

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

№ 1 [12] 2021

A stylized illustration of a human eye in shades of green and blue. The iris and pupil area is filled with a complex circuit board pattern, symbolizing ophthalmology and technology. The eyelashes are depicted as long, thin, curved lines.

С Combined Topical and Intracameral Injection of Amphotericin B Versus Topical Amphotericin B in Management of Fungal Keratitis in MOC, Egypt

С Зв'язок ювенільної діабетичної ретинопатії з тиреопатіями, станом ліпідного обміну та мелатонінопродукцією

С Предикторы перекисного окисления липидов как критерий диагностики первичной открытоугольной глаукомы

ПВНЗ «Київський медичний університет»
Kyiv Medical University
ГО «Українське глаукомне товариство»
Ukrainian Glaucoma Society
ТОВ «Професійні видання Східна Європа»
Professional Edition Eastern Europe



УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ
ОФТАЛЬМОЛОГІЯ
UKRAINIAN JOURNAL
OPHTHALMOLOGY

№ 1 (12) 2021

Заснований у червні 2015 року

Founded in June 2015

Виходить до 4 разів на рік

Published up to 4 times a year

Київ

Kyiv

ЗАСНОВНИКИ:

ПВНЗ «Київський медичний університет»,
ГО «Українське глаукомне товариство»
ТОВ «Професійні видання Східна Європа»

Журнал зареєстровано Державною реєстраційною службою України
(реєстраційне свідоцтво КВ № 24491-14431ПР від 27.07.2020 р.)

Головний редактор – Веселовська З. Ф., чл.-кор. НАМН України, проф., д-р мед. наук,
Лауреат державної премії УРСР, Заслужений лікар України (Київ, Україна)

Науковий редактор – Веселовська Н. М., д-р мед. наук, Заслужений лікар України
(Київ, Україна)

Заступник наукового редактора – Запорожченко І. Б., канд. мед. наук (Київ, Україна)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Безкоровайна І. М. (Полтава, Україна)

Венгер Л. В. (Одеса, Україна)

Вітовська О. П. (Київ, Україна)

Доан С. І. (Київ, Україна)

Завгородня Н. Г. (Запоріжжя, Україна)

Івнєв Б. Б. (Київ, Україна)

Малачкова Н. В. (Вінниця, Україна)

Малецький А. П. (Одеса, Україна)

Недзвецька О. В. (Харків, Україна)

Новицький І. Я. (Львів, Україна)

Сердюк В. М. (Дніпро, Україна)

Ульянова Н. А. (Одеса, Україна)

Федірко П. А. (Київ, Україна)

Шаргородська І. В. (Київ, Україна)

ІНОЗЕМНІ ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ

Ahmed Tharwat Mokbel (Mansoura, Egypt)

Brezhnev A. (Kursk, Russia)

Egorov E. (Moscow, Russia)

Gazizova I. (Saint Petersburg, Russia)

Harasymowycz P. (Montreal, Canada)

Ngaz Yalvac (Istanbul, Turkey)

Tuulonen A. (Tampere, Finland)

Spandau U. (Uppsala, Sweden)

Журнал рекомендовано вченою радою ПВНЗ «Київський медичний університет»
(протокол № 10 від 31 березня 2021 р.)

Забезпечено якісне незалежне рецензування поданих для публікації матеріалів.
Статті кожного номера видання розміщено на платформах «Наукова періодика України»
в Національній бібліотеці України імені В. І. Вернадського НАН України, Crossref та
ResearchGate.

Відповідальність за точність наведених фактів, цитат, власних імен та інших даних,
а також за розголошення закритої інформації несуть автори. Редакція може
не поділяти точку зору автора та публікувати статті в порядку обговорення.

www.oculist.in.ua

© Український журнал «Офтальмологія», 2021

 НАУКОВІ СТАТТІ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Combined Topical and Intracameral Injection of Amphotericin B Versus Topical Amphotericin B in Management of Fungal Keratitis in MOC, Egypt Rania A Abdullah, Eman A Awad, Tarek A Mohsen, [Tharwat H. Mokbel].....	8
Наш досвід лікування хворих на бактеріальний кератит Сакович В. М., Алексеєва О. В.	27
Оцінювання впливу операції з видалення катаракти на стан поверхні ока Юлі Парк, Хен Бін Хван, Хен Сеун Кім	34
Ендокринна орбітопатія: персоналізований підхід до лікування пацієнта Петренко О. В., Прусак О. І.	57
Чутливість рогівки у хворих на бактеріальний кератит залежно від наявності цукрового діабету Заволока О. В.	67
Невидимий захитник глаза – лактоферрин Дрожжина Г. И., Великсар Т. А.	73
Особливості коморбідного перебігу діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу та первинної відкритокутової глаукоми Гудзенко К. А.....	85
Результати застосування анти-VEGF-терапії в лікуванні гемофтальму після вітректомії у хворих з проліферативною діабетичною ретинопатією Путієнко О. О.	97
Зв'язок ювенільної діабетичної ретинопатії з тиреопатіями, станом ліпідного обміну та мелатонінопродукцією Недзвецька О. В., Явтушенко Л. А., Чумак С. О., Кузьміна де Гутарра О. В., Турчина С. І., Воронцова Н. М.	104
ОГЛЯДИ	
Предикторы перекисного окисления липидов как критерий диагностики первичной открытоугольной глаукомы Павлова Л. С., Газизова И. Р., Алексеев В. Н., Алексеев Ю. А.	113
Роль білків теплового шоку в механізмах нейродегенерації та нейропротекції при первинній глаукомі: огляд літератури Луценко Н. С., Неділька Т. В.	122

SCIENTIFIC ARTICLES AND RESEARCH

Combined Topical and Intracameral Injection of Amphotericin B Versus Topical Amphotericin B in Management of Fungal Keratitis in MOC, Egypt
Rania A Abdullah, Eman A Awad, Tarek A Mohsen, Tharwat H. Mokbel8

Our Experience in the Treatment of Bacterial Keratitis
Sakovych V. M., Aleksieieva O. V.27

Observation of Influence of Cataract Surgery on the Ocular Surface
Yuli Park, Hyung Bin Hwang, Hyun Seung Kim34

Endocrine Obitopathy: a Personalized Approach to Patient Care
Petrenko O., Prusak O.57

Corneal Sensitivity in Bacterial Keratitis Patients with or without Diabetes Mellitus
Zavoloka O. V.67

Lactoferrin: Invisible Eye Defender
Drozhzhyna G. I., Veliksar T. A.73

Features of Diabetic Retinopathy Combined with Type 2 Diabetes Mellitus and Primary Open-Angle Glaucoma
Gudzenko K. A.85

Results of Anti-VEGF Therapy in the Treatment of Post-vitreotomy Vitreous Hemorrhage in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy
Putiienko O. O.97

Relationship of Juvenile Diabetic Retinopathy with Thyropathies, Lipid Exchange and Melatonin Production
Nedzvetska O. V., Javtushenko L. A., Chumak S. O.,
Kuzmina de Gutarra O. V., Turchina S. I., Vorontsova N. M.104

REVIEWS

Predictors of Lipid Peroxidation as a Criterion for the Diagnosis of Primary Open-Angle Glaucoma
Pavlova L. S., Gazizova I. R., Alekseev V. N., Alekseev Yu. A.113

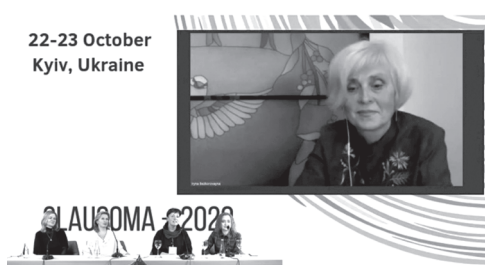
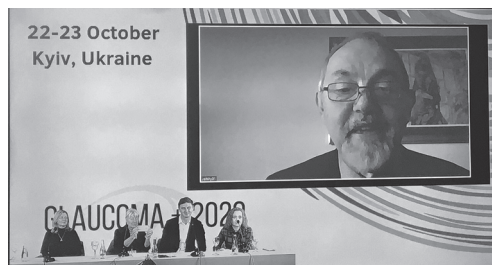
The Role of Heat Shock Proteins in the Mechanisms of Neurodegeneration and Neuroprotection in Primary Glaucoma: Literature Review
Lutsenko N. S., Nedilka T. V.122

Сьогодні за підтримки команди Українського глаукомного товариства (UkrGS) Європейська настанова з питань діагностики та лікування глаукоми вже перекладена на українську мову, проводять останні корекції та узгодження з EGS для отримання ISBN і дозволу «до друку».

Рада повідомити, що команда «Глаукома+ 2021» вже почала готувати програму чергового заходу «Глаукома+ 2021», який цього року відбудеться у змішаному форматі 3–4 вересня у м. Києві. Запрошуємо всіх вас до участі.

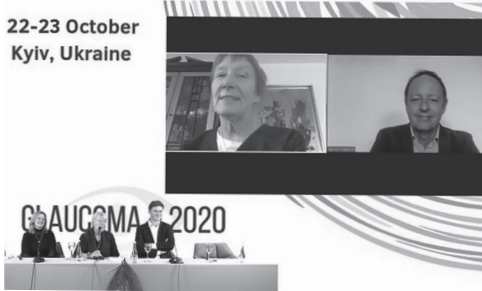
Окрім того, редакційна рада журналу чекає на ваші наукові публікації, огляди літератури та цікаві випадки з клінічної практики для публікації в журналі.

З повагою,
Зоя Веселовська





22-23 October
Kyiv, Ukraine



22-23 October
Kyiv, Ukraine



Rania A Abdullah¹, M.S, Eman A Awad², MD, Tarek A Mohsen², MD,
Tharwat H. Mokbel², MD

¹*Ophthalmology hospital, Mansoura, Egypt*

²*Ophthalmology Center, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt*

Combined topical and intracameral injection of Amphotericin B versus topical Amphotericin B in management of fungal keratitis in MOC, Egypt

Abstract. Fungal keratitis is a sight threatening condition which is widespread in tropical and subtropical countries'. This study aimed to evaluate the efficacy of a combination of topical and intracameral injections of amphotericin B in the treatment of severe fungal keratitis.

Patients and methods. This prospective, comparative study included 40 patients of culture proved fungal keratitis recruited from outpatient clinic of Mansoura ophthalmic center, faculty of medicine Mansoura University, Egypt, in the period from January 2017 to December 2018. Pregnant and lactating women, Children < 12 years of age, One-eyed patients, Patients with concurrent sclera involvement and Patients with impending perforations, elevated intraocular pressure were excluded from the study. The patients were randomly divided into 2 groups: **Group A:** underwent only topical amphotericin B. **Group B:** underwent combined topical & intracameral injection of antimicrobials. Patients were followed up at 1 day, 1 week, weekly till the end of the first month after injection then every 2 weeks for another month after then monthly till the 6th month.

Results. Both groups were sex and age matched. Trauma was the most common risk factor recorded. Aspergillus was the commonest causative agent (85%) in group A, the size of corneal ulcer improved from 32.44 ± 19.37 to 29.71 ± 17.16 at 1st week to 18.81 ± 10.04 in the 1st month, in group B the ulcer size decreased from 30.24 ± 16.09 to 21.81 ± 11.04 ($p < 0.001$) in the 1st week the ulcer achieved complete healing within 3 months. In group A the hypopyon level was 2.46 ± 1.23 mm which was fixed at the same value at 2nd day then decreased to 1.36 ± 0.43 ml at 1st month then to 0.90 ± 0.31 mm and 0.37 ± 0.17 mm at 2nd and 3rd months. In group B, the base line of hypopyon level was 3.22 ± 2.09 mm decreased to 1.45 ± 0.62 mm (at 1st week) decreased from 1.02 ± 0.61 mm at 2nd weeks to 0.33 ± 0.19 mm at 6th weeks. In group A, the reported complications were staphyloma (2 cases), thinning (6 case), hyphema (2 case) and Atrophia Bulbi (1 case). In group B the complications showed mild variations in distribution as follows; staphyloma (1 case),

Rania A Abdullah, Eman A Awad, Tarek A Mohsen, Tharwat H. Mokbel, 2021

thinning (3 cases), hyphema (3 cases) and Atrophia Bulbi (1 case). The mean duration for the complete healing in group A, was 48.82 ± 5.31 days while the mean duration in group B, that was 29.59 ± 3.24 days ($p < 0.001$).

Conclusions. Intracameral Amphotericin B injection is safe and effective technique in treatment of fungal keratitis.

Keywords: cornea, keratitis, intracameral injection, Amphotericin.

Introduction

Fungal keratitis or keratomycosis refers to an infective process of the cornea caused by any fungal species capable of invading the ocular surface. It is a result of fungal colonization or epithelial infiltration and/or invasion of the corneal stroma. It is most typically a slow, relentless disease that must be differentiated from other types of corneal conditions with similar presentation; especially bacterial conditions [1].

A hot, humid climate and an agriculture-based occupation of a large population make fungal keratitis more frequent in Egypt. *Aspergillus* species were the most common fungi, involved in 41% of the fungal cases, followed by *Fusarium* species (26.2%) [2, 3].

Amphotericin and natamycin are usually the first drugs of choice for fungal keratitis. It is effective against *Candida* and *Aspergillus* species. It has been used by systemic, topical, and intravitreal routes in the treatment of fungal keratitis. Currently, the major route of administration for antifungal agents is topical. However, topical antifungal agents have serious limitations including few commercially available ocular preparations, poor ocular penetration or bioavailability and toxicity [4, 5].

However, topical Amphotericin B is not effective in eradicating fungi in the anterior chamber, because it penetrates poorly into the aqueous humor and may not reach adequate therapeutic levels, to try to successfully treat those fungi that had penetrated into the anterior chamber, the intracameral injection of amphotericin B was introduced as a line of therapy [6, 7].

This study aimed to compare the efficacy of combined topical antifungal and intracameral injection of amphotericin B versus topical antifungal in the management of fungal keratitis at Mansoura ophthalmic center (MOC), Egypt.

Patients and methods

This prospective, comparative study included 40 patients of culture proved fungal keratitis recruited from outpatient clinic of Mansoura ophthalmic center, faculty of medicine Mansoura University, Egypt, in the period from January 2017 to December 2018.

Pregnant and lactating women, Children < 12 years of age, One-eyed patients, Patients with concurrent sclera involvement and Patients with impending perforations, elevated intraocular pressure were excluded from the study.

This study was performed in accordance with ethical standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Research Board (IRB) of Mansoura faculty of medicine. The patients were randomly divided into 2 groups: **Group A:** underwent only topical antimicrobials. **Group B:** underwent combined topical & intracameral injection of antimicrobials. Each patient in both groups underwent full history taking from

each patient this included: occupation, history of systemic diseases such as diabetes mellitus & immunocompromised conditions, corticosteroid use either systemic or topical, history of resistant corneal ulcer and drugs, previous corneal scars, trauma by organic matter, history of corneal surgery as keratoplasty and Lasik, history of topical treatment prior to presentation and contact lens wearing. Full ophthalmic examination: included record of visual acuity using Landolt's broken rings chart and converted to Log MAR chart values, intraocular pressure assessed digitally, B scan ultrasound to assess posterior segment, photo-slit photography. Slit-lamp biomicroscope with assessment of corneal ulcer size (the longest vertical and horizontal diameters of the ulcer were measured), the product of both axes were used for statistical purpose, size of infiltrates using beam of slit lamp light. Level of hypopyon using the slit lamp grading, fixed or mobile nature of hypopyon. The indications of hospitalizations were Presence of thinning, descematocele or perforation. Patients with > 1.5 mm infiltrate, with Hypopyon, intracorneal Purulent exudate (abscess), Severe corneal thinning& Impending perforation, and Poor compliance.

The samples were collected from corneal scrape which obtained from the base and the edges of the ulcer using a disposable surgical blade No 15 after instillation of local anesthetic eye drops (benoxinate Hcl 0.4%) to decrease ocular discomfort on slit lamp in outpatient clinic, and investigated and the data were recorded by 2 methods: Staining by Potassium hydroxide 10% (KOH) preparation with direct microscopic evaluation to detect hyphae and Culture on Sabouraud dextrose agar, blood agar & enrichment media.

Processing of the samples was done in Microbiological Diagnostic & Infection Control Unit (MDICU) of faculty of medicine at Mansoura University.

Patients were randomly classified using closed envelop technique to be included in either groups.

Group A: included 20 patients, treated by topical amphotericin B eye drops only in a concentration of 0.05% in 5% dextrose (0.5 mg/mL), prepared from the commercially available 50 mg vial form; used each 1h (fungizone 50 mg, photencin B 50mg).

Fungizone 50 mg vial dilute in 10 ml saline, take 3 ml then add 7 ml saline.

The product was labeled, dated and refrigerated, as it is available for one week. Using a sterile 10-ml syringe, 5 ml was transferred into a brown sterile eye dropper, away from light as far as possible, received topical application hourly.

Topical cases that started to show deterioration by increasing size of ulcer, infiltration and hypopyon level, superadded intracameral injection was given and the patient was excluded from the study.

Group B: included 20 eyes, treated by combined Topical & Intracameral amphotericin B. Intracameral injection one dose of 5 µgm/0.1 ml (0.005%) amphotericin B.

The preparation (fungizone 50 mg vial, Bristol Myers Squibb, New York, USA) was diluted to a concentration of 0.05 mg/ml (0.005%) of Amphotericin B in 5% Dextrose Ophthalmic Solution.

Fungizone 50 mg vial dilute in 10 ml saline, take 0.1 cm add 9.9 cm saline, take 0.1 cm for injection.

Injection was performed under full aseptic conditions, in an operating theatre. Under topical anesthesia with preserved benoxinate Hcl 0.4% the insulin needle inserted

in an area of the superior limbus that was free from infiltrate to make gentle pressure on the paracentesis allowed egress of the aqueous. Using a 27 gauge (insulin) needle the preloaded drug was injected under operating microscope introduce in to the anterior chamber. Following the injection all patient resumed their preoperative topical and systemic antimicrobial therapy with frequent corneal debridement (ItrapeX 100 mg, Itranox 100 mg , tab commercial available 2 tab twice daily for 21 day). All patients underwent liver function test before and during the course of systemic antifungal.

Patients were followed up at 1 day, 1 week, continued weekly for the first month after injection then every 2 weeks for another month after then monthly till the 6th month.

Patients were evaluated on day 1 to exclude complications of the injection, then starting at day 3 evaluation of the following parameters were done: Pain severity, visual acuity, size of epithelial defect, infiltration size, hypopyon height, IOP and development of complications.

Fungal keratitis was considered resolved and complete healing was achieved when there was epithelial defect healing with resolution of stromal infiltrate and scar formation.

The study was performed at 95% level of significance and power of 80%.

The collected data were coded, processed and analyzed using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 22 for Windows® (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Qualitative data was presented as number (frequency) and Percent. Quantitative data was tested for normality by Kolmogorov-Smirnov test. Data was presented as mean \pm SD.

Normally distributed quantitative data within two groups was compared by Student t-test.

Abnormally distributed quantitative data within two groups was compared by Mann Whitney U test.

Comparison between quantitative data at different time points in the same group was compared by using paired samples t-test or by Wilcoxon Signed Rank test. Paired samples t-test was used to compare patients in the same groups at different time points. $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. Visual acuity was measured in landolt notation which was converted to LogMAR notation as it is more suitable for statistical analysis.

Results

This study is a prospective, comparative study included 40 patients presented with culture proved fungal keratitis. Randomization of the patients was achieved by table of random characters with allocation ratio of 1 : 1. Randomization sequence was concealed in opaque numbered sequentially envelopes. The odd number envelop was assigned to the group with topical treatment and the even number envelop was assigned to treatment with injection group, except the topical cases that started to show deterioration, superadded intracamerular injection was given and the patient was excluded from the study.

Patients were recruited and followed in Mansoura ophthalmic center, outpatient clinic, Mansoura University in the period from January 2017 to December 2018.

The mean age of the patients within group A is 45.35 ± 16.22 years and it was 48.65 ± 10.31 years in-group B with no significant difference between the two groups.

There were 9 males and 11 females in group A while there were 14 males and 6 females in group B, both groups were age and sex matched.

There were 18 cases came from rural areas in group A while there were 16 cases in group B with no significant difference between the two groups as shown in Table (1), Fig. (1).

Table 1. Demographic data of the patients in the two studied groups

Items	Group A (Topical treatment) n=20	Group B (treatment with injection) n=20	Test of significance
Age (years)	45.35 ± 16.22	48.65 ± 10.31	P= 0.248
Sex			
-Male	9 (45%)	14 (70%)	P= 0.112
-Female	11 (55%)	6 (30%)	
Rural residence	18 (90%)	16 (80%)	P= 0.484

P: probability.

Continuous data expressed as mean ± SD

Categorical data expressed as Number (%)

*significant value < 0.05

**highly significant value < 0.001

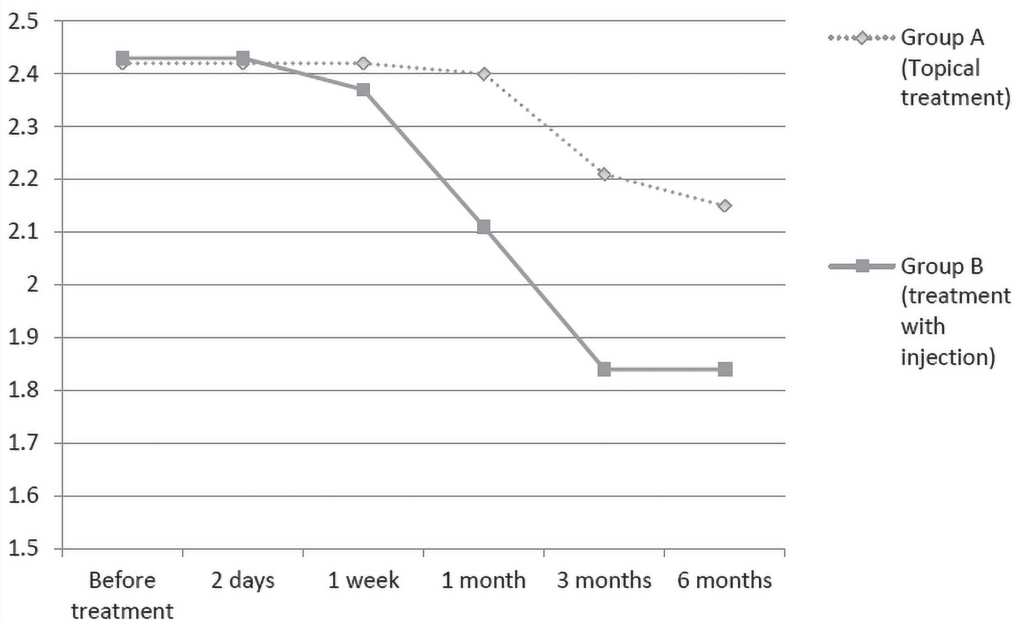


Fig. 1. Visual acuity (LogMAR) changes in both groups.

Regarding the associated systemic diseases of the patients within the two groups; combined DM and HTN was the most prevalent comorbidity and was found in 6 cases in group A and 4 cases in group B.

Trauma was present in 10 cases in group A and 11 cases in group B, absent in 10 cases in group A and 9 cases in group B with no significant difference between the two groups.

The use of contact lenses was found in 2 cases in group A, but no cases used them in group B with no statistically significant difference between the two groups all data were illustrated in Table (2).

Table 2. Risk factors of the two studied groups

	Group A (Topical treatment) n=20	Group B (treatment with injection) n=20	Test of significance
Systemic diseases			
-No	13 (65%)	11 (55%)	P= 0.420
-HTN	1 (5%)	2 (10%)	
-DM	0 (0%)	2 (10%)	
-Hepatic	0 (0%)	1 (5%)	
-HTN + DM	6 (30%)	4 (20%)	
Steroid use	5 (25%)	4 (20%)	P= 0.855
Trauma			
Present	10 (50%)	11 (55%)	P= 0.364
Absent	10 (40%)	9 (45%)	
Contact lenses	2 (10%)	0 (0%)	P= 0.162

P: probability.

Continuous data expressed as mean±SD

Categorical data expressed as Number (%)

**significant value < 0.05*

***highly significant value < 0.001*

The analysis of the causative organisms results from culture and sensitivity tests within the two groups as detected from culture and sensitivity tests was illustrated in Table (3). Aspergillus was the most common infectious organism and it was detected in 17 cases (85%) in group A and in 18 cases (90%) in group B. Mixed fungal infections were present in two cases in each group while fungal infection was mixed with staph aureus and pseudomonas in one case in group B.

Table 3. Analysis of causative organisms in the two studied groups

Items	Group A (Topical treatment) n=20	Group B (treatment with injection) n=20	Test of significance
Fungal			
Aspergillus	17 (85%)	18 (90%)	P= 0.678
Candida	1 (5%)	1 (5%)	
Stemphylium walroth	1 (5%)	0 (0%)	
Mucor	0 (0%)	1 (5%)	
Bipolaris	1 (5%)	0 (0%)	
Penicillium	0 (0%)	1 (5%)	
Alternia	0 (0%)	1 (5%)	
Mixed fungal infection	2 (10%)	2 (10%)	
Mixed bacterial & fungal			
Staph aureus	0 (0%)	1 (5%)	P= 0.714
Pseudomonas	0 (0%)	1 (5%)	

P: probability. Categorical data expressed as Number (%)

The base line visual acuity (before treatment) in group A, was 2.42 ± 0.28 which was fixed at the same value at 2 days and 1st week after treatment. Significant improvement of the visual acuity started after that where the mean visual acuity at 1 month after treatment was 2.40 ± 0.25 .

Values changed from 2.21 ± 0.31 to 2.15 ± 0.33 at 3 months and 6 months after treatment.

In group B, the base line visual acuity (before treatment) was 2.43 ± 0.23 which started to show significant improvement at the first week after treatment 2.37 ± 0.25 .

Regarding the inter groups significance, the effect of treatment began to show significant difference between the two groups at the 1 month after treatment ($p = 0.003$). The difference increased in the second month ($p < 0.0001$) and the difference decreased at 3rd ($p = 0.007$). All these data was illustrated in Table (4). The base line size of corneal ulcer (before treatment) in group A, was 32.44 ± 19.37 mm which decreased at 1st week after treatment to 29.71 ± 17.16 mm so there was no significant difference in size.

Table 4. Analysis of visual acuity along the follow up periods (LogMar score)

Time	Group A (Topical treatment) n=20	Group B (treatment with injection) n=20	Test of significance
Before treatment	2.42 ± 0.28	2.43 ± 0.23	P = 0.926
At 2 day	2.42 ± 0.28	2.43 ± 0.23	P = 0.926
At 1 week	2.42 ± 0.28	2.37 ± 0.25	P = 0.529
At 1 months	2.40 ± 0.25	2.11 ± 0.28	P = 0.003*
At 3 months	2.21 ± 0.31	1.84 ± 0.59	P = 0.007*
At 6 months	2.15 ± 0.33	1.84 ± 0.59	P = 0.007*

P: probability.

Continuous data expressed as mean ± SD

*significant value < 0.05

**highly significant value < 0.001

Significant improvement of the corneal ulcer size started after 2nd week where the mean size of corneal ulcer at 1 month after treatment were 18.81 ± 10.04 mm. The ulcer size decreased in most of cases at 6th months after treatment.

In group B, the base line size of corneal ulcer (before treatment) was 30.24 ± 16.09 mm which started to show significant improvement at the first week after treatment 21.81 ± 11.04 mm. The size of the ulcer size decreased in most of cases at 3rd months after treatment.

Regarding the inter groups significance, the effect of treatment began to show significant difference between the two groups at the first week after treatment (p = 0.019) and the difference decreased after that. All these data was illustrated in Table (5).

The base line of corneal infiltration size (before treatment) in group A was 32.44 ± 19.23 mm which decreased at 1st week after treatment to 31.13 ± 17.2 mm. Significant improvement of the size of corneal infiltration started after that where the mean size of corneal infiltration at 1 month after treatment were 22.86 ± 12.04 mm. The infiltration decreased in size in most of cases at 6 months after treatment.

Table 5. Assessment of corneal ulcer size(vertical axis × horizontal axis) along the follow up periods

Time	Group A (Topical treatment) n=20	Group B (treatment with injection) n=20	Test of significance
Before treatment	32.44 ± 19.37	30.24 ± 16.09	P = 0.552
At 2 days	32.44 ± 19.37	29.69 ± 18.31	P = 0.552
At 1 week	29.71 ± 17.16	21.81 ± 11.04	P = 0.019*

Time	Group A (Topical treatment) n=20	Group B (treatment with injection) n=20	Test of significance
At 1 month	18.81 ± 10.04	6.95 ± 5.12	P = 0.005*
At 3 months	4.39 ± 1.45	2.64 ± 1.12	P = 0.009*
At 6 months	2.11 ± 0.78	0	P = 0.032*

P: probability.

Continuous data expressed as mean ± SD

*significant value < 0.05

** highly significant value < 0.001

In group B, the base line of corneal infiltration size (before treatment) was 34.17 ± 18.43 mm. The size of the infiltration started to decrease more in most of cases at 3rd month after treatment, that was illustrated in Table (6).

Table 6. Assessment of infiltration size along the follow up periods

Time	Group A (Topical treatment) n=20	Group B (treatment with injection) n=20	Test of significance
Before treatment	32.44 ± 19.23	34.17 ± 18.43	P = 0.552
At 2 days	32.44 ± 19.23	33.89 ± 18.31	P = 0.935
At 1 weeks	31.13 ± 17.2	30.67 ± 19.28	P = 0.855
At 1 month	22.86 ± 12.04	14.63 ± 6.32	P = 0.0001**
At 3 months	7.62 ± 2.51	5.39 ± 2.15	P = 0.003*
At 6 months	3.06 ± 1.22	0	P = 0.042*

P: probability (between the two groups)

Continuous data expressed as mean ± SD

* significant value < 0.05

** highly significant value < 0.001

Table (7), Fig. (2) shows the base line of hypopyon level (before treatment) in group A was 2.46 ± 1.23 mm which was fixed at the same value at 2nd day. Significant decrease of the level of hypopyon started at 1 month after treatment 1.36 ± 0.43 ml. Values decreased to 0.90 ± 0.31 mm and 0.37 ± 0.17 mm at 2nd and 3rd months. Minimal hypopyon at 6 months in few cases.

Table 7. Assessment of hypopyon level at follow up periods

Time	Group A (Topical treatment) n=20	Group B (treatment with injection) n=20	Test of significance
Before treatment	2.46 ± 1.23	3.22 ± 2.09	P = 0.004*

Time	Group A (Topical treatment) n=20	Group B (treatment with injection) n=20	Test of significance
At 2 days	2.46 ± 1.23	1.9 ± 0.76	P = 0.017*
At 1 week	2.11 ± 1.46	1.45 ± 0.62	P = 0.073
At 1 month	1.36 ± 0.43	0.72 ± 0.31	P = 0.025*
At 2 months	0.90 ± 0.31	0.31 ± 0.09	P = 0.001**
At 3 months	0.37 ± 0.17	0	
At 6 months	0		

P: probability.

Continuous data expressed as mean ± SD

*significant value < 0.05

** highly significant value < 0.001

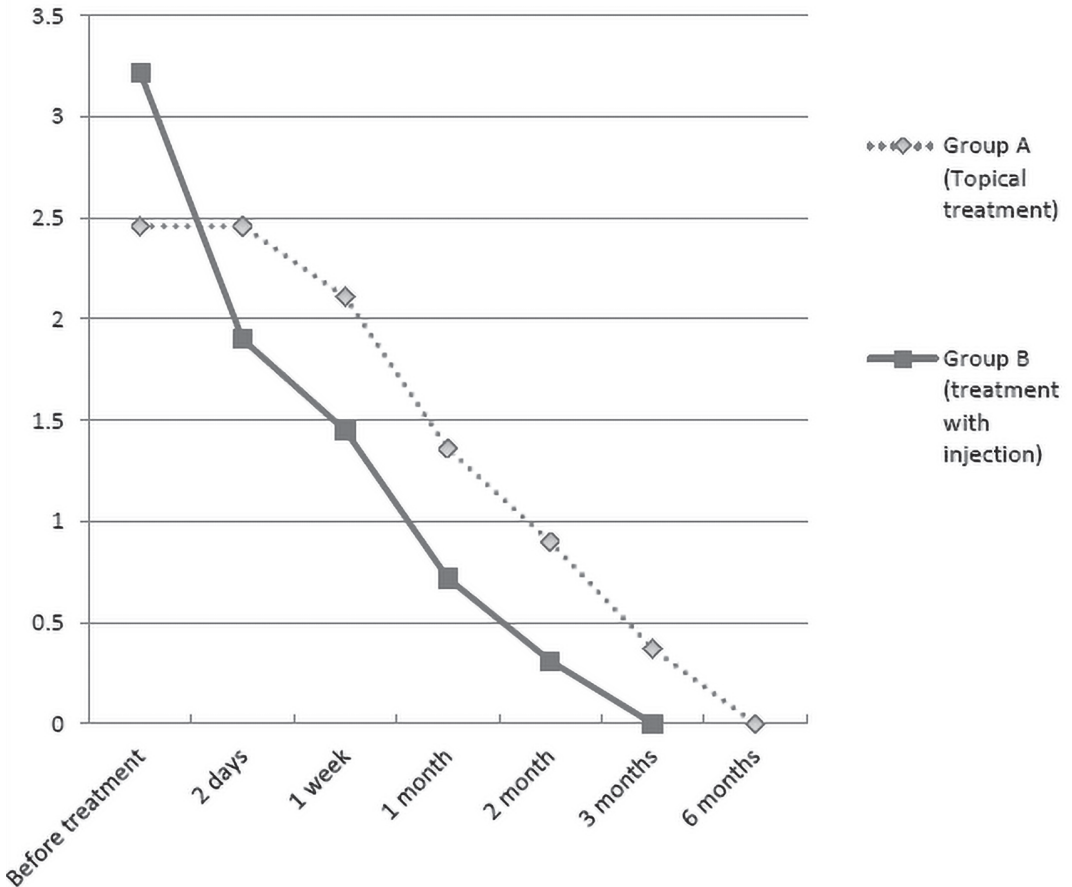


Fig. 2. Hypopyon level in (mm)in both groups.

In group B, the base line of hypopyon level (before treatment) was 3.22 ± 2.09 mm which started to show improvement at the first week after treatment 1.45 ± 0.62 mm. Values decreased from 1.02 ± 0.61 mm at 2nd weeks to 0.33 ± 0.19 mm at 6th weeks and Minimal level at 2nd months after treatment in few cases.

In group A, the reported complications were staphyloma (2 cases), thinning (6 case), hyphema (2 case) and Atrophia Bulbi (1 case). In group B the complications showed mild variations in distribution as follows; staphyloma (1 case), thinning (3 cases), hyphema (3 cases) and Atrophia Bulbi (1 case). There was no statistically significant difference between the two groups in the occurrence of complications. These data is shown in Table (8). The mean time for starting healing in group A, was 25.81 ± 3.17 days while the mean time in group B, that was 8.14 ± 2.78 days with high level of significance between the two groups ($p < 0.001$).

Table 8. Analysis of complications in the two studied groups

Items	Group A (Topical treatment) n=20	Group B (treatment with injection) n=20	Test of significance
Complications			
Staphyloma	2 (10%)	1 (5%)	P= 0.772
Thinning	6 (30%)	3 (15%)	P= 0.137
Hyphema	2 (10%)	3 (15%)	P= 0.212
Atrophia Bulbi	1 (5%)	1 (5%)	P= 1

The VA at the end of therapeutic regimen was 2.15 ± 0.33 in group A, and 1.84 ± 0.59 in group B, with high level of significance between the two groups ($p = 0.001$).

The incidence of overall complications was 55% in group A, while it was 32% in group B, with no statistically significant difference between the two groups. The mean duration for the complete healing in group A, was 48.82 ± 5.31 days while the mean duration in group B, that was 29.59 ± 3.24 days with high level of significance between the two groups ($p < 0.001$).

The mean duration for follow up in group A, was 8.95 ± 2.15 months while the mean duration in group B, that was 4.74 ± 0.62 months with high level of significance between the two groups ($p < 0.001$). These data was shown in Table (9). Some cases of the study were presented in Fig. 3 and 4.

Table 9. The final outcome between the two groups

Items	Group A (Topical treatment) n=20	Group B (treatment with injection) n=20	Test of significance
Mean time for starting healing (days)	25.81 ± 3.17	8.14 ± 2.78	$P < 0.001^{**}$
VA at the end of treatment	2.15 ± 0.33	1.84 ± 0.59	$P = 0.001^*$
Overall complications	11 (55%)	8 (32%)	$P = 0.167$

Items	Group A (Topical treatment) n=20	Group B (treatment with injection) n=20	Test of significance
Mean time for complete healing (days)	48.82 ± 5.31	29.59 ± 3.24	P < 0.001**
Mean duration of follow up (months)	8.95 ± 2.15	4.74 ± 0.62	P < 0.001**

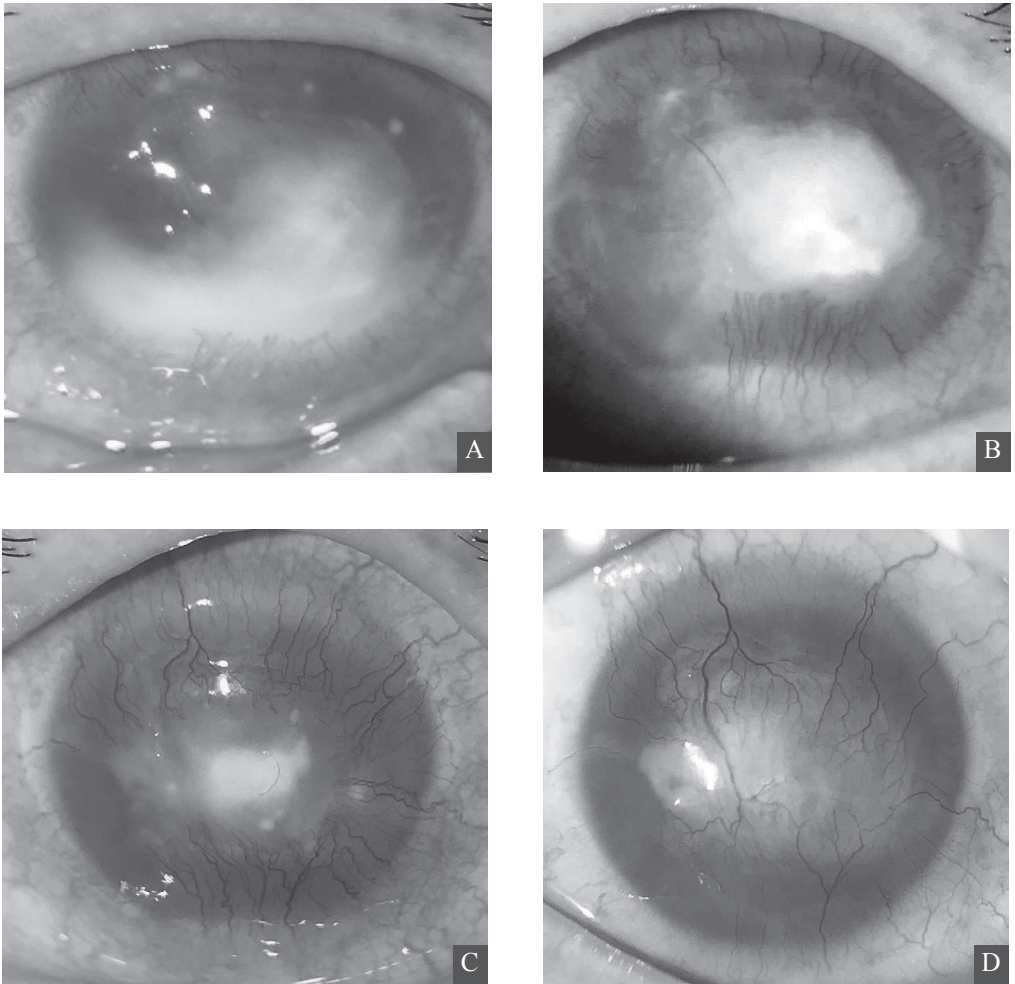


Fig. 3

- A)** female patient aged 55 years old complained painful diminution of vision, for 1 month culture showed *Pencillium* infection;
- B)** 1 week after injection (increased corneal vascularization & decreased size of both ulcer & infiltration & level of hypopyon);
- C)** 1 month after injection (minimal hypopyon, marked corneal vascularization, small infiltration);
- D)** 3 months after injection healing (opacity & vascularization) with visual Acuity 4/60.

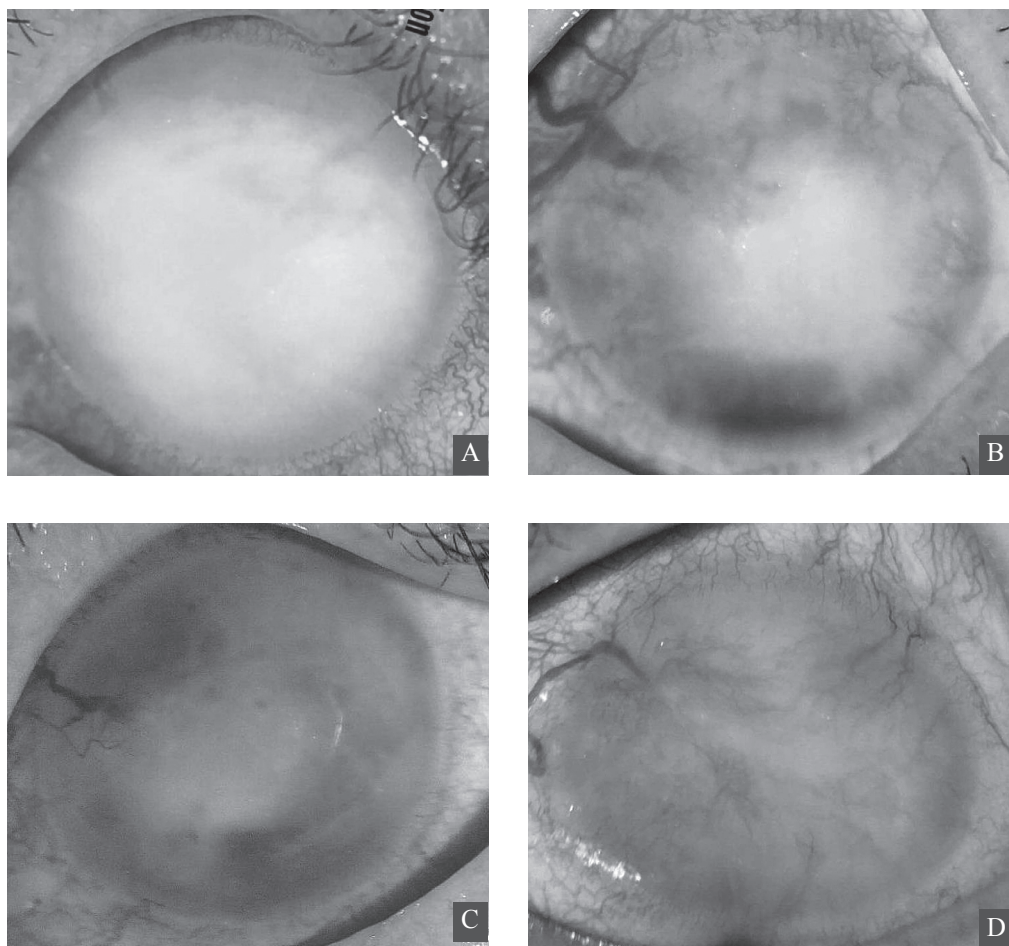


Fig. 4

A) female patient aged 65 years old complained painful diminution of vision in left eye for 3 month (*Alternaria* & *aspergillus niger*);

B) 1 month after injection (increased corneal vascularization & hyphema & decreased size of corneal abscess);

C) 3 months after injection (corneal vascularization, small abscess, minimal hyphema);

D) 4 months after injection healing (opacity & vascularization) & Atrophic eye.

Discussion

According to the World Health Organization (WHO), corneal diseases are a major cause of vision loss and blindness, second only to cataract in overall importance [8].

Fungal keratitis accounts for 5%–20% of all corneal infections [9].

Management of fungal keratitis is challenging in view of fungistatic effect of most of the topical antifungal agents and their poor penetration to the deeper layers

of the cornea leading to suboptimal therapeutic levels at the site of infection. Topical antifungal alone or combined with oral antifungal medications seems to be effective in the early stages of the keratitis [10].

Targeted drug delivery has the potential to achieve sufficient drug concentrations at the site of infection and serve as an alternative modality of treatment in eyes with resistant fungal keratitis [11].

Among the targeted drug delivery modalities, intrastromal injection of antifungal agents has shown promising results [12].

Amphotericin B has been proven to be an effective drug in treating systemic mycosis caused by natamycin-resistant filamentous fungi. It has a broad spectrum of activity but has certain degree of cytotoxicity and poor penetration. It remains to be a potent agent in the treatment of fungal keratitis, and its efficacy is depending on the ability to achieve optimal drug levels in the cornea [13].

The aim of this study was to compare the effect of intracameral amphotericin B injection against topical antifungal drugs in treatment of fungal keratitis. Our study, included 40 cases of culture proved fungal keratitis. The cases were subdivided into two groups according to the treatment regimen. Group A (topical antifungal treatment) and group B (ICAMB and topical antifungal).

In this study, the mean age of the cases within group A is 45.35 ± 16.22 years and it was 48.65 ± 10.31 years in group B with no significant difference between the two groups. There were 9 males and 11 females in group A while there were 14 males and 6 females in group B with no significant difference between the two groups.

Trials included people with a wide range of ages, from seven to 84 years of age, although in general the patient populations were younger rather than older, with average ages between 33 and 47 years. The majority of the participants were male; the percentage male ranged from 57% to 77% in the included trials (median 69%) [14].

There are many factors that increase the risk of fungal keratitis. In our study, combined DM and HTN was the most prevalent comorbidity and was found in 10% of the cases included in the study (6 cases in group A and 4 cases in group B). Trauma was present in 54% of the cases (10 cases in group A and 11 cases in group B).

Mahdy et al., conducted their study on 48 eyes and they found that 38% were diabetic, and 21% received organic trauma [15]. This was in agreement with that reported by El Gohary et al., who postulated that diabetes, vegetable ocular trauma, and presence of preexisting corneal ulcer were considered risk factors for keratomycosis [16]. The risk factors for fungal keratitis were diabetes and plant ocular trauma, 48% of cases were diabetic and 76% of cases had plant ocular trauma [17].

Corneal trauma (primarily with vegetative matter) that has been considered as the predominant predisposing factor in different studies accounts for 40%-60% of patients with fungal keratitis [18, 19, 20].

The results of culture and sensitivity tests in our study showed that *Aspergillus* was the most common infectious organism and it was detected in 17 cases (85%) in group A

and in 18 cases (90%) in group B. Mixed fungal infections were present in two cases in each group while fungal infection was mixed with staph aureus and pseudomonas in one case for each type. The culture results in another study were reported that 75% of cases presented positive culture results [17].

This was also in accordance with Nayak, who reported 77.8%, and Al Hus-saini et al., who reported 75% positive fungal infection by culture and sensitivity tests respectively [21, 22]. In our study, the mean duration for the complete healing in group A was 48.82 ± 5.31 days while the mean duration in group B that was 29.59 ± 3.24 days with high level of significance between the two groups ($p < 0.001$).

Similar duration was reported by Sharma et al., and found that the mean-time to healing was 51.4 ± 33.5 days (range, 23–131 days) after treatment with topical antifungal agents, 29.1 ± 15.7 days (range, 10–58 days) in the patients treated with intracameral amphotericin B injection, and 43.8 ± 21.3 days (range, 15–89 days) in the patients treated with drainage of hypopyon and intracameral amphotericin B injection [23].

Arora 2011, reported that the average time of complete resolution of corneal infiltrate in 15 patients allocated to natamycin was 24.3 days and in 14 patients (with healed ulcer) allocated to voriconazole was 27.4 days [24].

In our study, The VA at the end of therapeutic regimen was 2.15 ± 0.33 in group A and 1.84 ± 0.59 in group B with high level of significance between the two groups ($p = 0.001$).

Similar study as Yoon et al, concluded that intracameral amphotericin B (ICAMB) seems to be effective in reducing time to disappearance of hypopyon and final improvement in the treatment of fungal keratitis. In this report, the mean time of disappearance of hypopyon was 9.6 ± 9.2 days (range, 1–26 days) in the ICAMB group as compared with 26.8 ± 20.8 days (range, 14–62 days) in the conventional treatment group A, greater number of patients showed complete re epithelialization in the ICAMB group ($n = 27$) than in the other group ($n = 14$; $P < 0.05$). In this study, none of the patients reported any adverse effects or discomfort with treatment [25].

In our study, The base line size of hypopyon (before treatment) in group A was 2.46 ± 1.23 mm which was fixed at the same value at 2nd day. Significant decrease of the volume of hypopyon started at 1 month after treatment 1.36 ± 0.43 mm. Values decreased to 0.90 ± 0.31 mm and 0.37 ± 0.17 mm at 2nd and 3rd months. Minimal hypopyon at 6 months in few cases.

In group B, the base line size of hypopyon (before treatment) was 3.22 ± 2.09 mm which started to show improvement at the first week after .Treatment 1.45 ± 0.62 mm. Values decreased from 1.02 ± 0.61 mm at 2nd weeks to 0.33 ± 0.19 mm at 6th weeks and disappeared at 2nd months after treatment in most of cases.

In agreement with Shao et al., compared the improvement in visual acuity, in addition to ulcer healing and disappearance of hypopyon. The mean final visual acuity (log MAR) was 1.6 ± 1.1 in the ICAMB group and 1.3 ± 1.4 in the con-

ventional treatment group ($P = 0.24$). Treatment success was achieved in 92.9% of the ICAMB group as compared with 82.4% of the conventional treatment group ($P = 0.38$) [12].

In another study, in group A, 87.7% of patients showed ulcer healing in 1 to 3 weeks time with conventional treatment. The mean time for healing was 13.08 ± 4.33 days. The time for disappearance of hypopyon was 2 to 3 weeks in 50% of patients, with the mean time being 17.12 ± 8.7 days. The final visual outcome in 40.8% of patients was less than 1 logMAR unit. The mean visual outcome was 1.25 ± 0.73 logMAR units [8].

In the same study, in group B, it was observed that in 52.7% of patients the ulcer achieved complete epithelialization and healing in 1 to 2 weeks. The mean time for ulcer healing was 12.37 ± 5.50 days. In 46.6% of patients, hypopyon resolved in 1 to 2 weeks. The mean time for disappearance of hypopyon was 13.4 ± 8.0 days. Eighty percent of patients had final visual acuity between 1 and 2 logMAR units, whereas 20% of patients had visual acuity of less than 1 logMAR unit. The mean final visual acuity was 1.22 ± 0.31 logMAR units [8].

Regarding the associated complications in our study, In group A the reported complications were staphyloma (2 cases), thinning (6 cases), hyphema (2 cases) and Atrophia Bulbi (1 case). In group B the complications showed mild variations in distribution as follows; staphyloma (1 case), thinning (3 cases), hyphema (3 cases) and Atrophia Bulbi (1 case).

Lalitha 2014, found 18/141 (12.8%) people randomised to natamycin had corneal perforations or therapeutic penetrating keratoplasty, or both, compared to 34/143 (23.8%) in people given voriconazole (RR 0.54; 95% CI 0.32 to 0.90). One (out of 15) participants in the voriconazole group [26].

Aroora 2011, experienced a perforation and required therapeutic penetrating keratoplasty. None of the 15 participants in the natamycin groups required keratoplasty [24].

In Prajna 2013, there were nine corneal perforations in the natamycin group and 10 in the voriconazole group (RR 0.90; 95% CI 0.39 to 2.06) [27].

Patel and colleagues, found that the majority of fungi are susceptible to amphotericin B, followed by fluconazole and ketoconazole [28].

However, use of amphotericin B alone was associated with lower success rates as compared with combination. A study revealed a higher percentage (83%) of healing of the corneal ulcers in group 1 treated by a combination therapy of amphotericin B and fluconazole in contrast to (67%) group 2 treated by a monotherapy of amphotericin B alone [15] which is in agreement with Yilmaz and Maden and Rondeau et al., This may be explained by the dual action of the combination of amphotericin B and fluconazole, especially against Candida infection as the resistant pathogens presented in group 2 in the present study were Candida species [9, 29]. Further future studies with larger number of patients will be needed.

Абдула Р. А. (Rania A. Abdullah)¹, M.S, Евад Е. А. (Eman A. Awad)², MD, Мосен Т. А. (Tarek A. Mohsen)², MD, Мокбел Т. Х. (Tharwat H. Mokbel)², MD

¹Офтальмологічна клініка, м. Ель-Мансура, Єгипет

²Офтальмологічний центр, медичний факультет, Ель-Мансурський університет, м. Ель-Мансура, Єгипет

Комбіноване топічне та інтракамерне введення амфотерицину В порівняно з топічним уведенням амфотерицину В у лікуванні грибового кератиту в офтальмологічному центрі м. Ель-Мансура в Єгипті

Резюме. Грибовий кератит – це захворювання, поширене у тропічних і субтропічних країнах, що призводить до втрати зору. Метою цього дослідження є оцінювання ефективності комбінації топічного та інтракамерного введення амфотерицину В у лікуванні тяжкого грибового кератиту.

Матеріали та методи. У цьому проспективному порівняльному дослідженні взяли участь 40 пацієнтів із грибовим кератитом, підтвердженим висіванням, яких відбирали між пацієнтами амбулаторної клініки офтальмологічного центру м. Ель-Мансура медичного факультету Університету м. Ель-Мансура (Єгипет) у період із січня 2017 по грудень 2018 року. З дослідження виключали вагітних, жінок, які годували груддю, дітей віком до 12 років, пацієнтів з одним оком, із супутнім ураженням склери, із загрозою перфорації та підвищеним внутрішньоочним тиском. Шляхом рандомізації пацієнтів розподіляли у 2 групи: група А – учасники отримували лише топічний амфотерицин В; група В – у пацієнтів застосовували комбіноване топічне та інтракамерне введення протимікробних засобів. Пацієнтів оглядали через 1 день, 1 тиждень та щотижня до завершення 1-го місяця після введення, потім 1 раз на 2 тижні протягом місяця, далі 1 раз на місяць до 6-го місяця.

Результати. Розподіл пацієнтів за статтю та віком був рівномірним. Найпоширенішим фактором ризику була травма. Як найчастіший збудник відзначали *Aspergillus* (85 %). У групі А розмір виразки рогівки зменшився з $32,44 \pm 19,37$ до $29,71 \pm 17,16$ через 1 тиждень, до $18,81 \pm 10,04$ через 1 місяць; у групі В розмір виразки зменшився з $30,24 \pm 16,09$ до $21,81 \pm 11,04$ ($p < 0,001$) через 1 тиждень та відбулося повне загоєння виразки через 3 місяці. У групі А рівень гіпопіону становив $2,46 \pm 1,23$ мм, який залишався таким самим через 2 дні, потім зменшився до $1,36 \pm 0,43$ мм через 1 місяць, а далі до $0,90 \pm 0,31$ мм та $0,37 \pm 0,17$ мм через 2 та 3 місяці. У групі В початковий рівень гіпопіону становив $3,22 \pm 2,09$ мм і зменшився до $1,45 \pm 0,62$ мм (через 1 тиждень) та з $1,02 \pm 0,61$ мм через 2 тижні до $0,33 \pm 0,19$ мм через 6 тижнів. У групі А спостерігалися такі ускладнення, як ста-

філома (2 випадки), стоншення (6 випадків), гіфема (2 випадки) та атрофія очного яблука (1 випадок). У групі В відзначали такі ускладнення: стафілома (1 випадок), стоншення (3 випадки), гіфема (3 випадки) та атрофія очного яблука (1 випадок). Середня тривалість повного загоєння у групі А становила $48,82 \pm 5,31$ днів, а середня тривалість у групі В – $29,59 \pm 3,24$ днів ($p < 0,001$).

Висновки. Інтракамерне введення амфотерицину В є безпечним та ефективним методом лікування грибового кератиту.

Ключові слова: рогівка, кератит, інтракамерне введення, амфотерицин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Mravičić I, Dekaris I, Gabrić N, Romac I, Glavota V, Mlinarić-Missoni E. An overview of fungal keratitis and case report on trichophyton keratitis. In: Dr. Muthiah Srinivasan, editor. Keratitis. Rijeka: IntechOpen; 2012.
2. Alghalibi S. Studies on fungi and bacteria responsible for human corneal ulcers in Upper Egypt [Ph. D. Thesis]. Assiut: Botany Department, Faculty of Science, Assiut University; 2000.
3. Al-Hussain AK, Moharram AM, Ismail MA, Gharama AA. Human microbial keratitis in upper Egypt. *J Basic Appl Mycol.* 2010;1:1-10.
4. Johns KJ, O'Day DM. Pharmacologic management of keratomycoses. *Survey of ophthalmology.* 1988 Nov-Dec;33(3):178-88. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(88\)90086-0](https://doi.org/10.1016/0039-6257(88)90086-0).
5. Pleyer U, Grammer J, Pleyer JH, Kosmidis P, Friess D, Schmidt KH, et al. Amphotericin B--Wirkspiegel in der Kornea. Untersuchungen zur lokalen Anwendung von liposomal-inkorporiertem Amphotericin B [Amphotericin B--bioavailability in the cornea. Studies with local administration of liposome incorporated amphotericin B]. *Ophthalmologie.* 1995 Aug;92(4):469-75. German.
6. Green M, Apel A, Stapleton F. A longitudinal study of trends in keratitis in Australia. *Cornea.* 2008 Jan;27(1):33-9. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318156cb1f>.
7. Seo JH, Wee WR, Lee JH, Kim MK. Risk factors affecting efficacy of intracameral amphotericin injection in deep keratomycosis. *Journal of the Korean Ophthalmological Society.* 2007;48(9):1202-1211. <https://doi.org/10.3341/jkos.2007.48.9.1202>
8. Sharma B, Kataria P, Anand R, Gupta R, Kumar K, Kumar S, et al. Efficacy profile of intracameral amphotericin B. The often forgotten step. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2015 Nov-Dec;4(6):360-366. <https://doi.org/10.1097/APO.000000000000107>.
9. Yilmaz S, Ture M, Maden A. Efficacy of intracameral amphotericin B injection in the management of refractory keratomycosis and endophthalmitis. *Cornea.* 2007 May;26(4):398-402. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318030767e>.
10. Kalaiselvi G, Narayana S, Krishnan T, Sengupta S. Intrastromal voriconazole for deep recalcitrant fungal keratitis: a case series. *Br J Ophthalmol.* 2015 Feb;99(2):195-198. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305412>.
11. Cruz JP, Sahgal A, Whyne C, Fehlings MG, Smith R. Tumor extravasation following a cement augmentation procedure for vertebral compression fracture in metastatic spinal disease. *J Neurosurg Spine.* 2014 Sep;21(3):372-377. <https://doi.org/10.3171/2014.4.SPINE13695>.
12. Shao Y, Yu Y, Pei CG, Tan YH, Zhou Q, Yi JL, et al. Therapeutic efficacy of intracameral amphotericin B injection for 60 patients with keratomycosis. *Int J Ophthalmol.* 2010;3(3):257-260. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2010.03.18>.
13. Hu J, Zhang J, Li Y, Han X, Zheng W, Yang J, et al. A combination of intrastromal and intracameral injections of amphotericin B in the treatment of severe fungal keratitis. *Journal of ophthalmology.* 2016;2016:3436415. <https://doi.org/10.1155/2016/3436415>.

-
14. FlorCruz NV, Evans JR. Medical interventions for fungal keratitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 9;(4):CD004241. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004241.pub4>.
 15. Mahdy RA, Nada WM, Wageh MM. Topical amphotericin B and subconjunctival injection of fluconazole (combination therapy) versus topical amphotericin B (monotherapy) in treatment of keratomycosis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Jun;26(3):281-285. <https://doi.org/10.1089/jop.2010.0005>.
 16. El-Gohary M, El-Desoky E, El-Shorbagy M. Clinical versus laboratory diagnosis of mycotic keratitis. *Bull. Ophthalmol. Soc. Egypt*. 1999;92(6):1121-1123.
 17. El-Sayed SH, Wagdy FM, El-Hagaa AA, Mottawea EF. Topical amphotericin B versus subconjunctival fluconazole injection in the management of fungal keratitis. *Menoufia Medical Journal*. 2016;29(3):601-605.
 18. Gopinathan U, Sharma S, Garg P, Rao GN. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. *Indian J Ophthalmol*. 2009 Jul-Aug;57(4):273-279. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.53051>.
 19. Thomas PA, Kaliamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Mar;19(3):210-220. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12126>.
 20. Punia RS, Kundu R, Chander J, Arya SK, Handa U, Mohan H. Spectrum of fungal keratitis: clinicopathologic study of 44 cases. *Int J Ophthalmol*. 2014 Feb 18;7(1):114-117. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2014.01.21>.
 21. Al-Hussaini M, Abdel-Kader M, Abu-Ghadeer A, AL-Hussaini A. Keratomycosis diagnosis and therapy with ketoconazole. *Bull Ophthalmol Soc Egypt*. 1988;81:113-117.
 22. Nayak N. Fungal infections of the eye--laboratory diagnosis and treatment. *Nepal Med Coll J*. 2008;10(1):48-63.
 23. Sharma N, Sankaran P, Agarwal T, Arora T, Chawla B, Titiyal JS, et al. Evaluation of intracameral amphotericin B in the management of fungal keratitis: randomized controlled trial. *Ocular immunology and inflammation*. 2016 Oct;24(5):493-497. <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1057597>.
 24. Arora R, Gupta D, Goyal J, Kaur R. Voriconazole versus natamycin as primary treatment in fungal corneal ulcers. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Jul;39(5):434-440. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02473.x>.
 25. Yoon KC, Jeong IY, Im SK, Chae HJ, Yang SY. Therapeutic effect of intracameral amphotericin B injection in the treatment of fungal keratitis. *Cornea*. 2007 Aug;26(7):814-818. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31806c791e>.
 26. Lalitha P, Sun CQ, Prajna NV, Karpagam R, Geetha M, O'Brien KS, et al. In vitro susceptibility of filamentous fungal isolates from a corneal ulcer clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2014 Feb;157(2):318-326. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.10.004>.
 27. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Rajaraman R, Prajna L, Srinivasan M, et al. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Apr;131(4):422-9. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.1497>.
 28. Patel MH, Patel AM, Patel SM, Ninama GL, Patel KR, Lavingia BC. Antifungal susceptibility testing to determine mic of amphotericine b, fluconazole and ketoconazole against ocular fungal infection. *Nat J Comm Med*. 2011;2(2):302-305.
 29. Rondeau N, Bourcier T, Chaumeil C, Borderie V, Touzeau O, Scat Y, et al. Les kératomycoses au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts [Fungal keratitis at the Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts: retrospective study of 19 cases]. *J Fr Ophtalmol*. 2002 Nov;25(9):890-896. French.

Стаття надійшла в редакцію 24.10.2020 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 06.11.2020 р.

<https://doi.org/10.30702/Ophthalmology31032021-12.1.27-33/835>
УДК 617.713-002-022.7-08:615.835

Сакович В. М., д-р мед. наук, професор кафедри офтальмології
Алексєєва О. В., асистент кафедри офтальмології

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Наш досвід лікування хворих на бактеріальний кератит

Резюме. Інфекції, спричинені антибіотикорезистентними штамми, відрізняються тривалим перебігом, частіше вимагають госпіталізації та збільшують тривалість перебування в стаціонарі. Складність лікування полягає в тому, що бактеріальні кератити зумовлюють тяжкі порушення зорових функцій, не завжди поєднуються з вираженими загальними розладами, тому вибір оптимальних режимів антибактеріальної терапії має ґрунтуватися на клінічних показниках, з урахуванням чітких лабораторних умов специфічної діагностики інфекції. З наведених даних можна зробити висновок про необхідність пошуку нових поєднань антибактеріальних препаратів і способів лікування хворих з бактеріальними кератитами. Велике значення в перебігу фізіологічних і розвитку патологічних процесів у тканинах рогівки відіграє перекисне окиснення ліпідів. Саме тому успіх у лікуванні цієї патології залежить від адекватної місцевої та загальної антиоксидантної терапії. Гіпербарична оксигенація забезпечує якісну оксигенацію, чим прискорює процес репарації, запобігає розвитку анаеробної флори. Отже, застосування гіпербаричної оксигенації в комплексному лікуванні бактеріальних кератитів значно покращує клінічні показники і сприяє швидшому одужанню.

Ключові слова: бактеріальні кератити, гіпербарична оксигенація, комплексне лікування, клінічні показники в балах.

Вступ

Етіологія кератитів різноманітна: бактерії, грибки, віруси, найпростіші. З них частка бактерій становить понад 95 % випадків [2, 4, 6]. У структурі збудників інфекційних захворювань органа зору спостерігається агресивна грамнегативна мікрофлора та умовно-патогенні бактерії роду *Escherichiae*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiellae* та інші [7, 8]. Останніми роками з'явилися штами бактерій, стійкі до багатьох антибактеріальних препаратів, що суттєво знижує ефективність хіміопрфілактики й терапії [3, 5]. Інфекції, спричинені антибіотикорезистентними штамми, відрізняються тривалим перебігом, частіше вимагають госпіталізації та збільшують тривалість перебування

Сакович В. М., Алексєєва О. В., 2021

в стаціонарі. Складність лікування полягає в тому, що бактеріальні кератити зумовлюють тяжкі порушення зорових функцій, не завжди поєднуються з вираженими загальними розладами, тому вибір оптимальних режимів антибактеріальної терапії має ґрунтуватися на клінічних показниках, з урахуванням чітких лабораторних умов специфічної діагностики інфекції [3]. Велике значення в перебігу фізіологічних і розвитку патологічних процесів у тканинах рогівки відіграє перекисне окиснення ліпідів. Саме тому успіх у лікуванні цієї патології залежить від адекватної місцевої та загальної антиоксидантної терапії. Гіпербарична оксигенація забезпечує якісну оксигенацію, чим прискорює процес репарації, запобігає розвитку анаеробної флори [1, 2, 4]. Отже, застосування гіпербаричної оксигенації в комплексному лікуванні бактеріальних кератитів значно покращує клінічні показники і сприяє швидшому одужанню.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 68 хворих (68 очей) з бактеріальними кератитами у віці від 18 до 75 років. Чоловіків було 36, жінок – 32. Хворі розділені на 2 групи: основну (38 хворих) і контрольну (30 хворих). Усім хворим призначали антибактеріальну терапію, мідріатики, десенсибілізуючі, тканинні препарати, вітаміни. Додатково в основній групі хворих застосовували гіпербаричну оксигенацію в барокамері БЛКС 301М, кількість сеансів – 10, тривалість сеансу – 45 хв, тиск – 1,5 атм.

Офтальмологічне обстеження хворих проводили за загальноприйнятою методикою: використовували візометрію, біомікроскопію передніх відділів ока за допомогою щільної лампи, офтальмоскопію, флюоресцеїнову пробу для оцінювання епітелізації рогової оболонки і пахіметрію. Проведено аналіз динаміки клінічних показників у пацієнтів основної та контрольної груп, виражену в балах.

Інтенсивність запальної реакції оцінювали за об'єктивними показниками: наявність і вид виділень у кон'юнктивальній порожнині, ступінь вираженості змішаної ін'єкції, набряку рогівки, ступеня запальної інфільтрації поверхневих шарів рогівки.

Ознаки оцінювали за розробленою нами умовною шкалою.

I. Виділення з кон'юнктивальної порожнини:

0 – відсутнє;

1 – слизове мінімальне;

2 – слизове рясне;

3 – слизово-гнійне.

II. Ступінь вираженості змішаної ін'єкції:

0 – відповідає фізіологічній нормі;

1 – слабовиражена змішана ін'єкція;

2 – помірно виражена змішана ін'єкція;

3 – виражена змішана ін'єкція.

III. Набряк рогівки:

0 – набряк рогівки відсутній, рогівка прозора;

1 – локальний набряк епітелію рогівки в зоні запалення;

- 2 – локальний набряк епітелію з переходом на поверхневі шари строми;
- 3 – локальний набряк у поверхневих і середніх шарах строми.

IV. Запальна інфільтрація:

- 0 – інфільтрація відсутня;
- 1 – помірна інфільтрація;
- 2 – виражена інфільтрація;
- 3 – дифузна інфільтрація.

Усі результати, що стосуються динаміки перебігу захворювання залежно від застосованої схеми лікування відображено в карті індивідуального обстеження хворого.

Для визначення кількісних ознак розраховували кількість спостережень (n), середнє арифметичне значення (M), стандартну помилку середнього (m), стандартне відхилення (SD), медіану (Me); для якісних ознак – показники інтенсивні, екстенсивні, наочності.

Результати та їх обговорення

У таблиці 1 представлена динаміка клінічних показників у пацієнтів основної та контрольної груп, виражена в балах. За наведеними даними ступінь вираженості виділень з кон'юнктивальної порожнини до початку лікування в середньому становив 2 бали (медіана) в обох групах, що згідно з критеріями свідчить про переважання рясного слизового. Після проведеного лікування виділення практично відсутні (медіана дорівнює 0 балів). Зміни показника в кожній групі були високодостовірними (p < 0,001).

Таблиця 1. Динаміка ступеня вираженості клінічних показників у хворих з бактеріальними кератитами до і після лікування за допомогою різних способів (бали)

Показники	Статистичні характеристики	Основна група, n = 38		Контрольна група, n = 30	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Виділення з кон'юнктивальної порожнини	M ± m	1,93 ± 0,06	0,12 ± 0,02	1,70 ± 0,10	0,23 ± 0,03
	Me	2	0	2	0
Ступінь вираженості змішаної ін'єкції	M ± m	2,05 ± 0,06	0,21 ± 0,02	1,86 ± 0,11	0,58 ± 0,06
	Me	2	0	2	1
Набряк рогівки	M ± m	2,08 ± 0,07	0,83 ± 0,06	1,90 ± 0,07	1,30 ± 0,08
	Me	2	1	2	1
Запальна інфільтрація	M ± m	2,05 ± 0,05	0,33 ± 0,04	1,93 ± 0,08	0,51 ± 0,06
	Me	2	0	2	0

Примітка. p < 0,001 у всіх випадках порівняння показників у динаміці в кожній групі за критерієм Стьюдента та Вілкоксона для залежних вибірок.

Водночас на тлі порівнянних показників ступеня вираженості виділень з кон'юнктивальної порожнини до початку лікування: $(1,93 \pm 0,06)$ і $(1,70 \pm 0,10)$ бала в основній і контрольній групах відповідно ($p > 0,30$), після комплексної терапії із застосуванням гіпербаричної оксигенації вираженість показника зменшилася до $(0,12 \pm 0,02)$ бала і достовірно відрізнялася від такої в контрольній групі – $(0,23 \pm 0,03)$ бала ($p < 0,05$) (рисунок 1).

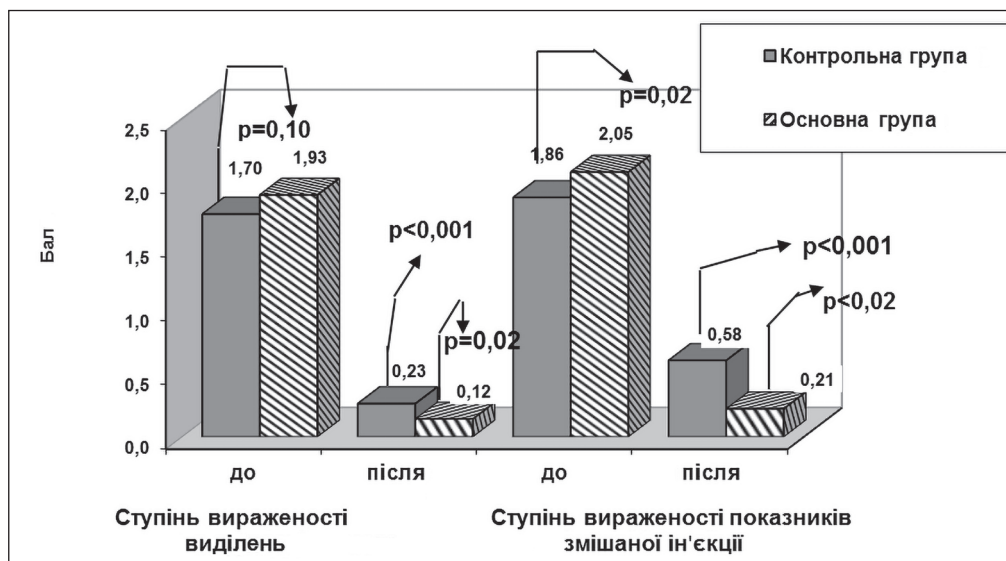


Рисунок 1. Ступінь вираженості показників виділень і змішаної ін'єкції хворих з кератитом у динаміці лікування при різних схемах терапії (p між групами оцінено за критерієм Стьюдента для незалежних вибірок)

Ступінь вираженості змішаної ін'єкції до лікування в обох групах був переважно помірно вираженим (у середньому 2 бали), без достовірних відмінностей між ними ($p > 0,10$). Під впливом терапії показник в основній групі достовірно знизився ($p < 0,001$) до рівня фізіологічної норми ($0,21 \pm 0,02$ бала; медіана – 0 балів). У контрольній групі ступінь вираженості змішаної ін'єкції теж істотно зменшився ($p < 0,001$), проте більше відповідав критеріям слабкої гіперемії ($0,58 \pm 0,06$ бала; медіана – 1 бал), ніж нормі. Відмінності між групами після лікування були достовірними з $p < 0,001$ (див. рисунок 1).

Оцінюючи ступінь вираженості таких клінічних показників, як набряк рогівки і запальна інфільтрація (таблиця 1, рисунок 2), слід відзначити їх позитивну динаміку у пацієнтів обох груп. Якщо на момент госпіталізації для хворих була характерна виражена інфільтрація (медіана становила 2 бали), то після лікування у більшості (62,8 %) пацієнтів інфільтрація повністю регресувала. Показник в основній групі знизився до $(0,33 \pm 0,04)$ бала, а в контрольній – до $(0,51 \pm 0,06)$ бала ($p < 0,001$ між групами).

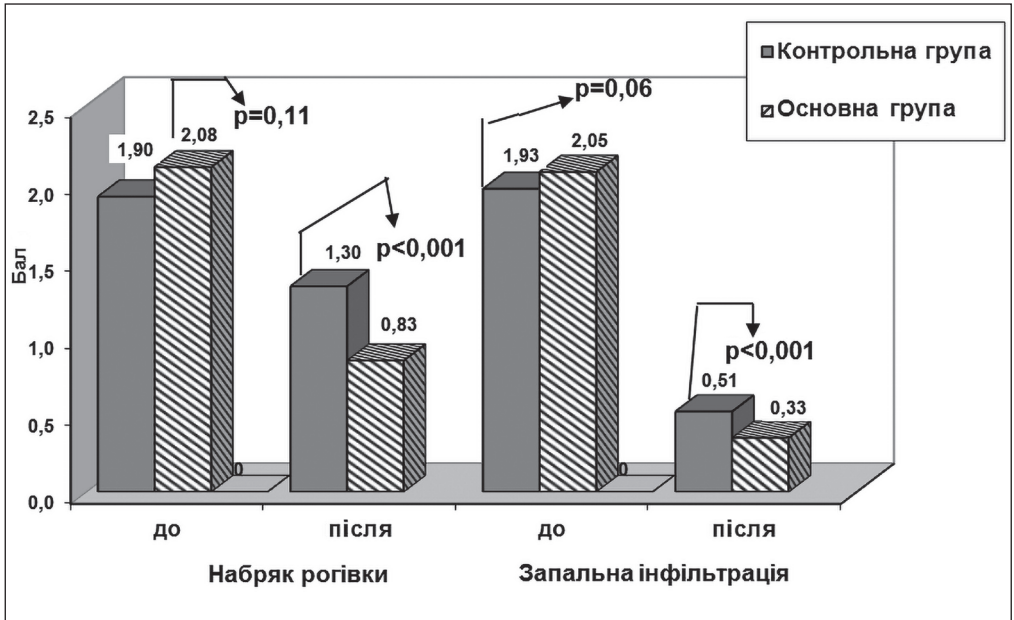


Рисунок 2. Ступінь вираженості показників набряку рогівки і запальної інфільтрації у хворих з кератитом у динаміці лікування при різних схемах терапії (р між групами оцінено за критерієм Стьюдента для незалежних вибірок)

Ступінь набряку рогівки до початку лікування в обох групах у середньому відповідав 2 балам, тобто відзначався локальний набряк епітелію з переходом на поверхневі шари строми. Після лікування у більшості пацієнтів набряк епітелію зникав (30,9 %) або зберігався локальний набряк епітелію рогівки в зоні запалення (36,1 %). Як і в попередніх випадках, ступінь набряку рогівки був достовірно нижчим у пацієнтів основної групи – $(0,83 \pm 0,06)$ бала проти $(1,30 \pm 0,08)$ бала ($p < 0,001$).

Отже, застосування гіпербаричної оксигенації в комплексному лікуванні бактеріальних кератитів значно покращує клінічні показники і сприяє швидшому одужанню.

Висновки

Застосування гіпербаричної оксигенації в комплексному лікуванні хворих з бактеріальним кератитом характеризується високою ефективністю, забезпечує стабільні клініко-функціональні результати в основній групі порівняно з контрольною: після лікування виділення з кон'юнктивальної порожнини практично відсутні ($p < 0,001$), ступінь вираженості змішаної ін'єкції зменшився ($p < 0,001$), набряк рогівки у більшості пацієнтів зник ($p < 0,001$), інфільтрація регресувала ($p < 0,001$). Встановлено терапевтичну ефективність використання гіпербаричної оксигенації при лікуванні хворих з бактеріальними кератитами.

Sakovych V. M., Aleksieieva O. V.

*Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine,
Dnipro, Ukraine*

Our Experience in the Treatment of Bacterial Keratitis

Abstract

Introduction. In recent years, the emergence of bacterial strains resistant to antibiotics used in medical practice significantly reduced the effectiveness of chemoprophylaxis and therapy. Following data indicates the need to search for new antibacterial drugs and ways of treating patients with bacterial keratitis.

The aim of research is improvement of clinical parameters in patients with bacterial keratitis using hyperbaric oxygenation.

Materials and Methods. We observed 68 patients (68 eyes) with bacterial keratitis aged 18 to 75 years. There were 36 men and 32 women. The patients were divided into 2 groups: main group (38 patients) and control group (30 patients). All the patients received antibiotic therapy, mydriatics, tissue-based products, vitamins. In addition, patients of the main group underwent hyperbaric oxygenation.

The severity of the inflammatory response was evaluated using objective indicators: the presence and type of discharge into the conjunctival cavity, the severity of the mixed injection, corneal edema, the degree of inflammatory infiltration of the surface layers of the cornea.

Results. The changes of clinical parameters in patients of the main and control groups were evaluated and scored (conjunctival discharge in the cavity, the severity of the mixed injection, corneal edema and inflammatory infiltration). The therapy contributed to faster disappearance of discharge into the conjunctival cavity and mixed injection, regression of edema, resorption of infiltrates ($p < 0.001$).

Conclusions. Hyperbaric oxygenation in comprehensive treatment of patients with bacterial keratitis is highly efficient, provides stable clinical and functional results in the main group compared with the control group.

Keywords: bacterial keratitis, hyperbaric oxygenation, comprehensive treatment, clinical parameters in points.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Воронцова ТН, Бржеский ВВ, Михайлова МВ. Чувствительность и резистентность к антибактериальным препаратам микрофлоры конъюнктивальной полости у детей. Офтальмология. 2012;9(1):83-91.
Vorontsova TN, Brzheskiy VV, Mikchailova MV. [Microflora of conjunctiva in children and its sensitivity and resistance to antibacterial drugs]. Ophthalmology in Russia. 2012;9(1):83-91. Russian. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-1-83-91>

2. Завгородняя НГ, Исакова НС, Луценко ОА. Практический опыт лечения травматических повреждений роговицы. *Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: тр. Крым. гос. мед ун-та им. С. И. Георгиевского*. Том 146, ч. 1. Симферополь; 2010. С. 74-76.
Zavhorodnia NG, Isakova NS, Lutsenko OA. [Practical experience of treatment traumatic corneal injury]. In: *Problems, achievements, prospects for the development of biomedical sciences and practical health care: tr. Crimea. State Medical University named after S.I. Georgievsky*. Vol. 146, part 1. Simferopol; 2010. p. 74-76. Russian.
3. Ефуни С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации, Москва: Медицина;1986.
Efuni SN. [Hyperbaric oxygenation guide]. Moscow: Medicine; 1986. Russian.
4. Яни ЕВ. Тактика терапии при гиперэргическом эпидемическом кератоконъюнктивите. Сборник тезисов IX съезда офтальмологов России; 16-18 июня 2010 г.; Москва, Россия. Москва; 2010. С. 379.
Yani EV. [Tactics of therapy for hyperergic epidemic keratoconjunctivitis]. Proceedings of the IX Russian Congress of Ophthalmologists; 2010 June 16-18; Moscow, Russia. Moscow; 2010. p. 379. Russian.
5. Рыков СА, Шаргородская ИВ, Яковец АИ. Некоторые аспекты лечения синдрома «красного глаза» у детей и подростков. Офтальмология. Восточная Европа.2017;7(3):319-29.
Rykov S, Shargorodska I, Yakovets A. [Some aspects of treatment of “red eye” syndrome in children and adolescents]. Ophthalmology. Eastern Europe. 2017;7(3):319-29. Russian.
6. Fuller R. History and development of probiotics. In: Fuller R, editor. Probiotics. The scientific basis. London: Chapman & Hall; 1992. p. 1-8.
7. Ohashi Y, Dogru M, Tsubota K. Laboratory findings in tear fluid analysis. Clin Chim Acta. 2006 Jul 15;369(1):17-28. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.12.035>.
8. Miller D. Update on the Epidemiology and Antibiotic Resistance of Ocular Infections. Middle East Afr J Ophthalmol. 2017 Jan-Mar;24(1):30-42. https://doi.org/10.4103/meajo.MEAJO_276_16.

Стаття надійшла в редакцію 05.02.2021 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 16.02.2021 р.

Юлі Парк (Yuli Park)¹, Хен Бін Хван (Hyung Bin Hwang)², Хен Сеун Кім (Hyun Seung Kim)¹

¹Відділення офтальмології лікарні Yeouido St. Mary's Hospital, Медичний коледж, Католицький університет Кореї, м. Сеул, Корея

²Відділення офтальмології лікарні Incheon St. Mary's Hospital, м. Сеул, Корея

Оцінювання впливу операції з видалення катаракти на стан поверхні ока

Резюме

Вступ. Оцінювання функції мейбомієвих залоз, змін параметрів розриву слізної плівки та стану поверхні ока, а також медіаторів запалення після операції з видалення катаракти.

Методи. 48 очей 34 пацієнтів, які перенесли неускладнену факоемulsифікацію, було розділено на 2 групи: 1-а група – пацієнти із синдромом сухого ока (ССО) до хірургії катаракти; 2-а група – пацієнти без ССО до оперативного втручання. Показники очних симптомів, тест Ширмера і час розриву слізної плівки (ЧРСП), поріг чутливості рогівки, фарбування рогівки, активність запальних цитокінів, порушення стану краю повік, показники кількості та якості секрету мейбомієвих залоз, а також візуалізацію мейбомієвих залоз оцінювали до операції, через 1 день та через 2 місяці після операції.

Результати. Показники очних симптомів погіршились через 1 та 2 місяці після операції, але ЧРСП, показник фарбування рогівки та поріг чутливості рогівки поступово покращувались через 1 та 2 місяці після операції ($p < 0,05$ відповідно). Що цікаво, спостерігалися статистично значущі покращення ЧРСП, показника фарбування рогівки та порогу чутливості ро-

©Yuli Park, Hyung Bin Hwang, Hyun Seung Kim, 2016

Для цитування: Park Y, Hwang HB, Kim HS (2016) Observation of Influence of Cataract Surgery on the Ocular Surface. PLoSONE 11(10): e0152460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152460>

Авторське право: © 2016 Park et al. Це стаття з відкритим доступом, що розповсюджується на умовах ліцензії Creative Commons Attribution, яка дозволяє необмежене використання, розповсюдження та відтворення на будь-якому носії, за умови належного зазначення автора та джерела.

Заява про доступність даних: Усі відповідні дані містяться у документі.

Фінансування: Автори не отримали спеціального фінансування цієї роботи.

Конфлікт інтересів: Автори заявили про відсутність конфлікту інтересів.

гівки через 1 місяць після операції, коли застосовували місцеві очні краплі, порівняно з періодом без місцевої терапії, тобто через 2 місяці після операції. Було зафіксоване статистично значуще зниження концентрацій інтерлейкіну(IL)-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α та IFN- γ через 1 та 2 місяці після операції. Порушення стану краю повік, показники якості та кількості секрету мейбомієвих залоз значно зросли ($p < 0,05$ відповідно) у післяопераційний період. Порівняно з групою без ССО, у групі із ССО було зареєстровано значно вищі показники очних симптомів, нижчий ЧРСП, більша частота порушення стану краю повік, вищі показники якості та кількості секрету мейбомієвих залоз після операції з видалення катаракти. Відзначено суттєві кореляційні зв'язки між IL-6 та параметрами ССО, а також між параметрами дисфункції мейбомієвих залоз (ДМЗ) та показниками очних симптомів.

Висновки. Наше дослідження показало, що операція з видалення катаракти впливає на функцію мейбомієвих залоз на додаток до структурних змін, і вони корелюють зі збільшенням показників очних симптомів. Таким чином, це може сприяти вивченню розвитку ССО, пов'язаного з операцією з видалення катаракти.

ВСТУП

Багато пацієнтів скаржаться на сухість очей та симптоми подразнення після операції з видалення катаракти. Встановлено, що як частота, так і тяжкість ССО після цієї процедури зростають [1]. Зокрема зменшення часу розриву слізної плівки (ЧРСП) та плоскоклітинна метаплазія при імпресійній цитології кон'юнктиви були задокументовані після факоемольсифікації [2]. Загострення ССО після операції з видалення катаракти, можливо, є багатofакторним. Зниження чутливості рогівки через операційне розсічення рогівкових нервів [3], фототоксичні ушкодження внаслідок впливу світла мікроскопа [4], багаторазове зрошення епітелію рогівки під час операції [5], підвищення рівня запальних цитокінів у слізній плівці [6], використання місцевої анестезії та антибіотиків під час операції на додаток до консерванту, що містять місцеві очні краплі, які вводяться після операції [7], впливає на розвиток ССО після операції з видалення катаракти, але те, як саме ці фактори впливають на розвиток ССО після втручання, поки що не встановлено. Kim et al. повідомляють, що бензалконію хлорид викликає нестабільність слізної плівки та ушкодження очної поверхні залежно від дози [8]. Повідон йод, який застосовується до операції для стерилізації, може спричинити нестабільність слізної плівки та ушкодження очної поверхні залежно від часу, що є предметом нашого поточного дослідження. Moon et al. зазначають, що аспіратор може посилити ССО після операції з видалення катаракти [9]. Підвищений рівень запальних цитокінів був виявлений у сльозах пацієнтів із ССО, а імунopatологічні зміни – у кон'юнктиві таких пацієнтів [10]. Не-

багато досліджень вивчали зміни рівня запальних цитокінів до та після хірургічної операції з видалення катаракти, і мало звітів стосувалися розвитку дисфункції мейбомієвих залоз (ДМЗ) після операції з видалення катаракти [11]. Тим не менш, деякі пацієнти можуть скаржитися на відчуття дискомфорту в очах без об'єктивних ознак, таких як фарбування очної поверхні після операції з видалення катаракти.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити, чи впливає операція з видалення катаракти на дисфункцію мейбомієвих залоз, а також оцінити пов'язані зміни параметрів ССО, включаючи запальні цитокіни слізної плівки після цього виду втручання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це дослідження було проведено відповідно до положень Інституційної наглядової ради (ІНР), зобов'язань дослідника та принципів Гельсінської декларації. Усі пацієнти були повністю проінформовані про деталі та можливі ризики процедури. Були отримані письмові інформовані згоди від усіх залучених пацієнтів. Це дослідження було переглянуте та схвалене Інституційними наглядовими радами лікарні Yeouido St. Mary's Hospital, Медичного коледжу, Католицького університету Кореї.

Досліджувана популяція та процедури

48 очей 34 пацієнтів, які відповідали критеріям включення та виключення, були оцінені в нашій клініці до та після операції з видалення катаракти у період з травня 2014 по серпень 2014 року. Пацієнти були розділені на дві групи на основі ознак і симптомів ССО за допомогою критеріїв DEWS перед операцією з видалення катаракти [12, 13]. Критеріями діагностики ССО були: оцінка ступеня тяжкості симптомів > 20 та час розриву слізної плівки (ЧРСП) < 7 с [12, 13]. Пацієнтів виключали, якщо вони користувалися контактними лінзами, проходили офтальмологічну операцію в минулому році, мали травму очей в анамнезі, інфекційні чи інші захворювання поверхні ока. Критеріями виключення також були безперервне використання місцевих очних препаратів, таких як стероїди, антибіотики, препарати з консервантами та системні препарати, які впливають на слізну плівку.

Операція з видалення катаракти

Усі операції з видалення катаракти проводив один хірург. Було виконано розріз рогівки розміром 2,85 мм; час факоемультсифікації становив 1–2 хвилини. У задню камеру вводили внутрішньоочний кришталик. У всіх випадках жодних ускладнень під час операції не відзначено. Пацієнтам закапували 0,5 % розчин моксифлоксацину (Vigamox®, Alcon, Форт Уорт, Техас, США) та 1 % розчин преднізолону ацетату (Pred Forte, Allergan, Ірвін, Каліфорнія, США) 4 рази на добу, протягом 1 місяця після операції.

Показники очних симптомів

Усі пацієнти заповнили опитувальник з оцінювання захворювання поверхні ока (OSDI), пройшли аналіз функції мейбомієвих залоз та слізної плівки, проведений тим самим дослідником. Ми видалили пункти 4 та 5, які оцінювали наявність затуманеного зору, оскільки було важко розрізнити зміну симптомів, спричинених лише операцією з видалення катаракти або поєднаних із ССО через факоемульсифікацію. Суб'єктивні симптоми оцінювались за числовою шкалою від 0 до 4 за опитувальником OSDI [14]. Ми оцінювали інтенсивність симптомів ССО від 0 до 4 таким чином: 0 – відсутні; 1 – легкі; 2 – помірні; 3 – тяжкі; 4 – дуже тяжкі. Частоту симптомів ССО визначали так: 0 – відсутні; 1 – інколи; 2 – половина часу; 3 – більша частина часу; 4 – весь час. Посилення симптомів ССО визначали кількісно таким чином: 0 – відсутнє; 1 – легке; 2 – помірне; 3 – тяжке; 4 – дуже тяжке. Загальний показник симптомів ССО розраховували так: (бал інтенсивності + бал частоти + бал загострення), поділений на 3. Показники коливались від 0 до 4, при цьому вищі бали означали тяжчі симптоми [15].

Клінічне оцінювання часу розриву слізної плівки та стану поверхні ока

Біомікроскопічні дослідження включали ЧРСП, фарбування рогівки та кон'юнктиви.

Для вимірювання ЧРСП у кон'юнктивальний мішок закапували 5 мкл 2 % розчину флуоресцеїну, відстежували і вимірювали методом мікроскопії зі щільною лампою цілісність слізної плівки доти, поки одна або кілька сухих плям не з'являлись у прекорнеальній слізній плівці після останнього моргання.

Тест Ширмера I проводили, згинаючи смужку Ширмера за лінією поділу та поміщаючи її під скроневию край повіки. Через 5 хвилин смужку видаляли і вимірювали її до точки максимального зволоження.

Фарбування рогівки флуоресцеїном досліджували за допомогою щільної лампи з підсвічуванням синім кобальтом. Фарбування вимірювали для кожного з п'яти відділів рогівки: центрального, верхнього, скроневого, носового та нижнього. Ступінь фарбування оцінювали так: 0 – відсутність фарбування; 1 – поверхнева пунктація та мікропунктатне фарбування; 2 – макropунктатне фарбування з декількома зрощеними ділянками; 3 – численні зрощені макropунктатні ділянки. Кожен з п'яти відділів пунктів за шкалою від 0 до 3. Бали за п'ятьма пунктами додавали, щоб отримати загальну оцінку для кожного ока [16].

Чутливість рогівки вимірювали за допомогою естезіометра Коше – Бонне (Luneau Ophthalmologie, Шартр, Франція). Нейлонова нитка злегка торкалася рогівки.

Усі вимірювання проводив один і той самий дослідник до операції, через 1 день, 1 та 2 місяці після операції.

Зразок слізної плівки та мультиплексний імуногранулотест

Нестимульовану слізну плівку збирали з нижнього слізного меніска за допомогою 0,5 мкл скляної капілярної мікропіпетки (Drummond, Брумол, Пенсильванія,

США). Слізну плівку центрифугували протягом 2 хвилин і негайно поміщали до морозильної камери за температури -80°C . Цитокіни та хемокіни аналізували, використовуючи комерційну систему наборів та панелей для імуноаналізу на основі магнітних мікроносіїв (Luminex 200; Luminex Corp., Остін, Техас).

Кількісному оцінюванню піддавали цитокіни та хемокіни IL-8, IL-6, IL-1 β , TNF- α , MCP-1 та IFN- γ . Для розрахунку молекулярних концентрацій цитокінів у слізних плівках ми проаналізували медіанні дані флуоресцентної інтенсивності за допомогою 5-параметричного логістичного методу або підстановки сплайн-кривої.

Клінічне оцінювання функції мейбомієвих залоз

Діагноз ДМЗ визначали як дисфункцію (відсутність виділення секрету з $> 75\%$ залоз) та появи двох або більше морфологічних змін мейбомієвих залоз, включаючи нерівність краю повіки, метаплазію отвору та ацинарну атрофію. Порушення стану краю повік, зокрема закупорені отвори мейбомієвих залоз, набряк судин, зміщення переднього або заднього відділу слизово-шкірного з'єднання та неправильні контури краю повіки оцінювали від 0 до 4 відповідно до кількості цих відхилень у кожному оці [17].

Виділення секрету мейбомієвих залоз оцінювали шляхом тиску на верхню частину хряща повіки, а легкість вивільнення секрету мейбомієвих залоз оцінювали напівкількісно таким чином: 0 – секрет прозорий, легко виділяється; 1 – секрет мутний, виділяється при незначному тиску; 2 – секрет мутний, виділяється з більш ніж помірним тиском; 3 – відсутність секрету навіть при сильному тиску [18].

Якість секрету оцінювали шляхом тиску на 8 мейбомієвих залоз нижніх повік. Виділення секрету оцінювали так: 0 – прозорий; 1 – мутний; 2 – мутний, із зернистими частинками; 3 – густий, як зубна паста.

Мейбомієві залози оглядали за допомогою системи безконтактної мейбографії, що складалася з інфрачервоного передавального фільтра (IR-83, Ноуа, Токіо, Японія) та відеокамери з інфрачервоним зарядом (XC-EI50, Sony, Токіо, Японія). Часткову або повну втрату мейбомієвих залоз оцінювали, використовуючи такі оцінки для кожної повіки: 0 – відсутність втрати мейбомієвих залоз; 1 – втрата менше третини від загальної площі мейбомієвих залоз; 2 – втрата від однієї до двох третин від загальної площі мейбомієвих залоз; 3 – втрата більше двох третин від загальної площі мейбомієвих залоз. Показники для верхньої та нижньої повіки додавали, щоб отримати оцінку від 0 до 6 для кожного ока [19].

Статистичний аналіз

Для статистичного аналізу використовували програмне забезпечення SPSS (версія 13.0, SPSS Inc., Чикаго, Іллінойс). Для оцінювання повторних вимірювань безперервних значень використовували лінійну змішану модель з апостеріорним аналізом за Бонферроні. Парні порівняння групових категоріальних змінних виконували за допомогою U-критерію Манна – Уїтні. Знаковий ранговий критерій

Уїллоксона використовували для порівняння внутрішньогрупових категоріальних змінних змін від вихідного рівня. Дисперсійний аналіз повторних вимірювань використовували для порівняння безперервних змінних внутрішньогрупових змін від вихідного рівня. p -Значення $< 0,05$ вважали статистично значущими.

РЕЗУЛЬТАТИ

До операції з видалення катаракти статистично значущої різниці між двома групами не було, крім ЧРСП, тесту Ширмера I та оцінки фарбування рогівки. Із 34 пацієнтів 18 входили до групи з ССО та 16 – до групи без ССО. У групі із ССО 12 пацієнтів були жінками; середній вік \pm стандартне відхилення (СВ) становив $67,24 \pm 5,91$ року. У групі без ССО 9 пацієнтів були жінками; середній вік становив $64,18 \pm 6,02$ року. Істотних відмінностей за статтю та віком між двома групами не було.

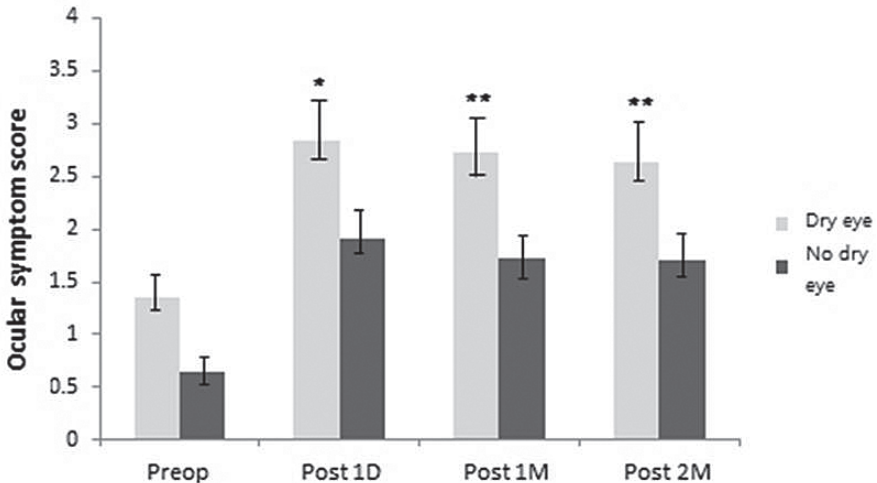


Рисунок 1. Зміна показників очних симптомів від доопераційного значення. Збільшення показників очних симптомів було статистично значущим у групі із ССО в 1-й день, через 1 і 2 місяці після операції порівняно з групою без ССО ($p < 0,05$). Кожне значення відображає середнє значення \pm стандартна помилка середнього (СПС)

Примітка. Значущість оцінювали за допомогою моделі дисперсійного аналізу випадкових ефектів (ANOVA); p -значення $< 0,05$ вважали статистично значущими.

*** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$, використовуючи лінійну змішану модель з апостеріорним аналізом або модель узагальнених оцінювальних рівнянь.

Показники очних симптомів

Оцінки симптомів були значно гіршими у групі із ССО, ніж у групі без ССО в 1-й день ($2,84 \pm 0,81$, $1,91 \pm 0,70$ відповідно), через 1 місяць ($2,72 \pm 0,69$, $1,73 \pm 0,64$ відповідно) та 2 місяці після операції ($2,64 \pm 0,71$, $1,71 \pm 0,61$ відповідно)

($p < 0,05$ відповідно) (рисунок 1). Зменшення оцінки симптомів не було значним через 1 та 2 місяці після операції з видалення катаракти у групі із ССО, але було статистично значущим у групі без ССО через 2 місяці після операції з видалення катаракти ($p < 0,05$).

Оцінювання розриву сілзної плівки та поверхні ока

1. ЧРСП і тест Ширмера I. Спостерігалось статистично значуще покращення ЧРСП через 1 місяць ($13,4 \pm 2,7$, $3,7 \pm 0,5$ відповідно) та 2 місяці ($14,1 \pm 3,1$, $4,1 \pm 0,4$ відповідно) після операції у групі без ССО порівняно з групою із ССО ($p < 0,001$, відповідно) (таблиця 1, рисунок 2, А). ЧРСП значно погіршився у групі із ССО порівняно з групою без ССО в 1-й день після операції та відновлення було значно повільнішим у групі із ССО, ніж у групі без ССО через 1 і 2 місяці після операції. Що цікаво, спостерігалось статистично значуще покращення відновлення через 1 місяць після операції при застосуванні місцевих очних крапель порівняно з періодом без місцевої терапії, тобто на 2-му місяці після операції.

Показник за тестом Ширмера I погіршився в обох групах у 1-й день після операції, хоча значення не були статистично значущими (рисунок 2, В). Він істотно покращився через 1 місяць ($16,2 \pm 5,1$, $4,5 \pm 0,8$ відповідно) та 2 місяці ($16,7 \pm 5,4$, $5,2 \pm 0,6$ відповідно) після операції у групі без ССО порівняно з групою з ССО (див. таблицю 1). Різниця у відновленні не була статистично значущою в обох групах через 1 і 2 місяці після операції ($p > 0,05$ відповідно). Не спостерігалось статистично значущого покращення відновлення через 1 місяць після операції при застосуванні місцевих очних крапель порівняно з періодом без місцевої терапії, тобто на 2-му місяці після операції.

2. Показник фарбування рогівки. Спостерігалось статистично значуще зменшення показника фарбування рогівки через 1 місяць ($0,5 \pm 0,1$, $1,2 \pm 0,7$ відповідно), 2 місяці ($0,3 \pm 0,1$ та $0,7 \pm 0,3$ відповідно) після операції у групі без ССО порівняно з групою із ССО ($p < 0,05$ відповідно) (таблиця 1, рисунок 2, С).

Показник значно погіршився у групі з ССО порівняно з групою без ССО в 1-й день після операції. Що цікаво, спостерігалось статистично значуще покращення відновлення через 1 місяць після операції при застосуванні місцевих очних крапель порівняно з періодом без місцевої терапії, тобто на 2-му місяці після операції в обох групах.

3. Поріг чутливості рогівки. Поріг чутливості рогівки був значно нижчим у 1-й день після операції ($55,1 \pm 1,8$, $51,2 \pm 0,9$ відповідно), ніж до операції ($58,4 \pm 1,7$, $55,9 \pm 1,4$ відповідно) у групі як із ССО, так і без ССО (див. таблицю 1). Поріг чутливості рогівки повільніше відновлювався у групі із ССО, ніж у групі без ССО через 1 місяць ($57,8 \pm 1,5$, $54,1 \pm 1,2$ відповідно) та 2 місяці після операції ($58,1 \pm 1,7$, $56,1 \pm 1,3$ відповідно) ($p < 0,05$, відповідно) (рисунок 2, D). Цей показник погіршився в обох групах у 1-й день після операції та відновлення було значно повільнішим у групі із ССО, ніж у групі без ССО через 1 і 2 місяці після операції. Що цікаво, спостерігалось статистично значуще покращення відновлення порогу чутливості рогівки через 1 місяць після операції при застосуванні місцевих очних крапель порівняно з періодом без місцевої терапії, тобто на 2-му місяці після операції.

Запальні цитокіни у слізній плівці

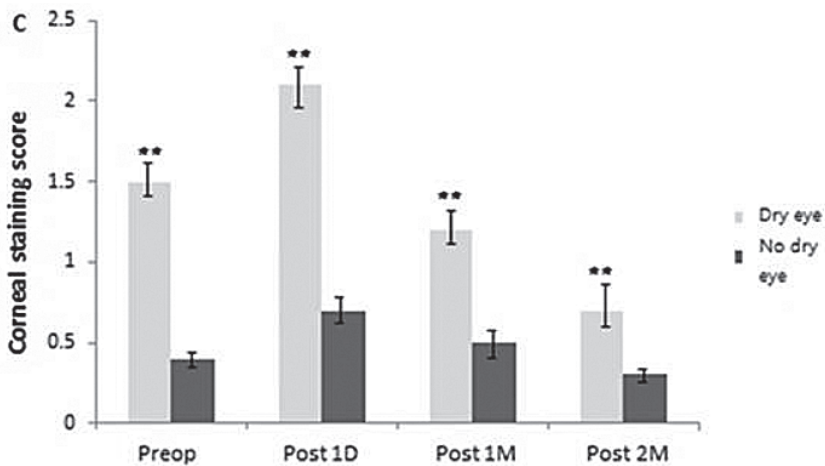
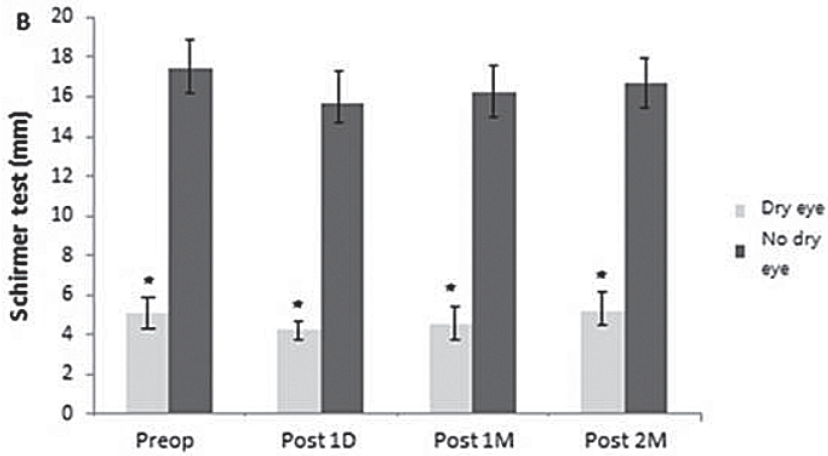
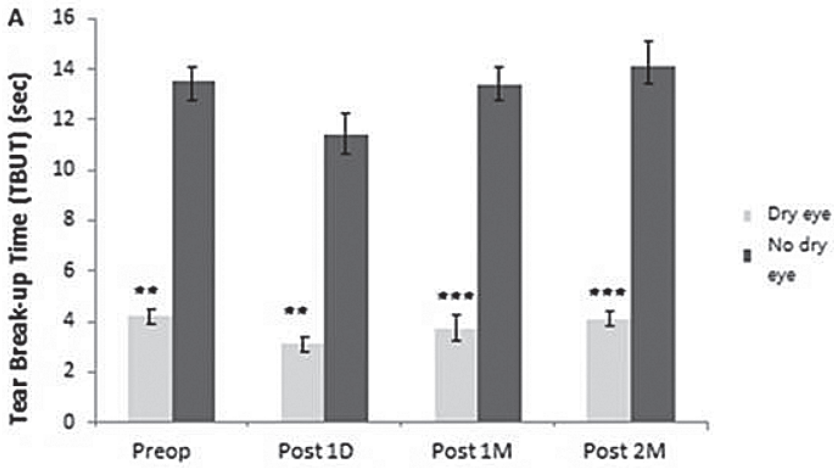
У групі без ССО початкові концентрації IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α та IFN- γ становили 2,11 \pm 0,14, 13,36 \pm 1,97, 143,83 \pm 11,92, 55,49 \pm 5,94, 9,04 \pm 0,01 і 0,55 \pm 0,19 пг/мл відповідно. У групі із ССО початкові концентрації IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α та IFN- γ становили 57,78 \pm 5,25, 214,73 \pm 18,17, 500,30 \pm 38,69, 1518,42 \pm 143,29, 385,11 \pm 21,95 і 96,55 \pm 8,19 пг/мл відповідно. У групі із ССО в 1-й день після операції концентрації IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α та IFN- γ становили 95,54 \pm 14,82, 500,30 \pm 38,69, 1561,69 \pm 289,41, 4595,11 \pm 359,16, 621,67 \pm 43,55 і 266,79 \pm 23,54 пг/мл відповідно. У групі без ССО в 1-й день після операції концентрації IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α та IFN- γ становили 51,42 \pm 6,05, 119,51 \pm 12,19, 443,92 \pm 34,51, 2128,74 \pm 215,64, 159,73 \pm 12,98 і 51,54 \pm 6,82 пг/мл відповідно.

Таблиця 1. Середні значення параметрів поверхні ока, виміряних до операції, у 1-й день, через 1 та 2 місяці після операції з видалення катаракти

Параметри	Група з ССО до операції							
	Доопераційне значення	1 день	1 місяць	2 місяці	Всього	Доопераційне значення порівняно з 1 днем	Доопераційне значення порівняно з 1 місяцем	Доопераційне значення порівняно з 2 місяцями
ЧРСП (с)	4,2 \pm 0,4	3,1 \pm 0,3	3,7 \pm 0,5	4,1 \pm 0,4	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Тест Ширмера (мм)	5,1 \pm 0,5	4,3 \pm 0,5	4,5 \pm 0,8	5,2 \pm 0,6	0,894	0,816	0,924	0,557
Поріг чутливості рогівки (мм)	58,4 \pm 1,7	55,1 \pm 1,8	57,8 \pm 1,5	58,1 \pm 1,7	0,016	0,024	0,021	0,019
Показник фарбування рогівки	1,5 \pm 0,4	2,1 \pm 0,8	1,2 \pm 0,7	0,7 \pm 0,3	0,024	0,041	0,031	0,035
Група без ССО до операції								
ЧРСП (с)	13,5 \pm 2,5	11,4 \pm 2,3	13,4 \pm 2,7	14,1 \pm 3,1	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Тест Ширмера (мм)	17,4 \pm 5,9	15,7 \pm 4,8	16,2 \pm 5,1	16,7 \pm 5,4	0,829	0,529	0,241	0,268
Поріг чутливості рогівки (мм)	55,9 \pm 1,4	51,2 \pm 0,9	54,1 \pm 1,2	56,1 \pm 1,3	0,295	0,262	0,418	0,350
Показник фарбування рогівки	0,4 \pm 0,1	0,7 \pm 0,2	0,5 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1	0,031	0,035	0,029	0,027

Примітка. Постійні значення аналізували за допомогою лінійної змішаної моделі з апостеріорним аналізом за Бонферроні.

Постійні значення аналізували за допомогою узагальненої лінійної змішаної моделі з апостеріорним аналізом за Бонферроні.



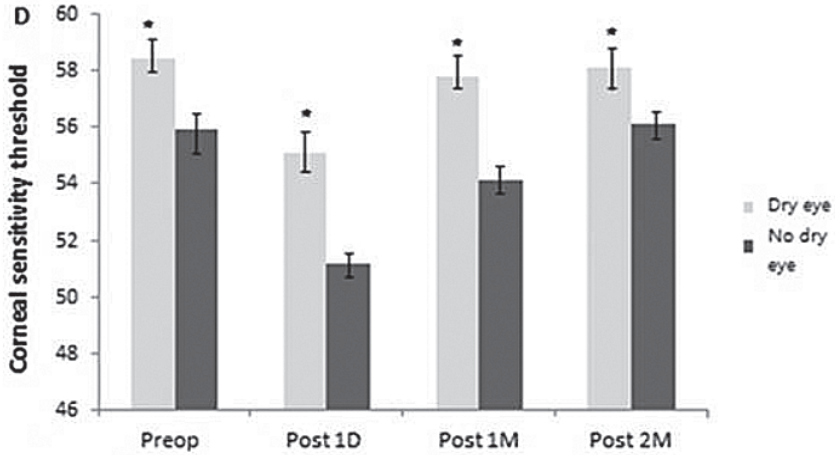


Рисунок 2. Зміни часу розриву слізної плівки та параметрів стану поверхні ока до операції, у 1-й день, через 1 і 2 місяці після операції від доопераційного значення: А – зміна ЧРСП (с) від доопераційного значення. ЧРСП був значно коротшим у групі із ССО у 1-й день, через 1 і 2 місяці після операції порівняно з групою без ССО ($p < 0,05$); В – зміна тесту Ширмера I (мм) від доопераційного значення. Показник тесту Ширмера I був значно меншим у групі із ССО у 1-й день, через 1 і 2 місяці після операції порівняно з групою без ССО ($p > 0,05$); С – зміна показника фарбування рогівки від доопераційного значення. Спостерігалось статистично значуще зменшення показника фарбування рогівки через 1 і 2 місяці після операції, але у групі із ССО відзначався вищий показник, ніж у групі без ССО ($p < 0,05$); D – зміна порогу чутливості рогівки (мм) від доопераційного значення. Порог чутливості рогівки повільно відновлювався до доопераційного значення через 1 і 2 місяці після операції, але у групі із ССО відзначався вищий пороговий рівень, ніж у групі без ССО ($p < 0,05$). Кожне значення відображає середнє значення \pm СПС. Значущість оцінювали за допомогою моделі дисперсійного аналізу випадкових ефектів (ANOVA); p -значення $< 0,05$ вважали статистично значущими Примітка. *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$, використовуючи лінійну змішану модель з апостеріорним аналізом або модель узагальнених оцінювальних рівнянь.

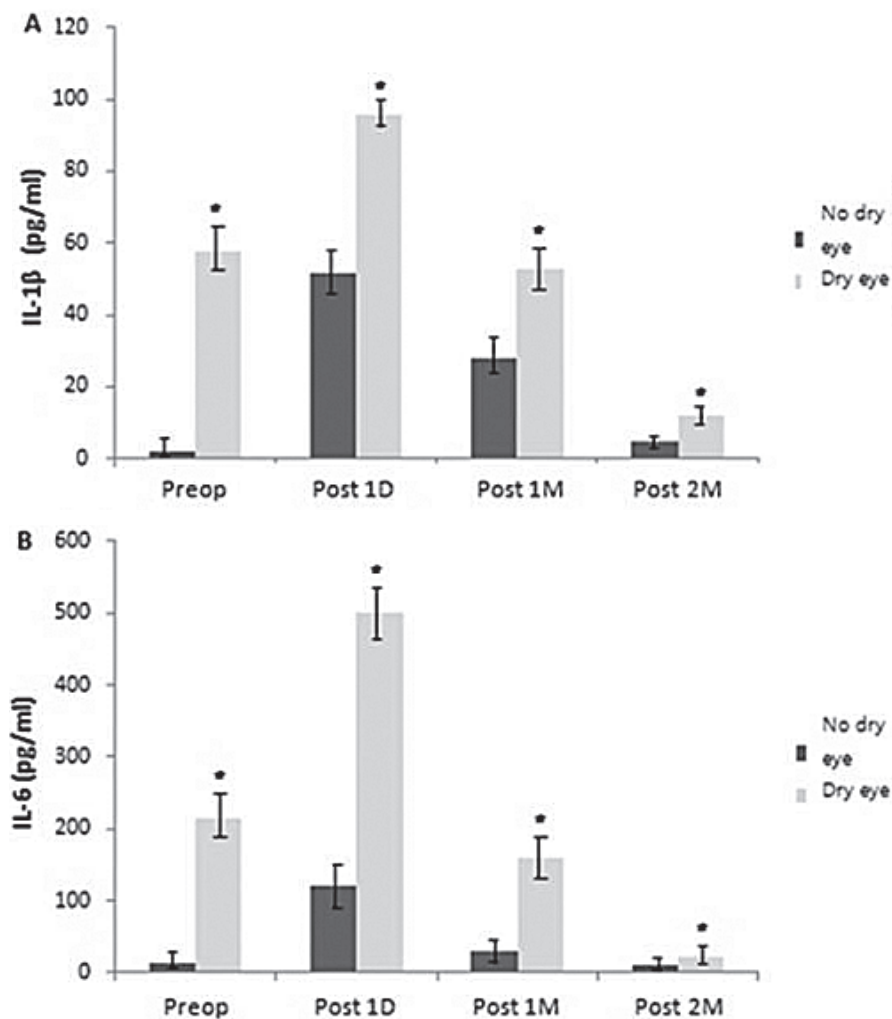
У групі із ССО спостерігалось статистично значуще зменшення концентрації ІЛ-1 β ($52,49 \pm 6,17$ та $11,82 \pm 5,64$ відповідно), ІЛ-6 ($159,13 \pm 19,04$ та $22,16 \pm 5,91$ відповідно), ІЛ-8 ($394,16 \pm 30,81$ та $80,62 \pm 7,53$ відповідно), MCP-1 ($815,26 \pm 65,49$ та $47,15 \pm 5,61$ відповідно), TNF- α ($118,17 \pm 11,52$ та $26,48 \pm 3,68$ відповідно) та IFN- γ ($56,12 \pm 5,94$ та $9,64 \pm 1,80$ відповідно) у сльозах через 1 та 2 місяці після операції з видалення катаракти порівняно зі значенням у 1-й день після операції ($p < 0,05$ відповідно) (рисунок 3).

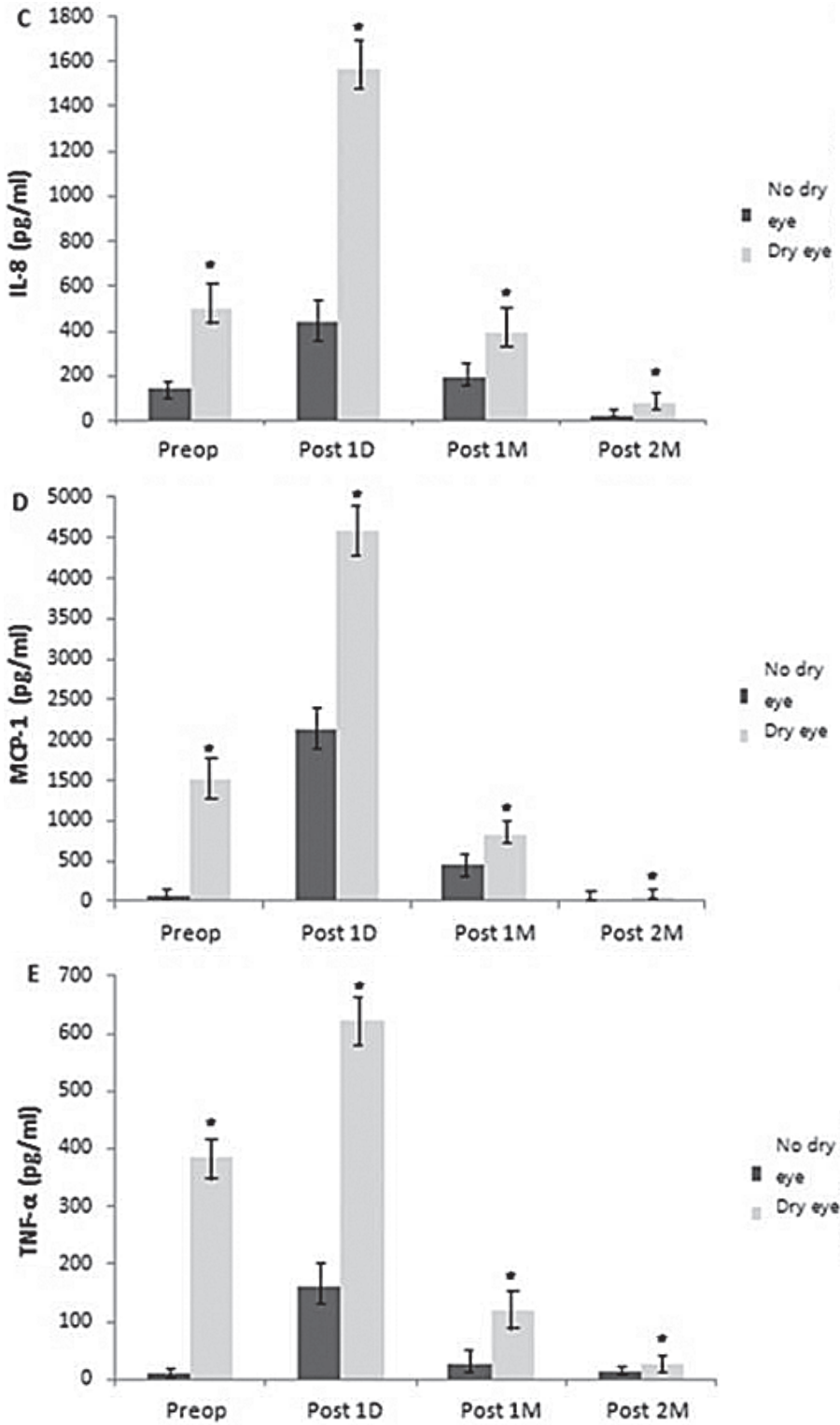
Крім того, у групі без ССО спостерігалось також статистично значуще зменшення концентрації ІЛ-1 β ($27,64 \pm 7,21$ та $5,02 \pm 0,28$ відповідно), ІЛ-6 ($29,48 \pm 6,98$ та $11,42 \pm 1,53$ відповідно), ІЛ-8 ($196,43 \pm 12,51$ та $21,46 \pm 4,63$ відповідно), MCP-1 ($449,75 \pm 41,62$ та $29,58 \pm 5,24$ відповідно), TNF- α ($26,25 \pm 2,31$ та $13,64 \pm 1,98$ відповідно) та IFN- γ ($11,16 \pm 1,85$ та $5,10 \pm 1,02$ відповідно) у слізних плівках

через 1 та 2 місяці після операції з видалення катаракти порівняно зі значенням у 1-й день після операції ($p < 0,05$ відповідно). Усі кількісно визначені цитокіни та хемокіни мали тенденцію до збільшення в 1-й день після операції та зменшення через 1 та 2 місяці після операції з видалення катаракти (див. рисунок 3).

Оцінювання функції мейбомієвих залоз

1. Порушення стану краю повіки. Спостерігалось статистично значуще збільшення порушення стану краю повіки через 1 місяць ($2,3 \pm 0,6$, $0,5 \pm 0,1$ відповідно), 2 місяці ($2,4 \pm 0,6$ та $0,5 \pm 0,1$ відповідно) після операції у групі із ССО порівняно з групою без ССО ($p < 0,01$ відповідно) (рисунок 4, А). Цей параметр значно погіршився у групі із ССО порівняно з групою без ССО у 1-й день після операції. Відзначалися загострення через 1 і 2 місяці після операції, але істотної різниці при лікуванні місцевими розчинами та через 1 місяць без лікування не було.





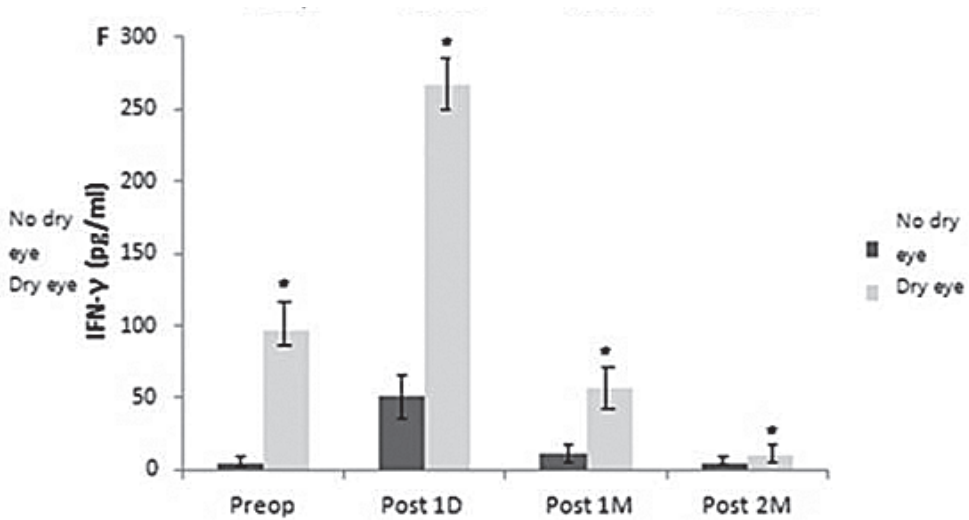
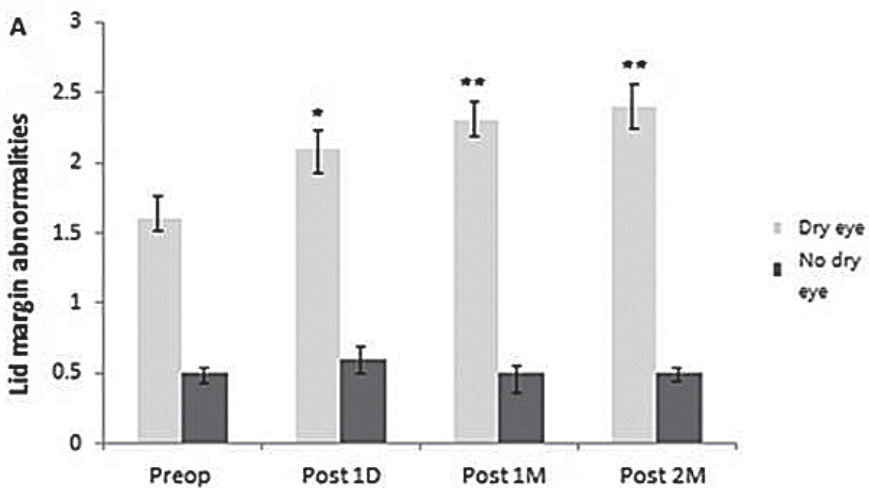


Рисунок 3. Зміна концентрації цитокінів та хемокінів у слізних плівках від доопераційного значення. Зменшення концентрації IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α та IFN- γ у слізних плівках було статистично значущим у групі із ССО через 1 та 2 місяці порівняно зі значенням у 1-й день після операції відповідно ($p < 0,05$). Кожне значення відображає середнє значення \pm СПС

Примітка. Значущість оцінювали за допомогою моделі дисперсійного аналізу випадкових ефектів (ANOVA); p -значення $< 0,05$ вважали статистично значущими, *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$, використовуючи лінійну змішану модель з апостеріорним аналізом або модель узагальнених оцінювальних рівнянь.



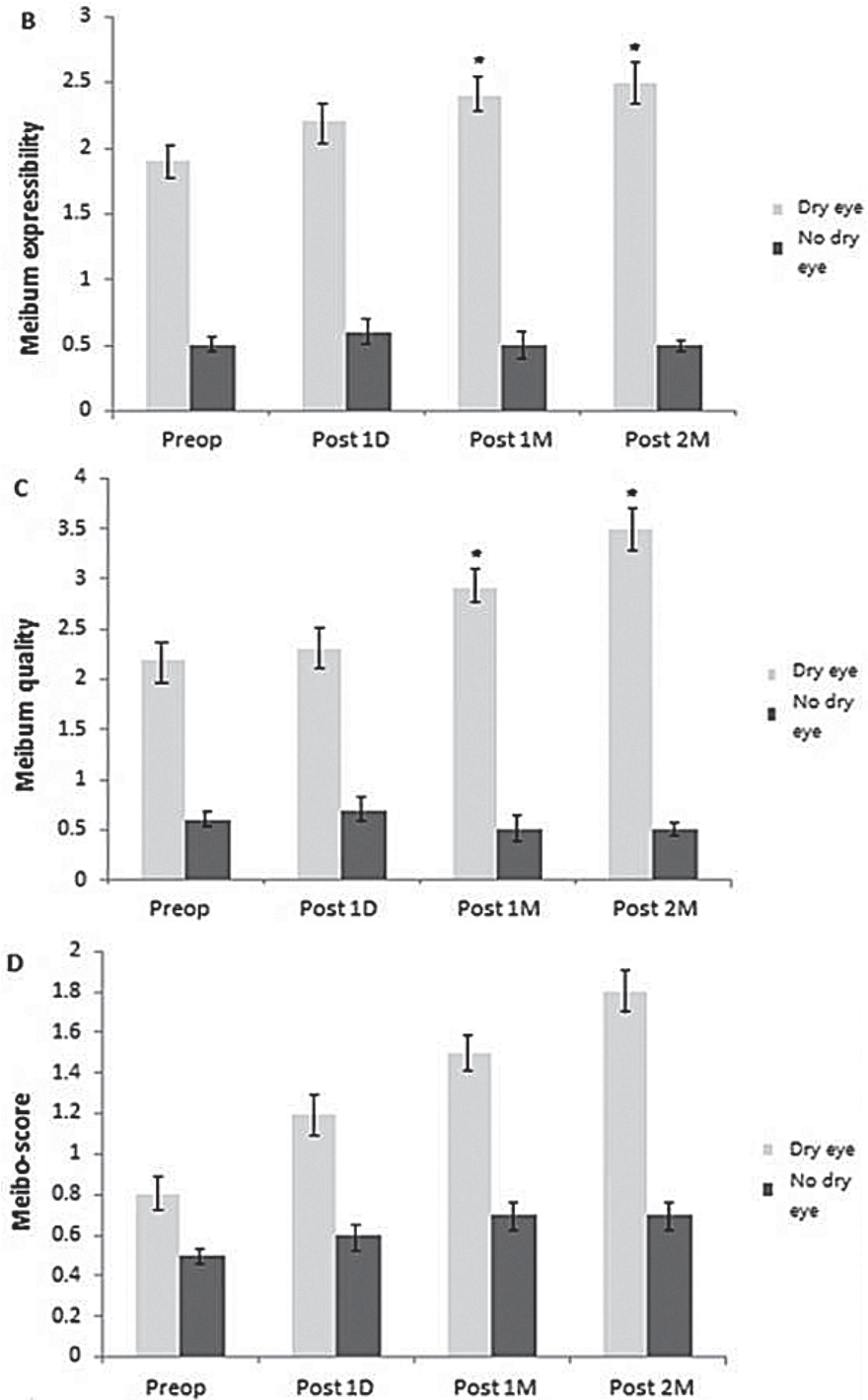


Рисунок 4. Зміна параметрів ДМЗ від доопераційного значення: А – зміна показників порушення стану краю повіки від доопераційного значення. Показники порушення

стану краю повіки були значно вищими у групі із ССО в 1-й день, через 1 і 2 місяці після операції порівняно з групою без ССО ($p < 0,05$); В – зміна виділення секрету від доопераційного значення. Спостерігалось статистично значуще збільшення виділення секрету через 1 і 2 місяці після операції, причому в групі із ССО відзначався вищий рівень, ніж у групі без ССО ($p < 0,05$); С – зміна якості секрету від доопераційного значення. Спостерігалось статистично значуще покращення якості секрету через 1 і 2 місяці після операції, причому в групі із ССО відзначався вищий рівень, ніж у групі без ССО ($p < 0,05$); D – зміна значень мейбограми від доопераційного значення. Значення мейбограми було вищим у групі із ССО в 1-й день, через 1 і 2 місяці після операції порівняно з групою без ССО. Кожне значення відображає середнє значення \pm СПС

Примітка. Значущість оцінювали за допомогою моделі дисперсійного аналізу випадкових ефектів (ANOVA); р-значення $< 0,05$ вважали статистично значущими. *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$, використовуючи лінійну змішану модель з апостеріорним аналізом або модель узагальнених оцінювальних рівнянь.

2. Виділення секрету мейбомієвих залоз. Виділення секрету було значно гіршим у групі з ССО, ніж у групі без ССО через 1 місяць ($2,4 \pm 0,5$, $0,5 \pm 0,1$ відповідно) та 2 місяці після операції ($2,5 \pm 0,6$, $0,5 \pm 0,1$ відповідно) ($p < 0,05$ відповідно) (рисунок 4, В). Цей параметр значно погіршився у групі із ССО порівняно з групою без ССО в 1-й день після операції. Відзначалися загострення через 1 і 2 місяці після операції, але істотної різниці під час лікування місцевими розчинами та через 1 місяць без лікування не було.

3. Якість секрету. Якість секрету була значно гіршою у групі із ССО, ніж у групі без ССО через 1 місяць ($2,9 \pm 0,3$, $0,5 \pm 0,1$ відповідно) та 2 місяці після операції ($3,5 \pm 0,5$, $0,5 \pm 0,1$ відповідно) ($p < 0,05$ відповідно) (рисунок 4, С). Цей параметр значно погіршився у групі із ССО порівняно з групою без ССО в 1-й день після операції. Відзначалися загострення через 1 і 2 місяці після операції, але істотної різниці під час лікування місцевими розчинами та через 1 місяць без лікування не було.

4. Значення мейбограми. Значення мейбограми істотно не змінилися після операції порівняно з доопераційним рівнем. Значення мейбограми були гіршими у групі із ССО, ніж у групі без ССО через 1 місяць ($1,5 \pm 0,7$, $0,7 \pm 0,2$ відповідно) та 2 місяці після операції ($1,8 \pm 0,7$, $0,7 \pm 0,3$ відповідно), незважаючи на відсутність статистично значущої різниці між двома групами за середніми значеннями мейбограми ($p > 0,05$ відповідно) (рисунок 4, D).

Кореляційні аналізи

Коефіцієнти кореляції Спірмена між концентраціями цитокінів у сльозах та параметрами ССО представлені у таблиці 2. ЧРСП обернено корелювали з концентраціями IL-8, IL-6, IL-1 β , IFN- γ , TNF- α та MCP-1, а показники за тестом Ширмера I обернено корелювали з концентраціями IL-6 через 2 місяці після операції. Показники фарбування рогівки продемонстрували позитивні кореляції з концентраціями

IFN- γ , IL-8, MCP-1 та IL-6. Рангові (Спірмена) коефіцієнти кореляції між показниками очних симптомів та параметрами ДМЗ представлені у таблиці 3. Спостерігались істотні кореляції між порушенням стану краю повіки, виділенням секрету, якістю секрету і показниками очних симптомів через 2 місяці після операції.

Таблиця 2. Кореляція між цитокінами у зразках слізної плівки та параметрами ССО через 1 місяць після операції

Показник	ЧРСП	Тест Ширмера I	Показник фарбування рогівки
IL-1 β	-0,34	-0,41	0,38
	0,04*	НС	0,03*
IL-6	-0,35	-0,31	0,39
	<0,01*	0,03*	<0,01*
IL-8	-0,29	-0,25	0,26
	0,01*	НС	0,02*
MCP-1	-0,28	-0,25	0,31
	0,021*	НС	0,034*
IFN- γ	-0,25	-0,23	0,33
	0,04*	НС	0,03*
TNF- α	-0,14	-0,11	0,16
	0,032*	НС	0,027*

Примітка. Показники відображають коефіцієнти кореляції Спірмена та р-значення (НС: неспецифічні). *Значущі кореляції позначені.

Таблиця 3. Кореляція між показниками очних симптомів та параметрами ДМЗ через 2 місяці після операції

Показник	Показники очних симптомів	р-значення
Порушення стану краю повік	0,37	0,002*
Виділення секрету	0,21	0,031*
Якість секрету	0,19	0,029*
Значення мейбограми	0,16	0,067

Примітка. Показники відображають коефіцієнти кореляції Спірмена та р-значення (НС: неспецифічні). *Значущі кореляції позначені.

Обговорення

Після операції з видалення катаракти пацієнти часто відчують симптоми ССО, такі як подразнення очей, скаржаться на порушення функції слізної плівки [20].

Oh et al. повідомляють, що функція слізної плівки поступово покращувалась, але симптоми ССО в очах погіршилися і не поверталися до нормального рівня навіть через 3 місяці після операції з видалення катаракти [15].

Ми також спостерігали статистично значуще збільшення показників очних симптомів після операції з видалення катаракти, що узгоджується із вказаним звітом.

Liu et al. продемонстрували погіршення ССО, оцінки ЧРСП і тесту Ширмера після факоемультсифікації [21]. Ми також спостерігали істотне зниження показників ЧРСП та тесту Ширмера I після операції з видалення катаракти, що узгоджується з вказаним звітом.

Поріг чутливості рогівки зменшувався відразу після операції з видалення катаракти, але поступово покращувався через 1 і 2 місяці після операції. Можливим поясненням цієї тенденції, що спостерігалась у нашому дослідженні, може бути відновлення рогівкових нервів. Розрізи рогівки під час операції з видалення катаракти можуть знизити чутливість [3]. При загоєнні після операції з'являються нові нервові клітини і виділяються нервові фактори росту для регенерації аксонів [22]. Це може пояснити виникнення ССО, який спостерігався на ранній стадії після операцій з видалення катаракти, але покращився в подальшому. Oh et al. повідомили, що більший розмір розрізу пов'язаний із повільнішим відновленням чутливості [15]. Вважається, що процедури мікророзрізів, такі як факоемультсифікація, що зазвичай проводять на сьогодні, призводять до меншого зниження чутливості рогівки, ніж звичайна хірургія катаракти [22].

Синдром сухого ока характеризується змінами складу слізної плівки, що може відповідати за симптоми подразнення [10]. Як повідомляється, IFN- γ сприяв втраті келихоподібних клітин в експериментальній моделі ССО у мишей [23]. У нашому дослідженні спостерігалось збільшення концентрації IFN- γ після операції з видалення катаракти, що було вищим у групі із ССО. Це вказує на те, що запальні клітини, які продукують IFN- γ , мобілізуються на поверхні ока, особливо в групі із ССО. У попередніх дослідженнях підвищені рівні транскриптів рибонуклеїнової кислоти, що кодують IL-1, IL-6, TGF- β 1 та TNF- α , були виявлені в кон'юнктиві пацієнтів із сухим кератокон'юнктивітом [24–26]. Подібним чином, наше дослідження виявило, що параметри ССО, такі як ЧРСП та показники фарбування рогівки, істотно корелювали з концентрацією IL-6 у сльозах після операції з видалення катаракти. Статистично значущі кореляційні зв'язки спостерігалися між IL-8, MCP-1, IL-6, IL-1 β , IFN- γ , TNF- α та ЧРСП після операцій з видалення катаракти. Також спостерігалися статистично значущі кореляційні зв'язки між IL-8, MCP-1, IL-6, IL-1 β , IFN- γ , TNF- α та показниками фарбування рогівки після операції з видалення катаракти, хоча показники тесту Ширмера не корелювали з іншими цитокінами, крім IL-6. Наше дослідження також виявило суттєві відмінності в рівнях певних цитокінів у групі із ССО порівняно з групою без ССО після операції з видалення катаракти. Відповідно, запальні цитокіни у сльозах можуть бути спрямовані на зменшення пошкодження поверхні ока після операції з видалення катаракти.

Багато попередніх досліджень показали, що запалення у пацієнтів з ДМЗ пов'язане з підвищеним рівнем цитокінів у слізній плівці [27–30]. Зокрема при ДМЗ було зареєстровано підвищення концентрації IL-8, IL-6, TNF- α та IFN- γ [28]. У нашому дослідженні всім пацієнтам після операції призначали місцеві антибіотики та стероїди. Відповідно, це могло вплинути на результат, а саме зниження концентрації цитокінів у сльозах через 1 і 2 місяці після операції, хоча порушення стану краю повіки та якість секрету були гіршими після операції з видалення катаракти.

Комітет з ведення та лікування DEWS повідомив, що будь-який рівень тяжкості ССО очей може супроводжуватися ДМЗ [13]. Зміни або дефіцит секрету спричиняють ССО випарного типу, властивого ДМЗ [31, 32]. Відповідно до цих звітів, у нашому дослідженні у пацієнтів, які все ще скаржилися на дискомфорт в очах, але в яких запалення поверхні ока, пов'язане із самою операцією з видалення катаракти, при об'єктивному офтальмологічному обстеженні виявлено не було, відзначалися клінічні ознаки ДМЗ, такі як застій судин і нерівний контур повік. Більше того, показники очних симптомів не повертались до передопераційного рівня через 2 місяці після операцій, спричиняючи дискомфорт у пацієнтів, які пройшли факоемульсифікацію. Спостерігалися статистично значущі кореляційні зв'язки між порушенням стану краю повіки, виділенням секрету, якістю секрету та показниками очних симптомів після операції з видалення катаракти.

Відповідно, дискомфорт в очах після операції з видалення катаракти міг бути спричинений ДМЗ. Незважаючи на клінічне значення, вплив операції з видалення катаракти на ДМЗ недостатньо досліджено. Наше дослідження продемонструвало статистично значуще погіршення показників порушення стану краю повіки, підвищення показників якості та виділення секрету після операцій з видалення катаракти методом факоемульсифікації. Тому важливо оцінювати функцію мейбомієвих залоз до та після операції та приділяти ретельну увагу інтраопераційному догляду.

ДМЗ діагностують шляхом обстеження країв повіки за допомогою щільної лампи [33], мейбометрії [34, 35], оцінювання об'єму та властивостей секрету [36, 37], мейбографії [38–42], оцінювання наявності сторонніх тіл [43, 44] та швидкості випаровування сліз [45, 46]. Однак у нашому дослідженні показники якості та виділення секрету були трохи нижчими, ніж показники очних симптомів і порушень стану краю повіки, частково через те, що тиск для оцінювання виділення секрету недостатньо чітко визначений. Коли будуть розроблені більш об'єктивні та відтворювані методи оцінювання секрету, цей метод може мати вищу силу, ніж результати нашого дослідження, для диференціації між пацієнтами з ДМЗ та без нього після операції з видалення катаракти.

Хірургія катаракти могла спричинити обструкцію мейбомієвих залоз, оскільки в нашому дослідженні були виявлені їх функціональні та структурні зміни. Зменшення чутливості роگیвки може призвести до зниження частоти моргання, що, ймовірно, зменшить виділення аномально зміненого секрету. Дисфункція повік, що ви-

никає внаслідок використання аспіратора, також може спричинити ДМЗ після операцій з видалення катаракти. Триваліший період спостереження дозволив би з'ясувати більш конкретні зміни мейбомієвих залоз після операції з видалення катаракти.

У нашому дослідженні при проведенні мейбографії ми виявили зміни мейбомієвих залоз після операції з видалення катаракти. Однак істотної кореляції між значеннями мейбограми та показниками очних симптомів через 2 місяці після операції не спостерігалось. Навіть хоча статистично значущих відмінностей між значеннями мейбограми не було, ці показники були вищими у групі із ССО, ніж у групі без ССО. Також було проведене спостереження за пацієнтами з різними змінами мейбомієвих залоз, включаючи випадання, вкорочення, спотворення та розширення проксимальної частини мейбомієвих залоз. Ці дані свідчать про те, що причиною може бути обструкція отворів після операцій з видалення катаракти.

Можливим поясненням відмінностей у результатах між періодом з проведенням місцевої терапії (від 1 дня до 1 місяця після операції) порівняно з періодом без неї (від 1 до 2 місяця після операції) можуть бути різні очні краплі та тривалість їх застосування. Місцеві стероїди на сьогодні є основним методом лікування ССО від помірного до важкого ступеня. Багато досліджень показали їх ефективність при лікуванні ССО [47]. Найбільш корисним ефектом стероїдів є швидкий початок дії, що робить їх зручними в обставинах, коли необхідна негайна протизапальна реакція, наприклад після операції з видалення катаракти. Попереднє дослідження показало, що 0,5 % розчин лотепреднолу етабонату продемонстрував дуже добрі результати після 2 тижнів лікування [48]. Наше дослідження виявило статистично значущі покращення ЧРСП, показників фарбування рогівки та порогу чутливості рогівки через 1 місяць після операції, коли використовувались очні краплі, порівняно з періодом без місцевої терапії, тобто на 2-му місяці після операції, що узгоджується із вказаним звітом.

У пацієнтів з ДМЗ антибіотики можуть відігравати певну роль у лікуванні. Азитроміцин для місцевого застосування пригнічує бактеріальні ліпази, запобігаючи деградації нормального мейбуму [49]. Попереднє дослідження показало, що у пацієнтів з ДМЗ, які отримували лотепреднолу етабонат 4 рази на день, відзначалися помітні покращення якості секрету та ЧРСП через 1 місяць [50]. Однак у нашому дослідженні антибіотики та стероїди, що застосовувалися після операцій з видалення катаракти, не обумовили статистично значущих покращень порушень стану краю повіки та секретії мейбомієвих залоз після операцій. Ці результати дають змогу припустити, що операція з видалення катаракти може впливати на функцію мейбомієвих залоз і посилювати їх обструкцію, незважаючи на використання місцевих антибіотиків та стероїдів. Запалення верхнього ока та поява ССО з подальшим хірургічним втручанням з видалення катаракти, дисфункція повік внаслідок використання аспіратора та зменшення швидкості моргання, спричинене зниженням чутливості рогівки, може впливати на функцію мейбомієвих залоз після операцій з видалення катаракти. Були б корисними подальші дослідження для розрізнення впливу хірургічного втручання від впливу антибіотиків та стероїдів.

Це дослідження було проведене за участю відносно невеликої кількості пацієнтів і дало змогу виявити відмінності у функції мейбомієвих залоз і нестабільності слізної плівки до та після операцій з видалення катаракти. Незважаючи на такий дизайн, спостерігалися суттєві відмінності у рівнях цитокінів та параметрах ДМЗ у групі із ССО порівняно з групою без ССО.

Пацієнти, які звертаються за медичною консультацією після операції з видалення катаракти, часто скаржаться на симптоми подразнення. Навіть коли зміни різних параметрів поверхні ока і нестабільності слізної плівки, які погіршились одразу після операцій з видалення катаракти, повернулися до доопераційного рівня через 2 місяці після процедури, після операції з видалення катаракти виникли морфологічні та функціональні зміни мейбомієвих залоз, які корелювали зі збільшенням показників очних симптомів. Отже, це може допомогти з'ясувати процес розвитку ССО у зв'язку з операцією з видалення катаракти. Важливо оцінити дисфункцію мейбомієвих залоз після операції з видалення катаракти, щоб уникнути пошкодження поверхні ока та забезпечити високу якість зору.

Подяки

Дизайн дослідження (H.S.K.); проведення дослідження (Y.P., H.B.H.); збирання, ведення, аналіз та інтерпретація даних (Y.P., H.S.K.); пошук літератури (H.B.H., H.S.K.); підготовка рукопису (Y.P., H.S.K.); критичний перегляд рукопису (Y.P., H.S.K.); остаточне затвердження рукопису (Y.P., H.S.K.).

Внески авторів

Розробка та дизайн експериментів: YP HBH. Проведення експериментів: YP HSK. Аналіз даних: YP HSK. Надання реагентів, матеріалів, інструментів аналізу: YP HBH HSK. Створення рукопису: YP HSK.

Yuli Park¹, Hyung Bin Hwang², Hyun Seung Kim¹

¹*Department of Ophthalmology, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

²*Department of Ophthalmology, Incheon St. Mary's Hospital, Seoul, Korea*

Observation of Influence of Cataract Surgery on the Ocular Surface

Abstract

Introduction. To evaluate meibomian gland function, changes of lacrimal tears and ocular surface parameters and tear inflammatory mediators following cataract surgery.

Methods. 48 eyes of 34 patients who underwent uncomplicated phacoemulsification were involved and divided into 2 groups with those who had preexisting dry-eye before

cataract surgery and those who did not. Ocular symptom score, Schirmer I test, tear film break-up time (TBUT), corneal sensitivity threshold, corneal staining, inflammatory cytokine activities, lid margin abnormalities, meibum expressibility, meibum quality and meibomian gland imaging were evaluated preoperatively, at 1 day, 1 and 2 months postoperatively.

Results. Ocular symptom scores were worse at 1 and 2 months postoperatively but, TBUT, corneal staining score and corneal sensitivity threshold showed gradual improvements at 1 month and 2 months postoperatively ($p < 0.05$, respectively). Interestingly there were statistically significant improvements in TBUT, corneal staining score and corneal sensitivity threshold at 1 month postoperatively when topical eye drops were used compared to the period without topical therapy which is the months 2 postoperatively. There were statistically significant decreases in IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α and IFN- γ concentrations at 1 and 2 months postoperatively. Lid margin abnormalities, meibum quality and expressibility scores increased significantly ($p < 0.05$, respectively) at postoperative period. Compared with the no dry eye group, dry eye group revealed significantly higher ocular symptom scores, lower TBUT, higher lid margin abnormalities, meibum quality and expressibility scores after cataract surgery. There were significant correlations between IL-6 and parameters of dry eye, and between MGD parameters and ocular symptom scores.

Conclusions. Our study revealed that meibomian gland function is influenced after cataract surgery accompanying structural changes and these were correlated with increased ocular symptom scores. Therefore, it could elucidate the development of dry eye related to cataract surgery.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Ram J, Gupta A, Brar G, Kaushik S, Gupta A. Outcomes of phacoemulsification in patients with dry eye. *J Cataract Refract Surg.* 2002; 28:1386-1389. PMID: 12160808
2. Li XM, Hu L, Hu J, Wang W. Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery. *Cornea.* 2007; 26: S16-20. PMID: 17881910
3. Kissner A, Kohlhaas M, Spörl E, Pillunat LE. Corneal aberrations before and after corneal and corneoscleral small incision cataract surgery. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2007; 224(2): 95-100. PMID: 17309004
4. Hwang HB, Kim HS. Phototoxic effects of an operating microscope on the ocular surface and tear film. *Cornea.* 2014; 33(1): 82-90. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000001>. PMID: 24310622
5. Li XM, Hu L, Hu J, Wang W. Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery. *Cornea.* 2007; 26: S16-20. PMID: 17881910
6. Simone JN, Whitacre MM. Effects of anti-inflammatory drugs following cataract extraction. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001; 12(1): 63-67. PMID: 11150083
7. Kasetuwan N, Satitpitakul V, Changul T, Jariyakosol S. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery. *PLoS One.* 2013; 8(11): e78657. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078657> PMID: 24265705
8. Kim JR, Oh TH, Kim HS. Effects of benzalkonium chloride on the ocular surface of the rabbit. *Jpn J Ophthalmol.* 2011; 55(3): 283-293. <https://doi.org/10.1007/s10384-011-0008-4> PMID: 21537998
9. Moon H, Yoon J, Hyun S, Kim KH. Short-term influence of aspirating speculum use on dry eye after cataract surgery. *Cornea.* 2014; 33: 373-375. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000072> PMID: 24488128

10. Behrens A, Doyle JJ, MPH, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea*. 2006; 25: 900-907. PMID: 17102664
11. Han KE, Yoon SC, Ahn JM, Nam SM, Stulting RD, Kim EK, et al. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction after cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(6): 1144-1150. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.02.036> PMID: 24561172
12. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147:198-205. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.08.032> PMID: 18992869
13. Pflugfelder SC, Geerling G, Kinoshita S. Management and Therapy of Dry Eye Disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf*. 2007; 5: 163-178. PMID: 17508120
14. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 615-621. PMID: 10815152
15. Oh T, Jung Y, Chang D, Kim J, Kim H. Changes in the tear film and ocular surface after cataract surgery. *Jpn J Ophthalmol*. 2012; 56(2): 113-118. <https://doi.org/10.1007/s10384-012-0117-8> PMID: 22298313
16. Lemp M.A. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J*. 1995; 21: 221-228. PMID: 8565190
17. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2009; 116(11): 2058-2063. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.04.037> PMID: 19744718
18. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113(10): 1266-1270. PMID: 7575257
19. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008; 115(5): 911-915. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.06.031> PMID: 18452765
20. Hardten DR. Dry eye disease in patients after cataract surgery. *Cornea*. 2008; 27(7): 855. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31816f6854> PMID: 18650678
21. Liu Z, Luo L, Zhang Z, Cheng B, Zheng D, Chen W, et al. Tear film changes after phacoemulsification. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2002; 38: 274-277.
22. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res*. 2004; 78: 513-525. PMID: 15106930
23. De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, Rahman HT, Chang VY, Farley WJ, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: 2553-2560. PMID: 17525184
24. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Alfonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Current Eye Research*. 1999; 19: 201-211. PMID: 10487957
25. Jones DT, Monroy D, Ji Z, Atherton SS, Pflugfelder SC. Sjögren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35: 3493-3504. PMID: 8056525
26. Jones DT, Ji A, Monroy D, Pflugfelder SC. Evaluation of ocular surface cytokine, mucin, and cytokeratin expression in Sjögren syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 1998; 438: 533-536. PMID: 9634933
27. Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Durán JA. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res*. 2008; 40(6): 315-321. <https://doi.org/10.1159/000150445> PMID: 18688174
28. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147(2): 198-205. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.08.032> PMID: 18992869
29. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42 (10): 2283-2292. PMID: 11527941
30. Kang MH, Kim MK, Lee HJ, Lee HI, Wee WR, Lee JH. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases. *J Korean Med Sci*. 2011; 26(7): 938-944. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.7.938> PMID: 21738349

-
31. Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(2): 533-539. PMID: 12556380
 32. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113(10): 1266-1270. PMID: 7575257
 33. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease: classification and grading of lid changes. *Eye.* 1991; 5: 395-411. PMID: 1743355
 34. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 723-729. PMID: 10369581
 35. Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, Dikstein S, Bron AJ. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the meibometer. *Curr Eye Res.* 1993; 12: 247-254. PMID: 8482113
 36. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113:1266-1270. PMID: 7575257
 37. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology.* 1998; 105:1485-1488. PMID: 9709762
 38. Tapie R. Biomicroscopical study of Meibomian glands. *Ann Ocul.* 1977; 210: 637-648.
 39. Robin JB, Jester JV, Nobe J, Nicolaidis N, Smith RE. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction: a clinical study. *Ophthalmology* 1985; 92:1423-1426. PMID: 4069605
 40. Mathers WD, Daley T, Verdick R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 448-449.
 41. Yokoi N, Komuro A, Yamada H, Maruyama K, Kinoshita S. A newly developed video-meibography system featuring a newly designed probe. *Jpn J Ophthalmol.* 2007; 51: 53-56. PMID: 17295142
 42. Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols KK. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea.* 2005; 24:382-388. PMID: 15829792
 43. Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol.* 1994; 350: 293-298. PMID: 8030491
 44. Korb DR, Baron DF, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Hermosa JL, et al. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea.* 1994; 13:354-359. PMID: 7924337
 45. Mathers WD, Binarao G, Petroll M. Ocular water evaporation and the dry eye: a new measuring device. *Cornea.* 1993; 12: 335-340. PMID: 8339563
 46. Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 533-539. PMID: 12556380
 47. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137:337-342. PMID: 14962426
 48. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, doublemasked, placebo-controlled, multi-center comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 444-457. PMID: 15364229
 49. Qiao J, Yan X. Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol.* 2013; 7: 1797-1803. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S33182> PMID: 24043929
 50. Lee H, Chung B, Kim KS, Seo KY, Choi BJ, Kim TI. Effects of topical loteprednol etabonate on tear cytokines and clinical outcomes in moderate and severe meibomian gland dysfunction: randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2014; 158(6): 1172-1183. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.08.015> PMID: 25128594

Переклад з англійської мови.

Джерело: Park Y, Hwang HB, Kim HS. Observation of Influence of Cataract Surgery on the Ocular Surface. *PLoS ONE.* 2016;11(10):e0152460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152460>

<https://doi.org/10.30702/Ophthalmology31032021-12.1.57-66/045>
УДК 617.7-002:616.441-008.63]:616-07-085]-027.521](045)

Петренко О. В., д-р мед. наук, професор кафедри офтальмології
Прусак О. І., аспірант кафедри офтальмології

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

Ендокринна орбітопатія: персоналізований підхід до лікування пацієнта

Резюме

Актуальність. У статті висвітлено основні підходи до лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією (ЕО) і сучасні можливості для планування та проведення індивідуалізованої декомпресії орбіти, зокрема використання Computer-Aided Design (CAD) / Computer-Aided Manufacturing (CAM) технологій. Оптимізація лікування цієї патології, яка може призвести до зміни зовнішнього вигляду, неможливості виконувати звичну роботу, соціальної ізоляції, а в найскладніших випадках до втрати зору, є актуальною проблемою офтальмології та щелепно-лицевої хірургії.

Мета. Проаналізувати сучасні відомості щодо основних підходів до лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією і можливості використання комп'ютерних технологій для планування та проведення персоналізованої декомпресії орбіти.

Результати. Застосування кортикостероїдів, променева терапія, хірургічне лікування – основні методи, які використовують для ведення пацієнтів з ЕО. Використання CAD/CAM-технологій дає змогу спланувати оперативне втручання відповідно до морфологічних особливостей орбіти кожного пацієнта, що потенційно можуть впливати на результат декомпресії та зменшення екзофтальму, а також на появу інтраопераційних ускладнень. Саме через значну варіабельність морфологічних параметрів орбіт у разі застосування стандартних підходів результати в різних пацієнтів можуть значно відрізнятися, що диктує необхідність персоналізованого підходу до ведення пацієнтів з ЕО.

Висновки. EUGOGO-2016 рекомендує мультидисциплінарний поетапний підхід до ведення пацієнтів з ЕО, залежно від її активності і тяжкості та впливу на якість життя пацієнта. Персоналізований підхід до пацієнта з використанням комп'ютерного моделювання та розробка хірургічних навігаційних шаблонів для проведення хірургічної декомпресії орбіти забезпечать отримання оптимальних функціональних та естетичних результатів лікування.

Петренко О. В., Прусак О. І., 2021

Ключові слова: ендокринна орбітопатія, лікування, декомпресія орбіти, Computer-Aided Design (CAD) / Computer-Aided Manufacturing (CAM) технології, персоналізований підхід.

Ендокринна орбітопатія (ЕО) – це автоімунне захворювання, яке характеризується розширенням екстраокулярних м'язів і адипогенезом в орбіті й типово має дві фази: активну (запальну) і хронічну (фіброзну).

У 90 % випадків ЕО асоційована з хворобою Грейвса (орбітопатія Грейвса), але може спостерігатись у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом і з еутиреоїдним статусом. У 3–5 % випадків ЕО може призвести до дистироїдної оптичної нейропатії, яка включає прогресуючу втрату зору, погіршення кольорового зору, дефекти поля зору та набряк зорового диска, і, як наслідку, втрати зору [1, 2].

Хвороба Грейвса є найпоширенішою причиною гіпертиреозу в США, частота якого становить близько 1,2 % (0,5 % явного і 0,7 % субклінічного) [3].

Відзначено підвищення поширеності тиреоїдитів на 100 тис. населення в Україні за період 2007–2017 рр. у 2,5 раза (з 209,8 до 520,7 ‰), гіпотиреозу – у 1,7 раза (з 170,4 до 282,3 ‰), гіпертиреозу – у 1,5 раза (106,2 до 154,4 ‰) [4]. Середній вік пацієнтів з ЕО – $46 \pm 13,8$ року, переважають жінки (75 %) [5].

Оскільки ЕО трапляється в молодих осіб працездатного віку і може призвести до зміни зовнішнього вигляду, неможливості виконувати звичну роботу, соціальної ізоляції, а в найскладніших випадках до втрати зору, то оптимізація сучасних методів лікування цієї патології із застосуванням персоналізованого підходу до пацієнта є актуальною проблемою офтальмології та щелепно-лицевої хірургії.

Патогенез орбітопатії Грейвса. Орбітальні фібробласти, які експресують високі рівні рецептора тиреотропного гормону (Thyroid stimulating hormone receptor (TSH-R)), стають центральною мішенню імунної реактивності [6, 7]. Дані нещодавно опублікованих досліджень показують, що стимулюючі антитіла до TSH-R зв'язуються з TSH-R, який у свою чергу взаємодіє з рецепторами інсуліноподібного фактора росту (insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR)) на поверхні тироцитів, орбітальних фібробластів з утворенням фізичного та функціонального сигнального комплексу [6–8]. Таким чином активовані фібробласти генерують багато прозапальних і протизапальних факторів, зокрема цитокіни: інтерлейкін (IL)-1b, -6, -8, -10, -12 та -16; TNF- α ; хемокін, ліганд CD40 (CD40L; CD154). Цитокіноактивовані фібробласти синтезують гіалуронат та інші глікозаміноглікани, які збільшують об'єм орбітальних тканин [6, 7].

Послідовно зміни окоорухових м'язів та орбітальної жирової клітковини проходять стадії від набряку та інфільтрації до фіброзу і ремоделювання тканин, що клінічно проявляється проптозом (екзофтальмом) та обмеженням рухів очного яблука (рисунок 1) [9].

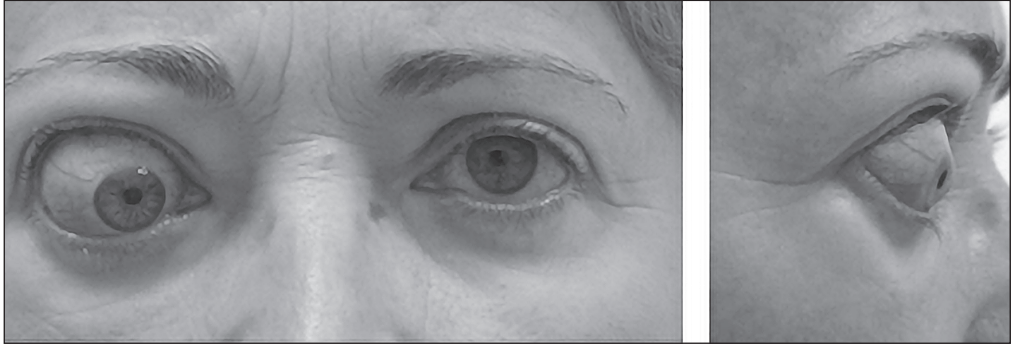


Рисунок 1. Зовнішній вигляд пацієнтки з ЕО

Згідно з рекомендаціями EUGOGO-2016, оптимальним є мультидисциплінарний підхід до лікування після ретельного оцінювання активності й тяжкості орбітопатії Грейвса та її впливу на якість життя пацієнта [2] із залученням мультидисциплінарної команди променевого діагноста, ендокринолога, офтальмолога й щелепно-лицевого хірурга.

Для визначення клінічної активності орбітопатії Грейвса користуються спеціальною модифікованою шкалою Clinical activity score (CAS), запропонованою Mourits et al. [10]. Наявність у пацієнта трьох ознак із семи, $CAS \geq 3/7$ свідчить про активний процес (таблиця 1).

Таблиця 1. Шкала клінічної активності орбітопатії Грейвса (Clinical activity score (CAS))

№	Ознака активності
1	Спонтанний ретробульбарний біль
2	Біль при спробі погляду вгору або вниз
3	Почервоніння повік
4	Почервоніння кон'юнктиви
5	Набряк слезового м'яся
6	Набряк повік
7	Набряк кон'юнктиви (хемоз)

За ступенем тяжкості розрізняють легку, середньої тяжкості та дуже тяжку (із загрозою для зору) орбітопатію Грейвса згідно з рекомендаціями EUGOGO-2016 (таблиця 2), а також використовують шкалу NOSPECS [11].

Таблиця 2. Ступені тяжкості орбітопатії Грейвса

Ступінь тяжкості	Критерії тяжкості
Легкий	<p>Пацієнти з проявами орбітопатії Грейвса, які незначно впливають на повсякденне життя і недостатні для обґрунтування імуносупресивного або хірургічного лікування. Зазвичай наявне одне або більше з наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> – незначна ретракція повіки (< 2 мм); – легке ураження м'яких тканин; – екзофтальм < 3 мм вище від норми для раси та статі; – відсутність або непостійна диплопія; – ураження рогівки, що реагують на лубриканти
Середньої тяжкості	<p>Пацієнти, які не мають загрози зору, але захворювання очей справляє достатній вплив на повсякденне життя, щоб виправдати ризики імуносупресії (якщо орбітопатія Грейвса активна) або хірургічного втручання (якщо орбітопатія Грейвса неактивна). Зазвичай наявні два або більше з наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ретракція повіки ≥ 2 мм; – помірне або сильне ураження м'яких тканин; – екзофтальм на ≥ 3 мм вище від норми для раси та статі; – непостійна або постійна диплопія
Дуже тяжкий	<p>Пацієнти з дистиреоїдною оптичною нейропатією або ураженнями рогівки</p>

Призначення кортикостероїдів, променева терапія, хірургічне лікування – основні методи, які використовують для ведення хворих з ЕО послідовно або в певних комбінаціях для досягнення оптимальних результатів лікування і, як наслідок, покращення якості життя пацієнтів.

Для визначення якості життя пацієнтів з ЕО використовують спеціальну Анкету якості життя пацієнтів з орбітопатією Грейвса (GO-Quality Of Life Questionnaire (Terwee et al., 2001)), яка складається з двох частин: візуальне функціонування (8 запитань) і зовнішній вигляд (8 запитань). Пацієнт відзначає, наскільки він був обмежений у певних видах діяльності (водіння, переміщення по квартирі, прогулянки на свіжому повітрі, читання, перегляд телепередач та ін.), а також наскільки змінився його зовнішній вигляд, соціальні зв'язки, психологічний комфорт через захворювання щитоподібної залози впродовж минулого тижня.

Усі відповіді на запитання анкети оцінюються як «серйозно обмежено» – 1 бал, «дещо обмежено» – 2 бали, «зовсім не обмежено» – 3 бали. Запитання 1–8 (візуальне функціонування) і 9–16 (зовнішній вигляд) сумують до двох вихідних оцінок від 8 до 24 балів, а потім переводять у два загальних бали від 0 до 100

за такою формулою: загальний бал = $((\text{вихідний бал} - 8) / 16 \times 100)$. Для обох загальних балів вищі показники вказують на кращу якість життя.

На запитання 1 і 2 можна виставити бали за відповіді «ніколи не вчився їздити» і «не маю водійських прав» як пропущені значення. Тоді загальний бал розраховується за формулою: загальний бал = $((\text{вихідний бал} - *) / (2 \times *) \times 100)$, де * – кількість виконаних елементів [12].

При тяжкому і середньому ступені тяжкості ОЕ застосовують хірургічне лікування, яке включає невідкладну декомпресію орбіти і реабілітаційну хірургію відповідно. Для збільшення об'єму кісткової орбіти розширюють медіальну, бічну стінки орбіти чи дно орбіти і/або видаляють певну кількість інфраорбітальної жирової клітковини (зазвичай з інфралатеральних та інфрамедіальних відділів), проте єдиний правильний підхід на сьогодні не визначено [2].

Реабілітаційна хірургія включає декомпресію орбіти (показання – виражений екзофтальм, ретроокулярний біль, кератопатія, що не піддається консервативній і променевої терапії), яку найкраще відкладати доти, поки орбітопатія не буде активною протягом принаймні 6 місяців.

У нещодавньому дослідженні Iacobaeus et al. продемонстровано позитивний вплив хірургічної декомпресії орбіти на якість життя пацієнтів [13].

Однак, за даними літератури, частота ускладнень хірургічної декомпресії орбіти становить від 9,3 до 35 %. Найчастіше у пацієнтів після класичних декомпресій орбіти спостерігають появу вторинної диплопії (10–35 %), рідко – ураження підочного нерва, витік спинномозкової рідини, епістаксис, кровотечі в орбіті та ін. [14, 15]. Оскільки хірурги використовують техніки, якими найкраще володіють, значна кількість інтраопераційних ускладнень можлива через клініко-анатомічні особливості орбіти.

Тому на сьогодні актуальним є пошук нових можливостей для планування і проведення хірургічних втручань, зокрема використання Computer-Aided Design (CAD) / Computer-Aided Manufacturing (CAM) технологій, які допомагають розв'язувати найскладніші клінічні задачі в різних галузях медицини, зокрема в щелепно-лицевій хірургії [16–19].

Застосування персоналізованого підходу до пацієнта з використанням комп'ютерного моделювання дозволяє отримати тривимірні моделі черепа для вивчення особливостей анатомії стінок орбіти та її об'єму, а також об'єму парорбітальної жирової клітковини й екстраокулярних м'язів, що потенційно можуть впливати на результат декомпресії та зменшення екзофтальму, а також на появу інтраопераційних ускладнень (травматизація судинно-нервових пучків, м'язів та ін.).

У дослідженні морфометричних показників 140 орбіт, визначених за допомогою комп'ютерного 3D-моделювання на основі даних комп'ютерних томографій (КТ) орбіт, Kamer et al. відзначили значне міжіндивідуальне коливання об'єму орбіти від 18,9 до 33,4 мл, об'єму очного яблука від 6,0 до 10,1 мл, кута орбітального конуса від 39,7° до 65,7°. Саме через значну варіабельність

морфологічних параметрів орбіт при застосуванні стандартних підходів результати в різних пацієнтів можуть значно відрізнятись [20–22].

У першому ретроспективному когортному дослідженні Gladilin E. et al. проаналізовано дані 3D-томографії 6 пацієнтів до та після операції декомпресії орбіти із застосуванням дослідницького біомеханічного моделювання орбітальної механіки для визначення факторів, що впливають на індивідуальний результат для кожного пацієнта (рисунки 2, 3) [23].

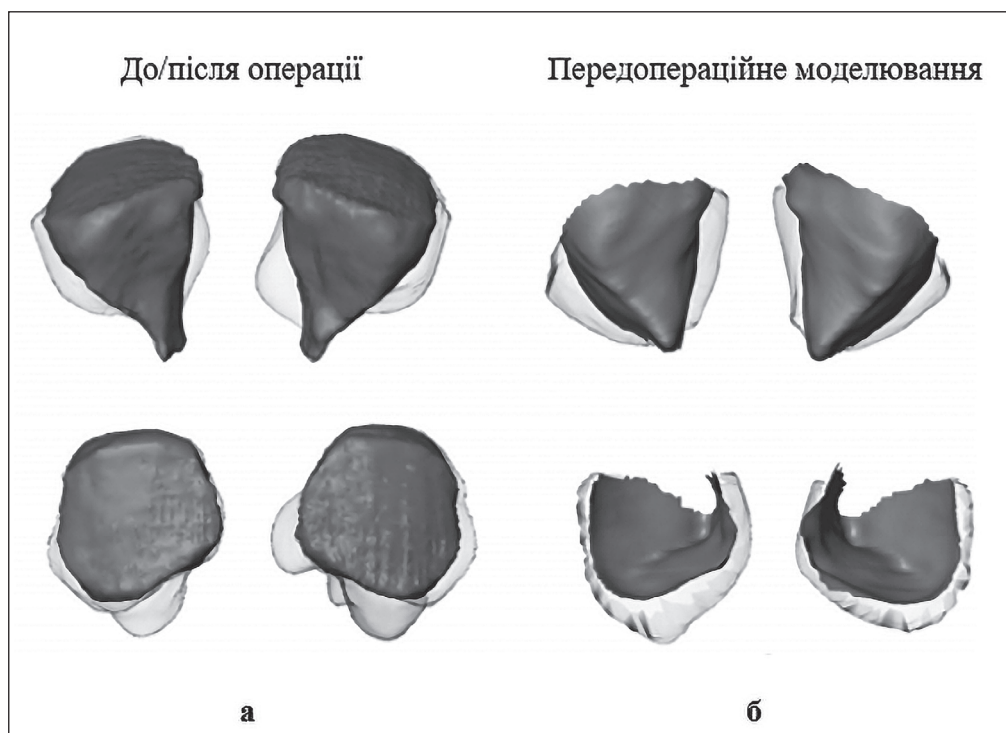


Рисунок 2. Порівняння орбітального простору до/після операції та передопераційне моделювання розширення трьох орбітальних стінок: а – прозорі поверхні вказують на сегментовані вручну ділянки, що відповідають жировій тканині, яка вивільняється з очного простору після резекції стінок орбіти; б – прозорі поверхні вказують на змодельоване заповнення простору жировою тканиною після резекції трьох орбітальних стінок

Виявлено велику мінливість зміщення очного яблука залежно від величини об’єму орбіти, що частково можна описати за допомогою обчислювального моделювання.

Детальний аналіз показав, що пацієнти з регулярною жировою тканиною демонструють хорошу кореляцію між зміщенням очного яблука та відносним об’є-

мом декомпресованої тканини. На відміну від цього, у пацієнтів з фіброзними змінами тканин відзначено значно менше зміщення очного яблука у відповідь на хірургічну декомпресію орбіти, яке складніше математично обчислити і передбачити.

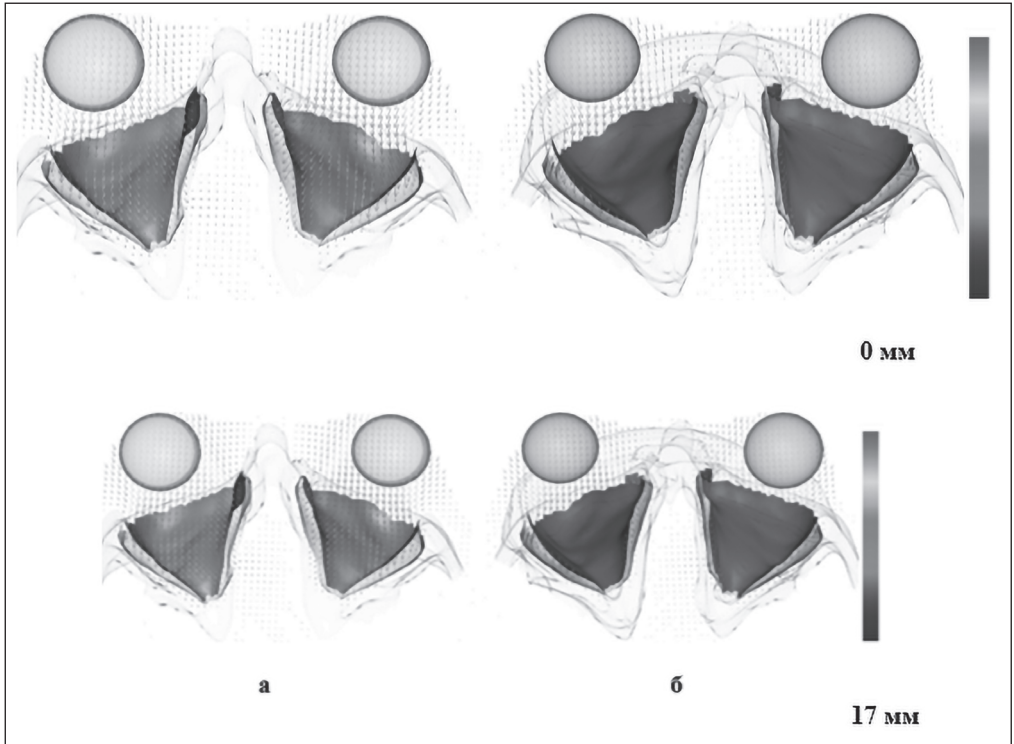


Рисунок 3. Моделювання кінцевого переміщення очного яблука після резекції трьох орбітальних стінок. Вигляд зверху (а) і знизу (б) поперечних зрізів 3D-моделі голови пацієнта. Синьо-червона кольорова карта вказує на величину переміщення відповідно в діапазоні 0–17 мм

Значну кількість наукових робіт на тему використання комп’ютерного моделювання та розробки хірургічних навігаційних шаблонів для проведення хірургічної декомпресії орбіти опубліковано на сьогодні, проте який об’єм втручання (точна площа кісткових фрагментів, їх кількість, об’єм параорбітальної жирової клітковини) слід виконати, щоб точно зменшити екзофтальм на необхідну величину, поки не встановлено. Це питання відкрите для подальших наукових досліджень.

Отже, призначення кортикостероїдів, променева терапія, хірургічне лікування – основні методи, які використовують для ведення хворих з ЕО з метою покращення якості життя пацієнтів. Персоналізований підхід до проведення хірургіч-

ної декомпресії орбіти з використанням комп'ютерного моделювання дає змогу спланувати оперативне втручання відповідно до морфологічних особливостей орбіти кожного пацієнта, проте цей напрям потребує подальших досліджень і вдосконалення для отримання оптимальних прогнозованих функціональних та естетичних результатів лікування.

Petrenko O., Prusak O.

Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Endocrine Orbitopathy: a Personalized Approach to Patient Care

Abstract

Background. This article highlights the main approaches to the treatment of patients with endocrine orbitopathy (EO) and current opportunities for planning and conducting personalized orbital decompression, including the use of Computer-Aided Design (CAD) / Computer-Aided Manufacturing (CAM) technologies. Optimization of treatment of this pathology which can lead to changes in appearance, inability to perform usual work, social isolation, and in the most difficult cases to vision loss is a topical issue of ophthalmology and maxillofacial surgery.

The aim. To analyze current information on basic approaches to the treatment of patients with endocrine orbitopathy and the possibility of using computer technologies for planning and performing personalized orbital decompression.

Results. The use of corticosteroids, radiation therapy, surgical treatment are the key methods used to manage patients with EO. The use of CAD/CAM technologies allows to plan surgery according to the morphological features of the orbit of each patient. This can potentially affect the outcome of decompression and reduction of exophthalmos, as well as intraoperative complications. When using standard approaches, the results of decompression may vary significantly due to the differences in morphological parameters of the orbits. This dictates the need for a personalized approach to the management of patients with EO.

Due to the significant variability of morphological parameters of the orbits in the case of standard approaches, the results in different patients can differ significantly, which dictates the need for a personalized approach to the management of patients with EA.

Conclusions. EUGOGO 2016 recommends a multidisciplinary step-by-step approach to the management of patients with EO, depending on its activity and severity and the impact on the patient's quality of life. A personalized approach using computer simulations and the development of surgical navigation templates for surgical decompression of the orbit will ensure optimal functional and aesthetic treatment results.

Keywords: endocrine orbitopathy, treatment, orbital decompression, Computer-Aided Design (CAD) / Computer-Aided Manufacturing (CAM) technologies, personalized approach.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167-186. <https://doi.org/10.1159/000490384>.
2. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016 Mar; 5(1):9-26. <https://doi.org/10.1159/000443828>.
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016 Oct;26(10):1343-1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>.
4. Ткаченко ВІ, Максимець ЯА, Видиборець НВ, Коваленко ОФ. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007 – 2017 рр. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(3):279-284.
Tkachenko VI, Maksymets YaA, Vydyborets NV, Kovalenko OF. [Analysis of the prevalence and morbidity of thyroid pathology among the population of Kyiv region and Ukraine for 2007–2017]. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal (International Journal of Endocrinology).* 2018;14(3):279-284. Ukrainian. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426>
5. Черенько МС. Безпечність пульс-терапії глюкокортикоїдними гормонами у лікуванні ендокринної орбітопатії. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018;3(63):34-40.
Cherenko MS. [Safety of pulse therapy with glucocorticoid hormones in the treatment of endocrine orbitopathy]. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2018;3(63):34-40. Ukrainian. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.3\(63\).2018.142675](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(63).2018.142675)
6. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2016 Oct 20;375(16):1552-1565.
7. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2019 Feb 1;40(1):236-267. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00066>.
8. Tsui S, Naik V, Hoa N, Hwang CJ, Afifiyan NF, Sinha Hikim A, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol.* 2008;181(6):4397-4405. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.6.4397>.
9. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010;362(8):726-738. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0905750>.
10. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol.* 1989;73(8):639-644. <https://doi.org/10.1136/bjo.73.8.639>.
11. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1443-1449. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3873>.

-
12. Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R, et al. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clinical Endocrinology* 2001 Mar;54(3):391-398. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01241.x>.
 13. Iacobaeus L, Sahlin S. Evaluation of quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy, before and after orbital decompression. *Orbit*. 2016;35(3):121-125. <https://doi.org/10.1080/01676830.2016.1176049>.
 14. Sellari-Franceschini S, Dallan I, Bajraktari A, Fiacchini G, Nardi M, Rocchi R, et al. Surgical complications in orbital decompression for Graves' orbitopathy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016;36(4):265-274. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1082>.
 15. Leong SC, Karkos PD, Macewen CJ, White PS. A systematic review of outcomes following surgical decompression for dysthyroid orbitopathy. *Laryngoscope*. 2009;119(6):1106-1115. <https://doi.org/10.1002/lary.20213>.
 16. Chepurnyi Y, Chernogorskyi D, Kopchak A, Petrenko O. Clinical efficacy of peek patient-specific implants in orbital reconstruction. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2020;10(2):49-53. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.01.006>.
 17. Chepurnyi Yu, Chernogorskyi D, Petrenko O, Kopchak A. Reconstruction of post-traumatic orbital defects and deformities with custom-made patient-specific implants: evaluation of the efficacy and clinical outcome. *Craniomaxillofac Trauma Reconstruction Open*. 2019;3(1):e9-e17. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685505>.
 18. Chepurnyi Y, Chernogorskyi D, Prykhodko D, Poutala A, Kopchak A. Reliability of orbital volume measurements based on computed tomography segmentation: Validation of different algorithms in orbital trauma patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020;48(6):574-581. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.03.007>.
 19. Hierl T, Huempferner-Hierl H, Sterker I, Krause M. Decompression in endocrine orbitopathy with a navigated piezosurgical bone grinder. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2017 Apr;55(3):330-332. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.09.008>.
 20. Kamer L, Noser H, Schramm A, Hammer B, Kirsch E. Anatomy-based surgical concepts for individualized orbital decompression surgery in Graves orbitopathy. I. Orbital size and geometry. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2010 Sep-Oct;26(5):348-352. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3181c9bb52>.
 21. Kamer L, Noser H, Kirsch E, Hammer B. Anatomy-Based Surgical Concepts for Individualized Orbital Decompression Surgery in Graves Orbitopathy. II. Orbital Rim Position and Angulation. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2012 Jul-Aug;28(4):251-5. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e31824ddbdf>.
 22. Borumandi F, Hammer B, Noser H, Kamer L. Classification of orbital morphology for decompression surgery in Graves' orbitopathy: two-dimensional versus three-dimensional orbital parameters. *Br J Ophthalmol*. 2013 May;97(5):659-662. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302825>. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23428985.
 23. Gladilin E, Hierl T, Sterker I, Hümpferner-Hierl H, Hemprich A, Krause M. Retrospective cohort study of three-wall orbital resection for treatment of endocrine orbitopathy using 3D tomographic data and biomechanical modeling. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2020 Jan;71:86-91. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.10.015>. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31707189.

Стаття надійшла в редакцію 16.02.2021 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 26.02.2021 р.

<https://doi.org/10.30702/Ophthalmology31032021-12.1.67-72/008.64>
 УДК 617.713-002-022.7:616.379-008.64

Заволока О. В., канд. мед. наук, доцент кафедри офтальмології

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Чутливість рогівки у хворих на бактеріальний кератит залежно від наявності цукрового діабету

Резюме

Мета роботи – виявити особливості чутливості рогівки хворого та парного ока у пацієнтів з бактеріальним кератитом залежно від наявності цукрового діабету.

Матеріали та методи. Аналіз здійснювали на основі даних обстеження 62 хворих на бактеріальний кератит і ЦД 1-го типу, а також 43 хворих на бактеріальний кератит без ЦД контрольної групи. Обстеження проводили під час першого звернення до лікаря. Крім стандартних, методи офтальмологічного дослідження включали флюоресцеїновий тест, оптичну когерентну томографію переднього відрізка ока, безконтактне дослідження чутливості рогівки.

Результати та їх обговорення. Під час першого візиту за всіх температур струменя повітря середній поріг чутливості рогівки у хворих на бактеріальний кератит та ЦД перевищував відповідні показники хворих без ЦД контрольної групи: за температури струменя повітря 5 °С – на 33,5 %, 15 °С – на 30,6 %, 20 °С – на 28,8 %, 30 °С – на 27 %, 40 °С – на 26,1 % ($p < 0,05$). Середній поріг чутливості рогівки за температури струменя повітря 20 °С на парному оці у хворих на бактеріальний кератит та ЦД на 32,9 % перевищував показник хворих на бактеріальний кератит без ЦД контрольної групи ($p < 0,05$).

Висновки. У хворих на бактеріальний кератит виявили залежність чутливості рогівки на хворому та парному оці від наявності цукрового діабету. При цукровому діабеті під час першого візиту до лікаря середній поріг чутливості рогівки хворого на бактеріальний кератит та парного ока перевищував відповідні показники у хворих на бактеріальний кератит без цукрового діабету.

Ключові слова: цукровий діабет, бактеріальний кератит, чутливість рогівки.

Вступ

Результати проведених досліджень вказують на підвищену частоту запальних захворювань рогівки та їх тяжчий перебіг у хворих на цукровий діабет (ЦД) [1–5]. За даними Yuh-Shin Chang, ризик розвитку кератиту у хворих на ЦД у 1,27 раза перевищує такий в осіб без ЦД [3]. Amani Badawi зі співавторами встановили,

що на ЦД хворіє 15,1 % з усіх хворих з інфекційним кератитом [4]. Bin Wang зі співавторами виявили, що ЦД є фактором ризику бактеріальних кератитів, проте не впливає на частоту захворюваності на грибові та акантамебні кератити [5]. Це може бути пов'язано зі зміною мікрофлори кон'юнктивальної порожнини у хворих на ЦД [6, 7] та розвитком діабетичної кератопатії – специфічної патології рогівки, що виникає на тлі діабетичної нейропатії рогівки [8]. Діабетична нейропатія рогівки є локальним проявом діабетичної полінейропатії та проявляється анатомічними змінами нервових волокон рогівки й зниженням чутливості рогівки [9].

Мета роботи – виявити особливості чутливості рогівки хворого та парного ока у хворих на бактеріальний кератит залежно від наявності цукрового діабету.

Матеріали та методи

Аналіз здійснювали на основі даних обстеження 62 хворих на бактеріальний кератит і ЦД 1-го типу, що звернулись до поліклінічного та офтальмологічного відділень КНПХОП «Обласна клінічна лікарня» з 2010 по 2020 рік. Для порівняння використали дані обстеження 43 хворих на бактеріальний кератит без ЦД віком 18–50 років, які увійшли в контрольну групу. Діагноз бактеріального кератиту був встановлений на основі характерної клінічної картини та підтверджений за допомогою бактеріологічних досліджень. Обстеження проводили під час першого звернення до лікаря. Критерії виключення: глаукома, аномалії рефракції середнього та високого ступеня, оперативні втручання на оці в анамнезі.

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

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

Серед хворих контрольної групи жінок було 41,9 % (18 осіб), чоловіків – 58,1 % (25 осіб). Вік хворих контрольної групи коливався від 18 до 50 років, у середньому становив $32,7 \pm 8,4$ року. Таким чином, група хворих на бактеріальний кератит та ЦД була зіставною з контрольною групою за статтю та віком.

Крім стандартних (візометрії, тонометрії, біомікроскопії переднього та заднього відділів ока за допомогою щілинної лампи), методи офтальмологічного дослідження включали флюоресцеїновий тест, оптичну когерентну томографію переднього відрізка ока на апараті TOPCON 3D OCT-2000, безконтактне дослідження чутливості рогівки. Безконтактне дослідження чутливості рогівки проводили за допомогою розробленого нами приладу для безконтактної діагностики чутливості рогівки, що складається з компресора для накачки повітря, ресивера для створення запасу повітря, блоку живлення, буферної ємності, редуктора, манометра, натікача, фільтра, витратоміра, триходового електромагнітного вентиля, основного сопла та додаткового сопла, кондиціонера з контролером температури. Дослідження проводили у визначених 9 точках (верхній, верхній назальній, верхній темпоральній, назальній, центральній, темпоральній, нижній назальній, нижній темпоральній, нижній) та розраховували середній поріг чутливості рогівки. Під час користування безконтактним альгезиметром застосовували такі параметри: діаметр отвору для виходу струменя повітря – 0,5 мм, тривалість імпульсу – 1 с, відстань до поверхні рогівки – 4 мм. Дослідження проводили за температури струменя повітря 5, 15, 20, 30, 40 °С. Спочатку використовували мінімальну силу потоку повітря, яку поступово збільшували до появи відчуття рогівкою досліджуваного «легкого вітерцю», про що просили повідомити [10].

Результати та їх обговорення

При аналізі чутливості рогівки у хворих на бактеріальний кератит під час першого візиту відзначено залежність показника від наявності ЦД і температури струменя повітря (таблиця 1). Так, середній поріг чутливості рогівки під час першого візиту у хворих на ЦД при безконтактній альгезиметрії струменем повітря за температури 5 °С коливався від 104,5 до 239,5 мл/хв, у середньому становив $149,9 \pm 30,4$ мл/хв; за температури 15 °С коливався від 111,7 до 246,8 мл/хв, у середньому – $157,1 \pm 30,3$ мл/хв; за температури 20 °С коливався від 119,8 до 235,6 мл/хв, у середньому – $164,8 \pm 29,4$ мл/хв; за температури 30 °С коливався від 127,9 до 244,7 мл/хв, у середньому – $173,2 \pm 29,4$ мл/хв; за температури 40 °С коливався від 134,5 до 250,7 мл/хв, у середньому – $180,8 \pm 32,3$ мл/хв.

У хворих на бактеріальний кератит без ЦД контрольної групи під час першого візиту середній поріг чутливості рогівки при безконтактній альгезиметрії струменем повітря з температурою 5 °С коливався від 82,8 до 181,3 мл/хв, у середньому становив $112,3 \pm 20,7$ мл/хв; за температури 15 °С коливався від 90,6 до 187,3 мл/хв, у середньому – $120,3 \pm 20,4$ мл/хв; за температури 20 °С коливався від 97,5 до 194,3 мл/хв, у середньому – $128,0 \pm 20,2$ мл/хв; за температури 30 °С коливався від 106,9 до 201,4 мл/хв, у середньому – $136,4 \pm 19,8$ мл/хв; за температури 40 °С коливався від 113,2 до 208,4 мл/хв, у середньому – $143,4 \pm 19,9$ мл/хв.

Таблиця 1. Середній поріг чутливості рогівки (мл/хв) під час першого візиту за різних температур струменя повітря у хворих на бактеріальний кератит залежно від наявності цукрового діабету

t	Група	M ± m	Діапазон коливань
5 °C	Хворі на ЦД, n = 62	149,9 ± 30,4*	104,5–239,5
	Контрольна група без ЦД, n = 43	112,3 ± 20,7	82,8–181,3
15 °C	Хворі на ЦД, n = 62	157,1 ± 30,3*	111,7–246,8
	Контрольна група без ЦД, n = 43	120,3 ± 20,4	90,6–187,3
20 °C	Хворі на ЦД, n = 62	164,8 ± 29,4*	119,8–235,6
	Контрольна група без ЦД, n = 43	128,0 ± 20,2	97,5–194,3
30 °C	Хворі на ЦД, n = 62	173,2 ± 29,4*	127,9–244,7
	Контрольна група без ЦД, n = 43	136,4 ± 19,8	106,9–201,4
40 °C	Хворі на ЦД, n = 62	180,8 ± 32,3*	134,5–250,7
	Контрольна група без ЦД, n = 43	143,4 ± 19,9	113,2–208,4

Примітка. * – оцінка статистичної значущості відмінностей між групами за відповідної температури повітря $p < 0,05$.

Отже, під час першого візиту за всіх температур струменя повітря середній поріг чутливості рогівки у хворих на бактеріальний кератит та ЦД перевищував відповідні показники хворих без ЦД контрольної групи: за температури струменя повітря 5 °C – на 33,5 %, 15 °C – на 30,6 %, 20 °C – на 28,8 %, 30 °C – на 27,0 %, 40 °C – на 26,1 % ($p < 0,05$).

Для того щоб віддиференціювати зниження чутливості рогівки, що виникає за рахунок запалення рогівки з тим, що обумовлено діабетичною нейропатією рогівки, у перший день спостереження проводили дослідження чутливості рогівки на парному оці. Виявили, що середній поріг чутливості рогівки за температури струменя повітря 20 °C на парному оці у хворих на бактеріальний кератит та ЦД ($77,5 \pm 7,5$ мл/хв, коливався від 66,3 до 89,6 мл/хв) на 32,9 % перевищував показник хворих на бактеріальний кератит без ЦД контрольної групи ($58,3 \pm 8,0$ мл/хв, коливався від 43,4 до 70,4 мл/хв) ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на бактеріальний кератит виявили залежність чутливості рогівки на хворому та парному оці від наявності ЦД. При ЦД під час першого візиту до лікаря середній поріг чутливості рогівки хворого ока, ураженого бактеріальним кератитом, та парного ока перевищував відповідні показники у хворих на бактеріальний кератит без ЦД. На нашу думку, це вказує на комплексне ураження нервових волокон рогівки хворого ока внаслідок запалення та діабетичної нейропатії рогівки, тобто локального прояву загальної системної діабетичної полінейропатії, що характеризується паралельним ураженням обох очей. Діабетична нейропатія рогівки у хворих на бактеріальний кератит може вплинути на перебіг захворювання та потребує комплексного лікування.

Висновки

У хворих на бактеріальний кератит виявили залежність чутливості рогівки на хворому та парному оці від наявності цукрового діабету. При цукровому діабеті під час першого візиту до лікаря середній поріг чутливості рогівки хворого ока, ураженого бактеріальним кератитом, та парного ока перевищував відповідні показники у хворих на бактеріальний кератит без цукрового діабету.

Zavoloka O. V.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Corneal Sensitivity in Bacterial Keratitis Patients with or without Diabetes Mellitus

Abstract

The aim. To identify the features of corneal sensitivity of the sick and the fellow eye in bacterial keratitis patients with or without diabetes mellitus.

Materials and methods. The analysis was performed on the basis of survey data of 62 type 1 diabetes patients with bacterial keratitis and 43 nondiabetic control patients with bacterial keratitis. The examination was performed at the first visit. In addition to standard ophthalmic examination, the patients underwent fluorescein test, OCT of the anterior segment of the eye, non-contact corneal aesthesiometry.

Results and discussion. The average corneal sensitivity threshold in diabetic patients with bacterial keratitis at the first visit at all air flow temperatures exceeded the corresponding indicators in nondiabetic patients of the control group: by 33.5% at an air temperature of 5 °C, by 30.6% at 15 °C, by 28.8% at 20 °C, by 27% at 30 °C, and by 26.1% at 40 °C ($p < 0.05$). The average corneal sensitivity threshold at a temperature of 20 °C in the fellow eye in diabetic patients with bacterial keratitis exceeded that in nondiabetic patients with bacterial keratitis of the control group by 32.9 % ($p < 0.05$).

Conclusions. Corneal sensitivity of the sick and fellow eye in patients with bacterial keratitis depends on the presence of diabetes mellitus. The average threshold of corneal sensitivity of the sick and fellow eye in diabetic patients with bacterial keratitis at the first visit exceeds the corresponding values in nondiabetic patients with bacterial keratitis.

Keywords: diabetes mellitus, bacterial keratitis, corneal sensitivity.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Almizel A, Alsuhaibani FA, Alkaff AM, Alsaleh AS, Al-Mansouri SM. Bacterial Profile and Antibiotic Susceptibility Pattern of Bacterial Keratitis at a Tertiary Hospital in Riyadh. Clin Ophthalmol. 2019 Dec 20;13:2547-2552. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S223606>

-
2. Zagon IS, Sassani JW, Carroll MA, McLaughlin PJ. Topical application of naltrexone facilitates reepithelialization of the cornea in diabetic rabbits. *Brain Res Bull.* 2010;81(2-3):248-255. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.10.009>
 3. Chang YS, Tai MC, Ho CH, Chu CC, Wang JJ, Tseng SH, et al. Risk of Corneal Ulcer in Patients with Diabetes Mellitus: A Retrospective Large-Scale Cohort Study. *Sci Rep.* 2020 Apr 30;10(1):7388. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64489-0>
 4. Badawi AE, Moemen D, El-Tantawy NL. Epidemiological, clinical and laboratory findings of infectious keratitis at Mansoura Ophthalmic Center, Egypt. *Int J Ophthalmol.* 2017 Jan 18;10(1):61-67. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.01.10>
 5. Wang B, Yang S, Zhai HL, Zhang YY, Cui CX, Wang JY, et al. A comparative study of risk factors for corneal infection in diabetic and non-diabetic patients. *Int J Ophthalmol.* 2018 Jan 18;11(1):43-47. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.01.08>
 6. Bilen H, Ates O, Astam N, Uslu H, Akcay G, Baykal O. Conjunctival flora in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther.* 2007 Sep-Oct;24(5):1028-35. <https://doi.org/10.1007/BF02877708>
 7. Karimsab D, Razak SK. Study of aerobic bacterial conjunctival flora in patients with diabetes mellitus. *Nepal J Ophthalmol.* 2013 Jan-Jun;5(1):28-32. <https://doi.org/10.3126/nejoph.v5i1.7818>
 8. Vieira-Potter VJ, Karamichos D, Lee DJ. Ocular Complications of Diabetes and Therapeutic Approaches. *Biomed Res Int.* 2016;2016:3801570. <https://doi.org/10.1155/2016/3801570>
 9. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, Kallinikos P, Tesfaye S, Finnigan J, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2007 Aug;56(8):2148-2154. <https://doi.org/10.2337/db07-0285>
 10. Заволока ОВ, Бездітко ПА, Луханін ОО. Ефективність нового пристрою для безконтактної діагностики чутливості рогівки при визначенні її нейротрофічного стану у хворих на цукровий діабет I типу та бактеріальний кератит. *Офтальмол. журн.* 2019;6:29-33.
Zavoloka OV, Bezditko PA, Lukhanin OO. [Efficacy of a novel non-contact corneal esthesiometer in assessing the neurotrophic status of the cornea in T1DM patients with bacterial keratitis]. *J. ophthalmol. (Ukraine).* 2019;6:29-33. Ukrainian. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh201962933>

Стаття надійшла в редакцію 15.01.2021 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 29.01.2021 р.

<https://doi.org/10.30702/Ophthalmology31032021-12.1.73-84/048.8>
 УДК 617.7:616-092.19:637.483(048.8)

Дрожжина Г. И., д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом патологии роговицы глаза, <https://orcid.org/0000-0003-3645-5982>

Велисар Т. А., канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник отдела послеожоговой патологии глаза

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса, Украина

Невидимый защитник глаза – лактоферрин

Резюме. Лактоферрин (ЛФ) – негемовый железосвязывающий хелатирующий гликопротеин семейства трансферринов. ЛФ осуществляет бактериостатическую, бактериоцидную, фунгицидную, противовирусную, антиоксидантную и транспортную функции, препятствует образованию свободных гидроксильных радикалов, ингибирует перекисное окисление липидов, активирует ферменты антиокислительной системы.

Препараты ЛФ обладают доказанными дезинтоксикационным, антибактериальным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, снижают титры патогенной флоры, ускоряют заживление, нормализуют антиоксидантный статус.

Лактоферрин присутствует в слезе в самой высокой концентрации (около 2 мг/мл – 25 % белков слезы), средняя концентрация – 1,42 мг/мл. Лактоферрин является важнейшим компонентом, обеспечивающим гомеостаз поверхности глаза, модулирует активность Т-лимфоцитов и макрофагов при инфекциях, предотвращает размножение патогенной микрофлоры и развитие воспаления, защищает целостность роговицы, способствует заживлению микротравм, контролирует уровень железа в слезной жидкости, защищает от токсинов. Его концентрация в слезе уменьшается во сне, с возрастом, при болезни сухого глаза, кератитах и конъюнктивитах, пользовании контактными линзами, что увеличивает риск развития глазных инфекций.

Первые результаты применения офтальмологических капель «Лакто» (NOVAX® PHARMA) показали хорошую переносимость и терапевтическую эффективность при лечении воспалительных заболеваний поверхности глаза.

Ключевые слова: лактоферрин, слеза, антимикробные, иммуномодулирующие, противовоспалительные свойства, поверхность глаза.

Поверхность глаза постоянно подвергается воздействию различных факторов внешней среды, среди которых микробным факторам принадлежит важная роль в развитии острых и хронических инфекционных заболеваний конъюнктивы, ро-

говицы и края век. Вместе с тем инфекционные заболевания поверхности глаза развиваются не так часто, как этого следовало бы ожидать. Эндогенные штаммы бактерий для своего постоянного присутствия на глазной поверхности устанавливают с ней симбиотические отношения [17]. Патогенные микроорганизмы, чтобы прикрепиться и внедриться в клетки тканей глазной поверхности, должны конкурировать с эндогенными штаммами бактерий на поверхности глаза и ускользать от защитных белков, присутствующих в слезной пленке [17, 20]. Основными защитными белками, которые синтезируются клетками глаза, являются лактоферрин (ЛФ), лизоцим, иммуноглобулин А и липокалина слезы [17]. Среди них ключевыми белками антимикробной функции слезы и защиты поверхности глаза являются ЛФ и лизоцим. Для реинтеграции антимикробных белков в слезу и эффективной защиты тканей поверхности глаза решающее значение имеют полноценная секреция слезной жидкости и регулярное обновление слезной пленки.

Лактоферрин, или лактотрансферрин, – негемовый железосвязывающий хелатирующий гликопротеин, относящийся к семейству трансферринов. Впервые обнаружен в коровьем молоке в 1939 году, а в 1960 году – выделен из женского молока, структурно и химически был подобен трансферрину сыворотки. Поэтому в 1961 году был назван лактоферрином. Впоследствии ЛФ был обнаружен как экскрет практически всех желез, а также в крови. В настоящее время доказано наличие ЛФ в биологических жидкостях (слюна, слезная жидкость, кровь, молоко и др.) и слизистых оболочках различных органов, что указывает на то, что этот белок входит в первую линию защиты организма млекопитающих против широкого спектра патогенных микроорганизмов, включая бактерии, вирусы и другую микрофлору. Известно, что ЛФ синтезируется в эпителиальных клетках слизистых оболочек различных млекопитающих и присутствует в секретах всех экзокринных желез, включая слезу, слюну, назальный и бронхиальный секреты, мочу, пот, желчь, панкреатический сок, семенную жидкость [4]. Содержание ЛФ в биологических жидкостях организма представлено в таблице 1 [1].

Таблица 1. Содержание лактоферрина в биологических жидкостях организма

Экзокринные железы	Внутренние среды организма
Слезы (2 мг/мл, с возрастом снижается до 0,4 мг/мл)	Плазма крови (0,001 мг/мл)
Слюна (0,013 мг/мл)	Гранулы нейтрофилов (15 мкг/10 ⁶)
Желчь (0,0042 мг/мл)	Амниотическая жидкость (0,006 мг/мл)
Семенная жидкость (0,52 мг/мл)	–
Моча (0,00005 мг/мл)	–
Пот (0,0025 мг/мл)	–
Грудное молоко (1,28 мг/мл)	–
Молозиво (7 мг/мл на втором месте по распространению после казеина)	–

Известно, что при воспалительных процессах концентрация ЛФ в крови возрастает с 1 мкг/мл до 200 мкг/мл, что позволяет рассматривать этот белок как перспективный маркер активности воспалительного процесса.

Лактоферрин выполняет в организме различные функции, многие из которых обусловлены его структурой. По структуре ЛФ является гликопротеидом, принадлежащим к семейству белков трансферринов с молекулярной массой 80 кДа. Молекула ЛФ состоит из одной полипептидной цепи длиной около 700 аминокислотных остатков. Полипептидная цепь белка разделена на 2 гомологичные половины, в которых совпадают 37 % аминокислот. Гомологичные половины образуют: глобулярные доли (N и C), состоящие из доменов (N1 и N2, C1 и C2), и связывающей спирали. Доли содержат два атома железа в железосвязывающих сайтах. Каждая доля обладает способностью хелатировать (связывать) один ион трехвалентного железа (Fe^{3+}), что позволяет ЛФ образовывать комплексы с ионами трехвалентного железа в соотношении 1 : 2. Именно с комплексообразующей способностью ЛФ связывают его бактериостатическое, бактериоцидное, фунгицидное, детоксицирующее действие, а также транспортную функцию [21].

Лактоферрин может существовать в виде двух форм: апо (железоненасыщенный белок) и холо (содержит Fe в активном центре). Лактоферрин прочно, но обратимо связывает два иона Fe в железосвязывающих сайтах. Участками полипептидной цепи, отличными от железосвязывающих сайтов, ЛФ может связывать до 70 ионов Fe^{3+} с образованием частиц, состоящих из 15–16 молекул ЛФ, обладающих большей стабильностью. Отмечено, что сродство к железу у ЛФ в 300 раз выше, чем у трансферрина. Кроме этого, при определенных условиях апоформа ЛФ может присоединять ионы других металлов с высоким положительным зарядом (хром, кобальт, марганец, алюминий, медь и др.) [5].

Лактоферрин является многофункциональным белком. Основная роль ЛФ в организме состоит в том, что он связывает врожденный и адаптивный иммунные ответы, хелатирует (связывает) железо и другие микроэлементы, взаимодействует с молекулярными и клеточными компонентами хозяев и патогенных микроорганизмов (дезоксирибонуклеиновой (ДНК), рибонуклеиновой (РНК) кислотами и полисахаридами), а также осуществляет в организме следующие биологические функции: бактериостатическую, бактериоцидную, фунгицидную, противовирусную, антиоксидантную и транспортную.

Лактоферрин активен в отношении грампозитивных и грамотрицательных бактерий и некоторых актиномицетов. Бактериостатическое действие ЛФ осуществляется посредством связывания ионов железа, лишая бактерии жизненно важного микроэлемента, он подавляет рост микроорганизмов и экспрессию их вирулентных факторов. ЛФ проявляет активность, подобную сериновым протеазам, препятствуя прикреплению некоторых бактерий к клетке хозяина. В основе бактериостатических свойств ЛФ лежит способность связывания бактериальных компонентов, отвечающих за прикрепление, подавляя их взаимодействие с рецепторами клетки.

Бактерицидное действие осуществляется путем прямого взаимодействия белковой молекулы ЛФ с поверхностью бактерий. Показано, что ЛФ связывается с липидом А липополисахарида бактериальной стенки, нарушает проницаемость клеточной мембраны, изменяет трансмембранный электрический потенциал с последующим повреждением мембраны, что ведет к гибели бактериальной клетки [7]. Также известно, что ЛФ усиливает действие природных антибактериальных агентов, в частности лизоцима [9], проявляет синергизм с различными антибиотиками и бактериофагами [7]. Действие ЛФ в отношении грамположительных бактерий основано на связывании положительно заряженного белка с анионными молекулами бактериальной поверхности, такими как липотейхоевая кислота. Находясь в физиологической концентрации ЛФ препятствует образованию колоний микроорганизмов и формированию биопленок, которые образуют некоторые штаммы бактерий, в частности *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* [1, 9, 16].

Лактоферрин обладает противовирусным действием в отношении широкого спектра РНК- и ДНК-содержащих вирусов, инфицирующих человека и животных. Лактоферрин подавляет стадию взаимодействия вируса с клеткой хозяина (вируса простого герпеса, цитомегаловируса, адено-, рота-, поливирусов, вируса гепатита В). Лактоферрин связывается с молекулами на поверхности клеток млекопитающих (гепарансульфатом, гликозаминогликановыми рецепторами), тем самым препятствует контакту вируса с клеткой и ее инфицированию. Лактоферрин подавляет репликацию вируса в зараженных клетках (вирус гепатита С, G, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)), а его апоформа связывается с вирусом внутри клетки. Отмечено, что наиболее сильное антивирусное действие ЛФ происходит до или во время стадии адсорбции вируса [7, 9].

Являясь неспецифическим фактором защиты, лактоферрин обладает фунгицидным и противопаразитарным действием. К действию ЛФ чувствительны грибки рода *Candida*, *Aspergillus fumigatus* и дерматофиты рода *Trichophyton*. Его фунгицидное действие осуществляется путем прямого взаимодействия с клеточной стенкой грибка и нарушения ее целостности. Также известно, что ЛФ стимулирует иммунные механизмы защиты [16]. Фунгицидное действие ЛФ значительно слабее, чем коммерческих противогрибковых препаратов. Однако длительное применение противогрибковых средств нередко приводит к появлению устойчивости, а также побочным эффектам. При совместном использовании с противогрибковыми препаратами ЛФ оказывает синергический эффект [16, 28].

Противопаразитарное действие ЛФ осуществляется путем связывания железа, являющегося необходимым элементом для жизнедеятельности многих микроорганизмов, в том числе простейших. Кроме этого, гликопротеин ЛФ связывается с сильными отрицательными зарядами, присутствующими на поверхности простейшего, и препятствует его внутриклеточному развитию. Со-

вместное использование ЛФ с некоторыми противопаразитарными препаратами показало аддитивный эффект [22]. Особого внимания заслуживает иммуномодулирующее действие ЛФ. Участие ЛФ в модуляции иммунного ответа установлено в эксперименте с трансгендерными мышами, несущими и ген ЛФ человека, которые оказались более устойчивыми к инфекционным заболеваниям [10]. Известно, что в присутствии экзогенного ЛФ подавляется экспрессия провоспалительных цитокинов. Показано, что ЛФ оказывает противовоспалительное действие, которое на молекулярном уровне выражается в изменении экспрессии провоспалительных цитокинов – интерферона-гамма (IFN- γ), интерлейкинов (IL) IL-1, IL-6, фактора некроза опухоли (TNF), и снижении продукции IL-5 и IL-10. Полагают, что подавление экспрессии провоспалительных регуляторных молекул обусловлено способностью положительно заряженного N-концевого домена молекулы ЛФ связывать липополисахарид. Кроме этого, ЛФ связывает свободное железо, которое накапливается в пораженных тканях и катализирует образование токсичных гидроксильных радикалов.

На клеточном уровне ЛФ стимулирует увеличение титра естественных клеток-киллеров, усиливает фагоцитарный эффект, активирует нейтрофилы и модулирует процесс миелопоэза. Взаимодействие ЛФ с липополисахаридами мобилизует и направляет лейкоциты в очаги воспаления [26]. Лактоферрину принадлежит существенная роль в активации иммунных клеток – он модулирует дифференцировку, созревание, активацию, миграцию, пролиферацию и функции иммунных клеток, способствует межклеточному взаимодействию и активации полиморфноядерных нейтрофилов и естественных клеток-киллеров (усиливает иммунный ответ), модулирует активность Т-лимфоцитов и макрофагов в противодействии бактериальным и вирусным инфекциям, стимулирует фагоцитоз [14]. Известно также, что ЛФ стимулирует продукцию и/или активацию различных иммунных клеток, в том числе лимфоцитов и естественных клеток-киллеров, а также увеличивает чувствительность клеток-мишеней к лизису клетками-киллерами [30].

Лактоферрин обладает антиоксидантными и ферментативными свойствами. Благодаря антиоксидантным свойствам ЛФ препятствует образованию свободных гидроксильных радикалов и ингибирует перекисное окисление липидов [11].

Также показано, что ЛФ активирует ферменты антиоксидантной системы [29]. При фагоцитозе повышается высвобождение ЛФ из нейтрофилов в окружающую среду, что является одним из механизмов защиты тканей от разрушения [11]. Присущая ЛФ ферментативная активность (нуклеазная, ДНК-азная, РНК-азная, фосфатазная) способствует защите от вирусных и бактериальных инфекций, росту клеток и заживлению ран.

Благодаря своим свойствам ЛФ нашел широкое применение в пищевых продуктах и прежде всего в детском питании для улучшения микрофлоры желудочно-кишечного тракта и предотвращения развития инфекций. Лактофер-

рин используется в средствах по уходу за полостью рта в составе ополаскивателей, гелей, зубной пасты (для гигиены ротовой полости, повышения и восстановления антимикробного действия слюны), а также в составе различных косметических средств – лосьонов и кремов (для гигиены и увлажнения кожи).

Известно применение ЛФ и в медицине. В МНИОИ им. П. А. Герцена разработан препарат на основе грудного молока «Лапрот», обладающий детоксицирующими, антибактериальными, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. На основе «Лапрота» создан комплекс лекарственных препаратов с различной концентрацией ЛФ для внутривенного, внутрислезного, эндотрахеального, перорального введения, обработки раневых поверхностей, глазные капли и др. Применение «Лапрота» для лечения гнойно-септических процессов в полых органах, органах желудочно-кишечного тракта, кожи и слизистых, у пациентов с тяжелой сочетанной травмой ускоряет очищение гнойных ран и полостей, снижает титры патогенной флоры в очаге воспаления, ускоряет развитие грануляций, нормализует антиоксидантный статус различных органов и систем [2].

Поверхность глаза, как известно, является входными воротами для инфекции и ее передачи в верхние дыхательные пути, в связи с этим она нуждается в различных защитных механизмах. Поэтому в слезе в большом количестве присутствуют антимикробные белки – секреторный иммуноглобулин А, ЛФ, лизоцим, преальбумин слезы и др. Лактоферрин присутствует в слезе в самой высокой концентрации (около 2 мг/мл).

Лактоферрин слезы секретируется преимущественно основной слезной железой [15]. Эпителиальные клетки роговицы, конъюнктивы и мейбомиевые железы также участвуют в продукции ЛФ в слезе [27]. Лактоферрин составляет около 25 % белков слезы со средней концентрацией 1,42 мг/мл у здоровых людей [20]. Известно, что концентрация ЛФ в слезе уменьшается при длительно закрытых веках, в частности во время сна, когда защита от внешних воздействий не нужна, при старении, болезни сухого глаза (Sjogren и non-Sjogren), кератитах и конъюнктивитах различной этиологии, при пользовании контактными линзами [19], в результате повышается риск развития глазных инфекций.

Лактоферрин является естественным компонентом слезной пленки, обеспечивающим защиту поверхности глаза от инфекций. Противомикробная активность ЛФ связана с его хелатирующей способностью к железу, которая предотвращает образование железозависимых гидроксильных радикалов, образующихся во время воспалительной реакции и микробных инфекций [8, 31].

Поскольку железо является необходимым кофактором для роста и размножения бактерий, связывание железа лактоферрином оказывает ограничивающее влияние на выживаемость бактерий. Лактоферрин поддерживает иммунитет поверхности глаза, повышает чувствительность к антибактериальным препаратам. Способность ЛФ препятствовать образованию патогенных биопленок может

играть важную роль в защите поверхности глаза от микробной колонизации, особенно у пользователей контактными линзами.

Противовоспалительные, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства ЛФ открывают перспективы его применения в лечении хронических заболеваний поверхности глаза и, в частности, болезни сухого глаза (БСГ) [18].

Современная терапия БСГ включает различные группы препаратов: увлажняющие поверхность глаза; противовоспалительные и иммуномодулирующие; витамины и антиоксиданты; аминокислоты и репаранты; антибиотики с противовоспалительным механизмом действия (азитромицин, доксициклин – при дисфункции мейбомиевых желез), омега-3 и омега-6 жирные кислоты. Также используют стимуляторы продукции слезы (агонисты мускариновых рецепторов, стимуляторы секреции экзокринных желез), гормональные препараты (эстрогены и андрогены, влияющие на гомеостаз и интегральность структур поверхности глаза и слезопродуцирующих желез) и биологические жидкости (аутологичная и гетерологичная сыворотка крови). Учитывая антимикробные, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства ЛФ, способность подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, его применение является перспективным для приостановления развития порочного круга БСГ, в котором окислительный стресс и иммуномодулированное воспаление играют ключевую роль.

Как известно, в патогенезе БСГ участвуют различные структуры, образующие функциональную слезную единицу, и который с учетом всех патогенетических звеньев до настоящего времени практически невозможно воспроизвести в эксперименте. Разработаны модели *in vivo* на животных разных видов, позволяющие получить в эксперименте «сухой глаз» испарительного или секреторного типа [25]. Также существуют другие модели, сфокусированные на воспалительных и иммуноопосредованных процессах, участвующих в развитии сухого глаза, что позволяет изучать связанные процессы и терапевтические подходы к ним. Однако на сегодняшний день не описано ни одной модели на животных, в которой дефицит ЛФ является основным фактором заболевания поверхности глаза. Возможно, условный «нокаут» ЛФ поможет выяснить его влияние на ткани поверхности глаза, в том числе на патогенез БСГ, и в последующем определить, существуют ли соединения, которые при местном применении могут стимулировать выработку эндогенного ЛФ.

Известно, что ЛФ является важнейшим компонентом слезы, уровень которого снижается с возрастом и при прогрессировании БСГ, оставляя глазную поверхность подверженной более высокому риску инфекции. Лактоферрин реализует в слезной жидкости противовоспалительные, антиоксидантные, противоинфекционные эффекты, необходимые для поддержания здоровой поверхности глаза, подвергающейся возрастным изменениям, а также влиянию различных факторов внешней среды [24].

В офтальмологии изучено влияние бычьего ЛФ на заживление эпителиальных ран роговицы, индуцированных щелочью на модели *in vitro*, и показано, что бычий ЛФ в концентрации $\geq 2,5$ мг/мл стимулирует регенерацию путем усиления продукции PDGF (platelet derived growth factor) и снижения экспрессии IL-1 [23].

На модели сухого глаза *in vivo* показано, что селенсвязывающий ЛФ предотвращает повреждение клеток эпителия поверхности глаза, снижая окислительный стресс [13].

Колесников А. В. с соавторами (2016) на модели гнойной язвы роговицы *in vivo* показали, что включение в стандартное лечение (тобрамицин + ципрофлоксацин) инстилляциям раствора лактоферрина в фазах инфильтрации, изъязвления и эпителизации в концентрации 0,5 мг/мл 3 раза в день уменьшает площадь изъязвления и ускоряет эпителизацию роговицы за счет снижения выраженности окислительного стресса и усиления антибактериальной активности противомикробных препаратов [3].

В настоящее время изучается потенциал использования содержания антимикробного белка ЛФ в слезе в качестве биомаркера системного иммунитета [12].

Учитывая защитную роль ЛФ для поверхности глаза, а также снижение его уровня в слезе с возрастом и при воспалительных заболеваниях, были предприняты попытки по восполнению содержания ЛФ в слезе, которые пока не увенчались успехом. До настоящего времени не было препаратов ЛФ для местного применения, а пероральный прием ЛФ оказывал незначительный эффект в ослаблении БСГ, вызванной хирургическим вмешательством по поводу катаракты [6]. В настоящее время за рубежом ведутся исследования по восполнению его уровня в слезной жидкости, а также поиск других молекул, обладающих активностью, подобной ЛФ. В 2020 году в Украине зарегистрирован препарат «Лакто» фирмы «Новакс Фарма», в состав которого входит ЛФ, гидроксипропилметилцеллюлоза натрия N-гидроксиметилглицинат, натриевая соль ЭДТА. Первые результаты применения «Лакто» показали хорошую переносимость и терапевтическую эффективность препарата в лечении воспалительных заболеваний поверхности глаза.

Таким образом, ЛФ является важнейшим компонентом для обеспечения гомеостаза поверхности глаза, который поддерживает иммунитет глазной поверхности, модулирует активность Т-лимфоцитов и макрофагов в противодействии бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям [26], предотвращает размножение патогенных микроорганизмов. Лактоферрин защищает целостность роговицы и способствует заживлению микротравм, контролирует уровень железа в слезной жидкости. Являясь антиоксидантом, ЛФ защищает поверхность глаза от токсинов и предотвращает развитие воспаления.

В заключение необходимо отметить, что старение приводит к прогрессирующим изменениям различных органов и тканей, включая глаз и его поверхность. Использование заместительной терапии направлено на замену или восполнение тех компонентов, уровень которых изменяется с возрастом, и тем самым на сни-

жение возрастающего риска развития патологических дегенераций. Лактоферин – один из важнейших компонентов в слезе, дефицит которого наблюдается с возрастом, а также при прогрессировании болезни сухого глаза и других заболеваний, оставляя глазную поверхность подверженной более высокому риску инфекции. Многофункциональная роль ЛФ и его многогранные физико-химические свойства открывают перспективы для его применения в офтальмологии с профилактической, терапевтической целью, в виде пребиотика, как регулятора гомеостаза поверхности глаза, для лечения и предупреждения различных заболеваний глаза.

Дрожжина Г. І., д-р мед. наук, професор, завідувач відділу патології рогівки ока
Великсар Т. А., канд. мед. наук, мол. наук. співробітник післяопікової патології ока

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

Невидимий захисник очей – лактоферин

Резюме

Лактоферин (ЛФ) – негемовий залізовв’язуючий хелатуючий глікопротеїн сімейства трансферинів. Лактоферин здійснює бактеріостатичну, бактеріоцидну, фунгіцидну, противірусну, антиоксидантну, транспортну функції, перешкоджає утворенню вільних гідроксильних радикалів, пригнічує перекисне окиснення ліпідів, активує антиоксидантну систему.

Препарати ЛФ проявляють доведену дезінтоксикаційну, антибактеріальну, протизапальну, імуномодулюючу дію, знижують титри патогенної флори, прискорюють загоєння, нормалізують антиоксидантний статус.

Лактоферин наявний у сльозі в найвищій концентрації (близько 2 мг/мл – 25 % білків сльози), середня концентрація – 1,42 мг/мл. Лактоферин є найважливішим компонентом, що забезпечує гомеостаз поверхні ока, модулює активність Т-лімфоцитів і макрофагів у разі інфекцій, запобігає розмноженню патогенної мікрофлори і розвитку запалення, захищає цілісність рогівки, сприяє загоєнню мікротравм, контролює рівень заліза в сльозовій рідині, захищає від токсинів. Його концентрація в сльозі зменшується уві сні, з віком, при хворобі сухого ока, кератитах і кон’юнктивітах, користуванні контактними лінзами, що збільшує ризик розвитку очних інфекцій.

Перші результати застосування офтальмологічних крапель (NOVAX® PHARMA) показали хорошу переносимість і терапевтичну ефективність при лікуванні запальних захворювань поверхні ока.

Ключові слова: лактоферин, сльоза, антимікробні, імуномодулюючі, протизапальні властивості, поверхня ока.

Drozhzhyna G. I., Veliksar T. A.

The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine, Odesa, Ukraine

Lactoferrin: Invisible Eye Defender

Abstract

The main protective proteins that are synthesized by eye cells are lactoferrin (Lf), lysozyme, immunoglobulin-A, and tear lipocalins. It has been proven that Lf is contained in biological fluids and mucous membranes of various organs; this highlights the importance of this protein in the first line of defense from pathogenic microorganisms. Lf is a non-heme iron-binding chelating glycoprotein from the transferrin family. Lf carries out bactericidal, fungicidal, antiviral, antioxidant and transport functions, prevents the formation of free radicals, inhibits lipid peroxidation, activates enzymes of the antioxidant system.

Lf is contained in tears in the highest concentration (about 2 mg/ml, 25% of tear proteins), the average concentration is 1.42 mg/ml. Lf is an important component providing homeostasis of the ocular surface, modulates the activity of T-lymphocytes and macrophages in infections, prevents the multiplication of pathogenic microflora, the development of inflammation, protects the integrity of the cornea, promotes healing from microtraumas, controls the level of iron in the lacrimal fluid, and protects against toxins. These properties of Lf open up prospects for its application in the treatment of chronic diseases of the ocular surface and, in particular, dry eye disease. Lf concentration in tears decreases during sleep, with age, in dry eye disease, keratitis and conjunctivitis, when using contact lenses, that increase the risk of developing eye infections.

The first results of the application of ophthalmic drops Lacto (NOVAX® PHARMA) showed good tolerance and therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory diseases of the ocular surface.

Keywords: lactoferrin, tear, antimicrobial, immunomodulatory, anti-inflammatory properties, ocular surface.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

REFERENCES

1. Борзенкова НВ, Балабушевич НГ, Ларионова НИ. Лактоферрин: физико-химические свойства, биологические функции, системы доставки, лекарственные препараты и биологически активные добавки. *Биофармацевтический журнал*. 2010;2(3):3-19. Borzenkova NV, Balabushevich NG, Larionova NI. [Lactoferrin: physical and chemical properties, biological functions, delivery systems, pharmaceutical and nutraceutical preparations (review)]. *Biofarmatsevticheskii Zhurnal*. 2010;2(3):3-19. Russian
2. Капитонов ВМ, Остапченко ДА, Немцова ЕР. Применение лактоферрина при лечении больных с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2009;5(5):10-15. Kapitonov VM, Ostapchenko DA, Nemtsova YeR. [Use of lactoferrin in the treatment of

- patients with severe concomitant injury]. *General Reanimatology*. 2009;5(5):10-15. Russian. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-10>
3. Колесников АВ, Щулькин АВ, Баренина ОИ. Влияние Лапрота на выраженность окислительного стресса при экспериментальной гнойной язве роговицы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012;15(3 ч. 2):339-340.
 - Kolesnikov AV, Shchulkin AV, Barenina OI. [Influence of Laproth on the oxidative stress severity in experimental purulent corneal ulcer]. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2012;15(3 suppl. 2):339-340. Russian.
 4. Николаев АА, Аншакова НИ. Иммунохимическая и физико-химическая характеристика лактоферрина биологических жидкостей человека. *Вопросы медицинской химии*. 1985;31(3):128-131.
 - Nikolaev AA, Anshakova NI. [Immunochemical and physico-chemical characteristics of lactoferrin in human body fluids]. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1985;31(3):128-132. Russian.
 5. Baker EN, Baker HM. A structural framework for understanding the multifunctional character of lactoferrin. *Biochimie*. 2009;91(1):3-10. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2008.05.006>
 6. Devendra J, Singh S. Effect of oral lactoferrin on cataract surgery induced dry eye: a randomised controlled trial. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015;9(10):NC06-9. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15797.6670>
 7. Ellison 3rd RT, Giehl TJ, La Force FM. Damage of the outer membrane of enteric gram-negative bacteria by lactoferrin and transferrin. *Infect. Immun.* 1988;56(11):2774-2781.
 8. Flanagan JL, Willcox MD. Role of lactoferrin in the tear film. *Biochimie*. 2009;91(1):35-43. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2008.07.007>
 9. Gonzalez-Chavez SA, Arevalo-Gallegos S, Ras-con-Cruz Q. Lactoferrin: Structure, function and applications. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009;33(4):301.e1-301.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020>
 10. Guillén C, McInnes IB, Vaughan DM, Kommajosyula S, Van Berkel PH, Leung BP, et al. Enhanced Th1 Response to Staphylococcus aureus Infection in Human Lactoferrin-Transgenic Mice. *J. Immunol.* 2002;168(8):3950-3957. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.8.3950>
 11. Gutteridge JM, Paterson SK, Segal AW, Halliwell B. Inhibition of lipid peroxidation by the iron-binding protein lactoferrin. *Biochem J*. 1981 Oct 1;199(1):259-61.
 12. Hanstock HG, Edwards JP, Walsh NP. Tear Lactoferrin and Lysozyme as Clinically Relevant Biomarkers of Mucosal Immune Competence. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1178. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01178>
 13. Higuchi A, Inoue H, Kaneko Y, Oonishi E, Tsubota K. Selenium-binding lactoferrin is taken into corneal epithelial cells by a receptor and prevents corneal damage in dry eye model animals. *Sci. Rep.* 2016;6:36903. <https://doi.org/10.1038/srep36903>
 14. Kanwar JR, Roy K, Patel Y, Zhou SF, Singh MR, Singh D, et al. Multifunctional Iron Bound Lactoferrin and Nanomedicinal Approaches to Enhance Its Bioactive Functions. *Molecules*. 2015;20(6):9703-9731. <https://doi.org/10.3390/molecules20069703>
 15. Janssen PT, van Bijsterveld OP. Origin and biosynthesis of human tear fluid proteins. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983;24(5):623-630.
 16. Janssen H, Hancock RE. Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie*. 2009;91(1):19-29. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2008.05.015>
 17. Kugadas A, Gadjeva M. Impact of Microbiome on Ocular Health. *Ocul Surf.* 2016;14(3):342-349. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2016.04.004>
 18. Legrand D, Ellass E, Carpentier M, Mazurier J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci.* 2005 Nov;62(22):2549-2559. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5370-2>
 19. Mashaghi A, Hong J, Chauhan SK, Dana R. Ageing and ocular surface immunity. *Br J Ophthalmol.* 2017 Jan;101(1):1-5. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307848>

-
20. McDermott AM. Antimicrobial compounds in tears. *Exp Eye Res.* 2013;117:53-61. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.07.014>
 21. Oram JD, Reiter B. Inhibition of bacteria by lactoferrin and other iron-chelating agents. *Biochim Biophys Acta.* 1968 Dec 23;170(2):351-365. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(68\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0304-4165(68)90015-9)
 22. Orsi N. The antimicrobial activity of lactoferrin: Current status and perspectives. *BioMetals.* 2004 Jun;17(3):189-196. <https://doi.org/10.1023/b:biom.0000027691.86757.e2>
 23. Pattamatta U, Willcox M, Stapleton F, Cole N, Garrett Q. Bovine Lactoferrin Stimulates Human Corneal Epithelial Alkali Wound Healing In Vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Apr;50(4):1636-1643. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-1882>
 24. Rusciano D, Pezzino S, Olivieri M, Cristaldi M, Gagliano C, Lupo G, et al. Age-Related Dry Eye Lactoferrin and Lactobionic Acid. *Ophthalmic Res.* 2018;60(2):94-99. <https://doi.org/10.1159/000489093>
 25. Schrader S, Mircheff AK, Geerling G. Animal models of dry eye. *Dev Ophthalmol.* 2008;41:298-312. <https://doi.org/10.1159/000131097>
 26. Siqueiros-Cendón T, Arévalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF, García-Montoya IA, Salazar-Martínez J, Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol Sin.* 2014 May;35(5):557-566. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.200>
 27. Tsai PS, Evans JE, Green KM, Sullivan RM, Schaumberg DA, Richards SM, et al. Proteomic analysis of human meibomian gland secretions. *Br J Ophthalmol.* 2006 Mar;90(3):372-377. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.080846>
 28. Wakabayashi H, Takakura N, Yamauchi K, Teraguchi S, Uchida K, Yamaguchi H, et al. Effect of lactoferrin feeding on the host antifungal response in guinea-pigs infected or immunised with *Trichophyton mentagrophytes*. *J Med Microbiol.* 2002;51(10):844-850. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-51-10-844>
 29. Wang YZ, Xu CL, An ZH, Liu JX, Feng J. Effect of dietary bovine lactoferrin on performance and antioxidant status of piglets. *An. Feed. Sci. Technol.* 2008;140(3-4):326-336. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2007.02.006>
 30. Ward PP, Uribe-Luna S, Conneely OM. Lactoferrin and host defense. *Biochem Cell Biol.* 2002;80(1):95-102. <https://doi.org/10.1139/o01-214>
 31. Weinberg ED. Human lactoferrin: a novel therapeutic with broad spectrum potential. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53(10):1303-1310. <https://doi.org/10.1211/0022357011777792>

Стаття надійшла в редакцію 04.01.2021 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 27.01.2021 р.

<https://doi.org/10.30702/Ophthalmology31032021-12.1.85-96/616.379>
УДК 617.7-007.681:616.379-008.64

Гудзенко К. А., асистент кафедри офтальмології

Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман, Україна

Особливості коморбідного перебігу діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу та первинної відкритокутової глаукоми

Резюме. Наявність спільних механізмів патогенезу діабетичної ретинопатії (ДР) при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2) та глаукомної оптичної нейропатії (ГОН) при первинній відкритокутовій глаукомі (ПВКГ) дозволяє припустити можливість їх клінічного взаємообтяження і дає змогу дослідити їх особливості та встановити показники їх прогресії за стадіями патологічного процесу.

Було обстежено 546 пацієнтів (546 очей) з різним поєднанням захворювань. Окремо діагностували нормотензивну глаукому (НТГ). За співвідношенням стадій і стажу захворювань та з урахування віку були розроблені та розраховані індекси прогресії ДР та ГОН у пацієнтів з ПВКГ.

Прогресія ДР (за відношенням стадії ДР до стажу ЦД2) при різних поєднаннях з ПВКГ суттєво не відрізнялася, за виключенням збільшення при приєднанні ЦД2 до НТГ. Прогресія ГОН була вищою при приєднанні ПВКГ до ЦД2. Для коморбідного перебігу ЦД2 і ПВКГ прогресія ГОН у разі її первинного розвитку була вищою при НТГ, тоді як при її приєднанні до ЦД2 – при ПВКГ. Індекс хвороби (відношення стадії первинного захворювання до віку) був найбільшим при приєднанні ЦД2 до ПВКГ, що пришвидшувало прогресію ГОН у 1,2 раза ($p = 0,001$). Термін поєданого перебігу захворювань (термін коморбідності) у групі ПВКГ + ЦД2 був на 3–4 роки більший, ніж у групах ЦД2 + ПВКГ і НТГ + ЦД2 ($p < 0,001$). Для жодного показника прогресії ДР та ГОН статевих відмінностей виявлено не було.

Досліджена характеристика поєднання ДР при ЦД2 та ПВКГ вказувала на складний та неоднозначний механізм їх можливої взаємодії, що наголошує на необхідності подальшого пошуку механізмів їх коморбідності.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, цукровий діабет 2-го типу, первинна відкритокутова глаукома, коморбідність.

Актуальність

Не викликає сумнівів збільшення частоти та поширеності в сучасному суспільстві цукрового діабету (ЦД) [1–3]. За даними Міжнародної діабетичної

Гудзенко К. А., 2021

асоціації (2019) ЦД є однією з найбільш швидкозростаючих проблем зі здоров'ям XXI століття; за останні 20 років кількість дорослих, які страждають на діабет, зросла більш ніж утричі. На ЦД 2-го типу (ЦД2) страждають 9,3 % дорослих у віці 20–79 років, що загалом становить 463 млн людей. Ще 1,1 млн дітей і підлітків у віці до 20 років хворіють на ЦД 1-го типу. Десять років тому, у 2010 році, загальний прогноз ЦД на 2025 рік становив 438 млн. До цієї дати залишилося ще 5 років, а це прогнозування вже перевершено на 25 млн.

Відомо, що понад 94 млн осіб мають пошкодження очей, що пов'язане з діабетом, а найчастішим ускладненням хронічної гіперглікемії є діабетична ретинопатія (ДР) [4, 5]. Поширеність ДР за період з 2015 по 2019 рік становила 27,0 %, що включає 25,2 % непроліферативної ДР, 1,4 % проліферативної ДР та 4,6 % діабетичного макулярного набряку. Найнижча поширеність ДР відзначена в Європі (20,6 %) та Південно-Східній Азії (12,5 %), а найвища – в Африці (33,8 %), на Близькому Сході та в Північній Африці (33,8 %), а також у Західно-Тихоокеанському регіоні (36,2 %).

Вивчення патогенезу ЦД2 дозволило вважати його комплексним метаболічним захворюванням з порушенням усіх видів обміну і насамперед – вуглеводного [2, 6]. З патогенетичної точки зору ДР виникає внаслідок численних біохімічних, молекулярних і патофізіологічних змін судин сітківки, які погіршують мікроциркуляцію та пошкоджують функцію фоторецепторів. Доведено, що кількість нервових, ендотеліальних та опорних клітин, передусім перицитів, зазнають патологічних змін унаслідок хронічної гіперглікемії [6].

Понад 75 млн людей у світі страждають на глаукому, її поширеність серед осіб у віці 40–80 років становить 3,54 %, з яких до 75 % мають первинну відкритокутову глаукому (ПВКГ) [7]. Поширеність ПВКГ найвища в Африці (4,20 %). У 2013 році кількість людей у віці 40–80 років з глаукомою у всьому світі становила 64,3 млн, а у 2020 році збільшилася до 76,0 млн. За прогнозами до 2040 року вона сягне до 111,8 млн людей.

Основним механізмом розвитку глаукомної оптичної нейропатії (ГОН), яка є специфічним для ПВКГ проявом пошкодження гангліозних клітин сітківки та зорового нерва, є метаболічні порушення [8]. До основних факторів ризику ГОН відносять підвищення внутрішньоочного тиску та порушення очного перфузійного тиску, очного кровообігу, короткозорість тощо. Є дані, що ЦД має певну асоціацію з підвищенням внутрішньоочним тиском, але на сьогодні чіткого зв'язку з ПВКГ не встановлено.

Водночас наявність деяких спільних механізмів патогенезу ДР при ЦД2 та ГОН при ПВКГ [6, 8] дозволяє припустити можливість взаємообтяження у разі їх сумісного перебігу. У літературі є поодинокі повідомлення, що присвячені вивченню глаукомного статусу при ДР та ЦД2. Так, встановлено досить високу поширеність глаукоми у пацієнтів із ЦД2, яка сягає 15,6 % [9]. Крім того, дослідження виявили позитивний зв'язок глаукоми з тривалістю ЦД. З іншого боку, було встановлено, що наявність ЦД може збільшувати частоту глаукоми на 36 % [10].

Також показано, що розвиток ПВКГ у пацієнтів із ЦД2 перевищує такий у загальній популяції у 5–6 разів, а в пацієнтів із ЦД2 відзначають збільшення ризику виникнення глаукоми вдвічі [11, 12]. Отже, можна вважати можливою наявність взаємозв'язку між ЦД2 та ПВКГ.

Мета – дослідити особливості поєднання діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу та первинної відкритокутової глаукоми за показниками їх прогресії за стадіями патологічного процесу.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебувало 546 пацієнтів (546 очей), з яких 301 пацієнт (301 око) з ЦД2 та ДР різних стадій, які мали ПВКГ. Для контролю були залучені 164 пацієнти (164 ока) із ЦД2 та ДР різних стадій, але без ПВКГ, та 81 пацієнт (81 око) з ПВКГ, але без ЦД2.

Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, рефрактометрію, тонометрію, статичну комп'ютерну периметрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk Super / Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана. Також пацієнтам виконували спектральнодоменну оптичну когерентну томографію (ОСТ) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (використовували протоколи Retina 3D, Retina Raster, Retina Angio, Retina Angio Wide; за потреби виконували дослідження переднього відрізка ока – протокол Anterior Raster; застосовували режим «Follow up»; досліджували структуру та рефлексивність шарів сітківки, CST – центральну товщину сітківки, MT – товщину макули, MV – макулярний об'єм; досліджували параметри FAZ – фовеолярної аваскулярної зони, та VFA – площі судинного кровотоку; показники RNFL – шару нервових волокон сітківки; GCL – комплексу гангліозних клітин; досліджували показники площі та об'єму нейроретинального пояса, екскавації, максимальну та мінімальну глибину екскавації, асиметрію пошкоджень, співвідношення екскавація/диск за параметрами площі, вертикалі та горизонталі, а також DDLS – шкалу вірогідності пошкодження диска зорового нерва. У разі необхідності дослідження очного дна проводили на фундус-камері, іноді із фотографуванням у 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак Airlie House [13].

Для визначення стадії ДР використано «Інтернаціональну клінічну шкалу тяжкості діабетичної ретинопатії» Американської академії офтальмології (2002) [14]. Пацієнти із ЦД2 (465 осіб; 465 очей) були ранжовані на три категорії: до 1-ї було віднесено 107 очей без ДР або з початковою непроліферативною ДР; до 2-ї – 205 очей з помірною та тяжкою непроліферативною ДР; до 3-ї – 153 ока з проліферативною ДР.

Для встановлення стадії ПВКГ використовували класифікацію первинної глаукоми Нестерова А. П. і Буніна А. Я. (1976) і класифікацію периметричних змін за

стадіями глаукоми [15]. Виділяли початкову (I стадія), розвинену (II стадія), за давненою (III стадія) та термінальну (IV стадія). Також за показниками внутрішньоочного тиску окремо виділяли пацієнтів з нормотензивною ПБКГ (НТГ).

За наявністю ЦД2 та/або ПБКГ очі були розподілені на такі групи: 1-а (n = 164; позначена ЦД2) – з ЦД2 без ПБКГ; 2-а (n = 65; позначена ПБКГ) – з ПБКГ без ЦД2; 3-я (n = 16; позначена НТГ) – з НТГ без ЦД2; 4-а (n = 362) – з ЦД2 і ПБКГ. В останній групі за клінічними особливостями були виділені підгрупи: 105 очей в анамнезі спочатку мали розвиток ЦД2, до якого через 1–7 років долучалася ПБКГ (позначено ЦД2 + ПБКГ); 140 очей мали спочатку розвиток ПБКГ, а згодом (через 1–8 років) – ЦД2 (позначено ПБКГ + ЦД2); 56 очей мали одночасний розвиток ЦД2 та НТГ (позначено НТГ + ЦД2).

Для порівняння швидкості прогресії ДР та ГОН у різних групах з урахуванням стадії патологічного процесу та віку пацієнта ми розробили та розрахували індекси (ум. од.) прогресії ДР ($Ш_{ДР}$) та ГОН ($Ш_{ГОН}$); індекс хвороби (IX), а також індекси коморбідності (ІК) та коморбідної прогресії (ІКП):

$$Ш_{ДР} = \text{Стадія ДР} / \text{Стаж ЦД2} \quad (1),$$

$$Ш_{ГОН} = \text{Стадія ПБКГ} / \text{Стаж ПБКГ} \quad (2),$$

$$IX = \text{Стадія первинного захворювання} / \text{Вік пацієнта} \times 100 \quad (3),$$

$$ІК = ТК / \text{Стаж первинного захворювання} \quad (4),$$

$$ІКП = ТК / \text{Вік пацієнта} \quad (5),$$

де: стадія ДР – стадія діабетичної ретинопатії (категорії 1, 2, 3); стадія ПБКГ – стадія первинної відкритокутової глаукоми (1, 2, 3, 4); стаж – тривалість захворювання (роки); Стаж або Стадія первинного захворювання – стаж або стадія захворювання, що розвинулося першим у випадках поєднання ЦД2 та ПБКГ; ТК (термін коморбідності; роки) – період поєднаного перебігу ЦД2 та ПБКГ у випадках їх поєднання.

Для статистичних досліджень використано програми MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). Після проведення тестів Колмогорова – Смірнова, Андерсона – Дарлінга і χ -квадрата був встановлений відмінний від нормального характер розподілу варіаційних рядів ($p < 0,05$). У зв'язку з цим для описової статистики кількісних даних використовували медіану (Me) та перший і третій квартилі (Q1–Q3) варіаційних рядів. Для порівняння змінних використовували критерії Крускала – Уоліса (для множинних порівнянь) і Манна – Уїтні (для парних порівнянь). У всіх випадках статистичного оцінювання значення $p < 0,05$ вважали вірогідними.

Результати та їх обговорення

За стажем захворювання групи пацієнтів з ЦД2, ПБКГ і ЦД2 + ПБКГ суттєво не відрізнялися (таблиця 1). У групі ПБКГ + ЦД2 стаж був максимальним та значуще перевищував інші групи (на 4–5 років; $p < 0,001$). Стаж захворювання у пацієнтів з НТГ + ЦД2 також значуще перевищував такий у групі з НТГ (на 3 роки; $p < 0,001$). Між чоловіками та жінками суттєвої різниці виявлено не було.

Таблиця 1. Стаж захворювання у групах пацієнтів (років)

Стать	Групи					
	ЦД2	ЦД2 + ПВКГ	ПВКГ	ПВКГ + ЦД2	НТГ + ЦД2	НТГ
Ч + Ж	8 (4–13)	7 (4–11)	7 (5–8)	12 (8–19)	8 (5–14)	5 (2–6)
Н	Н = 52,44; p < 0,001					
Чоловіки	9 (6–13)	8 (4–12)	7 (5–8)	15 (9–19)	10 (5–16)	6 (5–7)
Жінки	7 (4–12)	6 (4–11)	7 (6–9)	11 (7–20)	7 (5–12)	4 (2–6)
U	p = 0,255	p = 0,334	p = 0,522	p = 0,221	p = 0,289	p = 0,255

Примітка (тут і у табл. 2–5). Формат зображення даних – Ме (Q1–Q3); Н – критерій Крускала – Уоліса для множинних порівнянь; U – критерій Манна – Уїтні для парних порівнянь між чоловіками та жінками.

Надалі було проаналізовано прогресію ДР та ГОН, згідно з розрахованими індексами прогресії (формули 1 та 2). Встановлено, що ІПдр суттєво за групами пацієнтів не відрізнявся, що відображено в таблиці 2. Тобто прогресія ДР ані у випадку коли ЦД2 був первинним захворюванням, ані коли він приєднувався до ПВКГ, не відрізнялася. Також не було різниці цього показника при розподілі пацієнтів за статтю (p > 0,3).

Таблиця 2. Індекс прогресії діабетичної ретинопатії (ІПдр; ум. од.) у групах пацієнтів

ІПдр (стать)	Групи			
	ЦД2	ЦД2 + ПВКГ	ПВКГ + ЦД2	НТГ + ЦД2
ІПдр (ч + ж)	0,33 (0,25–0,50)	0,36 (0,25–0,60)	0,33 (0,25–0,55)	0,50 (0,30–0,83)
Н	Н = 6,38; p = 0,094			
ІПдр (ч)	0,33 (0,25–0,50)	0,33 (0,22–0,50)	0,33 (0,25–0,50)	0,43 (0,27–0,50)
ІПдр (ж)	0,33 (0,25–0,60)	0,39 (0,25–0,67)	0,33 (0,25–0,62)	0,50 (0,30–0,51)
U	p = 0,512	p = 0,331	p = 0,528	p = 0,354

Натомість прогресія ГОН у групах пацієнтів відрізнялася статистично достеменно, що видно з таблиці 3. Найменшим ІПГОН був у групі з первинним розвит-

ком ПВКГ (ПВКГ + ЦД2), а найбільшим – у групі з первинним розвитком ЦД2 (ЦД2 + ПВКГ). При цьому ІП_{ГОН} у групі ЦД2 + ПВКГ був вищим у 2,8 раза ($p < 0,001$), ніж у групі ПВКГ + ЦД2.

Таблиця 3. Індекс прогресії глаукомної оптичної нейропатії (ІП_{ГОН}; ум. од.) у групах пацієнтів

ІП _{ГОН} (стать)	ЦД2 + ПВКГ	ПВКГ + ЦД2	ПВКГ	НТГ + ЦД2	НТГ
ІП _{ГОН} (ч + ж)	0,67 (0,43–1,00)	0,24 (0,18–0,33)	0,40 (0,37–0,50)	0,41 (0,28–0,50)	0,50 (0,43–1,00)
Н	N = 161,5; $p < 0,001$				
ІП _{ГОН} (ч)	0,60 (0,40–1,00)	0,21 (0,17–0,30)	0,43 (0,40–0,50)	0,37 (0,21–0,50)	0,46 (0,43–0,50)
ІП _{ГОН} (ж)	0,88 (0,50–1,00)	0,25 (0,18–0,37)	0,43 (0,37–0,50)	0,43 (0,28–0,50)	0,50 (0,43–1,00)
U	$p = 0,331$	$p = 0,522$	$p = 0,807$	$p = 0,244$	$p = 0,551$

Слід зазначити, що у групі пацієнтів, які мали тільки ПВКГ, ІП_{ГОН} був вищим, ніж у групі ПВКГ + ЦД2 (у 1,8 раза; $p < 0,001$) і нижчим, ніж у групі ЦД2 + ПВКГ (у 1,6 раза; $p < 0,001$). Це могло пояснюватися найбільшим загальним стажем захворювання у пацієнтів з ПВКГ + ЦД2 (див. таблицю 1). З іншого боку, можна припустити, що приєднання ЦД2 до ПВКГ уповільнювало прогресію ГОН. Також і приєднання ЦД2 до НТГ могло дещо уповільнювати прогресію ГОН: ІП_{НТГ} був у 1,2 раза меншим ($p = 0,020$). Між чоловіками і жінками різниці за прогресуванням ГОН виявлено не було.

Також ми проаналізували прогресію діабетичної ретинопатії та первинної відкритокутової глаукоми за індексом хвороби (ІХ; ум. од.) у групах пацієнтів (таблиця 4), який являє собою відношення стадії первинного захворювання до віку пацієнта (формула 3).

Таблиця 4. Прогресія діабетичної ретинопатії та первинної відкритокутової глаукоми за індексом хвороби (ІХ; ум. од.) у групах пацієнтів

ІХ (стать)	Групи					
	ЦД2	ЦД2 + ПВКГ	ПВКГ + ЦД2	ПВКГ	НТГ + ЦД2	НТГ
ІХ (ч + ж)	4,0 (2,5–7,6)	3,2 (2,5–6,9)	4,6 (3,9–5,8)	3,7 (2,7–4,2)	4,1 (2,9–5,4)	3,1 (2,6–3,8)

ІХ (стать)	Групи					
	ЦД2	ЦД2 + ПВКГ	ПВКГ + ЦД2	ПВКГ	НТГ + ЦД2	НТГ
Н	Н = 24,90; p < 0,001					
ІХ (ч)	3,8 (2,6–7,6)	3,0 (2,6–7,2)	4,8 (4,0–5,9)	3,8 (2,7–4,7)	4,6 (3,3–5,0)	3,8 (3,1–4,3)
ІХ (ж)	4,0 (1,9–7,7)	3,4 (2,5–6,9)	4,6 (3,8–5,7)	3,4 (2,7–4,0)	3,8 (2,8–5,8)	2,8 (2,5–3,6)
U	p = 0,754	p = 0,780	p = 0,701	p = 0,084	p = 0,205	p = 0,098

Найбільшим ІХ був у групі ПВКГ + ЦД2, де він перевищував такий в інших групах у 1,2–1,5 раза (p < 0,001). При цьому приєднання ПВКГ до ЦД2 не впливало на прогресію ДР за ІХ (Me (Q1–Q3)): 4,0 (2,5–7,6) проти 3,2 (2,5–6,9); p = 1,000. Натомість приєднання ЦД2 до ПВКГ пришвидшувало прогресію останньої за ІХ у 1,2 раза: 4,6 (3,9–5,8) проти 3,7 (2,7–44,2); p = 0,001. Приєднання ЦД2 до НТГ не супроводжувалося статистично значущим збільшенням прогресії НТГ (p = 0,916). За статтю ІХ суттєво не відрізнявся.

З огляду на дані про спільність патогенезу основних механізмів розвитку ДР при ЦД2 та ГОН [6, 8], було проаналізовано особливості їх сумісного перебігу, який, на наш погляд, можна називати терміном коморбідності (ТК), що відображено в таблиці 5. За ТК найбільший сумісний перебіг ЦД2 та ПВКГ був відзначений у групі ПВКГ + ЦД2, де він був на 3–4 роки більший, ніж у групах ЦД2 + ПВКГ і НТГ + ЦД2 (p < 0,001). Суттєвих статевих відмінностей за ІК виявлено не було.

Таблиця 5. Характеристика коморбідного перебігу діабетичної ретинопатії та первинної відкритокутової глаукоми у групах пацієнтів

Показники	Групи		
	ЦД2 + ПВКГ	ПВКГ + ЦД2	НТГ + ЦД2
ТК, років	3 (1–5)	7 (4–13)	4 (2–9)
Н	Н = 9,63; p < 0,001		
ТК, чоловіки	4 (1–6)	8 (6–13)	7 (3–10)
ТК, жінки	3 (1–5)	7 (4–13)	4 (2–7)
U	p = 0,286	p = 0,292	p = 0,311
ІК, ум. од.	0,50 (0,36–0,50)	0,62 (0,50–0,71)	0,60 (0,50–0,71)
Н	Н = 39,45; p < 0,001		

Показники	Групи		
	ЦД2 + ПВКГ	ПВКГ + ЦД2	НТГ + ЦД2
ІКП, ум. од.	0,048 (0,018–0,083)	0,109 (0,064–0,207)	0,065 (0,040–0,134)
N	N = 50,84; p < 0,001		

Примітка. ТК – термін коморбідності; ІК – індекс коморбідності; ІКП – індекс коморбідної прогресії.

Індекс коморбідності, який характеризує відношення ТК до стажу первинного захворювання (формула 4), був нижчим у групі ЦД2 + ПВКГ, ніж в інших групах (у 1,2 раза; $p < 0,001$). Та ж сама тенденція відзначалася і при порівнянні ІКП, який враховує вік пацієнта (формула 5). Цей індекс також був найнижчим у групі ЦД2 + ПВКГ, але різниця була більш суттєва, ніж за ІК (у 1,4–2,3 раза; $p \leq 0,003$). Найбільшим ІКП був у групі ПВКГ + ЦД2.

Таким чином, було встановлено, що приєднання ПВКГ до ЦД2 прискорювало прогресію ГОН, але суттєво не впливало на прогресію ДР. Приєднання ЦД2 до ПВКГ не впливало на прогресію ДР, але суттєво пришвидшувало ГОН. При цьому коморбідний період був більшим при приєднанні ЦД2 до ПВКГ, ніж при інших поєднаннях. Такий результат вказав на необхідність ще одного дослідження – перевірки окремого прогресування первинного патологічного процесу і того, яке долучається при поєднанні ЦД2 та ПВКГ.

У таблиці 6 наведено результат такого аналізу. При цьому прогресію первинного захворювання визначали як відношення його стадії до стажу, а захворювання, що доєдналося – як відношення його стадії до ТК.

Таблиця 6. Прогресія первинного патологічного процесу і процесу, що доєднався (відношення стадії до стажу; ум. од.)

Показники	ЦД2 і ПВКГ	ЦД2 і НТГ
Прогресія ДР при первинному ЦД2	0,345 (0,236–0,612)	0,314 (0,162–0,477)
$U_{\text{ЦД2 і ПВКГ проти ЦД2 і НТГ}}$	$Z = 1,361; p = 0,173$	
Прогресія ДР при ЦД2, що приєднався до ПВКГ/НТГ	0,333 (0,250–0,555)	0,750 (0,400–1,125)
$U_{\text{ЦД2 і ПВКГ проти ЦД2 і НТГ}}$	$Z = 4,324; p < 0,001$	
$U_{\text{первинна ДР проти тієї, що приєдналася}}$	$Z = 0,422; p = 0,673$	$Z = 4,280; p < 0,001$
Прогресія ГОН при первинній ПВКГ/НТГ	0,242 (0,182–0,333)	0,400 (0,236–0,500)

$U_{\text{ЦД2 і ПВКГ проти ЦД2 і НТГ}}$	$Z = 4,086; p < 0,001$	
Показники	ЦД2 і ПВКГ	ЦД2 і НТГ
Прогресія ГОН при ПВКГ/НТГ, що приєдналася	0,667 (0,428–1,000)	0,464 (0,300–0,500)
$U_{\text{ЦД2 і ПВКГ проти ЦД2 і НТГ}}$	$Z = 13,831; p < 0,001$	
$U_{\text{первинна ПВКГ проти тієї, що приєдналася}}$	$Z = 10,835; p < 0,001$	$Z = 1,424; p = 0,154$

Примітка. Формат зображення даних – Me (Q1–Q3); U – критерій Манна – Уїтні для парних порівнянь; Z – Z-статистика для критерію Манна – Уїтні.

Аналіз у такому ракурсі підтвердив закономірності, що вже було виявлено та показав дещо нове. Так, прогресія ДР при первинному ЦД2 не мінялася при його поєднанні з ПВКГ або НТГ ($p = 0,173$). Натомість прогресія ДР при ЦД2, що доєдналася до глаукоми, виявилася у 2,2–2,4 раза більшою при приєднанні ЦД2 до НТГ, ніж до ПВКГ або порівняно з первинною ДР ($p < 0,001$). Отже, приєднання ЦД2 до НТГ, а не до ПВКГ, збільшувало прогресію ДР.

Прогресія первинної ГОН була більшою у 1,7 раза ($p < 0,001$) при НТГ, ніж при ПВКГ. Прогресія ГОН за її приєднання до ЦД2, навпаки, була вищою для ПВКГ, ніж для НТГ (у 1,4 раза; $p < 0,001$). Також прогресія ГОН, що приєдналася до ЦД2, була суттєво вищою, ніж при первинній ПВКГ (у 2,8 раза; $p < 0,001$), що збігалось з попередніми результатами (див. таблицю 3).

Таким чином, результати цього клінічного дослідження підтверджують думку про існування спільних механізмів взаємообтяження ДР при ЦД2 та ГОН при ПВКГ. Так, наприклад, дані про наявність тісного зв'язку розвитку ГОН і стажу ЦД, який є незалежним фактором ризику ПВКГ [9, 16] безпосередньо підтверджені у цьому дослідженні. Індекс хвороби, який є відношенням стадії первинного захворювання до віку пацієнта, був найбільшим при поєднанні ПВКГ і ЦД2 і статистично значуще перевищував ІХ при ЦД2 без наявності ПВКГ. Отже, дійсно приєднання ЦД2 до ПВКГ може прискорювати прогресію ГОН. Також і термін поєданого перебігу ЦД2 і ПВКГ був найбільшим у таких хворих (на 3–4 роки). Такі захворювання, на нашу думку, можна вважати коморбідними, тобто такими, що посилюють розвиток один одного за ефектами сумації або потенціювання. ІКП також був найбільшим у групі ПВКГ + ЦД2, що ще раз підтверджувало їх позитивний зв'язок.

Отримані дані узгоджувалися і з результатами метааналізу, за якими встановлено, що сукупний показник зв'язку між ПВКГ та діабетом становив 1,36 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,24–1,50) [10]. Це, разом з отриманими результатами, обґрунтовує думку про наявність механізмів пришвидшення прогресії ГОН за умов приєднання ЦД2.

При цьому ми встановили, що приєднання ПВКГ до ЦД2 прискорювало прогресію ГОН, але суттєво не впливало на прогресію ДР. З іншого боку, приєднання ЦД2 до ПВКГ на прогресію ДР не впливало, але суттєво збільшувало прогресію ГОН. Це дає змогу припустити, що більшою мірою при поєднанні ЦД2 та ПВКГ прискорюється прогресія ГОН, ніж ДР.

Також ми встановили ще одну особливість – прогресія ДР при поєднанні з ПВКГ все ж таки може збільшуватися, але за умов поєднання ДР з НТГ. Відомо, що поширеність НТГ у загальній структурі ПВКГ становить 16 %, з варіативністю даних по Європі у межах від 11 до 30 % [17, 18]. У нашому дослідженні частка НТГ у хворих на ЦД2 становила 18,6 % [19], що не відрізнялося від результатів європейських досліджень. Отриманий факт позитивного впливу НТГ на прогресію ДР висвітлював спільність механізмів розвитку ДР та НТГ, де на першому місці метаболічні порушення та активація апоптозу [8, 10].

До особливостей коморбідного перебігу ЦД2 та ПВКГ також відносять і те, що прогресія первинної ГОН була суттєво більшою при НТГ, ніж при ПВКГ. Навпаки, прогресія ГОН за умов її приєднання до ЦД2 була вищою для ПВКГ, ніж для НТГ. Такі особливості взаємного впливу при поєднанні ЦД2 та ПВКГ дозволяють визнати складний та неоднозначний механізм їх можливої взаємодії, що може залежати від початкового стану сітківки на момент залучення іншого захворювання. Це наголошує на необхідності подальшого пошуку механізмів, що обумовлюють різну прогресію ДР при ЦД2 та ГОН при ПВКГ.

Висновки

1. Прогресія ДР (за відношенням стадії ДР до стажу ЦД2) ані у випадку коли ЦД2 був первинним захворюванням, ані коли він приєднувався до ПВКГ, суттєво не відрізнялася. Прогресія ДР збільшувалася при приєднанні ЦД2 до НТГ.

2. Прогресія ГОН (за відношенням стадії до стажу ПВКГ) була вищою при приєднанні ПВКГ до ЦД2, але приєднання ЦД2 до ПВКГ або НТГ прогресію ГОН уповільнювало. Для коморбідного перебігу ЦД2 і ПВКГ прогресія ГОН у разі її первинного розвитку була вищою при НТГ, тоді як при її приєднанні до ЦД2 – при ПВКГ.

3. ІХ, який віддзеркалював стадію первинного захворювання до віку пацієнта, був найбільшим при приєднанні ЦД2 до ПВКГ, що пришвидшувало прогресію ГОН за ІХ у 1,2 раза ($p = 0,001$).

4. Термін поєднаного перебігу захворювань (термін коморбідності) у групі ПВКГ + ЦД2 був на 3–4 роки більший, ніж у групах ЦД2 + ПВКГ і НТГ + ЦД2 ($p < 0,001$), що наочно віддзеркалював ІКП (відношення ТК до віку пацієнта).

5. Для жодного показника прогресії ДР при ЦД2 та ПВКГ статевих відмінностей виявлено не було.

Автори статті заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Gudzenko K. A.

Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine

Features of Diabetic Retinopathy Combined with Type 2 Diabetes Mellitus and Primary Open-Angle Glaucoma

Abstract

Relevance. Common mechanisms of pathogenesis of diabetic retinopathy (DR) with type 2 diabetes mellitus (DM2) and glaucoma optic neuropathy (GON) with primary open-angle glaucoma (POAG) involve the possibility of their mutual clinical burden.

The aim. To explore the features of the combination of DR in DM2 and POAG in terms of progression of the stages of the pathological process.

Material and methods. 546 patients were examined (546 eyes): 301 patients (301 eyes) had DM2 and POAG; 164 patients (164 eyes) had DM2 and DR, but did not have POAG; 81 patients (81 eyes) had POAG, but did not have DM2. The DR stage was established according to the American Academy of Ophthalmology classification (2002); POAG stage was determined according to the classification of perimetric changes. Some patients were diagnosed with normal tension glaucoma (NTG; 72 eyes). The DR and GON progression indices in patients with POAG were calculated on the basis of the stage and the duration of the diseases and the patients' age. The software used for statistical research: MedStat i MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba).

Results. The DR progression (by the ratio of the DR stage to the duration of the DM2) at various combinations with POAG had no significant differences. It increased only when NTG was combined with DM2. GON progression was higher when POAG was combined with DM2. In case of DM2 combined with POAG, the progression of GON was as follows. In the case of its primary development, it was higher in NTG, and when it was connected to DM2 – in POAG. The disease index (the ratio of the primary disease rate to age) was the highest when DM2 was combined with POAG, which made the progression of GON 1.2 times faster ($p=0.001$). The duration of comorbidity in the POAG + DM2 group was 3-4 years more than in DM2 + POAG and NTG + DM2 groups ($p<0.001$). No gender differences in the DR and GON progression were found.

Conclusions. The studied characteristic of the combination of DR with DM2 and POAG revealed complex and ambiguous mechanism of their possible interaction, which dictates the need for further investigation of the mechanisms of their comorbidity.

Keywords: diabetic retinopathy, type 2 diabetes mellitus, primary open-angle glaucoma, comorbidity.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. International Diabetes Federation [Internet]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; c2019 [cited 2021 Feb 05]. IDF Diabetes Atlas. 9th Edition. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
2. DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti G, editors. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set. 4th Edition. New York:Wiley-Blackwell; 2015.
3. Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2015;32(9):1119-20. <https://doi.org/10.1111/dme.12791>.
4. Thomas RL, Halim S, Gurudas S, Sivaprasad S, Owens DR. IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107840. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107840>.
5. Cheloni R, Gandolfi SA, Signorelli C, Odone A. Global prevalence of diabetic retinopathy: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019 Mar 3;9(3):e022188. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022188>.
6. Eshaq RS, Aldalati AMZ, Alexander JS, Harris NR. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier. *Pathophysiology.* 2017 Dec;24(4):229-241. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2017.07.001>.
7. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014 Nov;121(11):2081-90. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24974815.
8. Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, Moraes CG. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019. *J Clin Med.* 2020 Mar 11;9(3):761. <https://doi.org/10.3390/jcm9030761>.
9. Dharmadhikari S, Lohiya K, Chelkar V, Kalyani VKS, Dole K, Deshpande M, Khandekar R, Kulkarni S. Magnitude and determinants of glaucoma in type II diabetics: A hospital based cross-sectional study in Maharashtra, India. *Oman J Ophthalmol.* 2015 Jan-Apr; 8(1): 19-23. <https://doi.org/10.4103/0974-620X.149858>.
10. Zhao YX, Chen XW. Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(9):1430-5. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.09.16>.
11. Thakuria J, Deka DC, Sarma S. Prevalence of glaucoma amongst diabetic patients attending a tertiary health care in North Eastern India. *IJHRMLP.* 2017 Jan;03(1):96-101.
12. Horwitz A, Petrovski BÉ, Torp-Pedersen C, Kolko M. Danish Nationwide Data Reveal a Link between Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, and Glaucoma. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2684674. <https://doi.org/10.1155/2016/2684674>.
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs - An Extension of the Modified Airlie House Classification: ETDRS Report Number 10. *Ophthalmology.* 2020 Apr; 127(4S): S99-S119. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.030>.
14. Balashevich LI, Izmailov AS. [Diabetic ophthalmopathy]. SPb.: Man; 2012. Russian.
15. Nesterov AP. [Glaucoma]. Moscow: LTD "Medical Information Agency"; 2014. Russian.
16. Voigt M, Schmidt S, Lehmann T, Köhler B, Kloos C, Voigt UA, Meller D, Wolf G, Müller UA, Müller N. Prevalence and Progression Rate of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients in Correlation with the Duration of Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018 Sep;126(9):570-576. <https://doi.org/10.1055/s-0043-120570>.
17. Rykov SO, Medvedovskaya NV, Troyanov DP. [Current state and dynamics of glaucoma prevalence among the adult population of Ukraine]. Ukraine. The health of the nation. 2012;2(22):119-21. Ukrainian.
18. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th Edition. EU;2014.
19. Mogilevskyy SYu, Gudzenko KA, Ziablitsev SV. Primary open-angle glaucoma in patients with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *International Journal of Recent Advances in Multidisciplinary Research.* 2021 Feb;8(2):6630-6635.

Стаття надійшла в редакцію 05.03.2021 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 11.03.2020 р.

<https://doi.org/10.30702/Ophthalmology31032021-12.1.97-103/215-085>

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64-089-06:617.747-003.215-085

Путієнко О. О., д-р мед. наук, професор, завідувач відділу вітреоретинальної та лазерної хірургії

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

Результати застосування анти-VEGF-терапії в лікуванні гемофтальму після вітректомії у хворих з проліферативною діабетичною ретинопатією

Резюме. Гемофтальми після вітректомії у хворих з проліферативною діабетичною ретинопатією (ПДРП) виникають до 75 % випадків, що потребує пошуку нових методів лікування.

Мета дослідження – проаналізувати результати застосування анти-VEGF-терапії в лікуванні гемофтальму після вітректомії у хворих з ПДРП.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 78 хворих (78 очей). Контрольну групу становили 20 пацієнтів (20 очей), у яких для лікування гемофтальму після вітректомії виконували замісну газову тампонаду (ЗГТ) 20 % газово-повітряною сумішшю перфторпропану. До першої основної групи увійшло 28 хворих, у яких ЗГТ такою самою сумішшю доповнювали введенням у вітреальну порожнину 0,5 мг луцентісу. До другої основної групи увійшло 30 хворих, яким додатково вводили 2 мг айлії.

Результати дослідження. У термін 2 місяці значущої різниці як у досягненні прозорості вітреальної порожнини, так і частоти рецидиву гемофтальму між групами виявлено не було. Через 6 місяців у контрольній групі частота рецидиву гемофтальму була значуще вища ($\chi^2 = 4,27$; $p = 0,039$) ніж у групі, в якій вводили луцентіс (9 очей (45 %) проти 3 очей (10,7 %)). При застосуванні айлії в тому самому терміні частота рецидивів становила 2 ока (6,7 %), що значуще нижче, ніж у контрольній групі – 9 очей (45 %) ($\chi^2 = 4,59$; $p = 0,032$).

Висновки. Ефективність лікування гемофтальму після вітректомії методом ЗГТ із 20 % газово-повітряною сумішшю перфторпропану в термін 6 місяців спостереження становить 85,5 %, застосування луцентісу підвищує ефективність до 92,8 %, із частотою рецидиву 10,7 %, а застосування айлії – до 96,6 %, із частотою рецидиву 6,7 %. Значущих відмінностей між застосуванням луцентісу та айлії не відзначено.

Ключові слова: проліферативна діабетична ретинопатія, гемофтальм після вітректомії, замісна газова тампонада, луцентіс, айлія.

Вступ

Проліферативна діабетична ретинопатія (ПДРП) є основною причиною сліпоти в розвинених країнах світу [3]. Незважаючи на значний прогрес у хірургічному лікуванні цієї патології, висока частота післяопераційних геморагічних ускладнень – до 70 %, як і раніше, залишається однією із провідних проблем сучасної вітреоретинальної хірургії ПДРП [4–6].

Гемофтальми після вітректомії у хворих з ПДРП відзначаються за даними різних авторів у 25–75 % випадків [1, 6, 9, 10, 12]. Кров у вітреальній порожнині, яка самостійно не розсмоктується протягом 2 місяців, чинить токсичний вплив на сітківку ока, може призводити до офтальмогіпертензії, прогресування катаракти, розвитку хронічного увеїту та інших ускладнень [2, 8]. Як мінімум в 1/3 таких пацієнтів виникає необхідність у виконанні повторних оперативних втручань, а за даними Steel D. H. et al. – у половини хворих, яким раніше вже виконували інтравітреальне втручання [1, 9–11].

Повторний крововилив у порожнину склоподібного тіла після операції розділяють на дві категорії: 1) транзиторний, або залишковий; 2) рецидивуючий.

Залишковий крововилив з'являється в перший день після операції (63–75 % випадків), з них приблизно в 28 % виникає вже під час операції. Причинами залишкового крововиливу можуть бути залишки вітреоретинальних зрощень, неповна коагуляція джерела крововиливу, лізис тромбу на сітківці та в зоні склеротомій, перепад внутрішньоочного тиску наприкінці операції [1, 8–11].

Рецидивуючим є крововилив, який з'являється не раніше, ніж через 3 тижні після вітректомії і спостерігається в 20–40 %. Рецидиви гемофтальму пов'язують із продовженням проліферативного процесу по поверхні передньої гіалоїдної мембрани, що залишається після оперативного втручання [1, 8–11].

Деякі дослідники відзначають, що повторні крововиливи виникають із проліферативних ділянок на сітківці, які залишилися після вітректомії [7]. Також причинами такого крововиливу є прогресуюча ретинальна неоваскуляризація, зумовлена ішемією сітківки (до 20 %); неоваскулярна глаукома (близько 5 %); тромбоз центральної вени сітківки (10 %); екстракція катаракти (3 %); як ускладнення після видалення силіконової олії з вітреальної порожнини (до 20 %). Важливим фактором повторного крововиливу є соматична декомпенсація, яка проявляється різким зниженням рівня цукру, особливо в нічний час [1, 2, 6, 9–12].

Неоваскуляризація в зоні склеротомій після вітректомії трапляється у 37–58 % випадків і є причиною рецидивуючих крововиливів у 25 % випадків [7, 10, 11]. Дослідження щодо вивчення рівня фактору росту ендотелію судин (VEGF) у вітреальній порожнині після вітректомії засвідчили, що у 84 % хворих з ПДРП із рецидивуючими гемофтальмами рівень VEGF у вітреальній рідині вище від верхньої межі діапазону норми [2]. Таким чином, використання препаратів анти-VEGF-терапії при цьому ускладненні є необхідним.

Для лікування гемофтальму після вітректомії нині виконують повторну вітректомію з додатковою лазеркоагуляцією без тампонади або з тампонадою вітреальної порожнини газом-повітряною сумішшю [1, 5, 6, 12]. На наш погляд, одним з найефективніших методів лікування цієї патології є методика замісної газової тампонади (ЗГТ) з найбільш тривалою тампонадою, що може бути досягнута застосуванням 20 % газом-повітряної суміші перфторпропану.

Аналізуючи вищевикладене, можна припустити, що комбінація ЗГТ і введення анти-VEGF препаратів у вітреальну порожнину може бути найбільш ефективним у лікуванні цієї патології.

Мета роботи – проаналізувати результати застосування анти-VEGF-терапії в лікуванні гемофтальму після вітректомії у хворих з ПДРП.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебувало 78 хворих (78 очей). З них контрольну групу становили 20 пацієнтів, у яких для лікування гемофтальму після вітректомії виконували ЗГТ 20 % газом-повітряною сумішшю перфторпропану. У першій основній групі було 28 хворих, у яких також виконували ЗГТ 20 % газом-повітряною сумішшю перфторпропану із додатковим уведенням у вітреальну порожнину 0,5 мг ранібізумабу (луцентісу). У другій основній групі було 30 хворих, у яких ЗГТ 20 % газом-повітряною сумішшю перфторпропану виконували із додатковим уведенням 2 мг афліберсепту.

Пацієнти трьох досліджуваних груп статистично значуще не відрізнялися за статтю, віком, тривалістю і типом цукрового діабету, тривалістю проліферативного процесу, показаннями до оперативного лікування, розвитком інтраопераційних і ранніх післяопераційних ускладнень.

В усіх випадках рецидив гемофтальму стався протягом 2 місяців після операції, а лікування гемофтальму після вітректомії виконувалося вперше.

Результати

Через 2 місяці в контрольній групі на 16 очах (80 %) вміст вітреальної порожнини був прозорим, в інших випадках зберігався гемофтальм.

У першій основній групі (застосування луцентісу) прозорість вітреальної порожнини відзначена у 25 випадках (89,3 %). Різниця статистично не значуща ($\chi^2 = 0,04$; $p = 0,83$).

У другій основній групі (застосування айлії) у 28 випадках (93,3 %) було досягнуто позитивного результату із повною прозорістю порожнини склоподібного тіла, при цьому різниця порівняно з контрольною групою також була статистично не значуща ($\chi^2 = 0,07$; $p = 0,72$). Порівняння застосування луцентісу та айлії в лікуванні гемофтальму після вітректомії в термін 2 місяці представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Порівняльні результати лікування гемофтальму після вітректомії у хворих із застосуванням луцентісу та айлії в термін 2 місяці

Групи дослідження	Кількість очей, абсолютне значення, %		
	Прозорість вітреальної порожнини	Зберігання гемофтальму	Рецидив гемофтальму
Застосування луцентісу, n = 28	25 (89,3 %)	3 (10,7 %)	2 (7,1 %)
Застосування айлії, n = 30	28 (93,3 %)	2 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Достовірність відмінності	$\chi^2 = 0,73; p = 0,39$		$\chi^2 = 0,78; p = 0,41$

Як видно з представлених у таблиці даних, значущої різниці як у досягненні прозорості вітреальної порожнини, так і частоти розвитку рецидиву гемофтальму між групами виявлено не було.

Через 6 місяців у контрольній групі прозорість вітреальної порожнини відзначена на 17 очах (85 %), а в першій основній групі (застосування луцентісу) – на 26 (92,8 %), різниця порівняно з контрольною групою була статистично не значуща ($\chi^2 = 0,03; p = 0,87$). При цьому частота рецидивів у контрольній групі була значуще вища ($\chi^2 = 4,27; p = 0,039$) – 9 очей (45 %) проти 3 очей (10,7 %) у групі, в якій додатково застосовували луцентіс.

У пацієнтів із застосуванням айлії через 6 місяців прозорість вітреальної порожнини відзначена на 29 очах (96,6 %), також різниця порівняно з контрольною групою була статистично не значуща ($\chi^2 = 0,11; p = 0,67$).

При цьому порівняно із частотою рецидивів у контрольній групі частота рецидивів в основній групі була значуще нижча – 2 ока (6,7 %) проти 9 очей (45 %) у контрольній ($\chi^2 = 4,59; p = 0,032$). Порівняльні результати лікування гемофтальму після вітректомії у хворих із застосуванням луцентісу та айлії в термін 6 місяців представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Порівняльні результати лікування гемофтальму після вітректомії у хворих із застосуванням луцентісу та айлії в термін 6 місяців

Групи дослідження	Кількість очей, абсолютне значення, %		
	Прозорість вітреальної порожнини	Зберігання гемофтальму	Рецидив гемофтальму
Застосування луцентісу, n = 28	26 (92,8 %)	1 (3,6 %)	3 (10,7 %)
Застосування айлії, n = 30	29 (96,6 %)	1 (3,1 %)	2 (6,7 %)
Достовірність відмінності	$\chi^2 = 0,59; p = 0,44$		$\chi^2 = 0,68; p = 0,63$

З представлених у таблиці даних, видно, що як і в термін 2 місяці значущої різниці в досягненні прозорості вітреальної порожнини та частоти розвитку рецидиву гемофтальму між групами виявлено не було.

Висновки

1. Лікування гемофтальму після вітректомії у хворих із ПДРП методом замісної газової тампонади із 20 % газово-повітряною сумішшю перфторпропану дозволяє у 85,5 % випадків досягти прозорості вітреальної порожнини у термін 6 місяців спостереження.

2. Лікування гемофтальму після вітректомії у хворих із ПДРП методом замісної газової тампонади із 20 % газово-повітряною сумішшю перфторпропану із додатковим введенням луцентісу підвищує ефективність лікування до 92,8 % із частотою рецидиву 10,7 %, а при застосуванні айлії ефективність вища – 96,6 %, з частотою рецидиву 6,7 % у термін 6 місяців спостереження.

3. Значущих відмінностей між застосуванням луцентісу та айлії для лікування гемофтальму після вітректомії у хворих із ПДРП не виявлено.

Putiienko O. O.

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

Results of Anti-VEGF Therapy in the Treatment of Post-vitrectomy Vitreous Hemorrhage in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy

Abstract

Post-vitrectomy vitreous hemorrhage in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) occurs in up to 75% of cases, and this highlights the need to search for new treatment options.

The aim. To analyze the results of anti-VEGF therapy in the treatment of post-vitrectomy vitreous hemorrhage in patients with PDR.

Materials and methods. Seventy eight patients (78 eyes) were examined. Twenty patients (20 eyes) of the control group underwent outpatient fluid gas exchange (OFGE) with 20% gas-air mixture of perfluoropropane for the treatment of post-vitrectomy vitreous hemorrhage. The first main group included 28 patients in whom OFGE with the same mixture was supplemented by the injection of Lucentis at a dose of 0.5 mg into the vitreous cavity. The second main group included 30 patients who achieved Eylea at a dose of 2 mg in addition to the OFGE.

Results. Within 2 months, no significant difference between groups in achieving vitreous transparency or in vitreous hemorrhage recurrence rate was found. After

6 months, the frequency of vitreous hemorrhage recurrence in the control group was significantly higher ($\chi^2 = 4.27$; $p = 0.039$) than that in the Lucentis group (9 eyes [45%] vs. 3 eyes [10.7%]). When using *Eylea* in the same period, the recurrence rate was 6.7% (2 eyes) which is significantly lower than 45% (9 eyes) in the control group ($\chi^2 = 4.59$; $p = 0.032$).

Conclusions. The effectiveness of treatment of post-vitrectomy vitreous hemorrhage by OFGE with 20% gas-air mixture of perfluoropropane within 6 months of observation is 85.5%. The use of Lucentis increases the effectiveness to 92.8% with a recurrence rate of 10.7%, and the use of *Eylea* to 96.6% with a recurrence rate of 6.7%. There are no significant differences between the use of Lucentis and *Eylea*.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, post-vitrectomy vitreous hemorrhage, outpatient fluid gas exchange, Lucentis, *Eylea*.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Носов СВ. Тактика лечения поздних поствитректомических гемофтальмов у больных сахарным диабетом. Офтальмохирургия. 2011;3:53-56.
Nosov SV. [Treatment tactics of late post-vitrectomy vitreous hemorrhages in diabetic patients]. Fyodorov journal of ophthalmic surgery. 2011;3:53-56. Russian.
2. Путиенко АА, Погорельый ДН. Цитокиновый профиль крови и внутриглазной жидкости у больных пролиферативной диабетической ретинопатией с гемофтальмом после витректомии. Казанский медицинский журнал. 2013;94(1):26-30.
Putienko AA, Pogorely DN. [Blood and vitreous humor cytokine profile in patients with proliferative diabetic retinopathy and post-vitrectomy hemophthalmia]. Kazan medical journal. 2013;94(1):26-30. Russian.
3. Abbate M, Cravedi P, Iliiev I, Remuzzi G, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from clinical trials and perspectives. Curr Diabetes Rev. 2011 May;7(3):190-200. <https://doi.org/10.2174/157339911795843168>
4. Balakrishnan D, Jain B, Nayaka A, Rani PK, Mukundaprasad V, Jalali S. Role of tamponade in vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy with vitreous hemorrhage. Semin Ophthalmol. 2017;32(4):488-491. <https://doi.org/10.3109/08820538.2015.1120757>
5. Behrens AW, Uwaydat SH, Hardin JS, Sallam AB. Office-based Air-Fluid Exchange for Diabetic Post-Operative Vitreous Cavity Hemorrhage. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2019 Summer;8(2):104-109.
6. Chatziralli I, Dimitriou E, Theodossiadis G, Bourouki E, Bagli E, Kitsos G, et al. Intravitreal ranibizumab versus vitrectomy for recurrent vitreous haemorrhage after pars plana vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy: a prospective study. Int Ophthalmol. 2020 Apr;40(4):841-847. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01244-z>. Epub 2019 Dec 2.
7. Entezari M, Ramezani A, Ahmadi H, Bakhtiari P, Yaseri M, Soltani K. Cryotherapy of sclerotomy sites for prevention of late post-vitrectomy diabetic hemorrhage: a randomized clinical trial. Graefes. Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 Jan;248(1):13-9. <https://doi.org/10.1007/s00417-009-1182-7>
8. Jackson TL, Johnston RL, Donachie PH, Williamson TH, Sparrow JM, Steel DH. The Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology Database Study of Vitreoretinal Surgery: Report 6, Diabetic Vitrectomy. JAMA Ophthalmol. 2016 Jan;134(1):79-85. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.4587>

9. Sato T, Morita S, Bando H, Sato S, Ikeda T, Emi K. Early vitreous hemorrhage after vitrectomy with preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013 Jan-Mar;20(1):51-55. <https://doi.org/10.4103/0974-9233.106387>
10. Steel DH, Connor A, Habib MS, Owen R. Entry site treatment to prevent late recurrent postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 2010 Sep;94(9):1219-1225. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.170126>
11. Steel DH, Habib MS, Park S, Hildreth AJ, Owen RI. Entry site neovascularization and vitreous cavity hemorrhage after diabetic vitrectomy. The predictive value of inner sclerostomy site ultrasonography. *Ophthalmology.* 2008 Mar;115(3):525-532. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2007.08.034>
12. Yang CM, Yeh PT, Yang CH. Intravitreal long-acting gas in the prevention of early postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Ophthalmology.* 2007 Apr;114(4):710-715. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2006.07.047>

Стаття надійшла в редакцію 29.10.2020 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 13.11.2020 р.

Недзвецька О. В.¹, д-р мед. наук, професор кафедри офтальмології,
<https://orcid.org/0000-0001-7143-2829>

Явтушенко Л. А.², лікар-офтальмолог

Чумак С. О.³, канд. мед. наук, ст. наук. співробітник,
<https://orcid.org/0000-0002-6532-3797>

Кузьміна де Гутарра О. В.², канд. мед. наук, лікар-офтальмолог

Турчина С. І.³, канд. мед. наук, ст. наук. співробітник

Воронцова Н. М.¹, канд. мед. наук, доцент кафедри офтальмології

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

²Міська клінічна лікарня № 14 ім. проф. Л. Л. Гіримана, м. Харків, Україна

³ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України»,
м. Харків, Україна

Зв'язок ювенільної діабетичної ретинопатії з тиреопатіями, станом ліпідного обміну та мелатонінопродукцією

Резюме. Робота присвячена особливостям прогресування ювенільної діабетичної ретинопатії (ЮДР) залежно від наявності у пацієнтів з ювенільним цукровим діабетом (ЮЦД) супутньої тиреопатії, стану ліпідного обміну і мелатонінопродукції. Проведено обстеження трьох груп пацієнтів: 1-а група (152 хворих) – пацієнти, в яких ЮЦД перебігав без тиреопатії; 2-а група (99 пацієнтів) – хворі на ЮЦД у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ); 3-я група (111 хворих) – пацієнти, в яких ЮЦД супроводжувався підвищеним рівнем тиреотропного гормону (ТТГ). Було встановлено, що частота проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДР) у групі з ЮЦД та підвищеним ТТГ (21,6 %) перевищувала у 2,7 раза частоту ПДР у групі з ЮЦД і з АІТ (8,1 %) та у 3,7 раза перевищувала частоту ПДР при ЮЦД без тиреопатії (5,9 %). Найбільші порушення всіх ланок ліпідного обміну було виявлено у хворих з ЮЦД з підвищеним рівнем ТТГ, що сприяє більш вираженому прогресуванню ЮДР, ніж у хворих без тиреопатій або із супутнім АІТ. Середньодобова екскреція гормону мелатоніну (М) серед досліджуваних груп була найменшою у хворих з ПДР при ЮЦД у поєднанні з підвищеним ТТГ ($38,4 \pm 2,7$ нмоль/добу) порівняно з хворими з ПДР при ЮЦД без тиреопатій ($48,3 \pm 3,8$ нмоль/добу; $p < 0,01$) та з АІТ ($42,5 \pm 5,6$ нмоль/добу; $p < 0,01$) та порівняно з контрольним показником ($52,7 \pm 5,8$ нмоль/добу; $p < 0,001$).

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок про те, що поєднання ЮЦД 1-го типу з підвищеним рівнем ТТГ супроводжується значними порушеннями ліпідного обміну та мелатонінопродукції, що є фактором ризику прискороного прогресування ЮДР.

Ключові слова: ювенільна діабетична ретинопатія, тиреопатія, мелатонінопродукція, ліпідний обмін.

Вступ

Діабетична ретинопатія (ДР) є одною з головних причин втрати зору в більшості країн світу [1, 6, 13] і може стати ще більш значущою проблемою із соціальної та економічної точки зору, оскільки щорічно кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) зростає на 5–7 %, а кожні 12–15 років подвоюється [20].

Прогресування ДР пов'язують з великою кількістю факторів ризику, серед яких насамперед відзначають гіперліпідемію [1, 11, 13, 14]. Було встановлено, що вірогідне підвищення рівня загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), а також зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу були найбільше вираженими при проліферативній діабетичній ретинопатії (ПДР) [15, 16]. Порушення ліпідного обміну супроводжувалися деградацією ліпідного біошару і підвищеною «плинністю» мембран еритроцитів, що в свою чергу призводило до порушень у мікроциркуляторному руслі ока [3, 4].

Ювенільний цукровий діабет (ЮЦД) 1-го типу має особливо агресивний перебіг у зв'язку з тим, що відрізняється лабільністю з частими коливаннями показників глікемії на тлі гормональних перебудов у підлітків та юнаків [11, 12, 18]. Прояви ювенільної діабетичної ретинопатії (ЮДР) також характеризуються підвищеною тяжкістю перебігу з урахуванням частих переходів від гіперглікемії до гіпоглікемії [14, 19]. Згідно з отриманими раніше даними, поєднання ЮЦД з різними порушеннями функції щитоподібної залози може супроводжуватися певними особливостями в прогресуванні ЮДР [5, 12].

Патогенетична значущість дисбалансу продукції гормону мелатоніну була виявлена при нейроендокринному ожирінні в дітей і підлітків. Встановлено, що мелатонін чинить значний вплив на ліпідний обмін у молодих пацієнтів з різноманітною гормональною дисфункцією [8, 9]. Значущість стану мелатонінопродукції у прогресуванні ЮДР не вивчена.

Актуальним питанням можна вважати вивчення взаємозв'язку між прогресуванням ЮДР, наявністю дистиреозу, стану ліпідного обміну та мелатонінопродукції у підлітків та юнаків із ЮЦД.

Мета дослідження

Визначити особливості прогресування ювенільної діабетичної ретинопатії залежно від типу супутньої тиреопатії, стану ліпідного обміну та продукції гормону мелатоніну.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в рамках спільної наукової тематики «Вивчення характеру регуляції тиреоїдної системи в дітей, хворих на цукровий діабет, і вплив дистиреозу на його перебіг» кафедрою офтальмології Харківської медичної академії післядипломної освіти та ендокринологічним відділенням ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України».

Обстежено 362 хворих на ЮЦД 1-го типу віком 11–16 років. Пацієнти були розділені на групи залежно від наявності і типу тиреоїдної дисфункції: у 1-у групу (152 хворих, 85 дівчаток і 67 хлопчиків) увійшли пацієнти, в яких ЮЦД перебігав без тиреопатії; у 2-у групу (99 пацієнтів, 70 дівчаток і 29 хлопчиків) – хворі на ЮЦД у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ; титр мікросомальних антитіл перевищував 1 : 500); у 3-ю групу (111 хворих, 63 дівчинки і 48 хлопчиків) – пацієнти, в яких перебіг ЮЦД супроводжувався підвищеним рівнем тиреотропного гормону (ТТГ > 3,4 мОд/л). Кожна з груп мала підгрупи залежно від патологічних змін на очному дні: підгрупа А – хворі без ретинопатії, Б – з проліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР), В – пацієнти з ПДР. Офтальмологічне обстеження включало дослідження стану очного дна за допомогою фундус-камери TRC-NW7SF фірми «Topcon» (Японія), візометрію, біомікроофтальмоскопію. Форму ЮДР визначали за класифікацією Kohner E., Porta M. [17]. Для оцінювання ліпідного обміну вміст у крові ЗХ, ТГ, ЛПВЩ та ЛПНЩ виявляли ферментативним методом з використанням наборів фірми Cormay Multi (Польща). За стандартною методикою проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА). Ступінь компенсації вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікозованого гемоглобіну (HbA1) [2, 10]. Середньодобову продукцію мелатоніну оцінювали за екскрецією із сечею його головного метаболіта 6-сульфатокси-мелатоніну, який виявляли флюорометричним методом [7, 10]. У контрольну групу увійшли практично здорові однолітки: 119 хлопчиків і 113 дівчаток з подібним рівнем статевого розвитку. Статистичний аналіз виконували за допомогою пакетів програм Excel і STATGRAPHICS Plus.

Результати дослідження

Вивчення частоти розвитку різних стадій ЮДР залежно від наявності супутнього дистиреозу показало, що НПДР відзначалась у 1-й групі у 9,2 % випадків (14 хворих), у 2-й групі – у 13,1 % (13 хворих), у 3-й групі – у 22,5 % випадків (25 хворих) (таблиця 1). Проліферативна діабетична ретинопатія виявлялась у 1-й групі у 5,9 % випадків (9 хворих), у 2-й групі – 8,1 % (8 хворих), у 3-й групі – у 21,6 % (24 хворих). Решта пацієнтів не мала ознак ДР на очному дні.

Показники давності ЮЦД у підгрупах без ретинопатії (1А, 2А, 3А) були подібні і коливались у межах 7–8 років (див. таблицю 1). У пацієнтів з НПДР середня тривалість ЮЦД у 1Б підгрупі становила $12,9 \pm 2,2$; у 2Б – $10,8 \pm 1,7$; у 3Б – $8,1 \pm 1,3$ року. У підгрупах з ПДР (1В, 2В, 3В) тривалість ЮЦД у середньому досягала $16,7 \pm 2,5$; $14,9 \pm 2,2$; $10,3 \pm 2,1$ року відповідно.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за групами та давністю ЮЦД залежно від стадії діабетичної ретинопатії та наявності тиреопатії

Групи, кількість хворих, %	Підгрупи, стадія ДР	Кількість хворих, %	Давність ЮЦД, років
1 (152/100 %)	А без ДР	129 (85,9 %)	7,8 ± 3,1
	Б з НПДР	14 (9,2 %)	12,9 ± 2,2
	В з ПДР	9 (5,9 %)	16,7 ± 2,5
2 (99/100 %)	А без ДР	78 (78,8 %)	8,1 ± 2,7
	Б з НПДР	13 (13,1 %)	10,8 ± 1,7
	В з ПДР	8 (8,1 %)	14,9 ± 2,2
3 (111/100 %)	А без ДР	62 (55,9 %)	7,2 ± 2,5
	Б з НПДР	25 (22,5 %)	8,1 ± 1,3
	В з ПДР	24 (21,6 %)	10,3 ± 2,1

Аналіз вуглеводного обміну вказував на декомпенсацію ЮЦД з високим рівнем глікемії і HbA1c у переважній більшості хворих, які були обстежені (69,8 %). Однак найбільш незадовільні показники середньодобових коливань глікемії та HbA1c, що свідчили про значну лабільність захворювання, виявлялись у підгрупах з НПДР: 1Б – 12,4 ± 2,8; 2Б – 12,8 ± 1,2; 3Б – 13,6 ± 1,4 % (таблиця 2).

Стан ліпідного обміну характеризувався тим, що показник ЗХ у підгрупах 1А, 2А та Б був у межах вікової норми (див. таблицю 2). В інших групах показник ЗХ вірогідно перевищував контрольний показник (< 5 ммоль/л), причому найвищі цифри ЗХ відзначалися в підгрупах 3Б та 3В (відповідно 6,47 ± 0,49 і 6,85 ± 0,45 ммоль/л; p < 0,001).

Рівень ЛПНЩ був підвищеним порівняно з контролем (< 3,0 ммоль/л) у всіх досліджуваних групах з різним ступенем вірогідності, але найменшим показник ЛПНЩ був у групах 1А та 2А, де спостерігалася лише тенденція до підвищення показників (3,93 ± 0,12 та 4,01 ± 0,42 ммоль/л; p > 0,1), а найвищим показник ЛПНЩ виявлявся в групах 3Б та 3В (відповідно 7,45 ± 0,57 та 6,88 ± 0,58 ммоль/л; p < 0,001) (див. таблицю 2). Показники ЛПВЩ були вірогідно зниженими порівняно з контролем лише в групах 3Б та 3В (відповідно 0,61 ± 0,09 та 0,60 ± 0,08 ммоль/л; p < 0,001). Рівень ТГ був вірогідно підвищеним у групах

з ПДР: 1В ($2,03 \pm 0,23$ ммоль/л; $p < 0,01$); 2В ($2,11 \pm 0,18$ ммоль/л; $p < 0,01$) та 3В ($2,96 \pm 0,25$ ммоль/л; $p < 0,01$). В інших групах показник ТГ виявлявся в межах контролю. Коефіцієнт атерогенності був достовірно підвищеним у підгрупах 3А, 3Б та 3В (відповідно $3,71 \pm 0,31$; $3,88 \pm 0,29$ та $3,86 \pm 0,27$).

Таблиця 2. Біохімічні показники ліпідного обміну та гормонального стану у пацієнтів з різними стадіями ЮДР на тлі ЮЦД із супутніми тиреопатіями

Групи/ підгрупи	Показники ліпідного обміну					ТТГ, мОд/л	НьА1с, %	М, нмоль/ доба
	ЛПНЩ, ммоль/л	ЗХ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	КА			
1А	$3,93 \pm 0,12$	$3,75 \pm 0,34$	$1,36 \pm 0,17$	$1,15 \pm 0,17$	$2,86 \pm 0,37$	$2,7 \pm 0,6$	$9,5 \pm 2,1$	$50,2 \pm 2,9$
1Б	$4,51 \pm 0,42$	$4,41 \pm 0,23$	$1,26 \pm 0,19$	$1,03 \pm 0,24$	$2,69 \pm 0,29$	$2,9 \pm 0,9$	$12,4 \pm 2,8$	$47,4 \pm 3,8$
1В	$4,78 \pm 0,59^*$	$5,41 \pm 0,44^*$	$1,25 \pm 0,12$	$2,03 \pm 0,23^*$	$2,85 \pm 0,32$	$2,9 \pm 0,7$	$12,1 \pm 2,3$	$48,3 \pm 3,8$
2А	$4,01 \pm 0,42$	$4,22 \pm 0,26$	$1,11 \pm 0,13$	$1,16 \pm 0,29$	$2,56 \pm 0,33$	$2,4 \pm 0,6$	$9,6 \pm 1,8$	$43,7 \pm 3,7^*$
2Б	$5,05 \pm 0,33^*$	$5,07 \pm 0,61^*$	$1,09 \pm 0,11$	$1,12 \pm 0,11$	$2,72 \pm 0,28$	$2,7 \pm 0,8$	$12,8 \pm 1,2^*$	$43,8 \pm 4,5^*$
2В	$5,26 \pm 0,49^*$	$5,43 \pm 0,78^*$	$0,86 \pm 0,12$	$2,11 \pm 0,18^*$	$2,81 \pm 0,46$	$2,9 \pm 0,5$	$11,2 \pm 1,7$	$42,5 \pm 5,6^*$
3А	$5,28 \pm 1,01^*$	$5,91 \pm 0,53^*$	$0,76 \pm 0,17$	$2,26 \pm 0,26^*$	$3,71 \pm 0,31^*$	$3,9 \pm 0,9^*$	$10,1 \pm 1,6$	$44,1 \pm 3,3^*$
3Б	$7,45 \pm 0,57^{**}$	$6,47 \pm 0,49^{**}$	$0,61 \pm 0,09^{**}$	$1,82 \pm 0,17$	$3,88 \pm 0,29^*$	$5,1 \pm 1,1^{**}$	$13,6 \pm 1,4^*$	$40,5 \pm 2,4^{**}$
3В	$6,88 \pm 0,58^{**}$	$6,85 \pm 0,45^{**}$	$0,60 \pm 0,08^{**}$	$2,96 \pm 0,25^*$	$3,86 \pm 0,27^*$	$5,2 \pm 1,2^{**}$	$12,7 \pm 1,6^*$	$38,4 \pm 2,7^{**}$
Показники вікової норми	$< 3,0$	$< 5,0$	$0,72-2,28$	$0,14-1,82$	< 3	$0,23-3,4$	$< 6,5$	$52,7 \pm 5,8$

Примітка. * Достовірна відмінність показника від такого показника підгрупи 1А ($p < 0,01$).

** Достовірна відмінність показника від такого показника підгрупи 1А ($p < 0,001$).

Середньодобовий показник екскреції М у відібраного контингенту хворих становив в 1А підгрупі $50,2 \pm 2,9$ нмоль/добу, що не відрізнялося статистично від контрольного показника ($52,7 \pm 5,8$ нмоль/добу; $p > 0,5$). У підгрупах 1Б та 1В виявлялася тенденція до зниження середньодобового показника М ($47,4 \pm 3,8$ і $48,3 \pm 3,8$ нмоль/добу відповідно; $p < 0,5$). У підгрупах 2А, 2Б і 2В визначалися достовірно більш низькі порівняно з контролем рівні екскреції М (відповідно $43,7 \pm 3,7$; $43,8 \pm 4,5$; $42,5 \pm 5,6$ нмоль/добу; $p < 0,01$). Найнижчий, порівняно

з контролем, середньодобовий показник екскреції М виявлявся в підгрупах ЗБ і ЗВ ($40,5 \pm 2,4$ і $38,4 \pm 2,7$ нмоль/добу відповідно; $p < 0,0001$), а в підгрупі ЗА показник М ($44,1 \pm 3,3$ нмоль/добу) також вірогідно був нижчим від контрольного ($p < 0,01$).

Висновки

Розподіл досліджуваних пацієнтів з ЮЦД 1-го типу за групами залежно від наявності та типу тиреопатії дозволив виявити, що при подібних показниках давнини та компенсації ЮЦД 1-го типу частота НПДР у групі з ЮЦД та підвищеним ТТГ (22,5 %) перевищувала в 1,7 раза частоту НПДР у групі з ЮЦД та АІТ (13,1 %) та у 2,4 раза перевищувала частоту НПДР при ЮЦД без дистиреозу (9,2 %). Частота ПДР у групі з ЮЦД та підвищеним ТТГ (21,6 %) перевищувала у 2,7 раза частоту ПДР у групі з ЮЦД та АІТ (8,1 %) та у 3,7 раза перевищувала частоту ПДР при ЮЦД без дистиреозу (5,9 %). Отже, поєднання ЮЦД 1-го типу з підвищеним рівнем ТТГ є значним фактором ризику прискореного прогресування ЮДР.

Отримані дані про те, що ПДР виявлялась у підгрупі з підвищеним рівнем ТТГ у середньому через $10,3 \pm 2,1$ року тривалості ЮЦД, що було в 1,6 раза менше, ніж термін давності захворювання у хворих з ЮЦД без тиреопатій ($16,7 \pm 2,5$) та в 1,4 раза менше, ніж у хворих із супутнім АІТ, дають змогу припустити, що підвищений рівень ТТГ у хворих з ЮЦД 1-го типу прискорює розвиток ПДР.

Ліпідний обмін був найбільше порушеним у пацієнтів з ЮЦД 1-го типу у поєднанні з підвищеними показниками ТТГ, порівняно з хворими на ЮЦД 1-го типу без дистиреозу або із супутнім АІТ. У хворих з ПДР на тлі підвищеного рівня ТТГ були найбільшими, порівняно з контрольними, показники ЗХ ($6,85 \pm 0,45$ ммоль/л; $p < 0,001$) та ЛПНЩ ($6,88 \pm 0,58$ ммоль/л; $p < 0,001$), ТГ ($2,96 \pm 0,25$ ммоль/л; $p < 0,001$) та КА ($3,86 \pm 0,27$; $p < 0,01$). Значне порушення ліпідного обміну вважається патогенетичним фактором прогресування ДР [11, 14], який у хворих з ЮЦД з підвищеним рівнем ТТГ сприяє більш вираженому прогресуванню ЮДР, ніж у хворих без тиреопатій або із супутнім АІТ.

Мелатонінопродукція, яка регулює ліпідний обмін та пов'язана зі станом гормонів підшлункової та щитоподібної залоз [8, 9], була в різному ступені зниженою в усіх обстежених пацієнтів. Серед досліджуваних груп середньодобова екскреція М була найменшою у хворих з ПДР при ЮЦД у поєднанні з підвищеним ТТГ ($38,4 \pm 2,7$ нмоль/добу), порівняно з хворими на ПДР при ЮЦД без тиреопатій ($48,3 \pm 3,8$ нмоль/добу; $p < 0,01$) та з АІТ ($42,5 \pm 5,6$ нмоль/добу; $p < 0,01$), та порівняно з контрольним показником ($52,7 \pm 5,8$ нмоль/добу; $p < 0,001$). Значне зниження середньодобової продукції М у хворих з НПДР та ПДР при ЮЦД із середньою давністю захворювання $12,9 \pm 1,6$ року дає підставу припускати патогенетичну значущість М у темпах прогресування ЮДР, що підтверджується найбільшим зниженням екскреції М при ПДР під впливом супутньої тиреопатії з підвищенням ТТГ та з вірогідними патологічними змінами у лі-

підному обміні. У зв'язку з тим що гормон М чинить багатofакторний вплив на метаболізм, з'ясування його патогенетичної ролі у проявах і прогресуванні ЮДР є перспективним та потребує подальших досліджень.

Nedzvetska O. V.¹, Javtushenko L. A.², Chumak S. O.³, Kuzmina de Gutarra O. V.², Turchina S. I.³, Vorontsova N. M.¹

¹*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine*

²*Girshman City Clinical Hospital No 14, Kharkiv, Ukraine*

³*Institute for Children and Adolescents Health Care at the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

Relationship of Juvenile Diabetic Retinopathy with Thyropathies, Lipid Exchange and Melatonin Production

Abstract

Progression of diabetic retinopathy is associated with a large number of risk factors, and hyperlipidemia is one of the most common. The work is focused on peculiarities of the progression of juvenile diabetic retinopathy (JDR), depending on the presence of concomitant distyroidism in patients with juvenile diabetes mellitus (JDM), the state of lipid metabolism and melatonin production.

The aim. To determine the features of the JDR progression depending on the type of concomitant dysthyroidism, the state of lipid metabolism and production of the hormone melatonin.

Materials and methods. The examination of three groups of patients was carried out: group 1 (152 patients) included patients in whom JDM proceeded without thyropathy; group 2 (99 patients) included patients with JDM in combination with autoimmune thyroiditis (AIT); group 3 (111 patients) included patients in whom JDM was accompanied by an increased level of thyroid-stimulating hormone (TSH).

Results. It was found that the frequency of proliferative diabetic retinopathy (PDR) in the group with JCD and elevated TSH (21.6%) was 2.7 times higher than the frequency of PDR in the group with JDM and AIT (8.1%) and 3.7 times exceeded the frequency of PDD in JDM without distyroidism (5.9%). The greatest violations of all links of lipid metabolism were found in patients with JDM with an increased level of TSH, which contributes to a more pronounced progression of JDR than in patients without thyropathy or concomitant AIT. The average daily excretion of the hormone melatonin (M) among the studied groups was the lowest in patients with PDD with JCD in combination with increased TSH (38.4 ± 2.7 nmol/day) compared with patients with PDD with JCD without thyropathy (48.3 ± 3.8 nmol/day; $p < 0.01$) and with AIT (42.5 ± 5.6 nmol/day; $p < 0.01$), and compared with the control indicator (52.7 ± 5.8 nmol/day; $p < 0.001$).

Conclusions. Based on the results obtained it can be concluded that the combination of type 1 JDM with elevated TSH is accompanied by significant disorders of lipid metabolism and melatonin production and this is a risk factor for accelerated progression of JDR.

Keywords: juvenile diabetic retinopathy, thyropathy, melatonin production, lipid metabolism.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Ефимов АС. Малая энциклопедия врача-эндокринолога. 1-е изд. К.: Медкнига; 2007. Efimov AS. [Small encyclopedia of endocrinologist]. 1st ed. Kyiv: Medkniga; 2007. Russian.
2. Камышников ВС. Методы клинических лабораторных исследований. 8-е изд. М.: МЕДпресс-информ.; 2016. Kamyshnikov VS. [Clinical laboratory research methods]. 8th ed. Moscow: MEDpress -inform; 2016. Russian.
3. Кресюн НВ. Корекція метаболізму ліпідів у пацієнтів з діабетичною ретинопатією. Світ медицини та біології. 2017;2(60):76-81. Kresyun NV. [Correction of lipid metabolism in the patients with diabetic retinopathy]. World of Medicine and Biology. 2017;2(60):76-81. Ukrainian.
4. Македонская ВА, Гордиенко ОИ. Особенности нарушений реологических свойств крови при сахарном диабете. Проблемы эндокринной патологии. 2012;4:138-144. Makedonskaya VA, Gordienko OI. [Features of violations of rheological properties of blood in diabetes mellitus] Problemi Endokrinnoi Patologii. 2012;4:138-144. Russian.
5. Недзвецкая ОВ, Явтушенко ЛА, Будрейко ЕА, Чумак СА. Отдаленное наблюдение прогрессирования ретинопатии у пациентов с ювенильным сахарным диабетом и различной тиреоидной дисфункцией. Международный научно-практический журнал Офтальмология. 2015;1(01):44-51. Nedzvetska OV, Yavtushenko LA, Budreiko YeA, Chumak SA. [Remote monitoring of progression of retinopathy in patients with juvenile diabetes mellitus and different thyroid dysfunction]. International scientific-practical journal Ophthalmology. 2015;1(01):44-51. Russian.
6. Помыткина НВ. Диабетическая ретинопатия и беременность. Офтальмология. 2018;15(25):268-272. Pomytkina NV. [Diabetic retinopathy and pregnancy]. Ophthalmology in Russia. 2018;15(25):268-272. Russian.
7. Строев ЕА, Касаткина ЭП, Дмитриева НВ, Филимонова АЮ. Состояние липидного обмена и гормонального статуса у больных сахарным диабетом I типа в сочетании с субклиническим гипотиреозом. Пробл. эндокринологии. 1996; 42(4):9-11. Stroyev YeA, Kasatkina EP, Dmitriyeva NV, Filimonova AYU. [Lipid metabolism and hormonal status in patients with type i diabetes mellitus combined with subclinical hypothyroidism]. Problemi Endocrinologii. 1996;42(4):9-11. Russian.
8. Турчина СИ, Будрейко ОА, Косовцова ГВ, Страшок ЛА. Особливості продукування мелатоніну та ефективність лікування підлітків з ожирінням. Український журнал дитячої ендокринології. 2017;1(21):21-26. Turchina SI, Budreiko OA, Kosovtsova GV, Strashok LA. [Peculiarities of melatonin production and efficiency of treatment of adolescents with obesity]. Ukrainian journal of pediatric endocrinology. 2017;1(21):21-26. Ukrainian.
9. Турчина СИ. Мелатонін та становлення репродуктивної системи у підлітків з нейроендокринним ожирінням. Проблеми ендокринної патології. 2018;1:56-61.

-
- Turchina IS. [Melatonin and the formation of a reproductive system in adolescents with neuroendocrine obesity]. *Problemi Endokrinnoi Patologii*. 2018;1:56-61. Ukrainian. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2018.1.07>
10. Уилсон К. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии. М.:Бином. Лаборатория знаний; 2015.
- Wilson K. [Principles and methods of biochemistry and molecular biology]. Moscow: Binom. Knowledge Laboratory; 2015. Russian.
11. Филиппова НВ, Будрейко ЕА, Никитина ЛД, Чумак СА, Михайлова ЕА, Недзвецкая ОВ. Сахарный диабет и его осложнения у детей и подростков. Харьков: Основа; 2005.
- Filippova NV, Budreiko EA, Nikitina LD, Chumak SA, Mikhailova EA, Nedzvetskaya OV. [Diabetes mellitus and its complications in children and adolescents]. Kharkov; 2005. Russian.
12. Філіпова НВ, Будрейко ЕА, Никитина ЛД, Чумак СА. Прогноз формування ускладнень цукрового діабету у дітей та підлітків. *Проблеми ендокринної патології*. 2003;1:129-136.
- Filippova NV, Budreiko EA, Nikitina LD, Chumak SA. [Prediction of the formation of complications diabetes in children and adolescents]. *Problemi Endokrinnoi Patologii*. 2003; 1: 129-136. Ukrainian.
13. Шадричев ФЕ. Диабетическая ретинопатия (взгляд офтальмолога). *Сахарный диабет*. 2008;11(3):8-11.
- Shadrichev FE. [Diabetic retinopathy (the view of an ophthalmologist)]. *Sakharni Diabet*. 2008;11(3):8-11. Russian. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5349>
14. Hadjadj S, Duly-Bouhanick B, Bekherras A, BrIdoux F, Gallois Y, Mauco G, et al. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2004 Feb;30(1):43-51. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(07\)70088-5](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70088-5)
15. Januszewski AS, Alderson NL, Metz TO, Thorpe SR, Baynes JW. Role of lipids in chemical modification of proteins and development of complications in diabetes. *Biochem Soc Trans*. 2003 Dec;31(Pt 6):1413-6. <https://doi.org/10.1042/bst0311413>
16. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, et al. Diabetic Retinopathy and Serum Lipoprotein Subclasses in the DCCT/EDIC Cohort. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 2004 Mar;45(3):910-918. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0648>
17. Porta M, Kohner EM. Screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabet Med*. 1991 Apr;8(3):197-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1991.tb01571.x>
18. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Five-year incidence registration of type 1 diabetes in childhood in north Rhine Westphalia, Germany. 2001;44:98.
19. Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab*. 2001 Nov;27(5 Pt 1):535-542.
20. WHO. Prevention of blindness from diabetes mellitus: Report of a WHO consultation in Geneva, Switzerland, 9-11 November 2005. Switzerland: WHO press; 2005. 39 p.

Стаття надійшла в редакцію 10.02.2021 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 23.02.2021 р.

<https://doi.org/10.30702/Ophthalmology31032021-12.1.113-121/576.311>
УДК 617.7:576.311.347 (048.8)

Павлова Л. С.¹, врач-офтальмолог, <https://orcid.org/0000-0003-3686-1403>

Газизова И. Р.², д-р мед. наук, врач-офтальмолог, <https://orcid.org/0000-0003-4611-9931>

Алексеев В. Н.³, д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии,
<https://orcid.org/0000-0001-8963-7945>

Алексеев Ю. А.³, клинический ординатор кафедры офтальмологии

¹*Доррат АльКади поликлиник, АМС групп, АльАзиза АльДжадида, г. Табук, Саудовская Аравия*

²*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой», г. Санкт-Петербург, Россия*

³*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Россия*

Предикторы перекисного окисления липидов как критерий диагностики первичной открытоугольной глаукомы

Резюме. В данном обзоре современной литературы представлена проблема ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), которая является одной из важнейших проблем офтальмологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество глаукомных больных в мире колеблется от 60,5 до 105 млн человек, причем в ближайшие 10 лет оно увеличится еще на 10 млн. Субклиническое течение заболевания зачастую ведет к тому, что 25–30 % ганглиозных клеток сетчатки погибает еще до установления диагноза глаукомы, что существенно снижает качество зрения пациентов. В современных исследованиях было установлено, что гибель клеток при ПОУГ сопровождается окислительным стрессом. Он рассматривается как ключевой фактор, указывающий на патологический процесс довольно большого количества хронических заболеваний всего организма, включая осложненные глазные патологии и воспалительные процессы. Произведенные свободные радикалы окисляют липиды и фосфолипиды, что приводит к их перекисному окислению, запуская повреждение клеточных мембран. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является одним из облигатных процессов, происходящих при нейродегенеративных состояниях, к которым относится и ПОУГ. Современные технологии изучения ПОЛ могут ускорить диагностику, выявить биологические маркеры глаукомы у пациентов на более раннем этапе. Эти исследования проводились в разных странах и с помощью различных методов, таких как

© Павлова Л. С., Газизова И. Р., Алексеев В. Н., Алексеев Ю. А., 2021

серологический протеомный анализ, хроматография и масс-спектрометрия, и новых технологических подходов типа MultiOmics. Также весьма информативными являются изучение белкового профиля, липазной активности, концентрации оксида азота, активности карбоангидразного энзима, малонового диальдегида (МДА) и других соединений. За основу для изучения брались различные жидкости: слеза, влага передней камеры глаза, кровь и ее компоненты. Суммарно, эти технологии позволяют оценить окислительный процесс с разных сторон.

Более ранняя диагностика глаукомы очень важна, поскольку это позволит дольше сохранить качество зрения, снизить скорость ее прогрессирования.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, перекисное окисление липидов, слезная жидкость, сыворотка крови.

Окислительный стресс вовлечен в патогенез множества заболеваний, таких как сахарный диабет, атеросклероз, ишемические повреждения, ревматоидный артрит и другие, а также широко характеризует процесс старения [1]. Детальное изучение патогенеза таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера дают основание предполагать, что наличие продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) могут являться потенциальными предикторами таких состояний [2–4]. В клинических исследованиях используются различные биологические жидкости для поиска продуктов окислительного стресса в организме: кровь и ее компоненты, моча, спинномозговая жидкость, слюна, внутриглазная жидкость (ВГЖ), слеза и т. д. [1].

Как известно, первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является заболеванием, которое обусловлено возрастом. Так, в возрастной группе до 59 лет заболеваемость ПОУГ составляет 0,88 на 1000 человек, от 60 до 70 лет – 6,44 на 1000 человек, а среди лиц старше 75 лет глаукома встречается с частотой 17,3 случая на 1000 человек. И хотя патогенез ПОУГ до сих пор остается неизвестным, существует ряд неоспоримых доказательств влияния генетических и экологических факторов, которые в совокупности ускоряют процесс нейродегенерации при глаукоме. Тем не менее, все больше доказательств того, что именно окислительный стресс и дисфункция митохондрий могут играть ключевую роль в предрасположении нервных клеток к апоптозу и связанных с ним нейродегенеративных заболеваниях, в число которых входит и ПОУГ [5–10]. В свете этого наличие продуктов ПОЛ в жидкостях глазного яблока и компонентах крови вполне закономерно, а обнаружение и измерение этих биомаркеров может дать понимание о начале глаукомного процесса, а также предположить его течение.

Исследование корреляции системного окислительного стресса и уровня внутриглазного давления (ВГД) проводилось в Японии в 2015 году, определялись продукты ПОЛ в сыворотке крови. Были обследованы 206 пациентов с глаукомой, из них 199 пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой и 126 пациентов без ПОУГ той же возрастной группы. В сыворотке крови изучали ПОЛ, железоснижающую антиоксидантную активность (FRAP) и тиол-

антиоксидантную активность. Пациенты были разделены на четыре группы, в зависимости от уровня ВГД. Авторами получены доказательства о взаимосвязи низкой активности антиоксидантной системы и уровне ВГД, что, по их мнению, играет немаловажную роль в патогенезе ПОУГ [11]. Далее это исследование было продолжено. Изучали степень дефектов полей зрения с найденными в сыворотке уровнями продуктов ПОЛ. По результатам этого крупномасштабного исследования предложено, что системный антиокислительный резерв коррелирует с выраженностью поражения полей зрения у пациентов с ПОУГ [12].

Похожие исследования сыворотки крови пациентов с ПОУГ проводились в Германии, результаты доложены в 2019 году. Был выполнен протеомный анализ сыворотки крови пациентов с ПОУГ для определения возможности ранней диагностики глаукомы. Целью поиска являлись потенциальные аутоантитела к антигенам трабекулы. Учитывая тот факт, что 25–30 % ганглиозных клеток сетчатки погибает до установления диагноза глаукомы, объективные параметры для ранней диагностики очень важны. В исследовании участвовали 60 пациентов с ПОУГ и 45 пациентов контрольной группы в той же возрастной группе. В результате при помощи серологического протеомного анализа были выявлены новые антитела в сыворотке крови пациентов с ПОУГ, что может стать одним из диагностических критериев ранней диагностики данного заболевания [13].

Выявление продуктов ПОЛ также проводилось во ВГЖ. В исследовании, которое опубликовано в 2017 году, коллегами из Испании был проведен анализ влаги передней камеры пациентов с ПОУГ на предмет изучения липидного профиля методами хроматографии и масс-спектрометрии. Авторами выявлено изменение 37 липидов в изучаемой группе (из общего количества 110 видов жиров), при этом количество сфингомиелинов было увеличено значительно, отражая высокий уровень окислительного стресса [14]. Исследование ВГЖ на предмет сфинголипидов проводилось ранее (Университет Майами, 2013). Авторы обнаружили некоторые их виды только у пациентов с глаукомой, а также отсутствие некоторых из них по сравнению с контрольной группой [15].

Как известно, наиболее удобным и неинвазивным методом исследования глазных заболеваний является изучение слезной жидкости на определенные биомаркеры. Структура слезы сложна и многокомпонентна. Липиды, наряду с белками, являются одним из главных составляющих слезной жидкости. На современном этапе возможно проведение сложного анализа, который позволяет выявить 17 групп и более 600 видов липидов в составе этой биологической жидкости. Благодаря этому, по уровню липидного обмена можно судить о некоторых патологических процессах, происходящих в глазу. Например, чрезмерный активный липидный метаболизм, как и дисбаланс между уровнем реактивных окислительных частиц и действующих защитных энзимов, ведет к окислительному повреждению. По данным авторов, результат подобного окислительного стресса с высокой вероятностью является фоном для развития ПОУГ [16].

В обзоре итальянских коллег, опубликованном в 2018 году, описана комплексная взаимосвязь факторов внешней среды, таких как ионизирующая радиация, ультрафиолетовое излучение, видимый свет, с запуском реакции образования свободных радикалов, ведущим к окислительному стрессу в структурах глаза. Продукты этого обмена, действуя на эндотелиальные клетки трабекулы, вызывают ее разрушение, тем самым приводя к повышению внутриглазного давления [17].

Поиск биомаркеров, связанных с перекисным окислением, проводился офтальмологами из Индии на протяжении 2 лет. Исследовали влагу передней камеры у 30 пациентов с ПОУГ и у 30 пациентов в контрольной группе той же возрастной категории [18]. В зону изучения попали параметры общей антиоксидантной активности, pH, общее содержание белка, белковый профиль, липазная активность и активность карбоангидразного энзима. По итогам исследования выявилось статистически значимое увеличение уровня карбоангидразного энзима у пациентов с ПОУГ: 12,90 IU/ml против 10,03 IU/ml в контрольной группе. Учитывая, что карбоангидраза участвует в формировании внутриглазной жидкости, можно судить о корреляции содержания карбоангидразного энзима слезы с продукцией влаги. С высокой вероятностью этот параметр можно будет использовать в качестве предиктора глаукоматозного процесса. Также было выявлено, что содержание уровня липазы у пациентов с ПОУГ было ниже (0,05 IU/ml) по сравнению с контрольной группой (0,25 IU/ml), что расценивается авторами как снижение антиоксидантной активности. При этом белковый состав слезы в данном исследовании статистически значимой разницы почти не показал [18].

В исследовании от 2013 года российскими офтальмологами выявлено увеличение в слезе пациентов с ПОУГ количества малонового диальдегида (МДА) и снижение активности каталазы, а также повышение концентрации оксида азота и его метаболитов в сыворотке крови и в слезной жидкости. Авторы делают выводы, что полученные данные свидетельствуют об активации свободно-радикального окисления, угнетении антиоксидантной системы защиты, наличии эндотелиальной дисфункции у пациентов с ПОУГ [19].

В детальном обзоре «Стратегии снижения окислительного стресса у пациентов с глаукомой» группа авторов проанализировала различные методы поиска продуктов ПОЛ в биологических жидкостях. Большое количество исследований, приведенных в обзоре показывают, что антиоксиданты, среди которых витамины В₃, С, Е, коэнзим Q₁₀ (мелатонин), омега-3 и омега-6 жирные кислоты, а также другие вещества, могут регулировать уровень ВГД и обладать нейропротективным действием [20].

Новое развитие медико-биологических направлений, таких как превентивная и персонализированная медицина, ставят своей целью исследование биологических жидкостей, параметры которых можно учитывать в изучении рисков многих заболеваний у конкретного пациента. В том числе это исследова-

ние слезы, в которой с помощью протонного анализа выявлено 1526 белков [21]. Количество белков в слезе гораздо меньше, чем в плазме и других жидкостях. Тот факт, что слеза является «проксимальной жидкостью», так называемым конечным продуктом слезной железы, изучение ее является удачным для выявления биомаркеров глазных заболеваний, таких как синдром сухого глаза, глаукома, опухоли глазного яблока, заболевание Грейвса и даже некоторые системные процессы. Например, с помощью метода ELISA были обнаружены нейротропные нейротрофические факторы слезной жидкости у пациентов с нормотензивной глаукомой [22].

Pieragostino et al. исследовали слезу пациентов с ПОУГ и псевдоэксфолиативной глаукомой, в результате чего были выявлены два подтипа заболеваний, с различными патогенетическими механизмами [23]. Этой же исследовательской группой с помощью новых технологических подходов MultiOmics было проведено исследование в 2019 году. В нем изучались слезные аминокислоты, карнитины, сукцинил ацетон, нуклеозиды, лизофосфолипиды. Дополнительно проводился протеомный анализ цельной слезной жидкости и очищенных экстрацеллюлярных везикул, взятых у пациентов с глаукомой и у контрольной группы. Результаты позволили сделать заключение о более низком содержании слезных аминокислот и липофосфолипидов у пациентов с глаукомой. Также выявлено, что провоспалительные протеины в слезе пациентов с глаукомой происходят именно из экстрацеллюлярных везикул, содержащих эти белки в виде «специфического груза» [24].

Вывод

Диагностика глаукомы на допериметрической стадии крайне затруднена. Поиск неинвазивных, доступных в рутинной практике маркеров, применимых для ранней диагностики, является актуальной проблемой для современной офтальмологии. На роль такого маркера претендует определение предикторов ПОЛ. Новые чувствительные методы их определения могут в обозримом будущем дать возможность для более точной и своевременной диагностики ПОУГ, что позволит пациентам дольше сохранить качественное зрение.

Павлова Л. С.¹, лікар-офтальмолог, <https://orcid.org/0000-0003-3686-1403>

Газізова І. Р.², д-р мед. наук, лікар-офтальмолог, <https://orcid.org/0000-0003-4611-9931>

Алексеев В. М.³, д-р мед. наук, професор кафедри офтальмології,
<https://orcid.org/0000-0001-8963-7945>

Алексеев Ю. А.³, клінічний ординатор кафедри офтальмології

¹*Доррат АльКади поліклінік, АМС груп, АльАзіза АльДжадіда, м. Табук, Саудівська Аравія*

²*Федеральна державна бюджетна установа науки «Інститут мозку людини ім. Н. П. Бехтеревої», м. Санкт-Петербург, Росія*

Предиктори перекисного окиснення ліпідів як критерій діагностики первинної відкритокутової глаукоми

Резюме. У цьому огляді сучасної літератури представлена проблема ранньої діагностики первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ), яка є однією з найважливіших проблем офтальмології. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кількість глаукомних хворих у світі коливається від 60,5 до 105 млн осіб, причому в найближчі 10 років вона збільшиться ще на 10 млн. Субклінічний перебіг захворювання часто призводить до того, що 25–30 % гангліозних клітин сітківки гине до встановлення діагнозу глаукоми, що суттєво знижує якість зору пацієнтів. У сучасних дослідженнях було встановлено, що загибель клітин при ПВКГ супроводжується оксидантним стресом. Він розглядається як ключовий фактор, що вказує на патологічний процес великої кількості хронічних захворювань всього організму, включаючи ускладнені очні патології та запальні процеси. Вільні радикали окиснюють ліпіди і фосфоліпіди, що призводить до їх перекисного окиснення, запускаючи пошкодження клітинних мембран. Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) – один з облігатних процесів, що відбуваються при нейродегенеративних станах, до яких належить і ПВКГ. Сучасні технології вивчення ПОЛ можуть прискорити діагностику, виявити біомаркери глаукоми у пацієнтів на більш ранньому етапі. Ці дослідження проводили в різних країнах і за допомогою різних методів, таких як серологічний протеомний аналіз, хроматографія і мас-спектрометрія, та нових технологічних підходів типу MultiOmics. Також інформативним є вивчення білкового профілю, ліпазної активності, концентрації оксиду азоту, активності карбоангідразного ензиму, малонового діальдегіду (МДА) та інших сполук. За основу для вивчення брали різні рідини: сльозу, вологу передньої камери ока, кров і її компоненти. Ці технології дозволяють оцінити окиснювальний процес з різних боків.

Більш рання діагностика глаукоми дуже важлива, оскільки це дасть змогу довше зберегти якість зору, зменшити швидкість її прогресування.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома, перекисне окиснення ліпідів, сльозова рідина, сироватка крові.

Pavlova L. S.¹, Gazizova I. R.², Alekseev V. N.³, Alekseev Yu. A.³

¹AlKadi Medical Group, Dorrat Alkadi Polyclinic, 7036 AlAziza AlDjadidah 3418, Tabuk, 47911, Saudi Arabia

²Federal State Budgetary Institution of Science “Institute of the Human Brain named after N. P. Bekhterevov”, Saint Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Predictors of Lipid Peroxidation as a Criterion for the Diagnosis of Primary Open-Angle Glaucoma

Abstract

This review of modern literature presents the issue of early diagnosis of primary open-angle glaucoma (POAG) which is one of the most important problems in ophthalmology. According to the World Health Organization (WHO), the number of glaucoma patients all over the world ranges from 60.5 to 105 million people, and in the next 10 years it will increase by another 10 million. The subtle onset of the disease usually leads to late diagnosis, since visual field defects are often first detectable by visual field testing when 25–35% of retinal ganglion cells have already been lost. In modern studies, it has been established that the cell death in POAG is accompanied by oxidative stress. It is considered a key factor indicating the pathological process of a fairly large number of chronic diseases of the whole body, including complicated eye pathologies and inflammatory processes. The resulting free radicals oxidize lipids and phospholipids which leads to their peroxidation and triggers damage to cell membranes. The lipid peroxidation is one of obligatory processes occurring in neurodegenerative conditions including POAG. Modern technologies analyzing lipid peroxidation may accelerate the diagnosis, to identify glaucoma biomarkers at an earlier stage, and as a result to maintain quality of vision more efficiently. These studies were carried out in different countries and using different methods such as serological proteomic analysis, chromatography and mass spectrometry, and new technological approaches such as MultiOmics. The study of the protein profile, lipase activity, nitric oxide concentration, activity of carbonic anhydrase enzyme, malondialdehyde (MDA) and other compounds are also very informative. Various fluids were taken as a basis for the study: tears, aqueous humor of the anterior chamber, blood and its components. Together these technologies enable to evaluate the oxidative process in different ways. Earlier diagnosis of glaucoma is very important as it will enable to maintain the quality of vision for a longer time and reduce the rate of the disease progression.

Keywords: primary open-angle glaucoma, lipid peroxidation, lacrimal fluid, serum.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Halder S, Bhattacharyya M. Oxidative stress: Lipid peroxidation products as predictors in disease progression. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*. 2014;4(3):151-164.
2. Peña-Bautista C, Vigor C, Galano JM, Oger C, Durand T, Ferrer I, Cuevas A, López-Cuevas R, Baquero M, López-Nogueroles M, Vento M, Hervás-Marín D, García-Blanco A,

Cháfer-Pericás C. New screening approach for Alzheimer's disease risk assessment from urine lipid peroxidation compounds. *Scientific Reports*. 2019;9(1):14244. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50837-2>

3. Sen Roy S, Nguyen HCX, Angelovich TA, Hearps AC, Huynh D, Jaworowski A, Kelesidis T. Cell-free Biochemical Fluorometric Enzymatic Assay for High-throughput Measurement of Lipid Peroxidation in High Density Lipoprotein. *J Vis Exp*. 2017;(128):56325. <https://doi.org/10.3791/56325>

4. García-Blanco A, Peña-Bautista C, Oger C, Vigor C, Galano JM, Durand T, Martín-Ibáñez N, Baquero M, Vento M, Cháfer-Pericás C. Reliable determination of new lipid peroxidation compounds as potential early Alzheimer Disease biomarkers. *Talanta*. 2018;184:193-201. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.03.002>

5. DiMauro S, Schon EA, Carelli V, Hirano M. The clinical maze of mitochondrial neurology. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(8):429-44. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.126>

6. Joseph JA, Denisova NA, Bielinski D, Fisher DR, Shukitt-Hale B. Oxidative stress protection and vulnerability in aging: putative nutritional implications for intervention. *Mech Ageing Dev*. 2000;116(2-3):141-53. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(00\)00128-7](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(00)00128-7)

7. Olanow CW. An introduction to the free radical hypothesis in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1992;32:S2-9. <https://doi.org/10.1002/ana.410320703>

8. Chrysostomou V, Rezanía F, Trousseau IA, Crowston JG. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(1):12-15. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.09.008>

9. Ito YA, Di Polo A. Mitochondrial dynamics, transport, and quality control: a bottleneck for retinal ganglion cell viability in optic neuropathies. *Mitochondr*. 2017;36:186-192. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.08.014>

10. Cordeiro MF, Normando EM, Cardoso MJ, Miodragovic S, Jeylani S, Davis BM, Guo L, Ourselin S, A'Hern R, Bloom PA. Real-time imaging of single neuronal cell apoptosis in patients with glaucoma. *Brain*. 2017;140(6):1757-1767. <https://doi.org/10.1093/brain/awx088>

11. Tanito M, Kaidzu S, Takai Y, Ohira A. Association between systemic oxidative stress and visual field damage in open-angle glaucoma. *Scientific Reports*. 2016;6:25792.

12. Tanito M, Kaidzu S, Takai Y, Ohira A. Correlation between Systemic Oxidative Stress and Intraocular Pressure Level. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133582>

13. Beutgen VM, Perumal N, Pfeiffer N, Grus FH. Autoantibody Biomarker Discovery in Primary Open Angle Glaucoma Using Serological Proteome Analysis (SERPA). *Front Immunol*. 2019;10:381. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00381>

14. Cabrerizo J, Urcola JA, Vecino E. Changes in the Lipidomic Profile of Aqueous Humor in Open-Angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2017;26(4):349-355. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000603>

15. Aljohani AJ, Munguba GC, Guerra Y, Lee RK, Bhattacharya SK. Sphingolipids and ceramides in human aqueous humor. *Mol Vis*. 2013;19:1966-1984.

16. Ghosh A, Nishtala K. Biofluid lipidome: a source for potential diagnostic biomarkers. *Clin Transl Med*. 2017;6(1):22. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0152-7>

17. Saccà SC, Cutolo CA, Ferrari D, Corazza P, Traverso CE. The Eye, Oxidative Damage and Polyunsaturated Fatty Acids. *Nutrients*. 2018;10(6):668. <https://doi.org/10.3390/nu10060668>

18. Naik A, Shrivastava S, Abidi N, Yadav R, Shah P, Gala Y. Study of tear proteins for possible biomarker in primary open-angle glaucoma. *Journal of Clinical Ophthalmology and Research*. 2018;6(2):66-70.

19. Openkova YY, Korobeinikova EN, Rykin VS, Vinkova GA. [The analysis of status of biochemical indicators in blood serum and lacrimal fluid in patients with primary open-angle glaucoma]. *Klin Lab Diagn*. 2013 May;(5):8-11. Russian.

-
20. Pinazo-Duran MD, Shoaie-Nia K, Zanon-Moreno V, Sanz-Gonzalez SM, Del Castillo JB, Garcia-Medina JJ. Strategies to Reduce Oxidative Stress in Glaucoma Patients. *Current Neuropharmacology*. 2018;16(7):903-918. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170705101910>
 21. Hagan S, Martin E, Enríquez-de-Salamanca A. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: potential use for predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA J*. 2016;7(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0065-3>
 22. Ghaffariyeh A, Honarpisheh N, Shakiba Y, Puyan S, Chamacham T, Zahedi F, Zarrineghbal M. Brain-derived neurotrophic factor in patients with normal-tension glaucoma. *Optometry*. 2009;80(11):635-638. <https://doi.org/10.1016/j.optm.2008.09.014>
 23. Pieragostino D, Bucci S, Agnifili L, Fasanella V, D'Aguanno S, Mastropasqua A, Ciancaglini M, Mastropasqua L, Di Ilio C, Sacchetta P, Urbani A, Del Boccio P. Differential protein expression in tears of patients with primary open angle and pseudoexfoliative glaucoma. *Mol Biosyst*. 2012;8(4):1017-1028. <https://doi.org/10.1039/c1mb05357d>
 24. Rossi C, Cicalini I, Cufaro MC, Agnifili L, Mastropasqua L, Lanuti P, Marchisio M, De Laurenzi V, Del Boccio P, Pieragostino D. Multi-Omics Approach for Studying Tears in Treatment-Naïve Glaucoma Patients. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):4029. <https://doi.org/10.3390/ijms20164029>.

Стаття надійшла в редакцію 05.11.2020 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 27.11.2020 р.

Луценко Н. С.¹, д-р мед. наук, професор кафедри очних хвороб
Неділька Т. В.², лікар-офтальмолог

¹Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», м. Запоріжжя, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя, Україна

Роль білків теплового шоку в механізмах нейродегенерації та нейропротекції при первинній глаукомі: огляд літератури

Резюме. Білки теплового шоку (HSP) є важливими складовими захисного механізму, що покращує виживаність клітин організму в несприятливих умовах за рахунок антиапоптотичного та цитопротекторного ефекту. Можливість фармакологічної індукції HSP в організмі людини робить їх привабливою терапевтичною мішенню при багатьох нейродегенеративних захворюваннях. У цьому огляді розглядається роль HSP, особливо їх фракції 70, у механізмах нейропротекції гангліонарних клітин сітківки при ураженні первинною відкритокутовою глаукомою, як одного з поширених нейродегенеративних захворювань, що може призвести до повної втрати зорових функцій. Низка досліджень продемонструвала ефективність протекторної дії HSP70 на гангліонарні клітини сітківки у тварин зі штучно викликаного глаукомою. Однак у ході експериментів на моделі тварин було також доведено, що пряма імунізація HSP шляхом його інтравітреальних ін'єкцій індукувала незалежну від тиску дегенерацію гангліонарних клітин сітківки. Це вказує на необхідність непрямой стимуляції HSP70 з метою активації їх нейропротекторних властивостей. Наведені дані свідчать про перспективність подальшого вивчення місця HSP70 у процесах глаукомної дегенерації та з'ясування шляхів їх опосередкованої індукції.

Ключові слова: білки теплового шоку, HSP70, глаукома, гангліозні клітини, сітківка, нейропротекція.

Глаукома – це група очних захворювань мультифакторної етіології, об'єднаних клінічно характерною оптичною нейропатією і потенційно прогресуючими змінами диска зорового нерва (ДЗН), що включають фокальне та генералізоване потоншення нейроретинального пояса і поглиблення екскавації ДЗН, які репре-

Луценко Н. С., Неділька Т. В., 2021

зентують нейродегенерацію гангліозних клітин сітківки (ГКС) та деформацію решітчастої пластинки. Відповідні до цих змін локальні або дифузні звуження поля зору спочатку перебігають непомітно, але в разі прогресування хвороби можуть призвести до повної втрати зору [1]. У зв'язку із цими особливостями глаукома займає перше місце у світі серед захворювань які призводять до невідворотної сліпоти. Саме через невинне прогресування і тяжкі наслідки розвинутої нейродегенерації виникає потреба у пошуку нових ланок патогенезу і точок прикладання терапевтичних заходів.

Первинна відкритокутова глаукома традиційно вважається хворобою очей, але дослідження останніх років пов'язують її з дегенерацією центральної нервової системи. Нейродегенеративні зміни при глаукомі відзначені у внутрішньочерепних зорових нервах, латеральному колінчастому ядрі та зоровій корі приматів і людей [2]. Ураження ЦНС при глаукомі дають змогу порівняти її з такими хворобами: хвороба Альцгеймера, змішана деменція, хвороба Хантінгтона, аміотрофічний латеральний склероз та хвороба Паркінсона [3]. Усі вони мають спільні риси: стають більш поширені з віком, повільно та непомітно прогресують, мають генетичні передумови [4]. Механізми, притаманні загибелі ГКС при глаукомі, такі як порушення аксонального транспорту, депривація нейротрофічного фактору, вплив токсичних пронеіротрофінів, активація внутрішніх і зовнішніх апоптичних сигналів, мітохондріальна дисфункція, глутаматна ексайтотоксичність, оксидативний стрес, порушення функції реактивної глії та втрата синаптичного зв'язку [5], також характерні й для інших системних нейродегенеративних хвороб [6]. Ураховуючи ці збіжності, пильної уваги заслуговують механізми ендогенної нейропротекції.

Протягом останніх років активно досліджуються так звані білки теплового шоку (HSPs, «heat shock proteins») та їх роль у репарації пошкоджених клітин і запобіганні клітинному апоптозу. HSP є еволюційно висококонсервативними поліпептидами. Спочатку їх ідентифікували як білки стресу проти термічного шоку, але пізніше було з'ясовано, що вони трапляються у фізіологічних умовах як молекулярні шаперони та можуть мати антиапоптотичну активність [7, 8]. Цікаво, що деякі HSP конститутивно експресуються внутрішньоклітинно, тоді як експресія інших індукується внутрішніми або зовнішніми подразниками, такими як зміни клітинного циклу, спека, запалення, оксидативний стрес або токсичні речовини [8]. Доведено, що вони беруть участь у згортанні білків, складанні та розкладанні білкових комплексів, відновленні і деградації протеїнів, зменшенні агрегації та у транспорті щойно утворених білків до органел-мішеней, трансмембранному білковому транспорті, синаптичній передачі та організації цитоскелету [9–12]. Загалом білки теплового шоку розподілені на 6 груп, що відрізняються молекулярною масою: малі HSP (12–43 кД), а також HSP40, HSP60, HSP70/110, HSP90 та HSP100 [13]. Завдяки своїм розмірам кожна сім'я має певну фізіологічну функцію та розташування всередині клітини [14]. Серед них відрізняються білки суперсімейства HSP70. У клітині ці білки наявні у цитозолі, ядрі та ендоплазматичному ретикулумі, і синтезуються у великих кількостях

у відповідь на uszkodження клітини. Клітинно-протективні властивості HSP70 були помічені майже одразу після їх відкриття [15]. Фізіологічна роль HSP70 вивчалася на безлічі моделей при таких умовах, як гіпертермія [16], гіпертензія, контакт з токсичними хімічними речовинами [17], гіпоксія [18], ішемія [19], запалення, аутоімунні патології, апоптоз [8], злоякісні пухлини [20]. У низці досліджень зазначено, що при аутоімунних захворюваннях, таких як системний червоний вовчак, розсіяний склероз, підвищення вмісту HSP70 в лімфоцитах крові пов'язано з активністю патологічного процесу [21]. При повторюваних епізодах ішемії/реперфузії також була виявлена активація синтезу HSP70 [22]. Зважаючи на значення в патогенезі нейродегенеративних розладів порушення агрегації білків [23] і доведено участь HSP70 у цих процесах та у білковому відновленні, є доцільним у тому числі твердження про нейропротекторну роль HSP при нейродегенерації. Деякі роботи продемонстрували, що HSP70 може виконувати нейропротекторну роль у декількох моделях нейродегенерації як *in vivo*, так і *in vitro* [24], проте точні механізми нейропротекції залишаються невідомими. Захисна роль HSP70 може бути пов'язана з його функціями шаперону або ж бути результатом його антиапоптотичних та антинекротичних властивостей. HSP70 інгібує сигнальні шляхи, залежні від c-Jun N-термінальної протеїнкінази (JNK) і p38 мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK) [25, 26], блокує складання функціональної апоптосоми шляхом зв'язування з фактором активації апоптотичної протеази 1, запобігає приєднанню каспаз до комплексу апоптосом [27] та інгібує каспазо-незалежну загибель клітин, взаємодіючи з фактором, що індукує апоптоз [28]. Підвищення експресії HSP70 продемонструвало зменшення акумуляції патологічних поліглутамін (polyQ)-вміщувальних пептидів та покращило показники виживаності клітин у різноманітних моделях polyQ-опосередкованих захворювань (хвороба Хантінгтона, спіноцеребелярні атаксії, спінобульбарна м'язова атрофія) [29–31]. Згідно з «шаперонною гіпотезою polyQ-захворювань», нормальні рівні HSP70 в організмі людини здатні стримувати деструктивний ефект polyQ-розширених пептидів протягом десятиліть. Але баланс між рівнем ендогенних шаперонів та продукцією polyQ-розширених пептидів порушується з віком, що може призвести до маніфесту захворювання [10]. Сприятливий ефект HSP70 при polyQ-захворюваннях було доведено в експериментальних моделях на мишах [32]. Це нашоує на думку, що цей шаперон може давати виражений захисний ефект проти токсичності, пов'язаної з неправильним згортанням білка, олігомеризацією та агрегацією. Також у низці досліджень було продемонстровано захисні властивості HSP70 відносно головного мозку мишей в умовах локальної та загальної ішемії [33, 34]. Спільні риси патогенезу глаукоми та нейродегенеративних захворювань, а також значення у патогенезі глаукоми ішемії та апоптозу нервових клітин роблять актуальним вивчення ролі HSP70 у механізмах нейропротекції при глаукомі.

Проведено низку досліджень, які доводять ефективність протекторної дії HSP70 на гангліонарні клітини сітківки та нервові волокна у тварин зі штучно викликаною глаукомою. Підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ) у мишей

було досягнуто шляхом лазерної фотокоагуляції трабекулярної сітки. До необхідних значень VOT підвищився через 8 тижнів [35]. Глаукоматозні зміни в цих моделях оцінювали шляхом підрахунку щільності гангліонарних клітин сітківки (ГКС) з ретроградною міткою, оцінювання пошкодження зорового нерва, підрахунку клітин у гангліонарному шарі (ГШ) сітківки, пофарбованому крезил-фіолетовим, та підрахунку апоптотичних клітин у ГШ методом TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick end labeling). Гістопатологічні дослідження проводили через 1, 3 дні та 1, 2, 4, 5 і 8 тижнів після підвищення VOT. Найбільш ранні статистично значущі втрати ГКС на рівні 8–13 % у цих моделях спостерігалися через 2 тижні після підвищення VOT. Зменшення кількості ГКС досягло 20–27 % і близько 45 % відповідно до 5-го та 8-го тижня після підвищення VOT порівняно з контрольними очима [36]. Електронно-мікроскопічне дослідження виявило дегенерацію тіл ГКС та їх аксонів на рівні решітчастої пластинки, що виявлялись як накопичення органел у деяких аксонах, починаючи з 3-го дня, а також набряк аксоплазми, демієлінізацію та набряк мітохондрій. Виділення HSP70 стимулювалося трьома методами: власне самим тепловим шоком, інтраперитонеальними ін'єкціями цинку сульфату та ін'єкціями геранілгеранілацетону (ГГА). Короткий період гіпертермії (теплого шоку) в культивованих клітинах, а також у тварини загалом корелює з посиленням виживаності клітин при подальшому стресі. Наприклад, тепловий шок ефективно індукує експресію HSP70 в сітківці ока і значно зменшує дегенерацію фоторецепторів у тварин, що розміщені під впливом яскравого світла, порівняно з нормотермічними тваринами [37]. Стійкість клітин до пошкоджень було пов'язано з індукованим гіпертермією синтезом та накопиченням HSP. Для перевірки впливу гіпертермії на виживаність ГКС, пошкоджених підвищеним VOT, анестезованих щурів піддавали тепловому шоку, поміщаючи їх у водяну баню за постійної температури 42 °С. Температуру їх тіла постійно контролювали, і після досягнення 40 °С тварин утримували у ванні ще протягом 15 хвилин. У деяких тварин, що зазнали теплового шоку, експресію HSP70 в ГКС було інгібовано, коли ці щури попередньо перед тепловим шоком отримували кверцетин (400 мг/кг). Середня щільність ГКС через 4 тижні після підвищення VOT становила 890 клітин/мм² для контрольної групи, 1318 клітин/мм² для групи теплового шоку та 1069 клітин/мм² для групи теплового шоку з додатковою ін'єкцією кверцетину (інгібітор синтезу HSP). Ці дані вказують на те, що гіпертермія підтримує виживаність ГКС, пошкоджених внаслідок внутрішньоочної гіпертензії, і що опосередкований гіпертермією клітинний захист залежить від підвищеної експресії HSP70. Цікаві результати було отримано у дослідженні із впливу ГГА на експресію HSP70 та їх протективних властивостей відносно ГКС. Геранілгеранілацетон – це ациловий поліізопреноїд, який у багатьох моделях тварин в умовах ішемії та реперфузії запобігав оксидативному стресу в печінці, серці, мозку, нирках та сітківці [38]. Цитозахисний ефект ГГА був пов'язаний насамперед з індукцією HSP70, а також стимуляцією тіоредоксинової системи [39]. У дослідженні, про яке згадувалося вище, вплив ГГА на індукцію експресії HSP70 та кореляцію

цього явища з виживаністю ГКС, оцінювали у щурів зі штучно викликаного глаукомою [40]. Тварин у цьому дослідженні лікували щоденними інтраперитонеальними ін'єкціями ГГА у дозі 200 мг/кг. Рівні експресії HSP70 аналізували через 1, 3 та 7 днів після введення ГГА. Збільшення експресії HSP70 у ГКС, виділених у тварин, що отримували ГГА, було виявлено вже через 1 добу після введення препарату і було значно вищим на 3-ю і 7-у добу. Групу, якій вводили ГГА, порівнювали з групою контролю. Можливу кореляцію між індукцією HSP70 та виживаністю ГКС оцінювали шляхом уведення кверцетину, інгібітору експресії HSP70. Інгібування експресії HSP70 нівелювало захисний ефект ГГА проти офтальмогіпертензії. Системне ж уведення ГГА проявило протективні властивості щодо сітківки проти пошкоджуючого впливу хронічного підвищення ВОР, регулюючи експресію HSP70. Індуковане ГГА виділення HSP70 у сітківці при хронічному підвищенні ВОР також спостерігали Liu та співавтори [41]. Результати цих експериментів показують, що хоча ГГА може сприяти виживанню клітин шляхом модуляції різних факторів, механізми, що беруть участь у захисті ГКС від підвищеного ВОР, сильно залежать від індукції експресії HSP70. Ще одним потужним індуктором експресії HSP70 є цинк. І хоча точний механізм індукції HSP70 цинком невідомий, було доведено, що транслокація синаптичного цинку в постсинаптичні нейрони в гіпокампі викликає ріст концентрації HSP70. Здатність стимулювати експресію HSP70 разом з низькою токсичністю, порівняно з іншими перехідними металами, були важливими факторами при виборі цинку для оцінювання опосередкованого HSP70 захисту ГКС від глаукоматозних пошкоджень [42]. Для стимулювання експресії HSP70 тваринам з експериментальною глаукомою проводили внутрішньоочеревинну ін'єкцією 10 мг/кг сульфату цинку двічі на тиждень, що, як очікувалося, не призводило до жодних системних побічних ефектів протягом 4-тижневого періоду дослідження. Цей режим лікування цинком був обраний на основі раніше опублікованого дослідження, яке не показало помітних патологічних змін у щурів, які отримували 16 мг/кг цинку щодня протягом 32 тижнів [43]. У клінічному дослідженні на людях пацієнти з дегенерацією жовтої плями отримували пероральну дозу 200 мг сульфату цинку щодня протягом 2 років без істотних побічних ефектів [44]. Через 4 тижні після підвищення ВОР, середня щільність ГКС у групі, якій вводили цинк становила до 1600 клітин/мм², у той час як у групі контролю показник щільності досягав близько 890 клітин/мм² [45]. Це покращення виживання ГКС було пов'язано з індукцією експресії HSP70 у тварин, що отримували цинк. Залучення HSP70 у захист ГКС було підтверджено на тваринах, яким на тлі ін'єкцій цинку вводили кверцетин, що знижувало експресію HSP70 та суттєво зменшувало кількість ГКС, які вижили [45]. Результати цих досліджень наочно продемонстрували ефективність методів нейропротекції, зокрема ГКС, що тим чи іншим чином стимулюють виділення HSP70.

На сьогодні є недостатніми дані щодо циркуляції HSP70 в організмі людини, хворої на глаукому. За даними літератури, існує лише одне дослідження з обмеженою вибіркою, що демонструє підвищення концентрації HSP70 у си-

роватці крові хворих з відкритокутовою глаукомою [46]. Роль HSP70 у патогенезі розвитку відкритокутової глаукоми в людини потребує подальших досліджень і є перспективною ланкою впливу на перебіг нейродегенерації при цьому захворюванні. Цікавим також є вивчення процесів індукції HSP70 в організмі людини. Експериментальним методом на моделі тварин було доведено, що пряма імунізація HSP шляхом його інтравітреальних ін'єкцій індукувала незалежну від тиску дегенерацію гангліонарних клітин сітківки і втрату аксонів, подібну до глаукомних пошкоджень [47]. Цей факт порушує питання опосередкованої індукції саме ендогенного HSP70, який на відміну від екзогенного не створював би токсичного ефекту на клітини. Доведено, що підвищення вмісту у тканинах головного мозку відновленого глутатіону призводить до збільшення концентрації HSP70 у цих тканинах [48]. Це робить застосування відновленого глутатіону потенційним стимулятором ендогенної індукції HSP70 у людини. Тому, на нашу думку, важливим є вивчення у хворих з первинною відкритокутовою глаукомою циркуляції не лише HSP70, а також і відновленого глутатіону, що допоможе розширити розуміння механізмів нейродегенерації клітин сітківки.

Висновки

На нашу думку, механізми ендогенної нейропротекції, зокрема білки теплового шоку, хоча і потребують подальшого детального та вдумливого вивчення, постають перспективними ланками в комплексній терапії первинної відкритокутової глаукоми.

Автори засвідчують, що не мають жодного реального чи потенційного конфлікту інтересів, які б могли навести на думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених у цьому рукописі.

Lutsenko N. S.¹, Nedilka T. V.²

¹Zaporizhia Medical Academy of Post-graduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

²“Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital” of the Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia, Ukraine

The Role of Heat Shock Proteins in the Mechanisms of Neurodegeneration and Neuroprotection in Primary Glaucoma: Literature Review

Abstract. Heat shock proteins (HSP) are important components of the defense mechanism that increases the survival of body cells in adverse conditions due to anti-

apoptotic and cytoprotective effects. Since their discovery, numerous studies and experimental models have proved the role of HSPs as a key link in the processes of both repair and coagulation of proteins, as well as in the protection of cells from oxidative stress. The potential for pharmacological induction of HSPs in the human body makes them an attractive therapeutic target for many neurodegenerative diseases. This review examines the role of HSPs, especially fraction 70, in the mechanisms of neuroprotection of retinal ganglion cells in primary open-angle glaucoma being one of the common neurodegenerative diseases that can lead to complete loss of visual functions. A number of studies have shown the protective effect of HSP70 on retinal ganglion cells in animals with artificially induced glaucoma. But in the course of experiments on animal models, it was also proved that direct immunization with HSP through intravitreal injections induced pressure-independent degeneration of retinal ganglion cells. This indicates the need for indirect stimulation of HSP70 in order to activate their neuroprotective properties. To date, there are insufficient data on the circulation of HSP70 in the body of a person with glaucoma. These data indicate the prospects for further study of the role of HSP70 in glaucoma degeneration and elucidation of the ways of their mediated induction.

Keywords: heat shock protein, HSP70, glaucoma, ganglion cells, retina, neuroprotection.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012 May-Jun;40(4):341-9. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2012.02773.x>.
2. Gupta N, Yücel YH. Glaucoma and the brain. *J Glaucoma*. 2001 Oct;10(5 Suppl 1):S28-9. <https://doi.org/10.1097/00061198-200110001-00011>.
3. Johnson LN. Glaucoma as a Neurodegenerative Disease: Why We Must 'Look for the Protein'. *Rhode Island Medical J*. 2016 Jun;99(6):16-21.
4. Danesh-Meyer HV, Levin LA. Glaucoma as a Neurodegenerative Disease. *J Neuro-Ophthalmology*. 2015 Sep 1;35(Suppl 1):S22-8. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000293>.
5. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2012 Mar;31(2):152-81. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.11.002>.
6. Jellinger KA. Basic mechanisms of neurodegeneration: A critical update. *J Cell Mol Med*. 2010 Mar;14(3):457-87. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01010.x>.
7. Michel GPF, Starka J. Effect of ethanol and heat stresses on the protein pattern of *Zymomonas mobilis*. *J Bacteriol*. 1986;165(3):1040-2. <https://doi.org/10.1128/jb.165.3.1040-1042.1986>.
8. Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet*. 1988 Dec 28 ;22(1):631-77. <https://doi.org/10.1146/annurev.ge.22.120188.003215>.
9. Stetler RA, Gan Y, Zhang W, Liou AK, Gao Y, Cao G, Chen J. Heat shock proteins: cellular and molecular mechanisms in the central nervous system. *Prog Neurobiol*. 2010 Oct;92(2):184-211. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.05.002>.
10. Muchowski PJ, Schaffar G, Sittler A, Wanker EE, Hayer-Hartl MK, Hartl FU. Hsp70 and

- hsp40 chaperones can inhibit self-assembly of polyglutamine proteins into amyloid-like fibrils. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jul 5;97(14):7841-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.140202897>.
11. Ohtsuka K, Hata M. Molecular chaperone function of mammalian Hsp70 and Hsp40--a review. *Int J Hyperthermia*. 2000 May-Jun;16(3):231-45. <https://doi.org/10.1080/026567300285259>.
12. Zimmerman SB, Minton AP. Macromolecular crowding: biochemical, biophysical, and physiological consequences. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. 1993;22:27-65. <https://doi.org/10.1146/annurev.bb.22.060193.000331>.
13. Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, Kubota H, Tanguay RM, Bruford EA, Cheetham ME, Chen B, Hightower LE. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones*. 2009 Jan;14(1):105-11. <https://doi.org/10.1007/s12192-008-0068-7>.
14. Jee H. Size dependent classification of heat shock proteins: a mini-review. *J Exerc Rehabil*. 2016;12(4):255-9. <https://doi.org/10.12965/jer.1632642.321>.
15. Livak KJ, Freund R, Schweber M, Wensink PC, Meselson M. Sequence organization and transcription at two heat shock loci in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978;75(11):5613-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.11.5613>.
16. Ostberg JR, Kaplan KC, Repasky EA. Induction of stress proteins in a panel of mouse tissues by fever-range whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2002;18(6):552-62. <https://doi.org/10.1080/02656730210166168>.
17. Mahmood K, Jadoon S, Mahmood Q, Irshad M, Hussain J. Synergistic effects of toxic elements on heat shock proteins. *Biomed Res Int*. 2014;2014:564136. <https://doi.org/10.1155/2014/564136>.
18. Patel B, Khaliq A, Jarvis-Evans J, Boulton M, Arrol S, Mackness M. Hypoxia induces HSP 70 gene expression in human hepatoma (HEP G2) cells. *Biochem Mol Biol Int*. 1995 Jul;36(4):907-12.
19. Planas AM, Soriano MA, Estrada A, Sanz O, Martin F, Ferrer I. The heat shock stress response after brain lesions: Induction of 72 kDa heat shock protein (cell types involved, axonal transport, transcriptional regulation) and protein synthesis inhibition. *Prog Neurobiol*. 1997 Apr;51(6):607-36. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00004-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00004-x).
20. Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones*. 2005;10(2):86-103. <https://doi.org/10.1379/csc-99r.1>.
21. Tukaj S, Kaminski M. Heat shock proteins in the therapy of autoimmune diseases: too simple to be true? *Cell Stress and Chaperones*. 2019;24(3):475-9. <https://doi.org/10.1007/s12192-019-01000-3>.
22. Suzuki K, Sawa Y, Kaneda Y, Ichikawa H, Shirakura R, Matsuda H. In vivo gene transfection with heat shock protein 70 enhances myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in rat. *J Clin Invest*. 1997;99(7):1645-50. <https://doi.org/10.1172/JCI119327>.
23. Angot E, Steiner JA, Hansen C, Li JY, Brundin P. Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1128-38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70213-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70213-1).
24. Turturici G, Sconzo G, Geraci F. Hsp70 and its molecular role in nervous system diseases. *Biochem Res Int*. 2011; 2011:618127. <https://doi.org/10.1155/2011/618127>.
25. Gabai VL, Meriin AB, Mosser DD, Caron AW, Rits S, Shifrin VI, Sherman MY. Hsp70 prevents activation of stress kinases: A novel pathway of cellular thermotolerance. *J Biol Chem*. 1997 Jul 18;272(29):18033-7. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.29.18033>.
26. Park HS, Lee JS, Huh SH, Seo JS, Choi EJ. Hsp72 functions as a natural inhibitory protein of c-Jun N-terminal kinase. *EMBO J*. 2001 Feb 1 ;20(3):446-56. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.3.446>.
27. Beere HM, Wolf BB, Cain K, Mosser DD, Mahboubi A, Kuwana T, Taylor P, Morimoto RI, Cohen GM, Green DR. Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of

- procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome. *Nat Cell Biol.* 2000 Aug;2(8):469-75. <https://doi.org/10.1038/35019501>.
28. Matsumori Y, Hong SM, Aoyama K, Fan Y, Kayama T, Sheldon RA, Vexler ZS, Ferriero DM, Weinstein PR, Liu J. Hsp70 overexpression sequesters AIF and reduces neonatal hypoxic/ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25(7):899-910. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600080>.
29. Wyttenbach A, Swartz J, Kita H, Thykjaer T, Carmichael J, Bradley J, Brown R, Maxwell M, Schapira A, Orntoft TF, Kato K, Rubinsztein DC. Polyglutamine expansions cause decreased CRE-mediated transcription and early gene expression changes prior to cell death in an inducible cell model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet.* 2001 Aug 15;10(17):1829-45. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.17.1829>.
30. Kobayashi Y, Kume A, Li M, Doyu M, Hata M, Ohtsuka K, Sobue G. Chaperones Hsp70 and Hsp40 suppress aggregate formation and apoptosis in cultured neuronal cells expressing truncated androgen receptor protein with expanded polyglutamine tract. *J Biol Chem.* 2000 Mar 24;275(12):8772-8. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.12.8772>.
31. Cummings CJ, Mancini MA, Antalffy B, DeFranco DB, Orr HT, Zoghbi HY. Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. *Nat Genet.* 1998;19(2):148-54. <https://doi.org/10.1038/502>.
32. Li M, Miwa S, Kobayashi Y, Merry DE, Yamamoto M, Tanaka F, Doyu M, Hashizume Y, Fischbeck KH, Sobue G. Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol.* 1998 Aug;44(2):249-54. <https://doi.org/10.1002/ana.410440216>.
33. Kelly S, Zhang ZJ, Zhao H, Xu L, Giffard RG, Sapolsky RM, Yenari MA, Steinberg GK. Gene transfer of HSP72 protects cornu ammonis I region of the hippocampus neurons from global ischemia: Influence of Bcl-2. *Ann Neurol.* 2002;52(2):160-7. <https://doi.org/10.1002/ana.10264>.
34. Zhang Z, Sobel RA, Cheng D, Steinberg GK, Yenari MA. Mild hypothermia increases Bcl-2 protein expression following global cerebral ischemia. *Mol Brain Res.* 2001 Nov 1;95(1-2):75-85. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(01\)00247-9](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(01)00247-9).
35. Ueda J, Sawaguchi S, Hanyu T, Yaoeda K, Fukuchi T, Abe H, Ozawa H. Experimental glaucoma model in the rat induced by laser trabecular photocoagulation after an intracameral injection of india ink. *Jpn J Ophthalmol.* 1998 Sep;42(5):337-44. [https://doi.org/10.1016/s0021-5155\(98\)00026-4](https://doi.org/10.1016/s0021-5155(98)00026-4).
36. Piri N, Song M, Kwong JMK, Caprioli J. Modulation of alpha and beta crystallin expression in rat retinas with ocular hypertension-induced ganglion cell degeneration. *Brain Res.* 2007 Apr 13;1141:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.095>.
37. Tytell M, Barbe MF, Brown IR. Induction of heat shock (stress) protein 70 and its mRNA in the normal and light-damaged rat retina after whole body hyperthermia. *J Neurosci Res.* 1994;38(1):19-31. <https://doi.org/10.1002/jnr.490380105>.
38. Tanito M, Kwon YW, Kondo N, ΦBai J, Masutani H, Nakamura H, Fujii J, Ohira A, Yodoi J. Cytoprotective effects of geranylgeranylacetone against retinal photooxidative damage. *J Neurosci.* 2005 Mar 2;25(9):2396-404. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4866-04.2005>.
39. Patury S, Miyata Y, Gestwicki J. Pharmacological Targeting of the Hsp70 Chaperone. *Curr Top Med Chem.* 2009;9(15):1337-51. <https://doi.org/10.2174/156802609789895674>.
40. Ishii Y, Kwong JMK, Caprioli J. Retinal ganglion cell protection with geranylgeranylacetone, a heat shock protein inducer, in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 May;44(5):1982-92.
41. Liu ZL, Wang YR, Sha Q, Nie QZ. Influence of geranylgeranylacetone on the expression of HSP70 in retina of rats with chronic IOP elevation. *Int J Ophthalmol.* 2010;3(1):28-31. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2010.01.07>.
42. Choi DW, Koh JY. Zinc and brain injury. *Annu Rev Neurosci.* 1998;21:347-75. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.21.1.347>.

43. Klosterhalfen B, Hauptmann S, Offner FA, Amo-Takyi B, Töns C, Winkeltau G, Küpper W, Kirkpatrick CJ, Mittermayer C. Induction of heat shock protein 70 by zinc-bis-(DL-hydrogenaspartate) reduces cytokine liberation, apoptosis, and mortality rate in a rat model of LD100 endotoxemia. *Shock*. 1997;7(4):254-62. <https://doi.org/10.1097/00024382-199704000-00003>.
44. Newsome DA, Swartz M, Leone NC. Oral Zinc in Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(2):192-8. <https://doi.org/10.1001/archoph.1988.01060130202026>.
45. Park KH, Cozier F, Ong OC, Caprioli J. Induction of heat shock protein 72 protects retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Jun;42(7):1522-30.
46. Цыбиков НН, Юдина НА. Содержание белка теплового шока-70 и аутоантител к нему у больных с открытоугольной глаукомой. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;8:72-4.
- Tsybikov NN, Yudina NA. [The levels of heat shock protein and their autoantibodies in the blood serum, lacrimal and intraocular fluid of patients with open angle glaucoma]. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012;8:72-4. Russian.
47. Tsai T, Grotegut P, Reinehr S, Joachim SC. Role of Heat Shock Proteins in Glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5160. <https://doi.org/10.3390/ijms20205160>.
48. Беленичев ИФ, Чекман ИС, Нагорная ЕА, Горбачева НА, Бухтиярова НВ, Резниченко НЮ, Фероз Ш. Тиол-дисульфидная система: Роль в эндогенной цито- и органопротекции, пути фармакологической модуляции. Киев: ООО “Издательство “Юстон”;2020.
- Belenichev IF, Chekman IS, Nagornaya EA, Gorbacheva SV, Gorchakova NA, Bukhtiyarova NV, Reznichenko NY, Feroz S. [Thiol-disulfide system: role in endogenous cyto- and organoprotection, pathways of pharmacological modulation]. Kiev;2020. Russian.

Стаття надійшла в редакцію 23.02.2021 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 02.03.2021 р.

Авторські статті редакцією «Українського журналу «Офтальмологія»» приймаються за умов: одноразової публікації в одному номері журналу; безплатної поступки авторських прав на цей матеріал у порядку невиключної ліцензії; розміщення статей на розсуд редакції на сайті журналу та в електронних бібліотеках.

Автор несе повну відповідальність за матеріал, поданий у редакцію. Для публікації в журналі електронна та друкowana версії мають супроводжуватися листом-заявою з підписами автора або групи авторів статті.

Авторство базується на таких принципах:

- 1) істотний внесок у концепцію дослідження, отримання результатів, аналіз та інтерпретація результатів;
- 2) написання першого варіанта статті або її значна переробка, спрямована на поліпшення якості;
- 3) остаточне затвердження версії для друку.

За умови співавторства потрібно вказати прізвище, ім'я та по батькові автора, відповідального за контакти з редакцією, пов'язані з публікацією статті, його телефон і адресу електронної пошти.

Для запобігання двозначності автори повинні чітко вказувати, чи існує можливість для конфлікту інтересів. Конфлікт інтересів виникає тоді, коли автор (або організація, яку представляє цей автор) має фінансові або особисті взаємини, які недоречним чином впливають на їх дії, що має бути зазначено в рукописі у вигляді повідомлення на сторінці, наступній за титульною.

У випадку спрямування в редакцію статей, раніше опублікованих або представлених для публікації в іншій видання, авторам слід очікувати негайної відмови від друку представленого рукопису.

Допускається розгляд статей, які були представлені на науковій конференції, але не були повністю надруковані, або розглядаються для публікації в друкованих працях наукових товариств та інших виданнях подібного формату. Короткі прес-релізи періодичних конференцій не порушують це правило, за винятком випадків, коли подібні описи містять додаткові дані або копії таблиць і рисунків.

Матеріали, що надходять до редакції для публікації, проходять обов'язкове рецензування. Зауваження рецензентів надсилають розробнику матеріалів без вказівки імен рецензентів. Після отримання рецензій і відповіді від автора редакційна рада приймає рішення про можливість і порядок публікації роботи. Редакція залишає за собою право відхилити статтю без зазначення причин, при цьому рукописи не повертаються авторам. Незначні поправки стилістичного, номенклатурного та формального характеру вносять у текст без попереднього узгодження.

Датою надходження роботи вважається день прийому статті після переробки.

Редакція журналу дає можливість читачам надсилати коментарі, запитання або критичні зауваження щодо опублікованих статей, а також короткі звіти та коментарі щодо раніше надрукованих статей. Відповідні коментарі будуть надруковані в одному з номерів і представлені на сайті журналу в розділі «Проблеми/теми».

Авторам коментарів слід вказати, чи немає конфлікту інтересів з авторами статті.

Статті приймаються українською, російською та англійською мовами.

Матеріали, подані до публікації, мають бути оформлені у форматі А4 обсягом до 10 сторінок – для оригінальних досліджень, до 15 сторінок – для оглядів і до 7 сторінок – для клінічних випадків.

На титульній сторінці повинна бути представлена така інформація:

– код УДК, назва статті; ПІБ авторів, їх посади та місце роботи; назва підрозділу (підрозділів) і науково-дослідної установи (установ), на базі яких виконувалася робота; ПІБ, поштова адреса, номер телефону, адреса електронної пошти автора, відповідального за рукопис; резюме; ключові слова;

– українською, російською та англійською мовами обов'язково треба надати ПІБ авторів із зазначенням місць роботи, назву статті, резюме, ключові слова.

Стаття повинна бути побудована за традиційним для світової наукової періодики планом: структурована за розділами (матеріали та методи, результати та обговорення і т. д.), завершуватися конкретними висновками, в яких у лаконічній формі (за пунктами) викладаються результати роботи та пропозиції авторів, що впливають з викладеного матеріалу.

Варто вказати використовувані методики, апаратуру (з уточненням назви та адреси фірми-виробника) та процедури настільки детально, наскільки це необхідно, щоб інші дослідники могли відтворити отримані результати. Слід привести посилання на стандартні методики, включаючи методи статистичного аналізу.

Для методик, які були опубліковані раніше, але недостатньо добре відомі, необхідно навести відповідні посилання та короткі описи. Нові або суттєво модифіковані методи слід описати, пояснити причини їх використання та оцінити їх обмеження. Всі використовувані лікарські препарати та хімічні речовини, дози та шляхи введення повинні бути чітко вказані.

Автори оглядових статей повинні вмістити розділ, що описує методи, які були використані під час пошуку, відбору, виділення та узагальнення результатів. Ці методи також повинні бути коротко описані в резюме.

Електронна версія статті повинна бути створена за допомогою текстового редактора Microsoft Word будь-якої версії з урахування таких вимог:

- орієнтація – книжкова;
- шрифт – Times New Roman;
- кегель – 12 пт (пунктів);
- міжрядковий інтервал – полуторний;
- розстановка переносів – переносів немає;
- форматування – у параметрі «по ширині»;
- колір шрифту – чорний;
- відступ (новий рядок) – 1,5 см.

У таблицях варто дотримуватися подвійного інтервалу та розміщувати їх на окремому аркуші статті. Таблиці нумеруються послідовно відповідно до першої згадки про них у тексті. Також необхідно вказувати коротку назву кожної таблиці.

Не слід використовувати горизонтальні чи вертикальні лінії всередині таблиці. Потрібно розшифрувати всі нестандартні аббревіатури у виносках, використовуючи таку послідовність символів: *, **. Слід упевнитися, що кожна таблиця процитована в тексті.

Рисунки повинні бути професійно намальовані та сфотографовані або представлені як оцифровані знімки. Для друку рисунки з роздільною здатністю не менше 300 dpi (точок на дюйм) і в форматах, що забезпечують високу якість зображень (наприклад, JPEG або PNG), необхідно представити окремим файлом. Друк матеріалів внутрішнього блоку журналу чорно-білий, тому рисунки варто робити контрастними.

Зображення повинні бути якомога зрозумілішими. Назви та детальне пояснення змісту слід наводити в підписах під рисунками, а не на самих ілюстраціях.

При вміщенні у статті рентгенограм, томограм та інших діагностичних зображень, а також зображень патологоанатомічних препаратів і мікропрепаратів слід використовувати контрастні, глянцеві чорно-білі або кольорові відбитки розміром, як правило, 127 × 173 мм. Таким чином, букви, цифри та символи на рисунках повинні бути чіткими та відповідати тому, що вони позначають; також вони повинні бути досить великими, щоб залишитися розбірливими після зменшення рисунка для публікації.

Мікрофотографії повинні містити маркування масштабу внутрішньої шкали.

Символи, стрілки або літери, використовувані на мікрофотографіях, повинні контрастувати з тлом.

Фотографії людей, які потенційно можуть бути впізнані, повинні супроводжуватися письмовим дозволом на їх використання.

Фотографії повинні бути пронумеровані відповідно до порядку, в якому вони згадуються в тексті. Якщо рисунок публікувався раніше, необхідно отримати письмову згоду від власника авторських прав на його репродукцію, а також подякувати за оригінальне джерело. При знаходженні документів у публічному доступі така згода не потрібна.

Підписи під ілюстраціями друкуються з дотриманням подвійного міжрядкового інтервалу на окремій сторінці в послідовній нумерації з відповідними ілюстраціями арабськими цифрами. Коли для ідентифікації частин ілюстрації використовуються символи, стрілки, цифри або букви, в підписі необхідно вказати та пояснити кожен з цих символів. Для фотографій мікропрепаратів також слід вказати масштаб внутрішньої шкали та спосіб фарбування.

Одиниці виміру (значення довжини, висоти, маси та об'єму) повинні бути вказані у відповідних метричних одиницях (метр, кілограм, літр) або в їх десяткових кратних одиницях. Температура повинна вказуватися в градусах за Цельсієм, артеріальний тиск – у міліметрах ртутного стовпчика.

Слід використовувати лише загальноприйняті аббревіатури. Необхідно уникати використання аббревіатур у назві статті. За першого використання аббревіатури вона повинна вказуватися в дужках після її розшифровки; виняток становлять аббревіатури для стандартних одиниць вимірювання.

Математичні та хімічні формули повинні бути написані дуже чітко, із зазначенням на полях букв алфавіту (рядкових, прописних, грецьких, латинських), показників ступеня, надрядкових і підрядкових індексів.

Посилання повинні бути пронумеровані послідовно відповідно до їх порядку в тексті. Посилання в тексті, таблицях і підписах слід позначати арабськими цифрами в дужках. Посилання, представлені тільки в таблицях або підписах під рисунками, повинні бути пронумеровані в послідовності, відповідній першій згадці в тексті певної таблиці або рисунка.

Обсяг резюме українською та російською мовами має бути 120–150 слів.

Резюме англійською мовою не повинно бути перекладом резюме, поданого українською/російською мовою. Воно має бути більше за розміром і структуроване за рубрикацією, як у статті: наприклад, предмет, тема, мета, метод або методологія, результати, галузь застосування результатів, висновки. Послідовність викладу змісту статті можна змінити, почавши з викладу результатів роботи та висновків. Відомості, що містяться в заголовку статті, не повинні повторюватися в тексті резюме. Обсяг – 1 800 знаків.

У списку літератури потрібно використовувати невелику кількість посилань на найбільш важливі оригінальні роботи. Для всіх статей цей список не повинен перевищувати 50 джерел. Використана література подається в алфавітному порядку, де в першу чергу формується список вітчизняних джерел, також можливе структурування літератури в порядку цитування.

Для вміщення журналу до міжнародних баз даних у статтях видання потрібно використовувати відповідні стандарти подання пристатейних списків літератури.

Задля цього варто послуговуватися міжнародним стандартом і за допомогою нього формувати відповідні списки. Після статті має бути розміщено список використаних джерел. Для зручної та швидкої обробки вашої роботи в реферативних базах пропонуємо подавати список літератури в форматі Vancouver Style**, детальний опис якого можна знайти за адресою: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Джерела українською/російською мовою потрібно перекласти на англійську.

Основні правила міжнародного запису полягають у зазначенні абсолютно всіх авторів, перекладі назв матеріалів, видань тощо англійською мовою. Такий підхід сприяє вміщенню даних про вітчизняних авторів та їх праць до загальнодоступних наукових баз. З детальними правилами оформлення літератури можна ознайомитися на сайті журналу: www.oculist.in.ua.

Матеріали надаються до редакції в електронному варіанті: на диску або електронною поштою на адресу: editor@oculist.in.ua. Автор за можливості може вказати, якому типу або формату публікації, прийнятому в цьому журналі, відповідає стаття.

Офіційна та повна версія «Єдиних вимог до рукописів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), що подаються в біомедичні журнали, розміщена на сайті www.ICMJE.org.

*Технічне форматування недопрацьованих статей за єдиними вимогами видавництва проводиться на платних засадах.

**REFERENCES

References follow *Vancouver Style*, which is available in all reference management software. Detailed instructions to set up *Vancouver Style References* can be found on the *NLM* site at http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Cite references in the text in numerical order using superscript numerals, placed closed-up (no space) after punctuation. References to classified documents and reports or to unpublished material not generally available to the scientific public should not be used. Journal abbreviations should be consistent with *Index Medicus* (check a journal abbreviation at <http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>).

Format references exactly as follows:

Journal Articles

NOTE: Previously the first six authors were followed by et al., however, NLM now lists all authors.

Agarwal S, Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T-cell differentiation. *Immunity*. 1998 Dec 25;9(6):765-75.

As an option, if a journal carries continuous pagination throughout a volume (as many medical journals do) the month and issue number may be omitted.

Agarwal S, Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T-cell differentiation. *Immunity*. 1998;9:765-775.

Optional addition of a database's unique identifier for the citation:

Agarwal S, Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T-cell differentiation. *Immunity*. 1998 Dec 25;9(6):765-775. Cited in PubMed; PMID 12000309.

Organization as author

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension*. 2002;40(5):679-86.

Both personal authors and an organization as author

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2003;169(6):2257-61.

No author given

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

Article not in English

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner- og justudente. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002;122(8):785-7.

Volume with supplement

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache*. 2002;42 Suppl 2:S93-9.

Issue with supplement

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002;58(12 Suppl 7):S6-12.

Volume with part

Abend SM, Kulish N. The psychoanalytic method from an epistemological viewpoint. *Int J Psychoanal*. 2002;83(Pt 2):491-5.

Issue with part

Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, Wallace MJ, Price RE, Wright KC. Development of a large animal model for lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13(9 Pt 1):923-8.

Issue with no volume

Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop*. 2002;(401):230-8.

No volume or issue

Outreach: bringing HIV-positive individuals into care. *HRSA Careaction*. 2002 Jun:1-6.

Books and Other Monographs

Personal author(s)

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Editor(s), compiler(s) as author

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Author(s) and editor(s)

Breedlove GK, Schorffheide AM. *Adolescent pregnancy*. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains

(NY): March of Dimes Education Services; 2001.

Organization(s) as author

Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.

Chapter in a book

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Conference Proceedings

Hamden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Conference paper

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Report

Issued by funding/sponsoring agency:

Yen GG (Oklahoma State University, School of Electrical and Computer Engineering, Stillwater, OK). Health monitoring on vibration signatures. Final report. Arlington (VA): Air Force Office of Scientific Research (US), Air Force Research Laboratory; 2002 Feb. Report No.: AFRLSRBLTR020123. Contract No.: F496209810049.

Issued by performing agency:

Russell ML, Goth-Goldstein R, Apte MG, Fisk WJ. Method for measuring the size distribution of airborne Rhinovirus. Berkeley (CA): Lawrence Berkeley National Laboratory, Environmental Energy Technologies Division; 2002 Jan. Report No.: LBNL49574. Contract No.: DEAC0376SF00098. Sponsored by the Department of Energy.

Dissertation

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Patent

Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. 2002 Aug 1.

Other Published Material

Audiovisual material

Chason KW, Sallustio S. Hospital preparedness for bioterrorism [videocassette]. Secaucus (NJ): Network for Continuing Medical Education; 2002.

Legal Material

Public law:

Veterans Hearing Loss Compensation Act of 2002, Pub. L. No. 107-9, 115 Stat. 11 (May 24, 2001).

Unenacted bill:

Healthy Children Learn Act, S. 1012, 107th Cong., 1st Sess. (2001).

Code of Federal Regulations:

Cardiopulmonary Bypass Intracardiac Suction Control, 21 C.F.R. Sect. 870.4430 (2002).

Hearing:

Arsenic in Drinking Water: An Update on the Science, Benefits and Cost: Hearing Before the Subcomm. on Environment, Technology and Standards of the House Comm. on Science, 107th Cong., 1st Sess. (Oct. 4, 2001).

Map

Pratt B, Flick P, Vynne C, cartographers. Biodiversity hotspots [map]. Washington: Conservation International; 2000.

Unpublished Material

In press (Note: NLM prefers "forthcoming" because not all items will be printed.)

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002.

Electronic Material

CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Journal article on the Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/iune/Wawatch.htm>

Monograph on the Internet

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Homepage/Web site

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Database on the Internet

Open database:

Who's Certified [database on the Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 - [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

КВИТАНЦІЯ НА РЕДАКЦІЙНУ ПЕРЕДПЛАТУ

Повідомлення	<p>Отримувач: ТОВ «Професійні видання Східна Європа» ЄДРПОУ отримувача: 37797137 Розрахунковий рахунок: 26001060840408 Установа банку: ПАТ КБ «ПРИВАТБАНК» МФО: 300711</p> <p>Призначення платежу: <u>передплата на журнал «Офтальмологія» на 202_ рік</u></p> <p>Платник: _____</p> <p>Адреса доставки видання: _____</p> <p>Сума платежу (без ПДВ) _____ грн ____ коп. « _____ » _____ 20__ р.</p> <p style="text-align: center;">Підпис платника _____</p>
Касир	
Квитанція Касир	<p>Отримувач: ТОВ «Професійні видання Східна Європа» ЄДРПОУ отримувача: 37797137 Розрахунковий рахунок: 26001060840408 Установа банку: ПАТ КБ «ПРИВАТБАНК» МФО: 300711</p> <p>Призначення платежу: <u>передплата на журнал «Офтальмологія» на 202_ рік</u></p> <p>Платник: _____</p> <p>Адреса доставки видання: _____</p> <p>Сума платежу (без ПДВ) _____ грн ____ коп. « _____ » _____ 20__ р.</p> <p style="text-align: center;">Підпис платника _____</p>



ВИДАННЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ПЕРЕДПЛАТИ

Назва видання	Період передплати	Періодичність (журналів на рік)	Відпускна ціна видавництва (грн)	Сума (грн)
Український журнал «Офтальмологія»	12	4	50	200
Копію оплаченої квитанції надіслати на електронну адресу. E-mail: editor@oculist.in.ua, profizd@ukr.net. Тел.: (050) 937 56 94				

Український журнал «Офтальмологія»

№ 1 (12) 2021
 Виходить до 4 разів на рік
 Заснований у червні 2015 року

Тираж – 500 екземплярів
 Ціна вільна
 Замовлення № 74

www.oculist.in.ua

Видавець ТОВ «Професійні видання Східна Європа»
 Адреса редакції: 03056, м. Київ, вул. Політехнічна, 5а, к. 2
 Тел.: +38 (050) 937 56 94, +38 (044) 236 14 40
 E-mail: editor@oculist.in.ua, profizd@ukr.net
 Підписано до друку 31.03.2021 р.

Віддруковано ТОВ «САЮР ГРУП»
 Адреса друкарні: 03038, м. Київ, вул. Нововокзальна, 8
 Веб-сайт: www.sayurgroup.com.ua E-mail: sayurgroup@gmail.com
 Свідчення суб'єкта видавничої справи ДК № 6125 від 10.04.2018 р.
 Формат – 165 × 240 мм. Папір – 90 г/м². Друк – офсетний