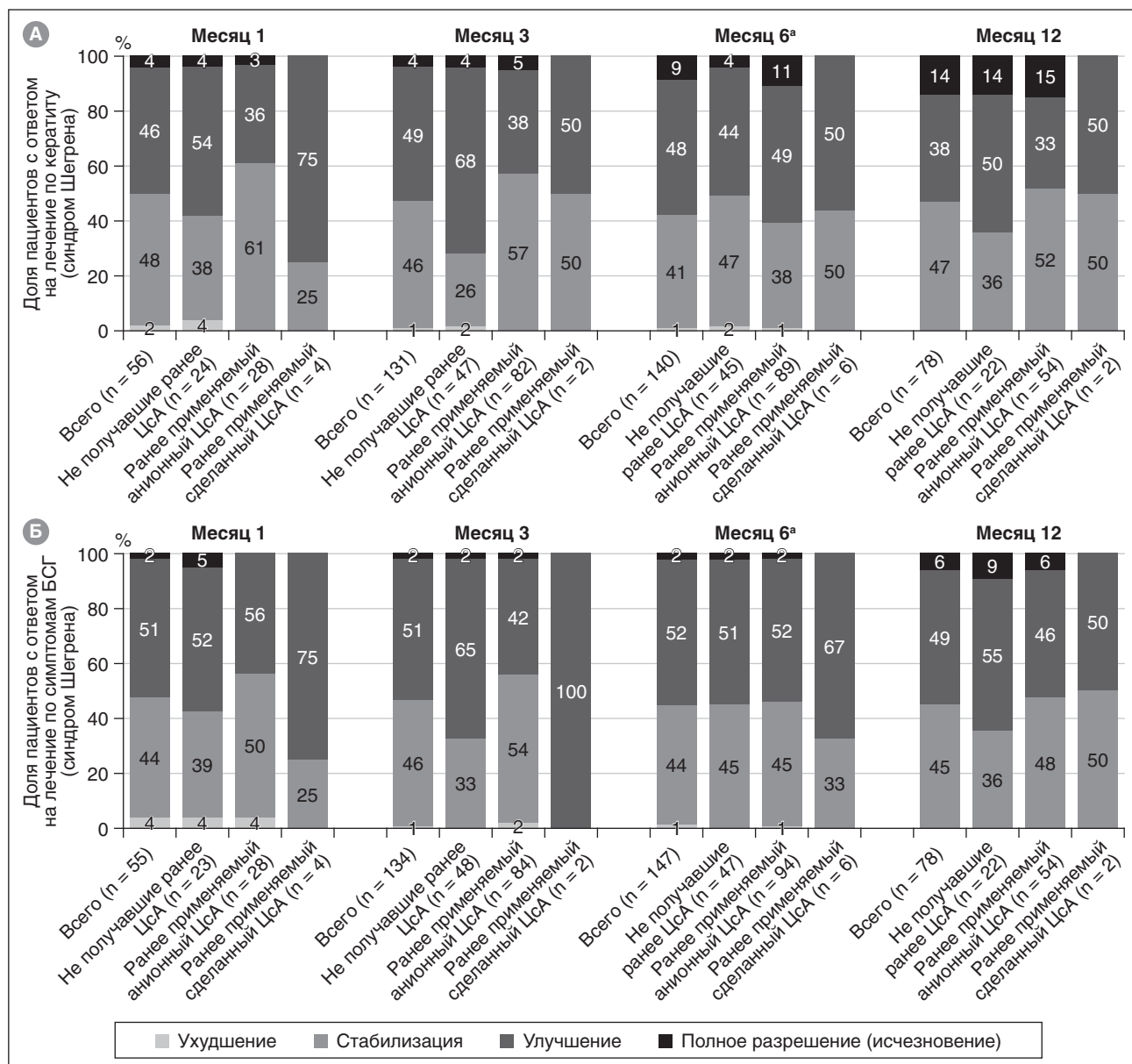


Рисунок 4. Влияние лечения КЭ ЦСА на признаки (А) и симптомы (Б) у пациентов с синдромом Шегрена
 Примечания: ранее применяемый анионный ЦСА — предварительно обработанный анионным составом ЦСА; ранее применяемый сделанный ЦСА — раствор ЦСА, сделанный в больнице; приведенные проценты основаны на значениях n, указанных под каждым столбцом; ^a — у одного пациента в группе, где ранее не применяли ЦСА, был рецидив заболевания.

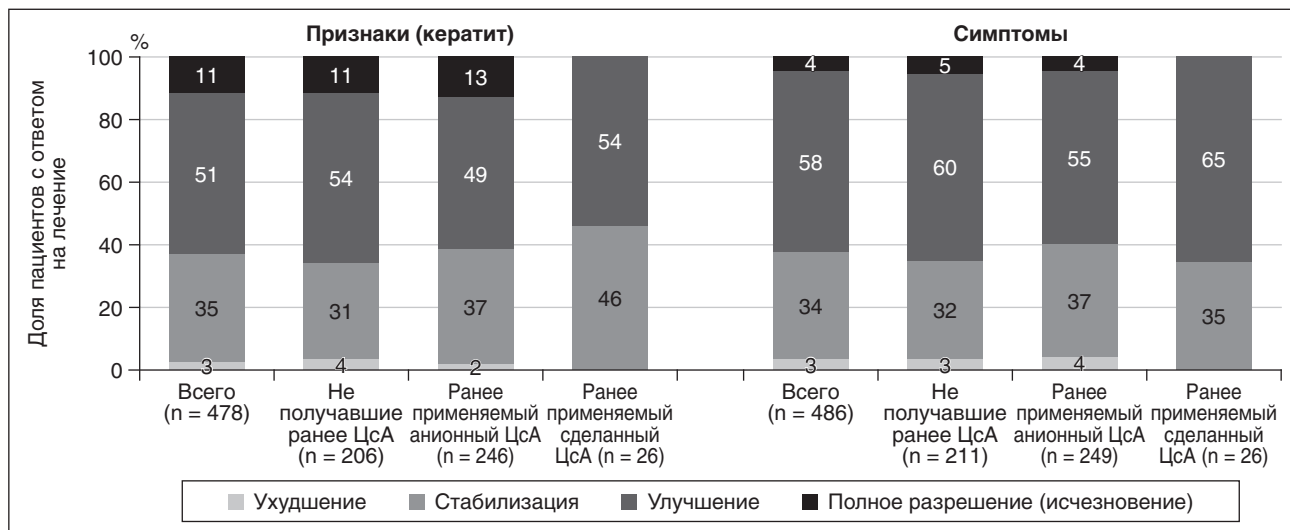


Рисунок 5. Динамика признаков и симптомов БСГ с течением времени в общей популяции пациентов

Примечание: в этом анализе пациенты были объединены в клинические подгруппы в соответствии со следующими правилами, независимо от количества повторных визитов: если пациент испытывал ухудшение хотя бы один раз, даже если у него отмечалось улучшение/стабилизация во время периода наблюдения, состояние расценивалось как ухудшение/обострение; если у пациента наступало разрешение (исчезновение) симптомов и признаков без какого-либо ухудшения в период наблюдения, состояние расценивалось как разрешение (исчезновение) симптомов и признаков; если у пациента наблюдалось улучшение без какого-либо ухудшения в период наблюдения, состояние считалось улучшенным; если у пациента была стабилизация симптомов и признаков по сравнению с исходным уровнем без какого-либо ухудшения или улучшения, состояние считалось стабилизированным.

случаев не было изменений после перехода на КЭ ЦсА, тогда как у 65,38 % отмечалось улучшение симптомов; полное разрешение симптомов и признаков отмечалось в 0 % случаев. В общей популяции только у 4 из 486 пациентов (0,82 %) было ухудшение симптомов после их улучшения/стабилизации.

Такие же закономерности в отношении развития признаков и симптомов наблюдались в подгруппе пациентов с синдромом Шегрена.

Безопасность

НЯ при применении КЭ ЦсА отмечались у 197 из 548 пациентов (35,9 %; табл. 2). Большинство НЯ были глазными и ожидаемыми при использовании ЦсА [11]. Наиболее распространенными НЯ были боль в месте инстилляции (10,8 %) и раздражение глаз (8,2 %). Всего было зарегистрировано 20 СНЯ у девяти пациентов (1,6 %): раздражение глаз (3 пациента); боль в глазах (3 пациента); язвенный кератит/изъязвление роговицы (2 пациента); обострение заболевания/ухудшение состояния (2 пациента); снижение остроты зрения, гиперемия глаз, конъюнктивит, боль в месте инстилляции, кожная сыпь, язва кожи, боль в челюсти, ринорея, головные боли в области придаточных пазух и смерть (по 1 пациенту каждый). Исследователи считают, что все СНЯ были связаны с лечением, за исключением случая смерти, который наступил у пациента с острым миелоидным лейкозом в анамнезе: пациент умер из-за гематологического заболевания. Все пациенты с СНЯ прекратили прием КЭ ЦсА, за исключением 1 пациента с язвой кожи. Аналогичная частота прекращения применения препарата наблюдалась в других подгруппах пациентов, независимо от анамнеза

Таблица 2. Все НЯ и СНЯ в когорте АТУ

Категория НЯ	Когорта АТУ (n = 548)
Наиболее частые НЯ (≥ 2 % пациентов), n (%)	
Боль в месте инстилляции	59 (10,8)
Раздражение глаз	45 (8,2)
Боль в глазах	28 (5,1)
Неправильное применение/передозировка препарата	18 (3,3)
Непереносимость препарата	14 (2,6)
Сухость в глазах	14 (2,6)
Гиперемия глаз/гиперемия конъюнктивы	14 (2,6)
СНЯ, n (%)	
Раздражение глаз	3 (0,5)
Боль в глазах	3 (0,5)
Язвы роговицы/язвенный кератит	2 (0,4)
Боль в месте инстилляции	1 (0,2)
Ухудшение состояния	1 (0,2)
Обострение заболевания	1 (0,2)
Конъюнктивит	1 (0,2)
Ухудшение зрения	1 (0,2)
Гиперемия глаз	1 (0,2)
Ринорея	1 (0,2)
Боль в области придаточных пазух	1 (0,2)
Боль в челюсти	1 (0,2)
Сыпь/зуд	1 (0,2)
Язвы на коже	1 (0,2)
Смерть	1 (0,2)

предшествующего лечения. Шестьдесят восемь пациентов (12,4 %) окончательно прекратили лечение из-за развития у них несерьезных НЯ (главным образом из-за боли в месте инстилляций).

Обсуждение

Результаты применения данной программы раннего доступа подтверждают эффективность и безопасность КЭ ЦсА у пациентов с БСГ с тяжелым кератитом в реальной клинической практике. У большинства пациентов лечение КЭ ЦсА привело к улучшению или стабилизации кератита и симптомов, связанных с БСГ. На 12-м месяце лечения улучшение симптомов и признаков отметили 42,1 и 48,6 % пациентов соответственно, а стабилизацию симптомов и признаков — 45,7 и 45,0 % пациентов соответственно. Кроме того, к 12-му месяцу у некоторых пациентов наблюдалось полное исчезновение признаков и/или симптомов (11,4 и 6,4 % соответственно). Такая картина наблюдалась во всех подгруппах пациентов начиная уже с 1-го месяца лечения, независимо от того, применяли они ЦсА ранее или нет, и независимо от основной этиологии заболевания (синдром Шегрена и другие причины). Эффективность КЭ ЦсА у пациентов с тяжелым кератитом заслуживает внимания, так как данная форма заболевания трудно поддается лечению [17, 18], что может привести к изъязвлению или перфорации роговицы [6]. В ходе проведения данной французской программы АТУ не сообщалось о случаях перфорации роговицы, и только у 2 пациентов (0,4 %) были зарегистрированы изъязвления роговицы.

Преимущества лечения КЭ ЦсА, продемонстрированные в данной французской когорте АТУ, подтверждают ранее полученные выводы об эффективности этого препарата при лечении пациентов с БСГ с тяжелым кератитом. В многоцентровом рандомизированном исследовании SANSIKA фазы 3 ежедневное применение КЭ ЦсА 1 раз в сутки привело к достоверному улучшению показателя ОРФ по сравнению с препаратом-проводником на протяжении 6-месячного исследования [15]. Воспаление оценивали по уровню экспрессии антигенов класса II (HLA-DR) [19] на поверхности конъюнктивных клеток, и этот показатель был также лучше в группе применения КЭ ЦсА по сравнению с препаратом-проводником. При оценке выраженности симптомов при использовании КЭ ЦсА и препарата-проводника показатели улучшились в одинаковой степени, вероятно отражая способность препарата-проводника (катионная наноэмульсия «масло-в-воде») увеличивать время удержания наночапель на поверхности глаза. В когорте АТУ улучшения такой же степени выраженности были зарегистрированы как в отношении кератита, так и в отношении симптомов БСГ. Данное наблюдение примечательно тем, что при БСГ признаки и симптомы часто плохо коррелируют, особенно при тяжелой степени данного заболевания, когда снижение чувствительности роговицы может привести к уменьшению дискомфорта [20]. Также стоит отметить, что у боль-

шинства пациентов, участвующих в программе АТУ, которые ранее получали анионный ЦсА (Restasis) и составы ЦсА, сделанные в больнице, было отмечено улучшение состояния.

Что касается ранее представленных данных по применению ЦсА, наши выводы об улучшении показателей ОРФ уже на 1-м месяце применения КЭ ЦсА согласуются с ранее полученными данными относительно эффективности данного лекарственного средства. В многоцентровом рандомизированном исследовании 3-й фазы SICCANOVE применение КЭ ЦсА один раз в сутки у пациентов с кератитом средней и тяжелой степени привело к достоверному улучшению показателя ОРФ по сравнению с препаратом сравнения уже на 1-м месяце лечения [21]. Однако следует отметить, что доступные данные об эффективности других препаратов ЦсА позволяют предположить, что для достижения оптимального эффекта ЦсА лечение необходимо продолжать как минимум 2–3 месяца [22, 23]. Интересно также отметить, что частота снижения остроты зрения, представленная в общей популяции в нашем исследовании (0,2 %), была достоверно ниже, чем таковая в группе из 412 пациентов с БСГ от средней до тяжелой степени, которые применяли 0,1% анионную эмульсию ЦсА два раза в сутки сроком до 3 лет (3,2 %) [12].

В недавно опубликованном отчете TFOS DEWS II сделан вывод о том, что «имеются убедительные доказательства уровня 1 в поддержку использования циклоспорина при лечении БСГ». В нем приводятся многочисленные полезные эффекты, в том числе уменьшение воспалительных маркеров и осмолярности слезы, антиапоптозные эффекты, свойственные известным взаимодействиям нормальных эпителиальных клеток/лейкоцитов при БСГ, и восстановление сниженной плотности бокаловидных клеток конъюнктивы [18]. В отчете также отмечается, что для достижения разрешения симптомов может потребоваться длительное лечение. В связи с этим стоит отметить, что Straub и соавт. [24] в исследовании с участием 23 человек (у 22 из которых был синдром Шегрена) установили, что в случае применения анионной эмульсии (Restasis) в течение в среднем 23 месяцев наблюдалось разрешение симптомов тяжелой БСГ. В ходе 10-летнего наблюдения показателя БСГ (по результатам теста Ширмера, шкалы ОРФ, результатам окрашивания лиссаминовым зеленым и определения времени разрыва слезной пленки) достоверно улучшились по сравнению с исходным уровнем ($p \leq 0,03$); симптомы (оцениваемые с помощью индекса поражения тканей глазной поверхности (Ocular Surface Disease Index®)) также имели тенденцию к улучшению ($p = 0,15$).

В когорте АТУ в целом не было ощутимых различий между подгруппой с синдромом Шегрена и без такового среди пациентов с улучшением и стабилизацией. Этот вывод согласуется с гипотезой о том, что непрерывный воспалительный каскад, который является причиной, так и следствием БСГ, по существу, не связан с основной причиной заболевания [3]. По этой причине можно ожидать, что эффективность КЭ

ЦсА, которая зависит от его иммуномодулирующих/противовоспалительных эффектов, будет одинаковой при тяжелой БСГ, вызванной синдромом Шегрена или другими этиологическими факторами.

Профиль безопасности и переносимости КЭ ЦсА во французской когорте АТУ был приемлемым и соответствовал результатам клинических исследований фазы 3 [15, 21]. Большинство НЯ были отнесены к категории глазных расстройств (чаще всего это раздражение глаз или боль в глазах) или были связаны со способом применения препарата (боль в месте инстилляций). Эти НЯ соответствуют тем, которые наблюдались ранее при применении других препаратов ЦсА в офтальмологии [11]. Важно отметить, что при применении КЭ ЦсА в течение 12 месяцев не было установлено каких-либо новых или неожиданных проблем с точки зрения безопасности препарата (хотя следует отметить, что через 12 месяцев популяция пациентов была небольшой по сравнению с исходной популяцией). В целом профиль безопасности КЭ ЦсА в сочетании с преимуществами лечения этим препаратом указывает на благоприятное соотношение «польза — риск» у пациентов с БСГ с тяжелым кератитом.

Следует отметить несколько ограничений. Французская программа АТУ не включала плацебо-контроль, однако данная программа не была клиническим исследованием КЭ ЦсА. Она, скорее, была разработана с целью раннего доступа к применению КЭ ЦсА до выдачи разрешения на его продажу и получения данных относительно эффективности и безопасности этого препарата в реальной клинической практике. Показатели эффективности не были собраны воедино с использованием стандартизированной методологии (например, индекса поражения тканей глазной поверхности для симптомов БСГ) и стандартизированной практики мониторинга (например, для оценки ОРФ для кератита, как это было сделано в вышеупомянутом исследовании SANSIKA фазы 3 [15], или для мониторинга выполнения инстилляций), а данные отдельных пациентов (например, баллы ОРФ, симптомы и размеры язвы роговицы) не были доступны через протокол АТУ по запросу ANSM (так как это не было клиническим исследованием). По этим причинам был невозможен дальнейший анализ общей популяции пациентов или межгрупповые сравнения. Классификация глазных признаков и симптомов как разрешенных (устраненных), улучшенных, оставшихся без изменений или обострившихся требовала, чтобы врач сравнивал клиническое состояние пациентов с таковым при предыдущем посещении, и, таким образом, оценка была несколько предвзятой. Однако следует отметить, что офтальмологи, принимавшие участие в программе, были экспертами по БСГ. Следует также отметить, что в нашем отчете основное внимание уделялось описательным сравнениям эффектов лечения в каждый момент времени по сравнению с исходным уровнем; тем не менее был проведен дополнительный развернутый во времени анализ с целью получить более полное представление о динамике признаков и симптомов БСГ с течением времени (т.е. проанализи-

ровать совокупность изменений, происходящих между временными точками). Этот анализ подтвердил выводы первичного анализа, при котором у большинства пациентов в общей популяции отмечалось улучшение признаков и симптомов. Наконец, когорта АТУ включала 1212 пациентов, но оценка эффективности и безопасности проводилась только у 548, и у многих пациентов в этой подгруппе контрольные формы были доступны для анализа только через 1 или 2 момента времени, и только у 16 пациентов были представлены данные по всем 4 временным точкам. Невозможно было определить, почему отсутствовали данные в любой из оцениваемых моментов времени, поскольку по протоколу АТУ эта информация не была доступна. Поскольку этот протокол по сравнению с протоколами, используемыми в традиционных клинических исследованиях, не имел компонента мониторинга для обеспечения соответствия участников, возможно, что врачи не вернули некоторые формы; также возможно, что пациенты не вернулись в больницу, как того требовал протокол. Тем не менее, несмотря на все вышеперечисленные ограничения, преимуществами лечения, наблюдаемые в каждый момент времени, были последовательными, что свидетельствует о том, что эффекты КЭ ЦсА сохраняются в течение 12 месяцев (с учетом того, что к 12-му месяцу выборка исследования была существенно сокращена). Следует также отметить, что многие из вышеупомянутых ограничений согласуются с реальной клинической практикой в плане оценок, которые обычно проводят клиницисты у своих пациентов.

Таким образом, клинический эффект КЭ ЦсА, который наблюдался в данной реальной французской программе АТУ, согласуется с характеристиками эффективности и безопасности, о которых сообщалось в предыдущих клинических исследованиях, включая исследование SANSIKA. Таким образом, мы имеем подтвержденные доказательства клинической эффективности и переносимости КЭ ЦсА в лечении пациентов с БСГ с тяжелым кератитом в клинической практике.

Список литературы

1. Craig J.P., Nichols K.K., Akpek E.K. et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul. Surf.* 2017. 15 (3). 276-283.
2. Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y. et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul. Surf.* 2017. 15 (3). 334-365.
3. Baudouin C., Aragona P., Messmer E.M. et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN Group meeting. *Ocul. Surf.* 2013. 11 (4). 246-258.
4. Bartlett J.D., Keith M.S., Sudharshan L., Snedecor S.J. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clin. Ophthalmol.* 2015. 9. 1719-1730.
5. Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers R. et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul. Surf.* 2017. 15 (3). 539-574.
6. Messmer E.M. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch ArzteblInt.* 2015. 112 (5). 71-82.
7. McDonald M., Patel D.A., Keith M.S., Snedecor S.J. Economic and humanistic burden of dry eye disease in Europe, North

America, and Asia: a systematic literature review. *Ocul. Surf.* 2016. 14 (2). 144-167.

8. Marsh P., Pflugfelder S.C. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology.* 1999. 106 (4). 811-816.

9. Pflugfelder S.C. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am. J. Ophthalmol.* 2004. 137 (2). 337-342.

10. Gayton J.L. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin. Ophthalmol.* 2009. 3. 405-412.

11. Schultz C. Safety and efficacy of cyclosporine in the treatment of chronic dry eye. *Ophthalmol. Eye Dis.* 2014. 6. 37-2.

12. Barber L.D., Pflugfelder S.C., Tauber J., Foulks G.N. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1 % ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology.* 2005. 112 (10). 1790-1794.

13. Ikervis [Summary of Product Characteristics]. Evry, France: Santen SAS; 2016.

14. Lallemand F., Daull P., Benita S., Buggage R., Garrigue J.S. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nano-emulsion, novasorb. *J. Drug. Dev.* 2012. 2012. 6044-204.

15. Leonardi A., Van Setten G., Amrane M. et al. Efficacy and safety of 0.1 % cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur. J. Ophthalmol.* 2016. 26 (4). 287-296.

16. Bron A.J., Evans V.E., Smith J.A. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003. 22 (7). 640-650.

17. Foulks G.N. Treatment of dry eye disease by the non-ophthalmologist. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2008. 34 (4). 987-1000.

18. Jones L., Downie L.E., Korb D. et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul. Surf.* 2017. 15 (3). 575-628.

19. Brignole-Baudouin F., Riancho L., Ismail D., Deniaud M., Amrane M., Baudouin C. Correlation between the inflammatory marker HLA-DR and signs and symptoms in moderate to severe dry eye disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017. 58 (4). 2438-2448.

20. Baudouin C., Aragona P., Van Setten G. et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br. J. Ophthalmol.* 2014. 98 (9). 1168-1176.

21. Baudouin C., Figueiredo F.C., Messmer E.M. et al. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1 % cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *Eur. J. Ophthalmol.* 2017. 27 (5). 520-530.

22. Perry H.D., Solomon R., Donnenfeld E.D. et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch. Ophthalmol.* 2008. 126 (8). 1046-1050.

23. Aragona P. Topical cyclosporine: are all indications justified? *Br. J. Ophthalmol.* 2014. 98 (8). 1001-1002.

24. Straub M., Bron A.M., Muselier-Mathieu A., Creuzot-Garcher C. Longterm outcome after topical ciclosporin in severe dry eye disease with a 10-year follow-up. *Br. J. Ophthalmol.* 2016. 100 (11). 1547-1550.

Вперше опубліковано в журналі «Clinical Ophthalmology». 2018. 12. 289-299 ■

Pierre-Jean Pisella¹, Marc Labetoulle², Serge Doan³, Beatrice Cochener-Lamard⁴, Mourad Amrane⁵, Dahlia Ismail⁶, Catherine Creuzot-Garcher^{6,7}, Christophe Baudouin⁸⁻¹⁰

¹ Department of Ophthalmology, Tours University Hospital, University François Rabelais, Bretonneau Hospital, Tours

² Department of Ophthalmology, Bicêtre Hospital, APHP, Paris-Sud University, Le Kremlin-Bicêtre

³ Department of Ophthalmology, Bichat Hospital and Fondation Ade Rothschild, Paris

⁴ Brest University Medical School, Morvan Hospital, Brest

⁵ Santen SAS, Evry

⁶ Department of Ophthalmology, University Hospital

⁷ Department of Ophthalmology III, Eye and Nutrition Research Group, Burgundy, Dijon

⁸ Research Team S12, Quinze-Vingts National Ophthalmology Hospital

⁹ Department of Ophthalmology, Ambroise-Paré Hospital, APHP, UPMC University, Paris 6, Vision Institute, INSERM UMRS968, CNRSUMR7210, Paris

¹⁰ University of Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Versailles, France

Топічна катіонна емульсія 0,1% циклоспорину А при хворобі сухого ока в пацієнтів із тяжким кератитом: досвід програми раннього доступу у Франції

Резюме. Метою даного дослідження була оцінка ефективності та безпеки катіонної емульсії 0,1% циклоспорину А (КЕ ЦсА) для лікування тяжкого кератиту в дорослих із хворобою сухого ока (ХСО) за програмою раннього доступу у Франції. **Матеріали та методи.** Пацієнти з ХСО і тяжким кератитом (фарбування рогівки флуоресцеїном (ФРФ) 3–5 балів за Оксфордською шкалою і/або наявність пошкоджень рогівки (нитки або виразки)) були включені до програми АТУ (Реєстрація для тимчасового використання, Authorization for Temporary Use) застосування один раз на добу КЕ ЦсА — препарату, що був схвалений органами охорони здоров'я Франції до його реєстрації. Ефективність та безпеку препарату оцінювалися під час контрольних візитів через 1, 3, 6 і 12 місяців після початку участі у програмі. **Результати.** Когорта АТУ (n = 1212; середній вік — 60,5 року; 79,5 % — жінки; 98,1 % — з тяжким кератитом; 74,5 % — з пошкодженням рогівки) складалася з 601 пацієнта, які раніше не застосовували ЦсА, і 611 пацієнтів, які раніше отримували інші препарати ЦсА. Основною

причиною ХСО був синдром Шегрена (48,7 %). У період від 1 до 12 місяців у 548 пацієнтів була встановлена клінічна користь застосування препарату: зменшення ступеня тяжкості кератиту — 44,8 % на 1-му місяці і 42,1 % — на 12-му місяці; стабілізація ступеня тяжкості кератиту — 47,2 і 45,7 % відповідно; зменшення симптомів — 47,2 і 48,6 %; стабілізація симптомів — 44,8 і 45,0 %. Очищення рогівки (ФРФ = 0 балів) збільшилося з 4,8 % (1-й місяць) до 11,4 % (12-й місяць). Будь-яких несподіваних проблем із безпекою препарату не було; найбільш поширеними побічними ефектами були біль в місці інстиляції (10,2 %) і подразнення очей (7,8 %). **Висновки.** Французька когорта АТУ продемонструвала дані, що підтверджують клінічну користь КЕ ЦсА в реальній клінічній практиці для поліпшення/стабілізації симптомів і пошкодження рогівки у пацієнтів із БСГ з тяжким кератитом.

Ключові слова: сухе око; сухий кератокон'юнктивіт; циклоспорин А; синдром Шегрена; запалення; катіонна емульсія; тяжкий кератит; Ікервіс

Pierre-Jean Pisella¹, Marc Labetoulle², Serge Doan³, Beatrice Cochener-Lamard⁴, Mourad Amrane⁵, Dahlia Ismail⁶, Catherine Creuzot-Garcher^{6,7}, Christophe Baudouin⁸⁻¹⁰

¹ Department of Ophthalmology, Tours University Hospital, University François Rabelais, Bretonneau Hospital, Tours

² Department of Ophthalmology, Bicêtre Hospital, APHP, Paris-Sud University, Le Kremlin-Bicêtre

³ Department of Ophthalmology, Bichat Hospital and Fondation Ade Rothschild, Paris

⁴ Brest University Medical School, Morvan Hospital, Brest

⁵ Santen SAS, Evry

⁶ Department of Ophthalmology, University Hospital

⁷ Department of Ophthalmology III, Eye and Nutrition Research Group, Burgundy, Dijon

⁸ Research Team S12, Quinze-Vingts National Ophthalmology Hospital

⁹ Department of Ophthalmology, Ambroise-Paré Hospital, APHP, UPMC University, Paris 6, Vision Institute, INSERM UMRS968, CNRSUMR7210, Paris

¹⁰ University of Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Versailles, France

Topical ocular 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: experience through the French early-access program

Abstract. Purpose. The objective of this study was to report the evaluation of efficacy and safety of cyclosporine A cationic emulsion (CsA CE) 0.1% for the treatment of severe keratitis in adults with dry eye disease in a French early-access program. **Materials and methods.** Patients with dry eye disease and severe keratitis (corneal fluorescein staining score of 3–5 on the Oxford scale and/or the presence of corneal lesions (filaments or ulcers)) were enrolled in a compassionate use program (Authorization for Temporary Use (ATU)) for once-daily CsA CE, which was approved by French health authorities prior to its registration. Efficacy and safety at 1-, 3-, 6-, and 12-month follow-up visits were evaluated. **Results.** The ATU cohort (n = 1,212; mean age = 60.5 years; 79.5 % of females; 98.1 % with severe keratitis; 74.5 % with corneal lesions) consisted of 601 CsA-naïve patients and 611 patients treated previously with other CsA formulations. The primary dry eye disease etiology was Sjogren's syn-

drome (48.7 %). Clinical benefit could be discerned among 548 evaluable patients from months 1 to 12: keratitis improvement, 44.8 % at month 1 and 42.1 % at month 12; keratitis stabilization, 47.2 and 45.7 %, respectively; symptom improvement, 47.2 and 48.6 %; and symptom stabilization, 44.8 and 45.0 %. Corneal clearing (corneal fluorescein staining score = 0) increased from 4.8 % (month 1) to 11.4 % (month 12). No unexpected safety concerns were identified; instillation site pain (10.2 %) and eye irritation (7.8 %) were the most common adverse events. **Conclusions.** The French ATU cohort provides supportive data on the clinical benefit of CsA CE in improving/stabilizing symptoms and corneal damage in dry eye disease patients with severe keratitis in real-world clinical practice.

Keywords: dry eye; keratoconjunctivitis sicca; cyclosporine A; Sjogren's syndrome; inflammation; cationic emulsion; severe keratitis; Ikervis

Основні аспекти травматичних пошкоджень очей в умовах війн та військових конфліктів

Резюме. Представлені в огляді дані літератури свідчать про те, що в зв'язку із застосуванням у сучасних війнах та військових конфліктах високоруйнівних видів зброї частота і тяжкість пошкоджень очей в історичному аспекті постійно зростає. Однією з найчастіших причин травматичного пошкодження мозку та очей, що порівняно з органами грудної та черевної порожнини, зазвичай, менш захищені, є вибухова хвиля. Для травматичних пошкоджень очей властивий мінно-вибуховий двосторонній характер пошкоджень одночасно кількох структур ока, наявність внутрішньоочних сторонніх тіл, комбінованих та супутніх пошкоджень порівняно з монокулярним ураженням окремих структур ока без супутніх та вітреоретинальних втручання. Постраждалих при медичному сортуванні слід направляти безпосередньо в лікувальні заклади, оснащені відповідним обладнанням і кадрами, які володіють методиками оперативних втручання на передньому і задньому сегментах ока. Запорукою успішних результатів лікування травматичних пошкоджень очей, отриманих у бойових умовах, є своєчасне проведення первинної хірургічної обробки та вітреоретинального втручання, плідне співробітництво військових і цивільних медиків.

Ключові слова: травматичні пошкодження ока; війна; військові конфлікти; огляд

Вступ

Сучасні війни та військові конфлікти характеризуються застосуванням високоруйнівних видів зброї, що викликає очні пошкодження, частота і тяжкість яких останніми роками значно зросла. За даними літератури, травматичні пошкодження очей становлять 13–16 % всіх бойових травм і є четвертою найчастішою їх причиною. Згідно з даними Інтернаціонального товариства очної травми, протягом останніх декад під час військових операцій відзначається експоненціальне зростання її частоти. В сучасних війнах та військових конфліктах порівняно з I та II світовими війнами спостерігається 6-кратне збільшення пошкоджень зорового апарату. Зростання питомої ваги травматичних пошкоджень ока, зокрема відкритої травми у війнах і військових конфліктах, сприяла викристалізація з вій-

ськово-польової хірургії військово-польової офтальмології, стисле викладення основ якої належить нашому співвітчизнику М.І. Пирогову.

Сучасні вдосконалені засоби захисту військових під час бойових дій захищають їх від смертельних травм життєво важливих органів грудної клітки та черевної порожнини, залишаючи, зазвичай, менш захищеними очі. Нині під час бойових дій серед військових вибухова хвиля (ВХ) є однією з найчастіших причин травматичного пошкодження мозку (ТПМ) та очей, до якої вони особливо чутливі. Питання профілактики пошкодження очей під час війн і військових конфліктів для сучасної офтальмотравматології є надзвичайно важливим.

Незважаючи на те, що очі становлять лише 0,1 % всієї площини поверхні тіла, 0,27 % передньої площини-

ни поверхні тіла та 4 % площини поверхні обличчя, питома вага та ступінь тяжкості травматичних пошкоджень очей під час війн і локальних військових конфліктів в історичному аспекті постійно зростає. Базуючись на відношенні площини очей до площини поверхні обличчя та площини всього тіла, очікувана частота пошкоджень очей повинна була б бути менше 1 %. До XX ст. під час війн та військових конфліктів частота пошкоджень очей була в 4 рази меншою від тієї, що розрахована на основі співвідношення площини очей до площини всієї поверхні тіла [79].

Серед величезного матеріалу військово-польової хірургії, накопиченого М.І. Пироговим, пошкодження органа зору за період героїчної оборони Севастополя реєструвались в 0,65 % випадків. Перші сторінки праці М.І. Пирогова «Начала общей военно-полевой хирургии» (1865), присвячені питанням надання офтальмохірургічної допомоги, в якій він звернув увагу на особливості пошкоджень шкіри обличчя, повік та оболонки ока при мінно-вибухових пошкодженнях, вказують на тяжкі наслідки контузії та поранень ока, особливо кульових. З іменем М.І. Пирогова пов'язано також введення в офтальмологію поняття «співчутливе (симпатичне) запалення ока».

Значне збільшення частки очних поранень як головного пошкодження від 0,5 % в XIX ст. до 2 % під час Великої Вітчизняної війни (ВВВ), збільшення частоти відкритої травми у структурі пошкоджень ока до 2/3 (в основному внаслідок уламкових поранень від артилерійського вогню), суттєве (до 30 %) збільшення поранень ока з внутрішньоочними сторонніми тілами (ВОСТ) під час Першої світової війни сприяли викристалізації з військово-польової хірургії військово-польової офтальмології [4].

М.І. Пироговим уперше були сформульовані найважливіші положення військово-польової хірургії, які не втратили своєї актуальності і понині, що підтвердив досвід ВВВ та інших збройних конфліктів. З огляду на положення про те, що війна — це травматична епідемія, і медична допомога на війні повинна бути такою ж організованою, як і раціональні протиепідемічні заходи, М.І. Пирогов уперше обґрунтував доцільність та важливість діяльності військово-медичної адміністрації. «Я переконаний з досвіду, що до досягнення благих результатів у військово-польових госпіталах необхідна не стільки наукова хірургія і лікарське мистецтво, скільки ділова і добре заснована адміністрація. Без розпорядчої та правильної адміністрації немає користі і від великого числа лікарів», — ці слова М.І. Пирогова актуальні й досі [10].

М.І. Пирогов уперше в світі з метою зменшення страждань поранених при наданні хірургічної допомоги в польових умовах використав ефір та вперше в історії військової медицини в 1854 році застосував гіпсову пов'язку на кінцівки як засіб для транспортної і лікувальної іммобілізації. М.І. Пирогов у період Кримської війни (1854–1855) вперше запропонував і використав систему сортування поранених, яка зразу ж була прийнята в усіх арміях Європи. Знаменитий хірург С.С. Юдин писав: «Пирогов был самым

выдающимся хирургом Европы, а как военно-полевой хирург не имел себе равных в любой стране и среди всех народов» [16].

Травматичні пошкодження очей в умовах війн та військових конфліктів в історичному аспекті

Згідно з поданими за останні 60 років даними літератури, 13 % усіх бойових травм стосуються пошкодження очей, які є четвертою причиною серед усіх пошкоджень, отриманих під час військових дій [77]. В історичному аспекті методи та результати лікування пошкоджень очей в умовах військових дій залежали від існуючих на той період технологій хірургічного та медикаментозного лікування. М.І. Шимкін у докторській дисертації «Вогнепальні пошкодження органа зору в сучасній війні» (1940), узагальнивши власні спостереження в госпіталах головного евакопункту та тилових госпіталах у 1914–1915 роках, показав, що в 55 % травмовані очі були видалені, в 15 % пацієнти залишались сліпими і лише в 30 % випадків зберігався предметний зір. Двобічна сліпота спостерігалась в 11 % випадків. За наявності ВОСТ око майже завжди було приречене на первинну або вторинну енуклеацію [65].

Під час I світової війни серед оперативних втручань превалювали методи пластичної хірургії, зокрема із застосуванням «філатовського стебла», вперше у світовій практиці запропонованого В.П. Філатовим. Що стосується методики видалення ВОСТ, то незалежно від його локалізації використовували передній підхід, що переважно закінчувалось енуклеацією [2].

У роки ВВВ частота вогнепальних поранень ока становила 2,6 % від числа всіх санітарних втрат через збільшення числа поранень уламками мін, артилерійських снарядів, гранат, авіабомб, питома вага яких сягала 73–85 %. Кількісна перевага ушкоджень уламками призвела до збільшення множинних і поєднаних поранень ока та інших органів до 70 %. Під час ВВВ 43 % військових із проникними пораненнями ока та наявністю ВОСТ мали пошкодження рук, тулуба, обличчя [68]. В 23,4 % реєструвались бінокулярні поранення, в 1/3 випадків — поранення з ВОСТ, які в 14–20 % були множинні. В 76 % випадків проникні поранення ока закінчувались сліпотою, залишковий зір зберігався в 13 % і тільки в 11 % випадків гострота зору була 0,05 або вищою [4, 12]. Через такі ускладнення, як ендотальміт, металоз, «організація» гемофтальму, обширні тракційні відшарування сітківки (ВС) тощо, наслідки проникних поранень ока в більшості випадків були незадовільними [1, 12, 15].

Суттєве вдосконалення надання спеціалізованої офтальмологічної допомоги, зокрема офтальмологами Інституту ім. В.П. Філатова, відзначається в роки ВВВ. Цьому сприяло впровадження в практику методу рентген-локалізації за Комбергом — Балтінім, застосування ручних магнітів, перехід від переднього до діасклерального шляху видалення ВОСТ [2, 6, 7, 13].

В усіх локальних військових конфліктах після ВВВ частка вогнепальних поранень ока неухильно зростала [3, 5, 46]. За даними літератури, 20 % відкритих бойо-

вих вогнепальних поранень ока, отриманих у сучасних умовах, вважають несумісними з його збереженням як органа [3]. Із часів I світової війни до Шестиденної війни (1967) частота пошкоджень очей в 20–50 разів перевищувала ту, яка була розрахована на основі співвідношення площини поверхні очей до площини всього тіла [67, 75]. У подальшому частота пошкоджень очей у військових умовах збільшувалась до цифр, які викликають занепокоєння.

В Афганській кампанії (1979–1989) частота поранень органа зору сягала 5,6 % (в 3,5 % пошкодження очей були провідними). Здебільшого (89 %) відкрита травма ока супроводжувалась контузією вибуховою хвилею. За результатами найбільшого за об'ємом (5320 випадків) дослідження бойових травм очей в Ірано-Іракській війні (1980–1988), особливу увагу привертають пошкодження заднього сегмента ока (59 %), зокрема з наявністю ВОСТ (17 %), при яких сучасні методи діагностики і хірургічного втручання значно покращили б результати лікування [54].

Як вже йшлося вище, сучасні удосконалені засоби захисту військових під час бойових дій захищають їх від смертельних травм життєво важливих органів грудної та черевної порожнин, залишаючи очі, зазвичай, менш захищеними. Під час бойових дій у сучасних умовах ВХ є однією з основних причин травматичного пошкодження мозку та особливо чутливих до неї очей. Згідно з даними літератури, 13–16 % всіх військових пошкоджень стосуються очей, з яких близько 80 % є наслідком дії ВХ, у більшості з яких відзначається комбінація травм переднього і заднього сегментів ока [28, 45, 64].

З метою вивчення механізму дії ВХ на зорову систему, який залишається остаточно не з'ясованим, проводяться численні експериментальні дослідження, комп'ютерне моделювання [21, 32, 38, 72, 73, 80, 83]. J.M. Petras et al. (1997) в експерименті на щурах показали, що тиск 83 kilopascals (kPa) не викликає патології в зоровій системі контрольного та експериментального ока. У щурів, які виживали після дії ВХ потужністю 104–110 kPa та 129–173 kPa, спостерігались неврологічні ураження в зоровій системі мозку. Після дії ВХ на все тіло з надмірним тиском 129–173 kPa у 83 % в центральних провідних зорових шляхах виникла аксональна дегенерація [63]. В експерименті на щурах показано, що ВХ 120 ± 7 kPa поряд з ураженням легень, мозку, кишечника викликає оптичну нейропатію та ретинальні пошкодження у вигляді апоптозу в сітківці та зоровому нерві [51].

В експериментальних дослідженнях на гризунах на моделі вибухової травми показано, що послідовна дія ВХ протягом трьох днів із тиском 300 kPa (43,5 psi) викликає довготривалі зміни в сітківці, активацію мюллерівської глії, явища запалення, втрату фоторецепторів та інші зміни в нейронах сітківки, які виявляються навіть через 30 днів після її дії. Встановлено також стоншення зовнішнього ядерного шару сітківки на 28,5 % на боці впливу ВХ, що свідчить про загибель фоторецепторних клітин через 30 днів після її дії. З урахуванням отриманих даних було запропоновано вважати сітківку більш уразливим відділом ЦНС, чут-

ливим та ефективним індикатором її пошкодження ВХ низького рівня [46, 55].

Daniel F. Shedd et al. (2018), аналізуючи дані оптико-кінетичного ністагму, оптичної когерентної томографії, внутрішньоочного тиску, вмісту вітреального протеїну та результати гістологічних досліджень протягом восьми тижнів після дії ВХ, дійшли висновку, що дисфункція зорової системи і біохімічні зміни в ній спостерігаються відразу після дії ВХ, у той час як структурні зміни розвиваються згодом. Аналогічні, але більш тривалі дослідження на щурах були проведені R.S. Allen et al. (2018), які вивчали вплив первинної ВХ на структуру сітківки і порушення функцій ока через 2, 4, 6 і 8 місяців після її дії. Оцінювались ретинальна, зорова і оптомоторна функції, а також товщина та імуногістохімічні зміни гліального волокнистого протеїну сітківки. Через 8 місяців після дії ВХ по всіх показниках спостерігались зміни, що були схожі на зорові порушення, які виникають у людини внаслідок дії ВХ. При нетяжких травмах ока, викликаних ВХ, певний час може не спостерігатись погіршення зору, але мікроструктурні пошкодження, що при цьому виникають в оці, здатні через місяці призвести до дисфункції зорової системи [19].

Проведені експериментальні дослідження на кролях показали, що первинна ВХ у клінічних і військових умовах викликає пошкодження очей з можливими функціональними наслідками. Протягом 48 годин після дії первинної ВХ спостерігались значні зміни товщини рогівки, які свідчать про порушення її ендотеліальної функції [53].

Літературний огляд 244 статей, присвячених дії ВХ, за останні 60 років свідчить, що серед тих, хто вижив, пошкодження очей спостерігається в більше ніж 28 %, що в 20–50 разів перевищує частоту, розраховану як співвідношення площини очей до площини поверхні всього тіла [60, 64]. Між ТПМ і пошкодженнями очей унаслідок дії ВХ існує тісний зв'язок. В 2/3 випадків усіх бойових травм ока спостерігається ТПМ, при якому здебільшого діагностується очна травма та розлади зорових функцій [77].

За даними низки авторів, розлади зорових функцій спостерігаються в більше ніж 80–90 % пацієнтів із ТПМ середньої тяжкості [34, 35, 52, 64]. У дослідженні G.C. Cockerham et al. (2011) серед 46 обстежених пацієнтів із встановленим діагнозом ТПМ у 43 % була закрита травма ока [36]. В багатьох випадках у військових із ТПМ може зберігатись нормальна гострота зору, в зв'язку з чим нерідко залишаються непоміченими порушення з боку поля зору. У тих, хто зазнав впливу ВХ, спостерігається хронічне прогресування очних симптомів, а з часом — нейродегенеративні зміни, які аналогічні тим, що виникають у людини після контузії ока, отриманої в побуті [78]. Приблизно у 3/4 пацієнтів із ТПМ відзначається очна симптоматика у вигляді порушення акомодатції, конвергенції, затуманення зору, світлобоязні, двоїння, утруднення при читанні, головного болю, стомлюваності. В 20 % випадків очні пошкодження проявляються в терміни від 2 тижнів до 7 років після дії ВХ [36].

Особлива схильність очей військових до пошкодження під час бойових дій обумовлена низкою факторів. Очі порівняно з органами грудної та черевної порожнин під час військових дій, зазвичай, частіше залишаються менш захищеними [64]. Травмі очей також сприяє необхідність військових під час бойових дій через спеціальні отвори пильно стежити за ціллю. Слід відзначити, що дрібні сторонні тіла при зануренні їх у шкіру здебільшого не викликають подразнення та запалення і можуть залишатись непоміченими. Водночас при попаданні всередину ока вони здатні викликати пошкодження, які можуть призвести до тяжких ускладнень та навіть сліпоти.

Вибух генерує надто підвищений тиск, який, переміщуючись через повітря з надзвуковою швидкістю, в зв'язку зі змінами атмосферного тиску може викликати первинне пошкодження через дію самої ВХ. Причиною потенційних вторинних пошкоджень можуть бути інші об'єкти, рух яких пришвидшується внаслідок дії ВХ. Тяжкість пошкодження залежить від розміру, природи вибухової речовини, відстані між вибуховим пристроєм і жертвою, наявності захисного бар'єра тощо [69]. ВХ може викликати також опіки, отруєння тощо через дію третинного ефекту, обумовленого рухом жертви. Специфічна структура ока обумовлює схильність до пошкодження його заднього сегмента, що може викликати серйозні пошкодження сітківки, які в подальшому ведуть до серйозних порушень зору та навіть сліпоти [66, 82].

Питання про можливість первинного пошкодження очей ВХ, вперше описаного John G. Bellows (1947), досі залишається дискусійним [23, 33, 73]. Діагностика та оцінка ізолюваного впливу ВХ на око унеможливується тим, що військові знаходяться не в стерильному середовищі і дія ВХ може супроводжуватись зануренням сторонніх тіл в око та орбіту [17]. Первинна ВХ частіше за все уражає вуха та шлунково-кишковий тракт. Що стосується очей, то значні пошкодження ока серед тих, хто вижив, спостерігаються у більше ніж 10 % [70].

Незважаючи на об'єктивно існуючі труднощі діагностики первинного пошкодження ока ВХ, окремі такі випадки були описані. Так, наслідком первинного множинного пошкодження ока ВХ 43-річного солдата стали розрив правої барабанної перетинки, перелом нижньої стінки правої орбіти, травматичний мідріаз, крововилив у скловидне тіло, гематома верхньої щелепи, контузія кінцівок. Гострота зору в пацієнта знизилась до рахунку пальців перед обличчям. При офтальмоскопії було діагностовано розрив сітківки у верхньотемпоральному квадранті, частковий гемофтальм, розриви сітківки у мембрані Бруха в ділянці макули [33]. Зафіксовано також первинні пошкодження ока ВХ у вигляді ерозії рогівки, гіфеми, катаракти, рецесії кута передньої камери, крововиливу, розривів сітківки та судинної оболонки, ВС, дірки макули, контузії сітківки, оптичної нейропатії [24, 26, 30]. Експериментальні дослідження на гризунах, тулуб яких був захищений від дії ВХ, свідчать, що характер пошкоджень очей унаслідок дії ВХ анало-

гічний тому, який спостерігається через контузії ока у людини [36, 49, 50]. Однак з огляду на описані симптоми низка авторів вважають, що остаточних доказів первинної дії ВХ немає [18].

Слід також навести відсутні в оглядах літератури дані, присвячені впливу ВХ на вроджену патологію ока. Розвиток макулопатії, зокрема з утворенням травматичної дірки макули, а також симптоматичної ямки диска зорового нерва, зафіксований після незначної травми ока [25, 57, 59]. Висока частота й тяжкість травматичних пошкоджень очей військових обумовлюють актуальність і необхідність постійної уваги до теми вдосконалення, розробки та застосування засобів їх захисту під час бойових дій [37, 44, 71].

Порівняльна характеристика травматичного пошкодження мозку та очей під час військових дій і в мирних умовах

Причини, клініка, симптоматика ТПМ і пошкодження очей серед військових та цивільного населення суттєво відрізняються. ТПМ у військових більш складні та дифузні порівняно з локальним пошкодженням у цивільного населення. ТПМ, спричинені ВХ у бойових умовах, викликають більш виражені зміни як зорових функцій, так і якості життя проти ТПМ, які спостерігаються в мирних умовах [41, 58].

Очні пошкодження під час військових дій в 15–25 % випадків є двосторонніми на відміну від травм мирного часу, які, зазвичай, односторонні [22, 47]. Про суттєву різницю характеру очних травм у військових умовах порівняно з мирним часом переконливо свідчать дані ретроспективного аналізу, проведеного у великих медичних центрах під час Ліванської громадянської війни (1980–1996) [56].

ТПМ у військових виникають унаслідок бойових дій, у той час як серед цивільного населення — через дорожньо-транспортні пригоди і падіння. Очні травми під час військових дій порівняно з отриманими в мирний час частіше спостерігаються серед чоловіків (84,7 проти 75,1 %), дорослих (72,7 проти 39,1 %); серед них частіше трапляються супутні системні (43,7 проти 10,1 %) та двосторонні травми (19,3 проти 4,4 %). Для травм під час військових дій характерні значно нижча кінцева гострота зору, наявність ВОСТ (42,9 проти 11 %) та значно менший відсоток покращення (28,6 проти 44,8 %) після лікування. Серед військових травм частіше спостерігаються склеральні поранення в 5 мм за лімбом (25,2 проти 11,6 %), вторинне ВС (10,3 проти 4,8 %), гемофтальм (36,6 проти 17,1 %), первинна евісцерація (24 проти 7,7 %) [42, 74].

Певним показником рівня офтальмотравматології в період військових дій є кількість проведених енуклецій та евісцерацій. Під час ВВВ енуклеація та евісцерація проводились в 40–60 % проникних поранень ока, в Ірано-Іракській війні — в 40,6 %, в Афганській кампанії частота її зменшилась до 25 %, під час бойових дій на Північному Кавказі — до 10 % [4].

При бойовій травмі в сучасних умовах енуклеція та евісцерація проводились в 15–24 % випадків [31]. Аналіз результатів лікування 265 очей 239 пацієнтів із гостротою зору нижче 20/200, травмованих в Ірано-Іракській війні, показав, що причиною більшості травм (64,2 %) були вибухові пристрої, а причиною сліпоти в 81,6 % випадків — відкрита травма ока в III зоні [76].

При одночасному пошкодженні переднього і заднього сегментів ока в зв'язку з вимушеними в багатьох випадках пізніми, тривалими, повторними та великими за об'ємом оптико-реконструктивними і вітреоретинальними втручаннями (ВРВ) нерідко спостерігається травматична нейроретинопатія. Навіть після радикального одномоментного та вичерпного хірургічного втручання при вогнепальних пораненнях ока в 25 % випадків виникала необхідність у повторних хірургічних втручаннях, зокрема ВРВ. Суттєву роль в незадовільних результатах відіграє також синдром взаємного обтяження [4].

Під час військових конфліктів попередніх років зареєстровано високі показники симпатичної офтальмії (СО). Під час Американської громадянської війни (1861–1865) СО діагностувалась в 16 %; у Франко-Пруській війні (1870–1871) — в 50–55,5 % усіх проникних поранень ока. Випадки СО реєструвались дуже рідко під час I та II світових війн [39].

Слід зауважити, що діагностика СО в більш ранній літературі нерідко змішувалась з іншими формами увеїтів. З огляду на це, а також на досягнення в лікуванні травматичних пошкоджень, під час сучасних військових конфліктів відбувається значне зниження частоти СО [43].

Вирішальну роль в досягненні позитивних результатів відіграють своєчасно проведені первинна хірургічна обробка (ПХО) і ВРВ. В. Vajaj et al. (2006), проаналізувавши результати 57 випадків ВРВ, серед яких в 96 % була відкрита травма ока з ВОСТ, підвищення та стабілізацію гостроти зору спостерігали в 84 % і лише в 15 % — відсутність світловідчуття. Прогноз значно погіршувався за наявності ВС, наскрізного поранення, ендотельміту. Високі оптичні результати можна пояснити перш за все своєчасно проведеними ПХО та ВРВ, при яких середній інтервал між ПХО і травмою був один день і 10 діб — між ПХО і ВРВ [20].

Нині для вітчизняної офтальмотравматології серйозним викликом є військові дії на сході України. Інститут ім. В.П. Філатова, за узагальненими даними НАМН України, посідає одне з перших місць серед академічних інститутів за кількістю проконсультованих постраждалих із зони АТО. Результати проведеної в цьому напрямку роботи неодноразово висвітлювались у матеріалах конференцій, методичних рекомендаціях, виступах на міжнародних медичних форумах, присвячених питанням військової медицини [8, 9, 11, 14]. Особлива увага приділяється поглибленому вивченню механізму дії ВХ на розвиток ТПМ і порушень зорових функцій, що виникають при цьому [78].

За даними Ying-Ying Zou et al. (2013), патологічні зміни в сітківці, викликані ВХ, які зразу ж піс-

ля її дії супроводжувались підвищеною експресією протеїнів, задіяних у процесі запалення, набряку й апоптозу, зберігались протягом двох тижнів. Найочевиднішими вони були в астроцитах і мюллерівських клітинах, що свідчить про їх важливу роль у патофізіологічних процесах, які відбуваються в сітківці внаслідок дії ВХ [81].

Дотепер в зв'язку з відсутністю чіткої уяви про механізми, які лежать в основі пошкодження сітківки внаслідок дії ВХ і чітко встановлених біомаркерів її пошкодження, в діагностиці та оцінці прогресування змін зорового апарату покладаються на клінічні спостереження [40].

Профілактика та можливості лікування пошкоджень очей внаслідок вибухової хвилі

З удосконаленням засобів захисту тіла під час військових дій відзначається зменшення смертельних випадків. Однак у тих, хто залишився в живих, спостерігається збільшення випадків травматичних пошкоджень очей [48]. За даними літератури, лише 10–25 % військових із пошкодженнями очей через дії ВХ користувались захисними окулярами. Поряд із цим 24 % військових з наслідками вибухової травми мали документацію про застосування захисних окулярів, що свідчить про те, що деякі вибухи були такими потужними, що захисні окуляри були недостатніми, щоб попередити травму очей [26, 64, 71, 78].

Наведені дані свідчать про необхідність обов'язкового офтальмологічного і нейроофтальмологічного обстеження осіб, які зазнали впливу ВХ, з метою своєчасного виявлення змін внутрішніх структур ока, що в подальшому можуть призвести до серйозних ускладнень. Надзвичайно важливою є необхідність розробки методів профілактики та лікування змін сітківки, що виникають внаслідок дії ВХ. Крім удосконалення та обов'язкового застосування під час військових дій захисних окулярів, необхідно проводити дослідження щодо розробки та застосування медикаментозної терапії з метою профілактики апоптозу нейронів сітківки.

Результати досліджень впливу ТПМ на гангліозні клітини сітківки лягли в основу розробки ранніх діагностичних тестів для ідентифікації пацієнтів, які мають ризик розвитку хронічного ураження ЦНС і зорової системи, та розробки препаратів для їх лікування. Проведені в цьому напрямку електрофізіологічні та гістологічні дослідження дають підбадьорюючі результати. В експерименті застосування препарату Р7С3 безпосередньо після травми і в період одужання сприяє попередженню розвитку хронічної дисфункції зорової системи. Препарат посилює нейрогенез шляхом підвищення швидкості виживання незрілих нейронів, має сприятливі фармакокінетичні властивості, добру біодоступність та не має токсичних властивостей. Доклінічні дослідження показали, що застосування нейропротекторного засобу Р7С3 при ТПМ може анулювати пагубні зміни в клітинах і покращити функціональні результати [27].

З метою профілактики рубцювання тканин, травмованих внаслідок дії ВХ, і стабілізації функції уражених сітківки та зорового нерва запропоновано застосування у вигляді парабульбарних ін'єкцій препарату екстрацелюлярного матриксу [40]. На сьогодні є також повідомлення про можливість захисту сітківки при застосуванні еритропоєтину в ранні терміни після дії ВХ [29].

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

Список літератури

1. Браунштейн Н.Е. Генез и роль воспалительного процесса в патологии огнестрельной травмы глаза. *Вестник офтальмологии*. 1948. Т. 27. Вып. 52. С. 17-21.
2. Волков В.В., Бойко Э.В., Трояновский Р.Л. и др. Макула — 2014. Об эволюции офтальмохирургической помощи в Российской армии в войнах XX столетия. Ростов-на Дону, 2014. С. 41-52.
3. Волков В.В. Об эволюции боевых огнестрельных травм глаза на протяжении XX века. *Огнестрельная травма органа зрения*. Л., 1989. С. 7-9.
4. Волков В.В., Куликов А.Н., Рейтузов И.А., Чурашов С.В. *Офтальмотравматология в вооруженных силах (к 200-летию кафедры офтальмологии Военно-медицинской академии)*. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2018. № 2. С. 4-11.
5. Волков В.В. Травмы глаза в современных локальных войнах и организация специализированной помощи пострадавшим. *Материалы IX Всероссийского съезда офтальмологов*. М., 2010. С. 382-384.
6. Еришкович И.Г. Пересадка роговицы при осложненных бельмах после военной травмы. *Офтальмологический журнал*. 1946. № 2. С. 18-25.
7. Збарский Ш.Ю. Боевые травмы глаза в Отечественной войне и организация специализированной помощи в армейском районе. *Офтальмологический журнал*. 1946. № 3. С. 26-40.
8. Красновид Т.А., Сидак-Петрецька О.С., Грубник Н.П. и др. Особенности структуры и характер глазных повреждений в зоне АТО на востоке Украины. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2017. № 1. С. 60-64.
9. Красновид Т.А., Сидак-Петрецька О.С., Ісько К.Д., Мирненко В.В., Грубник Н.П., Тичина Н.П. Особливості надання медичної допомоги при травматичних пошкодженнях ока в умовах проведення антитерористичної операції (методичні рекомендації). Київ, 2014. Одеса: Плутон.
10. Лоскутов О.Є. Посібник до практичних занять з військово-польової хірургії. Тернопіль, 2003. 218 с.
11. Малачкова Н.В., Радега К.М. Исследование зрительных функций у пациентов, пострадавших вследствие минно-взрывной травмы, полученной в военных условиях. *Філатовські читання*, 2017.
12. Поляк Б.Л. *Военно-полевая офтальмология: боевые повреждения органа зрения*. Изд. 2-е, доп. Л.: Медиз, 1957. 304 с.
13. Пучковская Н. Электромагнитные операции при боевых травмах глаза. *Офтальмологический журнал*. 1946. № 4. С. 26-30.
14. Сердюк В.Н., Головкин В.В., Семенко В.В., Магдыч К.В., Гетман Ю.В. Эффективность оптико-реконструктивных вмешательств с одномоментной первичной хирургической обработкой у больных с проникающими ранениями глаза. *Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница (Днепр, Украина)*.
15. Тихомиров П.Е. Характеристика внутриглазных осколков в современной войне и тактика офтальмохирурга. *Вестник офтальмологии*. 1944. Т. 23. Вып. 2. С. 10-13.
16. Юдин С.С. *Образы прошлого и силуэты некоторых военно-полевых хирургов*. М.: Медгиз, 1944. С. 33.
17. Abbots R., Harrison S.E., Cooper G.L. Primary blast injuries to the eye: a review of the evidence. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2007. Vol. 153. P. 124-5.
18. Abbots R., Harrison S.E., Cooper G.L. Primary Blast Injuries to the Eye: a Review of the Evidence. *Jr. Army Med. Corps*. 2007. Vol. 153(2). P. 119-123.
19. Allen R.S., Motz C.T., Feola A. et al. Long-Term Functional and Structural Consequence of Primary Blast Overpressure to the Eye. *J. Neurotrauma*. 2018. Sep 1. Vol. 35(17). P. 2104-2116.
20. Bajaire B. et al. Vitreoretinal surgery of the posterior segment for explosive trauma in terrorist warfare. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2006. Vol. 244(8). P. 991-5. Epub 2006, Jan 27.
21. Bass C.R., Panzer M.B., Rafaels K.A., Wood G., Shridharani J., Capehart B. Brain injuries from blast. *Ann. Biomed. Eng*. 2012 Jan. Vol. 40(1). P. 185-202. Epub 2011, Oct 20.
22. Belkin M. Ocular War Injuries in the Yom Kippur war. *J. Ocul. Ther. Surg*. 1983. Vol. 2. P. 40.
23. Bellows John G. Observation on 300 consecutive cases of ocular war. *Injuries American Journal of Ophthalmology*. 1947. Vol. 30(3). P. 309-323.
24. Betran I., Miller B. Pure Ocular. Blast. Injuries *Am. J. Ophthalmol*. 1992. Vol. 114. P. 504-505.
25. Billi B., Lesnoni G., Giuliano M. et al. Post-traumatic macular break associated to congenital associated optic disc pit and preexisting sensory macular detachment. *Int. Ophthalmol*. 1996. Vol. 20. P. 269-272.
26. Blanch R.J., Scott R.A.H. Military Ocular Injury: Presentation, Assessment and Management. *J. Army Med. Corps*. 2009. Vol. 155(4). P. 279-84.
27. Blaya M.O., Wasserman J.M., Pieper A.A. et al. 2019 Neurotherapeutic capacity of P7C3 agents for the treatment of Traumatic Brain Injury. *Neuropharmacology*. 2019 Feb. Vol. 145(Pt B). P. 268-282.
28. Brahm K.D., Wigenburg H.M., Kirby J. et al. Visual impairment and dysfunction in combat — injury service members with traumatic brain injury. *Optom. Vis. Sci*. 2009, Jul. Vol. 86(7). P. 817-25.
29. Bricker-Anthony C. et al. Erythropoietin either prevents or exacerbates retinal damage from eye trauma depending on treatment timing. *Optom. Vis. Sci*. 2017 Jan. Vol. 94(1). P. 20-32.
30. Bricker-Anthony C., Rex T.S. Neurodegeneration and Vision Loss after Mild Blunt Trauma in the C57Bl/6 and DBA/2J Mouse. *PLoS One*. 2016. Vol. 11(10). P. e0165872.
31. Bryan Stevens et al. ENUCLEATION AND EVISCERATION FOR COMBAT OCULAR TRAUMA PERFORMED DURING OPERATIONS IRAQI AND ENDURING FREEDOM: 2001 TO 2011. *J. of Craniofacial Surgery. Publish Ahead of Print Feb 2019/02/01*.
32. Cernak Ibolia. Understanding blast-induced neurotrauma: how far have we come. *Concussionh*. 2017 Nov. Vol. 2(3). CNC42.

33. Chalioulias K., Sim K.T., Scott R. *Retinal Sequelae of Primary Ocular Blast Injuries. J. Army Med. Corps.* 2007. Vol. 153. P. 124-5.
34. Cho R.I., Bakken H.E., Reynolds M.E. et al. *Comcomitant cranial and ocular combat injuries during Operation Iraqi Freedom. J. Trauma.* 2009. Vol. 67(3). P. 519-20.
35. Ciuffreda K.J., Kappor N., Rutner D. et al. *Occurrence of oculomotor dysfunctions in acquired brain injury: a retrospective analysis. Optometry.* 2007. Vol. 78. P. 155-161.
36. Cockerham G.C. et al. *Closed-eye ocular injuries in the Iraq and Afghanistan wars. N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364(22). P. 2172-2173.
37. Cruise R.R. *Protection of the Eye in Warfare. The British Journal of Ophthalmology.* 1917. P. 489-492.
38. DeMar James, Sharrow Keith, Hill Miya et al. *Effects of Primary Blast Overpressure on Retina and Optic Tract in Rats Front. Neurol.* 2016. Vol. 7. P. 59.
39. Duke-Elder S., Perkins E.S. *Diseases of the Uveal Tract. System of Ophthalmology.* London, England: Henry Kimpton, 1966. Vol. 9. P. 558-559.
40. Dutca Laura M., Stasheff Steven F., Hedberg-Buenz Adam, Rudd Danielle S., Batra Nikhil, Blodi Frederick R., Yorek Matthew S., Yin Terry, Shankar Malini, Herlein Judith A., Naidoo Jacinth, Morlock Lorraine, Williams Noelle, Kardon Randy H., Anderson Michael G., Pieper Andrew A., and Harper Matthew M. *Neroprotecting and Repairing Injured Retina and Early Detection of Subclinical Visual Damage after Blast-Mediated TBI Enables Prevention of Chronic Visual Deficit by Treatment With. P7C3-S2432015.*
41. Evans L.P., Newell E.A., Mahajan M. et al. *Acute vitreo-retinal trauma and inflammation after brain injury in mice. Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2018. Vol. 26. № 5(3). P. 2140-251.
42. *Eye injuries from falls increasing as population ages, but are often preventable. Written by Celia Wimont. AAO, 2018, Dec. 21.*
43. Freidlich Julie et al. *Sympatetic ophthalmia afer injury in the Iraq war Pub Med 2006-01-01. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* 2006. Vol. 22(2). P. 133-4.
44. Gendler S., Nadler R., Erich T. *Eye injury in the Israeli Defence Force: an ounce of prevention is worth a pound of cure. Injury.* 2015. Vol. 46(7). P. 1241-4.
45. Giannou C., Baldan M., Molde A. *War Surgery. 2013, 634 p. Зарубежное военное обозрение. 2014. Вып. 14.*
46. Glenn C. Cocerman, Gregory L. Goodrich, Eric D. Weichel et al. *Eye and Visual function Journal of Rehabilitation Research and Development Eye and Visual function in traumatic brain injury. 2009. Vol. 46. № 6. P. 811-818.*
47. Gombos G.M. *Ocular War Injuries in Jerusalem. Am. Ophthalmol.* 1969. Vol. 68. P. 474-8.
48. Heier J.S. et al. *Ocular Injuries and diseases at a combat support hospital in 795 support of operation Desert Shield and Desert Storm. Arch. Ophthalmol.* 1993. Vol. 111.
49. Hilber D.J. *Eye Injuries, active component. U.S. Armed Forces, 2000–2010. MSMR.* 2011. Vol. 18. P. 2-7.
50. Hiness-Beard Jessica et al. *A mose model of ocular blast Injuriy that induces closed globe anterior and posterior pole damage. Exp. Eye Res.* 2012 Jun. Vol. 99. P. 63-70.
51. Huey-Ching Hetty Wang et al. *Pathophysiology of blast-induced Ocular Trauma with Apoptosis in the Retina and Optic Nerve. Military Medicine.* 2014. Vol. 179. № 8. P. 34.
52. Hunt A.W., Mah K., Reed N. et al. *Oculomotor-based vision assessment in mild traumatic brain injury: a systematic review. J. Head Trauma Rehabil.* 2016. Vol. 31. P. 252-261.
53. Kristin Jones, Jae-Hyek Choi, William E. Sponsel et al. *Low-Level Primary Blast Causes Acute Ocular Trauma in Rabbits. Journal of Neurotrauma.* 2016. Vol. 33. № 13. P. 1198-1201.
54. Lashkari K., Lashkari M.H., Kim A.J. et al. *Combat-related eye trauma: a review of 5320 cases. Int. Ophthalmol. Clin.* 1995. Vol. 35. P. 193-203.
55. Mammadova N., Ghailsas S., Zenitsky G. et al. *Lasting Retinal Injury in a Mouse Model of Blast-Induced Trauma. American J. Pathol.* 2017. Vol. 187(7). P. 1459-1472.
56. Mansour A.M. et al. *Comparison of Domestic and War Ocular Injuries during the Lebanese Civil War. Ophthalmologica.* 2009. Vol. 223. P. 36-40.
57. Marcus H. Colyer, Eric D. Weichel and Thomas P. Ward *Blast Injuries-associated with optic disc pit maculopathy. Am. J. Ophthalmol.* 2007, Apr. Vol. 91(4). P. 558.
58. Margone M. Teresa, Cockerhaam Glenn C. *US Ophthalmic Review.* 2013. Vol. 6(1). P. 48-51.
59. Meyer C.H., Rodriques E.B. *Optic disc pit maculopathy after blunt ocular trauma. Eur. J. Ophthalmol.* 2004. P. 1471-73.
60. Morley M.G., Nguyen J.K., Heier J.S. et al. *Blast eye injuries: a review for first responders Disaster. Med. Public. Health. Prep.* 2010. Vol. 4(2). P. 154-60.
61. Murray et al. *Spectrum of care provided at an echelon II Medical Unit during Operation Iraqi Freedom. Mil. Med.* 2005. Vol. 170(6). P. 516-20.
62. *Optic Nerve with ECM By: The Mc Gowan Institute For Regenerative Medicine Tissue Engineering Vision February 26.*
63. Petras J.M., Bauman R.A., Elsayed N.M. *Visual system degeneration induced by blast overpressure. Toxicology.* 1997. Vol. 25. № 121(1). P. 41-9.
64. Sherwood Daniel et al. *Anatomical Manifestations of Primary Blast Ocular Trauma observed in a postmortem Porcine Model Investigative Ophthalmology and visual science.* 2014. Vol. 55(2). P. 1124-1132.
65. Shimkin N.I. *Ophthalmic injuries in war. Br. J. Ophthalmol.* 1940. Vol. 24. P. 265-85.
66. Sikić Jakov, Kutusic Damir. *Surgical Treatment of War Lesions to the Posterior Segment of the Eye. Military Medicine.* 2000. Vol. 165. № 2. P. 093.
67. Sobacci G. et al. *Deadly weapon — related open globe injuries: outcome, assessment by the ocular trauma classification system. Am. J. Ophthalmol.* 2000. Vol. 129. P. 47-63.
68. Stallard H.B. *War surgery of the Eye: an analysis of the 102 cases. Br. J. Ophthalmol.* 1944. Vol. 28. P. 105-34.
69. Stapeczynski J.S. *Blast Injuries Ann. Emerg. Med.* 1982. Vol. 11(12). P. 687-94.
70. Stewent Charles. *Blast Injuries the Weapons of Mass Des-fusion.* 2008. P. 79.
71. Thomas R., McManus J.G., Johnson A., Mayer P., Wade C., Holcomb J.B. *Ocular injury reduction from ocular protection use in current combat operations. J. Trauma.* 2009 Apr. Vol. 66 (4 Suppl). S99-103.
72. Tommaso Rossi et al. *Primary Blast Injury to the Eye and Orbit: Finite Element Modelihg Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2012 December. Vol. 53. P. 8057-8066.
73. Tonia S. Rex, Matthew A. Reilly and William Eric Sponsel. *Elucidating the effects of primary blast on the eye. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015. Vol. 43(3). P. 197-199.

74. *Traumatic Brain Injury Vision Loss Severely Impacts Veterans*. AAO. 2013 Nov. 11.

75. Treister B. *Ocular casualties in the six Day War*. Am. J. Ophthalmol. 1969. Vol. 68. P. 669-73.

76. Vlasov Anton, Denise S. Ryan, Spencer Ludlow, Eric D. Weichel, Marcus H. Colyer. *Causes of combat ocular trauma — related blindness from Operation Iraqi Freedom and Enduring Freedom*. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. Vol. 79(4). S210-S215. Oct 2015.

77. Weichel E.D., Colyer M.H., Bautista C. et al. *Traumatic brain injury associated with combat ocular trauma*. J. Head Trauma. 2009. Vol. 24(1). P. 41-50.

78. Weichel E.D., Colyer M.H., Ludlow S.E. et al. *Combat ocular trauma visual outcomes during operation Iragi and enduring freedom*. Ophthalmology. 2008. Vol. 115. P. 2235-2245.

79. Wong T.Y., Seet B., Ang C.L. *Eye injuries in twentieth century warfare: a historical perspective*. Surv. Ophthalmol. 1997 May-Jun. Vol. 41(6). P. 433-59.

80. Yan Zhao, Zheng-Guo Wang. *Blast-induced traumatic brain injury: a new trend of blast injury research Chinese*. Journal of Traumatology. 2015 August. Vol. 18. Iss. 4. P. 201-203.

81. Ying-Ying Zou, Enci Mary Kan, Jia Lu et al. *Primary blast injury-induced lesions in the retina of adult rats*. Journal of Neuroinflammation. 2013. Vol. 10. P. 849.

82. Zhang J., Zhou Y.G. *The past and present of Blast injury in China Chinese*. J. of Traumatology. 2015. Vol. 18(4). P. 194-200.

83. Zhou Y., Wen L.L., Wang H.D., Zhou X.M., Fang J., Zhu J.H., Ding K. *Blast-Induced Traumatic Brain Injury Triggered by Moderate Intensity Shock Wave Using a Modified Experimental Model of Injury in Mic*. Chin. Med. J. (Engl). 2018 Oct 20. Vol. 131(20). P. 2447-2460.

Отримано/Received 16.01.2020

Рецензовано/Revised 31.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 06.02.2020 ■

Красновид Т.А., Асланова В.С., Бондар Н.И.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН», г. Одесса, Украина

Основные аспекты травматических поражений глаз в условиях войн и военных конфликтов

Резюме. Представленные в обзоре данные литературы свидетельствуют о том, что в связи с применением в современных войнах и военных конфликтах высокоразрушительных видов оружия частота и тяжесть повреждений глаз в историческом аспекте постоянно растет. Одной из самых частых причин травматического повреждения мозга и глаз, которые по сравнению с органами грудной и брюшной полостей обычно менее защищены, является взрывная волна. Травматическим повреждениям глаз присущи минно-взрывной двусторонний характер поражения одновременно нескольких структур глаза, наличие внутриглазных инородных тел, комбинированных и сопутствующих повреждений по сравнению с монокулярным поражением отдельных структур глаза без сопутствующих и комбинированных повреждений

в мирное время. Среди оперативных вмешательств большой удельный вес составляют витреоретинальные вмешательства. Пострадавших при медицинской сортировке следует направлять непосредственно в лечебные учреждения, оснащенные соответствующим оборудованием и кадрами, владеющими методиками оперативных вмешательств на переднем и заднем сегментах глаза. Залогом успешных результатов лечения травматических повреждений глаз, полученных в боевых условиях, является своевременное проведение первичной хирургической обработки и витреоретинального вмешательства, плодотворное сотрудничество военных и гражданских медиков.

Ключевые слова: травматические повреждения глаза; война; военные конфликты; обзор

T.A. Krasnovid, V.S. Aslanova, N.I. Bondar

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

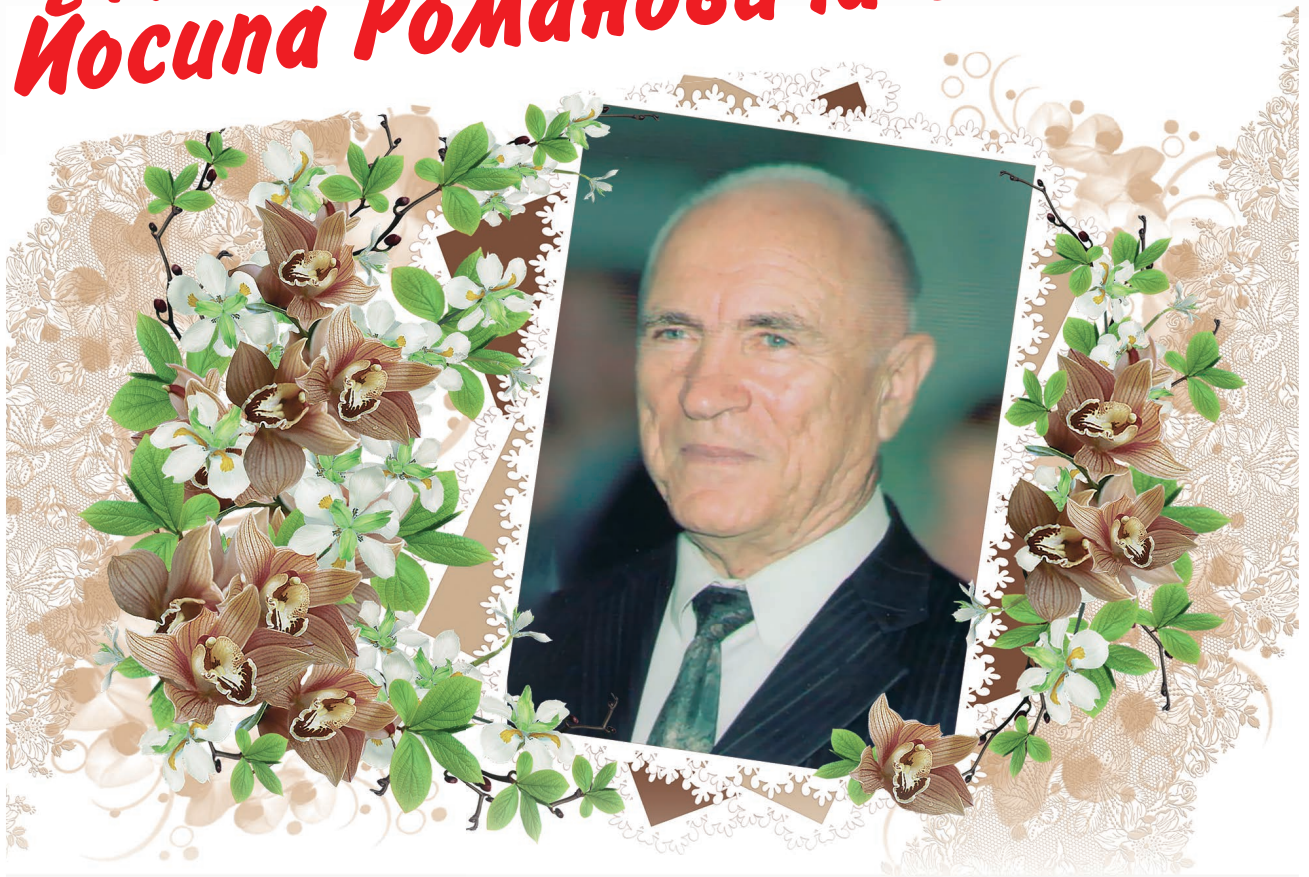
Main aspects of traumatic eye injuries during wars and military conflicts

Abstract. The literature review shows that due to the use of highly destructive weapons in modern wars and military conflicts, the incidence and severity of eye damage has been increasing historically. One of the most common causes of traumatic damage of the brain and eyes, which are generally less protected than the chest and abdominal organs, is the blast wave. Traumatic injuries of the eyes are characterized by a mine-explosive bilateral damage of several eye structures simultaneously, the presence of intraocular foreign bodies, combined and concomitant lesions in comparison with the monocular damage of the individual structures of the eye

without concomitant and combined injuries in peacetime. Among surgeries, vitreoretinal interventions are of great importance. Such victims during triage should be sent directly to medical institutions with appropriate equipment and personnel, who can perform surgeries on the anterior and posterior segments of the eye. The key to successful results of the treatment for traumatic eye injuries occurred in combat conditions is the timely conduction of primary surgical treatment and vitreoretinal intervention and the effective cooperation of military and civilian doctors.

Keywords: traumatic eye injuries; war; military conflicts; review

До ювілею професора Йосипа Романовича Салдана



3 лютого 2020 року виповнилося 80 років з дня народження видатного вченого-офтальмолога, доктора медичних наук, професора Йосипа Романовича Салдана.

Йосип Романович Салдан з 1988 р. завідувач кафедри, а з 2016 р. професор кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова. До обрання на цю посаду в період 1962–1965 рр., після закінчення Чернівецького медичного інституту, працював в Миколаївській районній лікарні. У період 1965–1967 рр. навчався в клінічній ординатурі, а в 1967–1969 рр. — в аспірантурі в Одеському НДІ ім. акад. В.П. Філатова. Після закінчення аспірантури захистив кандидатську дисер-

тацію на тему «Діагностична цінність флюоресцентної ангіографії та офтальмоскопії при запальних і дегенеративних захворюваннях судинної і сітчастої оболонки ока» (1970 р.). Після захисту дисертації продовжував працювати в Одеському НДІ на посаді молодшого, а з 1978 р. — старшого наукового співробітника. В 1972–1975 рр. був у відрядженні в Республіці Афганістан, де працював офтальмологом-консультантом у лікарні державних службовців (м. Кабул).

В 1990 р. захистив докторську дисертацію на тему «Патогенетичні особливості початкових стадій простої і проліферативної діабетичної ретинопатії та диференційний підхід до їх лікування». На кафедрі очних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова під керівництвом про-

фесора Й.Р. Салдана підготовлено більше 46 клінічних ординаторів, 345 лікарів-інтернів, 8 магістрів, 9 кандидатів медичних наук.

Коло наукових інтересів — судинна патологія очей різного генезу, патогенез, особливості клінічного перебігу та лікування глаукоми, вікові та дегенеративні захворювання очей. Професор Й.Р. Салдан уперше у Вінницькій області впровадив в клінічну практику імплантацію інтраокулярних лінз.

Професор Й.Р. Салдан входить до складу редакційної ради 4 українських фахових медичних журналів; неодноразово виступав з доповідями на міжнародних наукових конференціях; автор 25 раціоналізаторських пропозицій, автор і співавтор 38 авторських свідоцтв і патентів, за винахідницьку діяльність нагороджений Дипломом II ступеня виставки досягнень народного господарства України (1989 р.).

Грунтуючись на результатах інноваційної дисертаційної роботи, вперше було впроваджено метод флюоресцентної ангиографії (ФА) в клінічну практику в Україні та інших республіках колишнього Радянського Союзу (Казахстані, Росії, Молдові). Й.Р. Салдан вперше впровадив в клінічну практику вітчизняний хроматографічно чистий флюоресцеїн натрію, технологія виробництва якого розроблена на замовлення автора на Березніківському хімічному комбінаті. Розроблений і впроваджений в офтальмологічну практику метод ФА розширив уявлення про патогенез низки офтальмологічних патологій. Ця методика вперше дала можливість точно діагностувати стан прохідності судин сітківки, проникність їх стінок, визначати в них швидкість кровотоку, а також стан мембрани Бруха. Завдяки використанню ФА значно підвищилась ефективність діагностики

та результати лазерної і фотокоагуляційної терапії новоутворень і судинних захворювань (діабетичної ретинопатії, непрохідності судин сітківки) органа зору. Автором вперше розроблені критерії стадійності запального процесу на дні ока на основі експериментальних і клінічних порівняльних досліджень: офтальмоскопії, ФА і гістоморфології.

У докторській дисертації Й.Р. Салдан вперше розкрив особливості патогенезу проліферативної стадії діабетичної ретинопатії (ДР). В роботі розкрито роль імунних факторів в розвитку проліферативної ДР. Імунолюмінесцентним методом доказано відкладання в судинах хворих на ДР імуноглобулінів G. Розроблені схеми патогенетичного медикаментозного та лазерного лікування різних форм ДР, схема патологічних змін макули хворих на цукровий діабет. Результати дисертаційної роботи впроваджені в практику лікувальних установ України та за кордоном, видано три методичні рекомендації, дві монографії.

Наукову та педагогічну діяльність Й.Р. Салдан поєднує з активною життєвою позицією, бере участь у громадському житті Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та Вінницької області. Є головою Обласного товариства офтальмологів Вінницької області, ветераном праці та відмінником охорони здоров'я СРСР. Й.Р. Салдан постійно бере участь у з'їздах, конгресах, конференціях в Україні та за кордоном. Професора Й.Р. Салдана нагороджено почесними грамотами університету та Республіканського товариства офтальмологів.

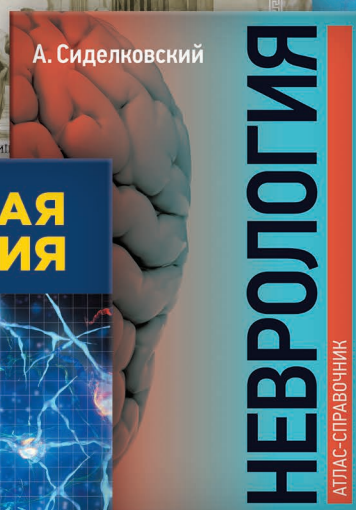
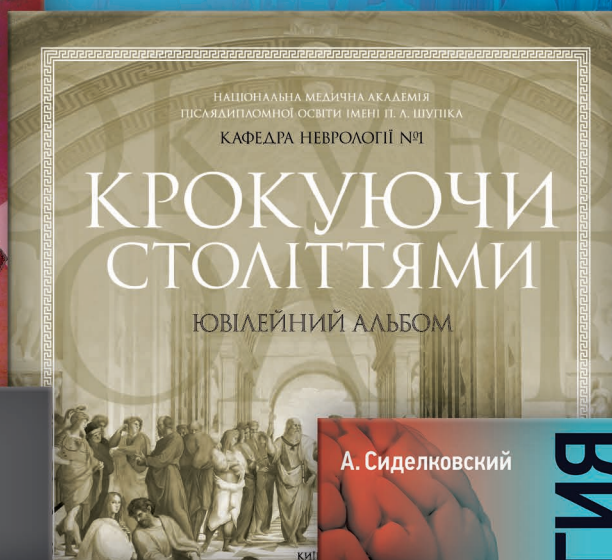
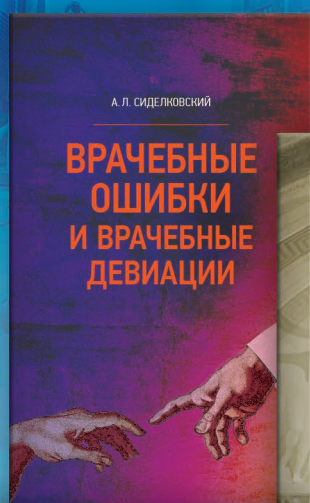
Захоплення професора Й.Р. Салдана: подорожі (відвідав майже всі країни Європи, Японію, США), гра в шахи, фотографія, вивчення іноземних мов (володіє англійською, німецькою, польською і персидською мовами).

***Колектив кафедри очних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова
та Обласне товариство офтальмологів Вінницької області
бажає ювіляру подальших творчих досягнень,
міцного здоров'я та довголіття. ■***



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ



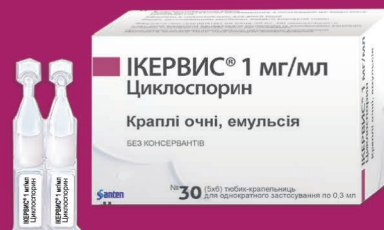
АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

Інноваційна технологія Novasorb® для застосування один раз на день



Разрывает
«порочный круг» воспаления
поверхностных тканей глаза

ІКЕРВИС® розриває «порочне коло» запалення при синдромі сухого ока, завдяки чому істотно знижується пошкодження рогівки¹⁻³.



Коли слезозамісної терапії недостатньо, може допомогти ІКЕРВИС®

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ікервіс®

Склад: 1 мл емульсії містить 1 мг циклоспорину. **Показання до застосування.** Лікування тяжкого кератиту у дорослих пацієнтів із синдромом сухого ока при відсутності покращення на тлі терапії препаратами штучної слюзи. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Інфекції очей чи прилеглих тканин або підозра на них. **Особливості застосування.** Застосування лікарського засобу ІКЕРВИС® у пацієнтів з герпетичним ураженням очей в анамнезі не вивчали, тому його слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам. Є обмежений досвід застосування препарату ІКЕРВИС® пацієнтам з глаукомою. Слід з обережністю застосовувати ІКЕРВИС® таким пацієнтам одночасно з іншими препаратами, особливо з бета-адреноблокаторами, які, як відомо, знижують слезовиділення. **Вплив на імунну систему.** Лікарські засоби, що впливають на імунну систему, в тому числі циклоспорин, можуть знизити захист організму хазяїна щодо інфекцій і злоякісних новоутворень. Одночасне застосування препарату ІКЕРВИС® з очними краплями, що містять кортикостероїди, може посилити дію препарату ІКЕРВИС® на імунну систему. **Важливість.** Лікарський засіб ІКЕРВИС® не рекомендується застосовувати у період вагітності, якщо тільки можлива користь для матері не перевищує потенційний ризик для плода. **Спосіб застосування та дози.** *Дорослі.* Рекомендована доза становить 1 краплю препарату ІКЕРВИС® один раз на добу в уражене око перед сном. Ефективність лікування слід оцінювати не рідше 1 разу на 6 місяців. *Діти.* Відсутній достатній досвід застосування препарату ІКЕРВИС® дітям (віком до 18 років) для лікування тяжкого кератиту із синдромом сухого ока при відсутності покращення на тлі терапії препаратами штучної слюзи. **Побічні реакції.** У більшості випадків небажані явища при застосуванні лікарського засобу ІКЕРВИС® у клінічних дослідженнях мали локальний характер і були легкого або помірного ступеня тяжкості. Еритема повік, збільшення слезотечі, гіперемія, розмитий зір, набрякості повік, гіперемія кон'юнктив, подразнення очей, біль в очах. Біль у місці застосування. Подразнення, еритема, слезотеча у місці застосування. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. н. МОЗ України: № UA/17100/01/01.

Література:

1. Baudouin C et al. Br J Ophthalmol 2014;98:1168–1176.
2. DEWS (International Dry Eye Workshop). Ocul Surf 2007;5(2): 65–204.
3. Leonardi A et al. Eur J Ophthalmol 2016;26(4):287–296.

Даний матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить виключно наукову та медичну довідкову інформацію, призначений для персонального використання і/або наданий за запитом.

Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника щодо застосування препарату. SANTEN не рекомендує застосовувати продукти з метою, що відрізняється від тих, які описані в інструкції для застосування даної продукції. Даний матеріал призначений лише для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів, для друку в спеціалізованих медичних журналах. Виготовлений: серпень 2019 р. Дійсний до: серпень 2021 р.

Представництво «Сантен Ой» в Україні: м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корпус 7-В, офіс 15. Тел.: +38 044 200 68 85.