

Том 10,
№ 2,
2022

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

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

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ




ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

ВІЗУЛТА™

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



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



* ВОТ – внутрішньоочний тиск.

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

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на візитах та заходах з медичної тематики. ТОВ «БАУШ ХЕЛС»: 01103, м. Київ, вул. Професора Підвиського, 6-В. Тел.: (044) 459-04-84. RAF VYZ-UA2209-052-01. Затверджено до друку 09.2022.

BAUSCH + LOMB

ЛОТЕП

ОРИГІНАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ ЛОТЕПРЕДНОЛУ ЕТАБОНАТУ
ТА ТОБРАМІЦИНУ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ
ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДЬОГО ВІДРІЗКА ОКА¹



- Чинить виражену протизапальну та протимікробну дію²⁻⁴
- Покращує профіль безпеки та переносимість при лікуванні запальних захворювань переднього відрізка ока^{4,5}
- Можливість застосування у дітей від 0 років³



1. За даними Державного реєстру лікарських засобів України, 08.2022. Доступ: <http://www.drz.com.ua/>. 2. Timothy L. Comstock & Heleen H. DeCory (2017) Loteprednol Etabonate 0,5%/Tobramycin 0,3% Compared with Dexamethasone 0,1%/Tobramycin 0,3% for the Treatment of Blepharitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. – V. 25:2. – P. 267-274. DOI:10.3109/09273948.2015.1115879. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лотеп, краплі очні, суспензія 0,5%/0,3% 5 мл, Р.П. №UA/18426/01/01. 4. Timothy L. Comstock & John D. Sheppard (2018) Loteprednol etabonate for inflammatory conditions of the anterior segment of the eye: twenty years of clinical experience with a retrometabolically designed corticosteroid. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – V. 19:4. – P. 337-353. DOI: 10.1080/14656566.2018.1439920. 5. Bartlett J.D., Holland E.J., Usner D.W., Paterno M.R., Comstock T.L. Tolerability of loteprednol/tobramycin versus dexamethasone/tobramycin in healthy volunteers: results of a 4-week, randomized, double-masked, parallel-group study. *Curr Med Res Opin*. – 2008. – V. 24. – P. 2219-2227. doi: 10.1185/03007990802231981.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на візитах та заходах з медичної тематики. ТОВ «БАУШ ХЕЛС»: 01103, м. Київ, вул. Професора Підвисоцького, 6-В. Тел.: (044) 459-04-84. RAF LOT-UA2209-047-01. Затверджено до друку 09.2022.

BAUSCH + LOMB



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

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

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

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

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

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

Громадська організація
«Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України»

Громадська організація
«Асоціація фахівців з офтальмопластики та очного протезування»

**АРХІВ
ОФТАЛЬМОЛОГІЇ
УКРАЇНИ**

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

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у лютому 2013 року

Періодичність виходу: до 4 разів на рік

Том 10, № 2, 2022

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», CrossRef, WorldCat, Google Scholar, BASE, OUCI.

Журнал реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України



mif-ua.com



journals.urau.ua

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 10, № 2, 2022

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Передплатний індекс: 98063



Спієзасновники:

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

Адреса редакції:

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

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей
archivophthalmukr@gmail.com

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

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

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

Рекомендується до друку вченою радою
НУОЗУ імені П.Л. Шупика від 21.09.2022 року, протокол № 7

Підписано до друку 22.09.2022

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 7,44
Тираж 2000 прим. Зам. 2022-аоу-23.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

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

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор
Риков
Сергій Олександрович
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Бездітко П.А.
(Харків, Україна)

Венгер Л.В.
(Одеса, Україна)

Гайдамака Т.Б.
(Одеса, Україна)

Гудзь А.С.
(Львів, Україна)

Коритнюк Р.С.
(Київ, Україна)

Лаврик Н.С.
(Київ, Україна)

Могілевський С.Ю.
(Київ, Україна)

Петренко О.В.
(Київ, Україна)

Сердюк В.М.
(Дніпро, Україна)

Улянова Н.А.
(Одеса, Україна)

Шаргородська І.В.
(Київ, Україна)

Paul J. Harasymowycz
(Montreal, Canada)

Sudi Patel
(Zagreb, Croatia)

Stefan Seregard
(Stockholm, Sweden)

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

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2022

© Громадська організація «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України», 2022

© Громадська організація «Асоціація фахівців з офтальмопластики та очного протезування», 2022

© Заславський О.Ю., 2022

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Arhiv oftal'mologії Ukraїni
Archive Of Ukrainian Ophthalmology
*Specialized reviewed
practical scientific journal*
Volume 10, № 2, 2022

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



Co-founders:

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

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

Editorial office address:

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

Correspondence e-mails:

Department of publishing article
archivophthalmukr@gmail.com

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

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the new List of scientific publications of the
Higher attestation Commission, which can publish results of disserta-
tions on competition of scientific degrees of doctor and candidate
of Sciences. Order of the MES from 17.03.2020 № 409*

*Recommended for publication and circulation via the Internet on the
resolution of Scientific Council of Shupyk National Healthcare Uni-
versity of Ukraine dated 21.09.2022, Protocol № 7*

Signed for print 22.09.2022

In Ukrainian and English

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

Folio 60 × 84/8. Printer's sheet 7,44
Circulation 2000. Order 2022-aou-23.

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

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

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Sergiy Rykov
(Kyiv, Ukraine)

Editorial Council

P. Bezdetko

(Kharkov, Ukraine)

T. Gaidamaka

(Kyiv, Ukraine)

A. Hudz

(Lviv, Ukraine)

R. Korytnyuk

(Kyiv, Ukraine)

N. Lavryk

(Kyiv, Ukraine)

S. Mogilevskyy

(Kyiv, Ukraine)

O. Petrenko

(Kyiv, Ukraine)

V. Serdiuk

(Dnipro, Ukraine)

I. Shargorodska

(Kyiv, Ukraine)

N. Ulyanova

(Odesa, Ukraine)

L. Venger

(Odesa, Ukraine)

Paul J. Harasymowycz

(Montreal, Canada)

Sudi Patel

(Zagreb, Croatia)

Stefan Seregard

(Stockholm, Sweden)

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2022
© Public organization "Association of pediatric ophthalmologists and optometrists", 2022
© Public organization "Association of specialists of ophthalmoplasty and ocular prosthetics", 2022
© Zaslavsky O.Yu., 2022

Зміст

Клінічна офтальмологія

<i>Васюта В.А., Тріщинська М.А., Дунаєвська Л.О., Кононов О.Є., Йовенко Т.А., Вербовська С.А.</i> Нейроофтальмологічні аспекти розсіяного склерозу	8
<i>Гудзь А.С., Захаревич Г.Є., Панченко Ю.О., Могилевський С.Ю., Бушуєва О.В., Петренко О.В.</i> Зв'язок поліморфізмів rs2010963 та rs699947 гена VEGFA з розвитком та прогресуванням діабетичної ретинопатії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: заключні результати	13
<i>Майденко К.М.</i> Офтальмологічна характеристика та прогноз стадій первинної відкритокутової глаукоми	20
<i>Прокопенко Ю.В.</i> Асоціації поліморфізмів генів ферментів фолатного циклу з умістом вітамінів групи В у пацієнтів з діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2-го типу	26

Офтальмохірургія

<i>Жук А.М.</i> Ефективність сучасних методів комбінованого хірургічного лікування регматогенного відшарування сітківки і вікової катаракти	34
--	----

Обмін досвідом

<i>Чистик Т.</i> Нові можливості застосування таргетної терапії в практиці сімейного лікаря при лікуванні ускладнень запальних захворювань переднього відрізка ока	45
<i>Чистик Т.</i> Чи можливо сповільнити розвиток діабетичної ретинопатії? Можливості неінвазивної терапії діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу	49
<i>Чистик Т.</i> Лотеп — комбінація нового глюкокортикоїду лотепреднолу етабонату 0,5% і тобраміцину 0,3% для лікування запальних захворювань переднього відрізка ока	54

Вимоги до оформлення статей	62
--	----

Contents

Clinical Ophthalmology

<i>V.A. Vasuyta, M.A. Treschhinskaya, L.A. Dunayevskaya, A.E. Kononov, T.A. Yovenko, S.A. Verbovskaya</i> Neuroophthalmological aspects of multiple sclerosis	8
<i>A.S. Hudz, G.E. Zakharevych, Yu.O. Panchenko, S.Yu. Mogilevskyy, O.V. Bushueva, O.V. Petrenko</i> Association of rs2010963 and rs699947 polymorphisms of the VEGFA gene with the development and progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: final results	13
<i>K.M. Maidenko</i> Ophthalmological characteristics and prognosis of stages of primary open-angle glaucoma	20
<i>Yu.V. Prokopenko</i> Associations of polymorphisms of folate cycle enzyme genes with the content of group B vitamins in patients with diabetic retinopathy and diabetes type 2	26

Ophthalmosurgery

<i>A.M. Zhuk</i> Effectiveness of modern methods for combined surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment and age-related cataract	34
---	----

Exchange of Experience

<i>T. Chistykh</i> Нові можливості застосування таргетної терапії в практиці сімейного лікаря при лікуванні ускладнень запальних захворювань переднього відрізка ока	45
<i>T. Chistykh</i> Is it possible to slow down the development of diabetic retinopathy? Options of non-invasive therapy for diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus	49
<i>T. Chistykh</i> Lotep is a combination of the new glucocorticoid loteprednol etabonate 0.5% and tobramycin 0.3% for the treatment of inflammatory diseases of the anterior segment of the eye	54

Requirements for the articles	62
--	----

ТРАЙКОР®

Фенофібрат

ДИВИСЬ У МАЙБУТНЄ

для достовірного зниження прогресування
діабетичної ретинопатії^{#1,2}



- Знижує ретинальну експресію фактора росту ендотелію судин (VEGF)^{1,3} і неоваскуляризацію сітківки^{*3,4,5}
- Зменшує апоптоз пігментного епітелію сітківки, проникність судин^{*1,4} і ймовірність розвитку макулярного набряку²

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG)

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/7921/01/01, дійсне безстроково. Склад: діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Фібрати. Код АТХ C10A B05. Показання. Трайкор® 145 мг показаний як доповнення до дієти та інших немедикаментозних методів лікування (наприклад, фізичних вправ, зниження маси тіла) при таких станах: тяжка гіпертригліцеридемія з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності або без нього; змішана гіперліпідемія у випадках, коли застосування статинів протипоказане або є непереносимість статинів; змішана гіперліпідемія у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, на додаток до терапії статинами, коли рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності адекватно не контролюється. Діабетична ретинопатія: Трайкор® 145 мг показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та існуючою діабетичною ретинопатією. Протипоказання. Печінкова недостатність (включаючи білярний цироз печінки та нез'ясовані перистуючі порушення функції печінки). Встановлені захворювання жовчного міхура. Тяжкі хронічні захворювання нирок. Хронічний або гострий панкреатит, крім випадків гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою гіпертригліцеридемією. Встановлена фотолергія або фотоконснї реакції у період лікування фібратом або метоформином. Печуктливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у розділі «Склад». Також Трайкор® 145 мг не слід застосовувати пацієнтам з алергією на арахіс, арахісову олію або соєвий лецитин або подібні продукти через ризик виникнення реакції пекучтливості. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Фенофібрат посилює дію пероральних антикоагулянтів та може підвищувати ризик кровотечі. Рекомендується зменшити дозу антикоагулянтів приблизно на 1/3 на початку лікування і в подальшому поступово корегувати її відповідно до МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Циклоспорин – слід ретельно контролювати функцію нирку у пацієнтів, які застосовують таку комбінацію, і у разі тяжких змін лабораторних показників припинити застосування фенофібрату. Ризик серйозного токсичного впливу на м'язи підвищується при одночасному застосуванні фібрату з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або іншими фібратами. При спільному застосуванні фенофібрату та глітазонів відзначалися випадки незворотного парадоксального зниження рівня холестерину ЛПВЩ. Тому рекомендується контролювати рівні холестерину ЛПВЩ при застосуванні комбінації цих препаратів та припинити їх застосування, якщо рівень холестерину ЛПВЩ стає заниженим. За пацієнтами, які одночасно застосовують фенофібрат та препарати, що метаболізуються CYP2C19, CYP2A6 та особливо CYP2C9 і мають вузький терапевтичний індекс, слід ретельно наглядати та у разі потреби відкоригувати дозу цих препаратів. Особливості застосування. Перед початком терапії фенофібратом потрібно провести необхідне лікування відповідних станів, які є причиною вторинної гіперхолестеринемії, таких як неконтрольований цукровий діабет 2 типу, гіпотиреоз, нефротичний синдром, диспротеїнемія, обструктивна хвороба печінки або алкоголізм. Функція печінки. Як і при застосуванні інших ліпідознижувальних препаратів, у деяких пацієнтів зареєстровано підвищення рівнів трансаміназ. У більшості випадків це зростання було тимчасовим, незначним та безсимптомним. Рекомендується перевіряти рівні трансаміназ кожні 3 місяці протягом перших 12 місяців терапії та періодично у подальшому. Слід приділяти увагу пацієнтам, у яких зростають рівні трансаміназ, та припинити лікування, якщо рівні АСТ та АЛТ більш ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми. У разі появи симптомів гепатиту (наприклад, жовтиці, свербону) та підтвердження діагнозу результатами лабораторних аналізів застосування фенофібрату слід припинити. У пацієнтів, які приймали фенофібрат, повідомлялося про виникнення панкреатиту. Це може бути наслідком недостатньої ефективності лікування пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією, прямим впливом препарату або вторинним явищем, опосередкованим наменами у жовчних шляхах або формуванням слидуку з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід запідозрити у пацієнтів із дифузною міалгією, міозитом, м'язовими судоматами та слабкістю та/або вираженим підвищенням рівня КФК (у 5 разів вище верхньої межі норми). У таких випадках лікування фенофібратом слід припинити. Ризик токсичного впливу на м'язи може підвищуватися, якщо препарат застосовувати разом з іншим фібратом або інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, особливо у разі наявного захворювання м'язів. Якщо рівень креатиніну підвищується більш ніж на 50% ВМН (верхньої межі норми), лікування фенофібратом слід припинити. Функція нирок. Рекомендується перевіряти рівні креатиніну протягом перших 3 місяців після початку лікування та періодично в подальшому. Ризик токсичного впливу на м'язи може підвищуватися пацієнтам із порушеннями функції печінки через відсутність застосування фенофібрату дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені і відповідні дані відсутні. Тому фенофібрат не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років). Побічні реакції. Найчастіше відзначені небажані реакції протягом терапії фенофібратом – це розлади травлення, порушення з боку шлунка або кишечника. Наведені далі небажані явища спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (n=2344) із визначеною частотою. Частота $\geq 1/100$: ознаки та симптоми з боку органів травлення (біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм), підвищення рівня трансаміназ, підвищений рівень гемоглобіну в крові (середнє підвищення рівня гемоглобіну в крові у пацієнтів, які приймали фенофібрат, становило 6,5 ммоль/л та було оборотним після припинення терапії фенофібратом). Підвищений ризик появи венозних тромботичних явищ може бути пов'язаний із підвищенням рівнем гемоглобіну. Клінічна значущість цього не з'ясована. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Ірландські Лабораторії Фурньє Лімітед, Ірландія. Рецидив Фонтен, Франція. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 10.09.2021. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна», Київ, 01010, вул. Московська, 32/2, 7-й поверх, тел.: +38 044 498.60.80.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Трайкор® 145 мг. 2. Kessler AC et al. Lancet. 2007;370:1687-97. 3. Abcouwer S.F. et al. DIABETES, 2013, VOL. 62: 36-38. 4. Simo R. et al. Curr Diab Rep (2015) 15: 24. 5. Royte P, Mistyn N, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, et al. Health Technol Assess 2015;19(51).

При цукровому діабеті 2 типу та існуючій діабетичній ретинопатії; *експериментальні дані.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

UKR2221238

 **Abbott**

УДК 616.832-004.2.004.14:617.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.10.2.2022.295>Васюта В.А.¹, Тріщинська М.А.², Дунаєвська Л.О.¹,
Кононов О.Є.², Йовенко Т.А.¹, Вербовська С.А.¹¹ ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМНУ», м. Київ, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Нейроофтальмологічні аспекти розсіяного склерозу

Резюме. Розсіяний склероз (РС) — це набуте хронічне демієлінізуюче захворювання, що призводить до ураження центральної нервової системи. Варіабельність клінічних проявів РС пов'язана з різною локалізацією вогнищ, а саме: зоровий нерв, стовбур мозку, мозочок, спинний мозок. Нейроофтальмологічні симптоми є найбільш поширеними при РС. Найчастіше уражається зоровий нерв. Клінічно ізольований оптичний неврит може бути дебютом РС у 20 % пацієнтів і під час перебігу захворювання зустрічається майже у 50 % пацієнтів. Типовий оптичний неврит зустрічається в пацієнтів молодого віку, частіше в жінок, у 2/3 випадків у вигляді ретробульбарного невриту, 1/3 — папіліту, наявні больовий синдром та дисхроматопсія, центральні дефекти в полі зору. Нерідко в пацієнтів із РС виявляються окорухові порушення — диплопія (12,5 %) та слабкість латеральних м'язів ока (3,1 %). РС може призводити також до розвитку переднього та заднього увеїтів та перифлебіту, рідко — зорової форми агнозії. Офтальмологу необхідно вчасно виявити ці нейроофтальмологічні симптоми та направити пацієнтів на додаткові обстеження та лікування до невролога.

Ключові слова: розсіяний склероз; зоровий нерв; зір; неврит; симптоми; огляд

Розсіяний склероз (РС) — це набуте хронічне демієлінізуюче захворювання, основою якого є комплекс автоімунно-запальних та нейродегенеративних процесів, що призводять до множинного вогнищового та дифузного ураження центральної нервової системи (як головного, так і спинного мозку). На сьогодні у світі від 1 до 2,5 млн хворих на розсіяний склероз, це захворювання посідає друге місце серед причин інвалідизації молодих людей із патологією центральної нервової системи [13, 33]. Наслідком РС є інвалідизація хворих та значне зниження якості життя [1, 32].

Існує полігенна спадкова схильність до РС. Виявлені понад 200 генетичних факторів, які впливають на розвиток цього захворювання. Генетичні особливості пацієнта обумовлюють ризик розвитку РС приблизно в половини хворих. Найбільш поширеними аелями, які асоціюються з розвитком РС, є гени, які кодують основні комплекси гістосумісності HLA-DRB1*15:01 і HLA-DQ0601, а саме антигени D4+ Т-клітини, а також гени, які кодують такі білки: CD6, CLEC16A, IL2RA, IL7R, IRF8 і TNFRSF1A [35].

Реалізація схильності до РС відбувається за участю зовнішніх факторів, серед яких на першому місці знаходяться вірусні інфекції (особливо ретровіруси та вірус Епштейна — Барр), нестача вітаміну D, ранній початок паління, жіноча стать та європеїдна раса [9].

До значущих бактеріальних інфекційних агентів відносяться: хламідії (*S.pneumoniae*), золотистий стафілокок (*S.aureus*), що продукує ентеротоксини, що виступають у ролі суперантигенів. До значущих збудників вірусних інфекцій, крім вірусу Епштейна — Барр, відносяться віруси герпесу людини 6-го типу, представники родини ентеровірусів, за винятком тих, які викликають тільки інфекції слизових оболонок. Але жоден патоген не розглядається як такий, що може виступати як причина захворювання.

Протизапальні цитокіни, які продукуються Т- та В-клітинами, викликають активацію автореактивних Т-лімфоцитів, які, у свою чергу, призводять до автоімунного запального ураження тканин ЦНС. Уже на ранніх стадіях хвороби відмічаються нейродегенеративні зміни. Вторинно активовані макрофаги та мікро-

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologii Ukraїni»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Васюта Віра Анатоліївна, д.м.н., начальник науково-організаційного відділу, Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: vasyuta.v@ukr.net

For correspondence: Vira Vasuyta, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody st., 32, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: vasyuta.v@ukr.net

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

глія в мозку також секретують протизапальні цитокіни, і поряд з неспроможністю протизапальної регуляторної системи розвивається хронізація процесу [28, 37].

РС зазвичай розвивається у віці близько 20 років. Основні симптоми в дебюті: зорові та сенсорні порушення, слабкість кінцівок, проблеми з ходою, а також симптоми порушення функцій сечового міхура та кишечника. Спочатку такі прояви можуть частково або повністю зникати, але з часом наростають та призводять до прогресуючої інвалідності. Найбільш поширеною формою є рецидивуюче-ремітуючий РС, коли періоди стабільності (ремісії) супроводжуються епізодами загострення симптомів (рецидиви). 85 із 100 пацієнтів із РС мають такий перебіг на початку захворювання. У частини хворих виникає вторинно-прогресуючий РС, коли періоди ремісій зникають. 15 пацієнтів із 100 мають первинну прогресуючу форму з поступовим погіршенням, без рецидивів та ремісій. Існують і особливі форми РС. Так, злоякісний РС (хвороба Марбурга) характеризується швидким настанням інвалідизації без ремісій. Характерним є розвиток масивних вогнищ у стовбурі мозку. Іншим варіантом несприятливого перебігу РС є швидкопрогресуючий РС — тип перебігу на фоні відсутності терапії РС, направленої на профілактику загострень. Високоактивний РС — це клініко-радіологічні характеристики перебігу РС, що виникають на фоні профілактичної терапії РС, на основі яких необхідно прийняти рішення про ескалацію терапії [21, 41].

Перед тим, як встановити діагноз РС, необхідно виключити альтернативні діагнози, провести низку тестів: повний аналіз крові, оцінку маркерів запалення, наприклад, швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білка, аналізи для оцінки функції печінки, функціональні проби нирок, рівень кальцію у сироватці, рівень глюкози крові, тести на функцію щитоподібної залози, вітамін В₁₂, серологію ВІЛ. На сучасному етапі еволюції нашого уявлення про діагностику РС превалюють діагностичні критерії РС, розроблені Мак-Дональдом (2017), які враховують ознаки РС, що виявляються при проведенні МРТ ($\geq 1,5$ Тл) [41]. Вогнища РС на МРТ виявляють при застосуванні таких режимів: T2-зв'язане зображення — чутливий метод для виявлення тривалої, повільно прогресуючої патології, не є специфічним для РС; FLAIR — використовують для покращення візуалізації пошкоджень периваскулярних ділянок; T1-вогнища виглядають гіпоінтенсивними («чорні діри»), притаманні аксональному пошкодженню, що корелює з прогресуванням захворювання та інвалідизацією; T1 Gd⁺-вогнища свідчать про порушення проникнення гематоенцефалічного бар'єру, є маркером гострого й активного запалення, тому є тимчасовими. Дуже важливим діагностичним критерієм РС є дисемінація у просторі, що потребує наявності > 1 T2-гіперінтенсивного вогнища (≥ 3 мм), симптоматичного і/або асимптоматичного, типового для розсіяного склерозу, такої локалізації: перивентрикулярно, кортикально або юкстакортикально, інфратенторіально та у спинному мозку. Важливим є те, що T2-гіперінтенсивні вогнища в зоровому нерві, які присутні в пацієнтів із

невритом зорового нерва, не можуть бути використаними у критеріях McDonald [41].

На жаль, найперші симптоми з'являються тоді, коли уражено вже 50 % нервових волокон, тобто спочатку захворювання нічим себе не проявляє. Це пояснюється тим, що здорові клітини мозку беруть на себе функцію уражених ділянок. Симптоми РС залежать від локалізації патологічних вогнищ. Перші ознаки можуть виникати раптово, після перенесених стресів, травм, тяжких пологів. Симптоми можуть бути нестійкими, тому пацієнт не відразу звертає увагу на дані зміни. А проміжок між першими ознаками захворювання та його швидким розвитком може становити від кількох місяців до кількох років.

Серед ранніх клінічних симптомів РС превалюють атаксія (75 %), парестезія (65 %), розлади сечовипускання (нетримання сечі та імперативні позиви), головний біль (47 %), неврит зорового нерва (45 %), гіпестезія (34 %). У дебюті можуть також розвиватися периферичний парез лицьового нерва, запаморочення, диплопія. У 73 % розвиваються одновогнищеві прояви, у 50 % — ушкодження черепно-мозкових нервів [16].

Варіабельність клінічних проявів РС пов'язана з різною локалізацією вогнищ, а саме: зоровий нерв, стовбур мозку, мозочок, спинний мозок та навколошлуночкові ділянки головного мозку. Ураження мозочку та його шляхів проявляється напруженням у кінцівках, порушенням координації рухів, хитанням при ходьбі, тремором рук та ніг, запамороченням та мовленнєвою дисфункцією. При наявності демієлінізуючих вогнищ у спинному мозку виникають постійна втомлюваність, порушення сечовипускання, запори, радикулопатії, симптом Лермітта (при нахилах голови вперед виникає відчуття електричного струму по хребту), відчуття печіння у відповідь на доторкання, поколювання або оніміння в кінцівках, розвиток паразетезу. Ураження стовбура мозку проявляється слабкістю або спазмом м'язів обличчя, онімінням обличчя, центральним та периферичним парезом лицьового нерва, зниженням слуху та порушенням смакової чутливості. Ураження великих півкуль головного мозку — зниженням пам'яті та уваги, депресією та ейфорією. Стан пацієнтів погіршується під впливом жаркого клімату та високих температур, оскільки нервові волокна без мієлінових оболонки чутливі до високих температур. При розсіяному склерозі не виявляється конкретного, характерного саме для цього захворювання симптому, що потребує прискіпливої діагностики з іншими станами та може ускладнювати діагностику захворювання, особливо на ранніх стадіях [18, 26, 29].

Нейроофтальмологічні симптоми є найбільш поширеними при РС. Більше ніж третина хворих мають скарги та симптоми, пов'язані із зоровим аналізатором [28]. У 24 % пацієнтів РС маніфестує оптичним невритом, у 12,2 % — окоруховими порушеннями. Протягом усього перебігу захворювання 52,8 % пацієнтів мають хоча б один епізод оптичного невриту і 30,7 % — окорухові порушення [23].

Ураження зорового нерва є характерним клінічним проявом РС. Клінічно ізольований синдром оптичного невриту (ОН) може бути дебютом РС у 20 % пацієнтів

і під час перебігу захворювання зустрічається майже в 50 % пацієнтів [4, 6, 24]. Оптичний неврит проявляється гострим чи підгострим зниженням гостроти зору, що асоціюється з дисхроматопсією, порушенням контрастності чутливості, дефектами в полі зору (частіше скотоми) та болючістю при рухах очних яблук [12, 14]. Зв'язок ОН з демієлінізуючими захворюваннями очевидний [6, 38]. Перебіг оптичного неврити можливий у вигляді 3 клінічних форм — гострого, хронічного та безсимптомного (субклінічного). У 2/3 хворих ОН розвивається у формі ретробульбарного неврити (відсутні зміни на очному дні), у 1/3 — у вигляді папіліту (із помірним запальним набряком диска зорового нерва, без крововиливів та ексудатів) [11, 24]. Типовий оптичний неврит зустрічається у пацієнтів 20–50 років (середній вік — 30 років), частіше в жінок, у 2/3 випадків у вигляді ретробульбарного неврити, 1/3 — папіліту, наявний больовий синдром та дисхроматопсія, центральні дефекти у полі зору. ОН при демієлінізуючих захворюваннях треба диференціювати з атиповою формою неврити, яка розвивається внаслідок запалення, інфекції або аутоімунних порушень [3]. Атипова форма ОН зустрічається в пацієнтів, молодших за 18 років та старших за 50 років, частіше в чоловіків, процес, як правило, двобічний, значне зниження гостроти зору прогресує більше 2 тижнів та не покращується на фоні стероїдної терапії чи спонтанно. Клінічними характеристиками, які припускають нетиповий оптичний неврит (не пов'язаний із демієлінізацією), є крововиливи в сітківку, значний набряк диска зорового нерва, ретинальні ексудати, відсутність больового синдрому та патологічних змін при МРТ-дослідженні [19].

Субклінічна чи хронічна форма демієлінізації зорового нерва проявляється поступовим зниженням гостроти зору, дефектами в полях зору та зіничних реакцій, деколорацією диска зорових нервів. Диференціальна діагностика в таких випадках обов'язково проводиться з глаукомою та інфільтративним процесом [19, 31].

Клінічно оптичний неврит починається з дискомфорту навколо очного яблука, який із часом переходить у больові відчуття. Біль періорбітально та ретробульбарно зазвичай передують зниженню гостроти зору [24]. Через кілька днів приєднується зниження гостроти зору, яке може варіювати від десятих до відсутності світловідчуття [24, 28]. У пацієнтів з ОН виявляється відносний аферентний зіничний дефект (relative afferent pupillary defect, RAPD) як ознака однобічного ураження зорового шляху [11]. Зміни полів зору варіабельні, зазвичай зустрічаються центральні, центроцекальні скотоми, дифузні зміни, геміанопсії, квадрантні геміанопсії на боці ураження. Порушення контрастної чутливості корелює зі ступенем зниження гостроти зору [11].

Одним із важливих симптомів неврити зорового нерва є біль при рухах очного яблука. 92 % пацієнтів мають больові відчуття, які посилюються саме при рухах очного яблука [20]. При ізольованому запаленні зорового нерва біль в оці не виникає. Больовий синдром з'являється лише при залученні оболонки нерва. В ділянці входу в зоровий канал зоровий нерв розташований поблизу сухожильного кільця, тому при ретробульбарному невриті можуть виникати болі саме при

рухах очного яблука [12]. Крім болю, часто зустрічається дискомфорт при торканні ока та фотопсії.

Зниження гостроти зору прогресує в перші 1–2 тижні, поліпшення зору відбувається впродовж 4 тижнів, після чого розвивається атрофія зорових нервів, яка проявляється деколорацією дисків зорових нервів [6, 17, 24]. 85–95 % пацієнтів із гострим оптичним невритом мають значне поліпшення зорових функцій протягом 1–3 місяців [28]. Оптичний неврит слід диференціювати з іншими видами оптичних нейропатій, такими як ішемічна, інфільтративна, компресійна, токсична, радіаційна, паранеопластична та хвороба Лебера [8].

У пацієнтів із РС можуть також виявлятися транзиторні зміни у вигляді спалахів світла перед очима, які пов'язані з рухами очних яблук. Іноді транзиторне зниження гостроти зору відбувається після фізичного навантаження, гарячої ванни (феномен Uhthoff's) [28]. Ці симптоми виникають не в гострій фазі ОН.

Явища демієлінізації в ділянці хіазми можуть призводити до розвитку хіазмального синдрому, який проявляється змінами полів зору за бітемпоральним типом та варіабельними змінами гостроти зору та кольоросприйняття. Вогнища РС іноді виявляються також ретрохіазмально — у зоровому тракті, зоровій променистості та корі. При цих станах може розвиватися гомонімна геміанопсія та відсутні патологічні зміни на очному дні [11, 28]. Типова гомонімна геміанопсія розвивається досить рідко (менше 1 %), оскільки потребує значного вогнищевого дефекту [19].

У пацієнтів із РС виявляються також окоорухові порушення — диплопія (12,5 %) та слабкість латеральних м'язів ока (3,1 %) [40]. Між'ядерна офтальмоплегія — найбільш частий прояв окоорухових порушень при РС. Проявляється порушенням іпсилатеральної аддукції (приведення) та горизонтальним ністагмом на іншому оці під час абдукції (відведення) при ураженні медіального поздовжнього пучка стовбура мозку [20, 30]. Можлива як монокулярна (30 %), так і бінокулярна (12 %) між'ядерна офтальмоплегія. При останній виявляються білатеральні ушкодження аддукції (приведення) та ністагм під час абдукції (відведення) (WEBINO — wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia) [20].

У пацієнтів із РС можливе ушкодження окоорухових нервів через демієлінізацію [43]. Патологія відвідного нерва (n. abducens) супроводжується збіжною косоокістю, парезом погляду назовні та диплопією по горизонталі, яка посилюється при погляді в бік ушкодженого нерва. Ушкодження n. oculomotorius проявляється: 1) відсутністю довільних рухів вгору, вниз, досередини, 2) мідріазом, 3) птозом, 4) розбіжною косоокістю (за рахунок працюючого латерального прямого м'яза), 5) диплопією як по горизонталі, так і по вертикалі. Блоковий нерв (n. trochlearis) іннервує верхній косий м'яз, який повертає очне яблуко досередини та донизу. Окремо залучається в патологічний процес рідко. При ураженні виникає збіжна косоокість та диплопія при погляді вниз (пацієнт не може спускатися сходами) [2].

При РС частіше ушкоджується VI пара (від 1 до 12 %) [7, 36]. Окоорухові порушення внаслідок ушкодження III пари виявляються у 2,8 % хворих, ізольо-

вана патологія ІV пари зустрічається рідко [22, 39]. Як варіант окорухових порушень зустрічається коса девіація як прояв пошкодження вестибулярного шляху, включаючи мозочок [10]. У пацієнтів із РС часто зустрічаються різні види ністагму, найбільш поширеним є маятниковий ністагм [23, 25]. Окорухові порушення можуть призводити до розвитку таких скарг, як диплопія, осцилопсія («плаваючий зір»), розмитість зору та зорова втома [23].

Важливо пам'ятати, що раптове виникнення бінокулярної диплопії та окорухових порушень в осіб молодого віку може бути дебютом РС. Такі пацієнти часто звертаються спочатку саме до офтальмологів і потребують швидкої діагностики, виключення офтальмологічних причин диплопії та окорухових порушень і подальшого направлення до суміжних фахівців-неврологів та проведення нейровізуалізуючих досліджень.

РС може призводити також до розвитку переднього та заднього увейтів та перифлебиту [19]. Увейти при РС розвиваються в 10 разів частіше, ніж у загальній популяції, і зазвичай є гранулематозними.

Серед рідкісних нейроофтальмологічних симптомів РС у пацієнтів може зустрічатися зорова форма агнозії, при якій порушується впізнання об'єктів оточуючого середовища. Такі зміни виявляються за наявності вогнищ демієлінізації у лобних та потиличних ділянках [34].

Таким чином, нейроофтальмологічна симптоматика розсіяного склерозу варіабельна і може зустрічатися як на початку захворювання, так і під час його перебігу. Найбільш типовими проявами є неврити зорових нервів, особливо ретробульбарні, рідше зустрічаються окорухові порушення та ураження зорового шляху на всіх його рівнях.

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

Внесок кожного автора. *Васюта В.А.* — концепція, написання й рецензування, редагування; *Трищинська М.А.* — концептуалізація, методологія, рецензування та редагування; *Дунаєвська Л.О.* — програмне забезпечення, написання й підготовка початкового проекту; *Кононов О.Є.* — методологія, написання й рецензування, редагування; *Йовенко Т.А.* — програмне забезпечення, написання й підготовка початкового проекту; *Вербовська С.А.* — програмне забезпечення, методологія.

Список літератури

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз. М.: Реал Тайм, 2009. 291 с.
2. Никифоров А.С., Гусева М.Р. Нейроофтальмология: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 624 с.
3. Abel A., McClelland C., Lee M.S. Critical review: Typical and atypical optic neuritis. *Surv. Ophthalmol.* 2019. Vol. 64. № 6. P. 770-779. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.06.001.
4. Abou Z.N., Bhatti M.T. Acute inflammatory demyelinating optic neuritis: evidence-based visual and neurological considerations. *Neurologist.* 2008. Vol. 14. № 4. P. 207-223.

5. Balcer L.J. *Clinical practice. Optic neuritis.* N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 12. P. 1273-1280.
6. Balcer L.J., Baier M.L., Cohen J.A. Contrast letter acuity as a visual component for the multiple sclerosis functional composite. *Neurology.* 2003. Vol. 61. P. 367-373.
7. Barr D., Kupersmith M.J., Turbin R., Bose S., Roth R. Isolated sixth nerve palsy: an uncommon presenting sign of multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2000. Vol. 247. P. 701-704.
8. Begbehani R. *Clinical approach to optic neuropathies.* Clin. Ophthalmol. 2007. Vol. 1. № 3. P. 233-246.
9. Brahic M. Multiple sclerosis and viruses. *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 68. № 1. P. 6-8. doi: 10.1002/ana.22057.
10. Brandt T., Dieterich M. Skew deviation with ocular torsion: a vestibular brainstem sign of topographic diagnostic value. *Ann. Neurol.* 1993. Vol. 33. P. 528-534.
11. Cerovski B. Multiple Sclerosis and Neuro-Ophthalmologic Manifestations. *Coll. Antropol.* 2005. Vol. 29. P. 153-158.
12. Colombo B., Libera D., Conbi G. Ocular Pain: a neurological perspective. *Neuro Sci.* 2010. Vol. 3. P. 103-105.
13. Compston A., Coles A. Multiple Sclerosis. *The Lancet.* 2008. Vol. 372. P. 1502-1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7).
14. Costa J., Felgueras N.H. Neuro-ophthalmological manifestation of multiple sclerosis other than acute optic neuritis. *Multiple Sclerosis and related disorders.* 2021. Vol. 48. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102730>
15. Cusick M.F., Jane E., Libbey J.E., Fujinami R.S. Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013. Vol. 25. № 4. P. 496-501. doi: 10.1097/BOR.0b013e328362004d.].
16. Dobson R., Giovannoni G. Multiple sclerosis — a review. *Eur. J. Neurol.* 2019. Vol. 26. № 1. P. 27-40.
17. Dooley M.C., Foroozan R. Optic neuritis. *J. Ophthalmic. Vis. Res.* 2010. Vol. 5. № 3. P. 182-187.
18. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin. Med.* 2020. Vol. 20. № 3. P. 380-383. doi.org/10.7861/clinmed.2020-0292.
19. Frohman E.M., Zhang H., Kramer P.D., Fleckenstein J. MRI characteristics of the MLF in MS patients with chronic internuclear ophthalmoparesis. *Neurology.* 2001. Vol. 57. P. 62-768.
20. Frohman E.M., Frohman T.C., Zee D.Z., McColl R. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2005. Vol. 4. P. 1111-121.
21. Huisman E., Papadimitropoulou K., Jarrett J. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open.* 2017. Vol. 7. № 3. P. e13430. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013430.
22. Jacobson D.M., Moster M.L., Eggenberger E.R., Galetta S.L. Isolated trochlear nerve palsy in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 1999. Vol. 53. P. 877-879.
23. Jasse L., Vukusic S., Durand-Dubief F., Vartin C., Piras C. Persistent visual impairment in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms and resulting disability. *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19. P. 1618-1626.
24. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain.* 2017. Vol. 8. P. 195-202. doi: 10.2147/EB.S54131.
25. Kim J.A., Jeong I.H., Lim Y.M., Kim K.K. Primary position upbeat nystagmus during an acute attack of multiple sclerosis. *J. Clin. Neurol.* 2014. Vol. 10. P. 37-41.
26. Koriem K.M. Multiple sclerosis: New insights and trends. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2016. Vol. 6. № 5. P. 429-440.

27. Kupersmith M.J., Miller N.R., Moke P.S. Optic Neuritis Study Group: neurologic impairment 10 years after optic neuritis. *Arch. Neurol.* 2004. Vol. 61. № 9. P. 1386-1389.
28. Loma I., Heyman R. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. *Curr. Neuropharmacol.* 2011. Vol. 9. № 3. P. 409-416. doi: 10.2174/157015911796557911.
29. McDonald W.I., Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis 1 Abnormalities of the afferent visual system. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1992. Vol. 55. P. 747-752.
30. McGinley M.P., Goldschmidt C.H., Rae-Grand A.D. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. A review. *JAMA.* 2021. Vol. 325. № 8. P. 765-779. doi: 10.1001/jama.2020.26858.
31. Nerrant E., Tilikete C. Ocular Motor Manifestations of Multiple Sclerosis. *Journal of Neuro-Ophthalmology.* 2017. Vol. 37. № 3. P. 332-340. doi: 10.1097/WNO.0000000000000507.
32. Newman N.J. Multiple sclerosis and related demyelinating diseases. In: Miller N.R., Newman N.J., eds. *Walsh and Hoyt's Clinical NeuroOphthalmology.* 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998. P. 5539-76.
33. Nieto-Guerrero M., Antino M., Leon-Perez J.M. Validation of the Spanish version of the intragroup conflict scale (ICS-14): A multilevel factor structure. *International Journal of Conflict Management.* 2019. Vol. 30. № 1. P. 24-44. <https://doi.org/10.1108/IJCMA-11-2017-0139>.
34. Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B.G. Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2000. Vol. 343. № 13. P. 938-952. <https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431307j>.
35. Okuda B., Tanaka H., Tachibana H., Yawamoto Y. Visual form agnosia in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1996. Vol. 94. № 1. P. 38-44. doi: 10.1111/j.1600-0404.1996.tb00037.
36. Pan G., Simpson S.J., Mei I. Role of genetic susceptibility variants in predicting clinical course in multiple sclerosis: A cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016. Vol. 87. P. 1204-1211. doi: 10.1136/jnnp-2016-313722].
37. Peters G.B., Bakri S.J., Krohel G.B. Cause and prognosis of nontraumatic sixth nerve palsies in young adults. *Ophthalmology.* 2002. Vol. 109. P. 1925-1938.
38. Ramagopalan S.V., Dobson R., Meier U.C., Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. № 7. P. 727-739. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70094-6].
39. Rodriguez M., Siva A., Cross A. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology.* 1995. Vol. 45. № 2. P. 244-250.
40. Rush J.A., Younge B.R. Paralysis of cranial nerves III, IV, and VI. Cause and prognosis in 1,000 cases. *Arch. Ophthalmol.* 1981. Vol. 99. P. 76-79.
41. Sibilelli M.A., Cohen R., Ramalho A., Tilbery C. Ocular manifestations in patients with multiple sclerosis in São Paulo. *ARQ. BRAS. OFTAL.* 2000. Vol. 63. № 4. P. 311.
42. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018. Vol. 17. № 2. P. 162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2].
43. Voss E., Raab P., Trebst C., Strangel M. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2011. Vol. 4. № 2. P. 123-34. doi: 10.1177/1756285611398702.
44. Zadro I., Barun B., Habek M., Brinar V.V. Isolated cranial nerve palsies in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008. Vol. 110. P. 886-888.

Отримано/Received 02.07.2022

Рецензовано/Revised 11.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.07.2022 ■

Information about authors

Vasuyta V.A., Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8490-6704>
 Treschhinskaya M.A., Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>
 Dunaevskaya L.A., Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine
 Kononov A.E., Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0505-0296>
 Yovenko T.A., Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6560-1171>
 Verbovskaya S.A., Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5683-6283>

Contribution of each author. V.A. Vasuyta — concept, writing-reviewing, editing; M.A. Treschhinskaya — conceptualization, methodology, reviewing and editing; L.A. Dunaevskaya — software, writing-preparation of the initial project; A.E. Kononov — methodology, writing-reviewing, editing; T.A. Yovenko — software, writing-preparation of the initial project; S.A. Verbovskaya — software, methodology.

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

V.A. Vasuyta¹, M.A. Treschhinskaya², L.A. Dunaevskaya¹, A.E. Kononov², T.A. Yovenko¹, S.A. Verbovskaya¹

¹ Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Neuroophthalmological aspects of multiple sclerosis

Abstract. Multiple sclerosis (MS) is an acquired chronic demyelinating disease that affects the central nervous system. The variability of clinical manifestations of MS is associated with different localization of focuses, namely the optic nerve, brain stem, cerebellum and spinal cord. Neuroophthalmological symptoms are the most common ones in MS. The optic nerve is mostly affected. Clinically isolated neuritis may be the onset of MS in 20 % of patients and during the course of disease occurs in almost 50 % of patients. Typical optic neuritis occurs in young patients, more often in women, in 2/3 of cases — in the form of retrobulbar neuritis, in

1/3 — papillitis; there are also pain syndrome and dyschromatopsia, central visual field defects. Patients with MS often have oculomotor disorders such as diplopia (12.5 %), weakness of the lateral eye muscles (3.1 %). MS may lead to the development of anterior and posterior uveitis and periphlebitis, and, rarely, visual agnosia. The ophthalmologist needs to timely identify these neuroophthalmological symptoms and refer a patient to the neurologist for additional examinations and treatment.

Keywords: multiple sclerosis; optic nerve; vision; neuritis; symptoms; review

Гудзь А.С.¹, Захаревич Г.Є.¹, Панченко Ю.О.²,
Могилевський С.Ю.², Бушуєва О.В.¹, Петренко О.В.²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

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

Зв'язок поліморфізмів rs2010963 та rs699947 гена VEGFA з розвитком та прогресуванням діабетичної ретинопатії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: заключні результати

Резюме. Серед ускладнень цукрового діабету діабетична ретинопатія (ДР) — одне з найбільш несприятливих, оскільки призводить до сліпоти та інвалідизації пацієнтів. **Мета:** вивчити зв'язок поліморфізмів rs2010963 та rs699947 гена VEGFA з розвитком та прогресуванням діабетичної ретинопатії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2Т). Під наглядом перебували 302 пацієнти. Із них у 98 не були виявлені ні ЦД2Т, ні ДР. Вони були включені до контрольної групи. У 204 пацієнтів було встановлено ЦД2Т із різною стадією ДР (група дослідження). Усім пацієнтам виконували загальноприйнятні офтальмологічні дослідження. Проводили дослідження поліморфних ДНК-локусів гена VEGFA rs2010963 та rs699947 методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням уніфікованих тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific (США). Поліморфізм rs2010963 пов'язаний із ДР; гетерозигота G/C збільшувала в 1,6 рази шанси розвитку ДР, мінорна гомозигота — в 1,9 рази; предкова гомозигота G/G зменшувала шанси розвитку ДР в 1,8 рази. Стратифікація за стадіями ДР показала, що розподіл генотипів та алелей rs2010963 мав статистичне значення тільки для пацієнтів із проліферативною ДР (ПДР). Поліморфізм rs699947 пов'язаний із ДР; предкова гомозигота C/C збільшувала у 2,2 рази шанси розвитку ДР, тоді як гетерозигота та мінорна гомозигота такі шанси зменшували відповідно в 1,5 та 5,6 рази. Стратифікація за стадіями ДР встановила, що більша частота предкової гомозиготи C/C мала статистичне значення лише за ПДР ($p = 0,001$). Гомозигота C/C асоціювалася з ПДР та у 3,8 рази підвищувала ризик її розвитку порівняно з іншими генотипами. Гаплотип G/C—C/C утричі збільшував шанси розвитку ДР при ЦД2Т. При ЦД2Т наявність гаплотипу G/G—C/A у 2–3 рази зменшувала шанси розвитку ПДР; наявність гаплотипу G/C—C/C — збільшувала ризик у 4–10 разів; гаплотип C/C—C/A був маркером ПДР ($p < 0,05$). Відзначене зниження коефіцієнта нерівноважного зчеплення алелей LD при ПДР ($D' = 0,42$) порівняно з контрольною групою ($D' = 0,71$). У результаті проведеного дослідження був установлений зв'язок поліморфізмів rs2010963 та rs699947 гена VEGFA з розвитком та прогресуванням ДР при ЦД2Т.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; поліморфізм rs2010963 гена VEGFA; поліморфізм rs699947 гена VEGFA; розвиток, прогресування

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) — мультифакторне захворювання, у генезі якого генетичні чинники займають фундаментальне місце [1–4]. За даними Міжнародної федерації діабету (IDF), у 2014 році налічувалося 387 мільйонів хворих на ЦД, при цьому поширеність патології з роками лише збільшується, незважаючи на

численні програми [5–7]. Очікуваний приріст хворих на ЦД до 2035 року, за прогнозами, становитиме ще 205 мільйонів нових випадків. Останніми роками спостерігається збільшення захворюваності на ЦД в осіб молодого віку, а у 2014 році вперше до звіту IDF внесені дані про поширеність гіперглікемії під час вагітності та її вплив на новонароджених [6]. В Україні кількість

пацієнтів із ЦД збільшується щороку, незважаючи на те, що з травня 1999 р. в країні запроваджено державну програму «Цукровий діабет» [8–10]. При проведенні скринінгових досліджень ЦД щорічно виявляються 3–4 пацієнти з уперше діагностованим ЦД на кожного зареєстрованого раніше [10–12]. До факторів ризику розвитку ЦД відносять ожиріння, артеріальну гіпертензію, хвороби печінки та підшлункової залози, сімейний анамнез [13–17]. В Україні у загальній структурі ЦД понад 80 % становить інсуліннезалежний тип [10, 18]. До основних ускладнень ЦД відносять ураження судин нирок, ока та його придаткового апарату, нижніх кінцівок [19–24].

Серед ускладнень ЦД діабетична ретинопатія (ДР) — одне з найбільш несприятливих, оскільки призводить до сліпоти та інвалідації пацієнтів [25–27]. Факторами ризику ДР є гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, а також стаж ЦД [28–31]. Також сучасні дослідження показали, що розвиток ДР залежить не тільки від рівня та тривалості гіперглікемії, а й від генетичних факторів, оскільки навіть при суворому глікемічному контролі спостерігаються ретинальні ушкодження у певної частки пацієнтів із ЦД 2-го типу (ЦД2Т) [32–35]. При ДР порушення мікроциркуляції сітківки призводить до її ішемії [36, 37], що внаслідок викиду васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) спричинює неоваскуляризацію сітківки та перехід не-проліферативної ДР (НПДР) у проліферативну ДР (ПДР), крововиливи з тіла в сітківку, що, у свою чергу, призводить до раптової втрати зору та відшарування сітківки [38]. До індукторів утворення VEGF відносять гіпоксію, гіперглікемію, окиснювальний стрес [39, 40].

Одним із напрямів профілактики прогресування ДР та її ускладнень є інтравітреальна анти-VEGF-терапія. Блокатори VEGF розглядають як золотий стандарт лікування захворювань, пов'язаних із неоваскуляризацією сітківки. На жаль, незважаючи на наявний арсенал анти-VEGF-препаратів, їх ефект у низки пацієнтів не завжди позитивний. Низка досліджень показала, що внаслідок етнічних відмінностей поліморфізмів гена VEGF спостерігаються різні ефекти анти-VEGF-терапії.

У зв'язку з цим персоналізована терапія ДР на підставі дослідження поліморфізмів VEGF є новим курсом, який спрямований на досягнення максимального терапевтичного ефекту в пацієнтів шляхом визначення генотипових та фенотипових факторів, які можуть зробити свій внесок в ефективність терапії.

Проведені нами ранні дослідження встановили роль поліморфних варіантів гена альдозоредуктази rs759853 і rs9640883 у розвитку та прогресуванні ДР при ЦД 2-го типу [41, 42].

Ідентифікація генетичних маркерів та розробка відповідно спрямованих фармацевтичних препаратів визначають перспективність персоналізованої медицини в майбутньому.

Мета: вивчити зв'язок поліморфізмів rs2010963 та rs699947 гена VEGFA з розвитком та прогресуванням діабетичної ретинопатії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали та методи

Дослідження мало проспективний характер і було одномоментним, тип обсерваційного спостереження «випадок — контроль», рівень доказовості С (Ів).

Дослідження проводили з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні засади проведення медичних досліджень за участю людини як суб'єкта» (прийнятої на 18-й Генеральній Асамблеї ВМА, Гельсінкі, Фінляндія, червень 1964 р., з наступними доповненнями, включаючи версію 2013 р.) та Наказом МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Критерії включення до групи дослідження: пацієнти з ДР та ЦД2Т із достатнім діаметром зіниці та достатньою прозорістю оптичних середовищ для виконання оптичної когерентної томографії сітківки. Критерії виключення із групи дослідження: наявність іншої патології органа зору недіабетичного характеру; наявність відомих на момент дослідження інших системних захворювань, крім ЦД2Т.

Критерії включення до групи контролю: пацієнти без ЦД2Т та супутньої офтальмопатології; без відомих на момент дослідження системних захворювань. Ці пацієнти звернулися до клініки для підбору окулярів або були направлені суміжними фахівцями для дослідження очного дна.

Критерії виключення з групи контролю: наявність іншої патології органа зору; наявність цукрового діабету та інших відомих на момент дослідження системних захворювань.

Стадію ДР визначали за класифікацією Американської академії офтальмології (2003).

Під наглядом перебували 302 пацієнти. Із них у 98 не були встановлені ні ЦД2Т, ні ДР. Вони були включені до контрольної групи. У 204 пацієнтів було встановлено ЦД2Т із різною стадією ДР (група дослідження). Пацієнти контрольної та досліджуваної груп не відрізнялися у розподілі за статтю та віком.

Згідно з робочою класифікацією, пацієнти з ДР та ЦД2Т були розподілені на три групи:

- 1-ша — 76 пацієнтів з I стадією ДР (без змін на очному дні — no retinopathy);
- 2-га — 64 пацієнти із встановленою НПДР;
- 3-тя — 64 пацієнти із встановленою ПДР.

Гендерний розподіл (жінок та чоловіків відповідно) у групах був таким: у контрольній групі — 59 (60,2 ± 4,9 %) та 39 (39,8 ± 4,9 %) відповідно; у 1-й групі — 54 (71,1 ± 5,2 %) та 22 (28,9 ± 5,2 %); у 2-й групі — 40 (62,5 ± 6,1 %) та 24 (37,5 ± 6,1 %); у 3-й групі — 44 (68,8 ± 5,8 %) та 20 (31,2 ± 5,8 %) відповідно. Відмінності між групами були статистично значущими ($p = 0,53$). Як видно з цього розподілу, кількість жінок у кожній групі корелювала з числом чоловіків як 2 : 1.

Середній вік у групах становив: 69,6 ± 1,1 року у контрольній групі; 67,6 ± 0,8 року у 1-й групі; 67,8 ± 1,1 року у 2-й групі; 61,1 ± 0,9 року у 3-й групі. При перевірці з використанням критерію Крускала — Уолліса було встановлено, що на рівні значущості $p < 0,001$ пацієнти 3-ї групи були молодшими за інших. Цей факт,

на наш погляд, вказував на швидше прогресування у цих пацієнтів ПДР та ЦД2Т.

Усім пацієнтам виконували загальноприйняті офтальмологічні дослідження: візометрію; рефрактометрію; тонометрію; гоніоскопію; біомікроскопію; фотографування очного дна у 7 полях згідно з протоколами дослідження ETDRS; оптичну когерентну томографію (протокол Cross-Line та EMM5: вимірювання найменшої товщини та об'єму сітківки в проекції фовеа в режимі Cross Line).

Одержання зразків крові виконували шляхом пункції ліктьової вени та забору 2,5 мл крові через одноразовий шприц (Hemoplast, Etalon+, Україна) об'ємом 5,0 мл з голкою діаметром 23 G та подальшим випусканням у контейнер (Vacuette K3E K3EDTA, Greiner bio-one, Австрія) об'ємом 3,0 мл. Відразу після забору біологічного матеріалу проводилося його маркування, упаковка в пластиковий контейнер, на внутрішній поверхні якого фіксували стікер, що містить необхідні паспортні та офтальмологічні дані пацієнта, на основі яких створювали електронну базу даних у програмі Excel 2007 (Microsoft Corporation, США) із присвоєнням індивідуального порядкового номера.

Пластиковий контейнер негайно розміщували в морозильній камері, де він зберігався до етапу транспортування та дослідження. Аналіз поліморфних ДНК-локусів гена VEGFA rs2010963 та rs699947 здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі з використанням уніфікованих тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific (США). На першому етапі дослідження проводили виділення геномної ДНК із венозної крові. Для цього контейнери з кров'ю розморожували та ідентифікували згідно з написами на стікерах. Виділення ДНК проводили за допомогою стандартних реактивів PureLink® Genomic DNA Kit For purification of genomic DNA, виробник INVITROGEN (США). Набір PureLink® дозволяв швидко та ефективно очищати ДНК, також він призначений для очищення та виділення геномної ДНК із клітин та тканин ссавців, щурячих та мишачих хвостів, зразків крові, мазків, бактеріальних препаратів, фіксованих формаліном або парафіном тканин тощо. У процесі виконання методики проводили підготовку лізатів клітин крові та очищення ДНК від лізованих речовин шляхом центрифугування за допомогою змінних колонок із силіцієвою мембраною (silica-based membrane), після чого ДНК знімали з сорбенту. Кількість ДНК становила від 5 до 25 мг на пробу, що було достатньо для подальшого проведення ПЛР. Аналіз поліморфних ДНК-локусів гена VEGFA rs2010963 та rs699947 здійснювали з використанням уніфікованих тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США). Згідно з технологією виконання аналізу, на першому етапі ПЛР проводили інкубацію ДНК-матриці із системою праймерів, які фланкують ділянки ДНК аналізованих генів у присутності ДНК-полімерази в автоматичному ампліфікаторі Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems, США) за наступною програмою: первинна денатурація при 93 °C протягом 2 хв, після якої випливали 30 циклів,

що склалися з денатурації при 96 °C протягом 10 с, відпалу праймерів при 62 °C протягом 15 с, елонгації при 72 °C протягом 20 с.

Отримані дані опрацьовували за допомогою програми Sequence Detection Software 2.0. Поліморфізм rs2010963 гена VEGFA має локалізацію Chr.6:43770613 on Build GRCh38. Сиквенс ділянки аналізується — CGCGCGGGCGTGCAGCAGCAGCGAAAG[C/G]GACAGGGGCAAAGTGAGTGACCTGC. Цей поліморфізм є простою нуклеотидною заміною (трансверзією) G на C в інtronі гена VEGFA. Предковою алеллю є алель G, мінорною — алель C, загальна частота якої становить $A = 0,3261/1633$, за даними MAF Source: 1000 Genomes. Поліморфізм rs966647 гена VEGFA має локалізацію Chr.6:43768652 on GRCh38. Сиквенс ділянки аналізується — GCCAGCTGTAGGCCAGACCCTGGCA[A/C]GATCTGGGTGGATAATCAGACTGAC. Цей поліморфізм є простою нуклеотидною заміною (трансверзією) C на A в інtronі гена VEGFA. Предковою алеллю є алель C, мінорною — алель A, загальна частота якої становить $A = 0,3245/1625$, за даними MAF Source: 1000 Genomes.

Для аналізу впливу чинників на кількісні змінні використовували регресійні моделі класу узагальнених лінійних моделей (GLM). Аналіз, заснований на їх використанні, менш критичний до параметрів нормальності та однорідності дисперсії варіаційних рядів. У цьому категоріальні змінні піддавалися надпараметризованим перетворенням. Для аналізу впливу факторів на категоріальні змінні, пов'язані з ризиками розвитку патологічних процесів, були залучені методи побудови однофакторних та багатфакторних моделей логістичної регресії, при побудові яких був використаний метод максимальної правдоподібності. Вибір факторних ознак проводився на підставі аналізу β -коефіцієнтів предикторів регресії з використанням статистики Wald. Оцінку адекватності логістичних моделей виконували на основі аналізу кривих операційних характеристик (ROC), при цьому розраховували площу під ROC-кривою (AUC). Модель вважалася адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5. Для оцінки ступеня та спрямованості впливу факторних ознак на результуючу змінну розраховували показник відношення шансів (odds ratio, OR) та відповідний 95% довірчий інтервал (ДІ). Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм IBM SPSS Statistics v. 22 (IBM Inc., США) і Statistica 10 (StatSoft, Inc., США).

Результати та обговорення

При аналізі розподілу частот генотипів поліморфізму rs2010963 гена VEGFA порівняно з контролем у групах пацієнтів була відзначена тенденція до зменшення кількості носіїв предкового генотипу G/G ($p = 6,0 \cdot 10^{-4}$) та збільшення носіїв мінорного генотипу C/C ($p = 0,22$). Поліморфізм rs2010963 мав зв'язок із ДР ($\chi^2 = 6,34$; $p(\chi^2) = 0,04$). Гетерозигота G/C збільшувала в 1,6 раза шанси розвитку ДР (OR = 1,56, 95% ДІ 0,94–2,57), тоді як мінорна гомозигота такі шанси збільшувала в 1,9 раза (OR = 1,85, 95% ДІ 0,73–4,73). Предкова

гомозигота G/G зменшувала шанси розвитку ДР в 1,8 раза (OR = 0,54; 95% ДІ 0,33–0,89). При цьому мінорна алель С поліморфізму rs2010963 гена VEGFA мала зв'язок із ДР і в 1,6 раза збільшувала шанси її розвитку (OR = 1,64; 95% ДІ 1,11–2,43). Предкова алель G зменшувала такі шанси в 1,6 раза (OR = 0,61; 95% ДІ 0,41–0,90). Стратифікація за стадіями ДР дозволила встановити, що статистичне значення загальна тенденція розподілу генотипів та алелей поліморфізму rs2010963 гена VEGFA мала тільки для пацієнтів із ПДР, у яких сила зв'язку за показниками χ^2 і p була навіть більшою, ніж у загальній групі пацієнтів ($\chi^2 = 16,55$; $p(\chi^2) = 2,5 \text{ E-}0,4$ проти $\chi^2 = 6,34$; $p(\chi^2) = 0,04$; для алелей $\chi^2 = 15,60$; $p(\chi^2) = 1,0 \text{ E-}04$ проти $\chi^2 = 6,20$; $p(\chi^2) = 0,01$ відповідно). Крім того, тільки для ПДР була встановлена статистична значущість розподілу гетерозиготи G/C, яка виявлялася значно частіше при ПДР порівняно з контрольною групою ($p = 0,007$). Установлено, що саме зниження частоти предкової гомозиготи G/G та збільшення частоти гетерозиготи G/C було асоційоване з розвитком ПДР порівняно з НПДР. Зв'язок генотипів поліморфізму rs2010963 гена VEGFA та якісних показників поданий у табл. 1.

Для поліморфізму rs699947 було показано, що зі збільшенням тяжкості ДР знижується кількість носіїв гетерозиготного та гомозиготного мінорного генотипів (C/C та C/A) зі збільшенням кількості носіїв предкової гомозиготи (C/C). Між поліморфізмом rs699947 гена VEGFA нами було встановлено такий зв'язок із ДР ($\chi^2 = 9,53$; $p(\chi^2) = 0,01$): предкова гомозигота C/C збільшувала в 2,2 раза шанси розвитку ДР (OR = 2,21; 95% ДІ 1,11–4,38), тоді як гетерозигота та мінорна гомозигота такі шанси зменшували відповідно в 1,5 та в 5,6 раза (OR = 0,65; 95% ДІ 0,35–1,19, та OR = 0,18; 95% ДІ 0,04–0,97). Для поліморфізму rs699947 гена VEGFA стратифікація за стадіями ДР дозволила встановити, що велика

частота предкової гомозиготи, яка була встановлена у всіх пацієнтів із ДР, мала статистичне значення тільки для пацієнтів із ПДР. Тільки для ПДР нами було встановлено захисний вплив мінорної алелі А та запобіжний вплив генотипу А/А. Розподіл генотипів поліморфізму rs699947 гена VEGFA впливав на розвиток ПДР порівняно з НПДР: фактором ризику виникнення ПДР є наявність предкової гомозиготного генотипу C/C, тоді як фактором, який зменшує такий ризик, є гетерозиготний генотип C/A. Генотип мажорної алелі C/C асоціювався з ПДР і в 3,8 раза підвищував ризик її розвитку (OR = 3,75; 95% ДІ 1,70–8,31) порівняно з іншими генотипами. Також поліморфізм rs2010963 частіше зустрічався у чоловіків, ніж у жінок (3 : 1), асоціювався з наявністю ПДР та неоваскуляризацією ДЗН.

Гаплотип G/C–C/C утричі збільшував шанси розвитку ДР при ЦД2Т порівняно з пацієнтами, які не мали ЦД2Т (контрольна група). У пацієнтів із ДР та ЦД2Т наявність гаплотипу G/G–C/A у 2–3 рази зменшувала шанси розвитку ПДР, тоді як наявність гаплотипу G/C–C/C у 4–10 разів такий ризик збільшувала. Гаплотип C/C–C/A виявився маркером ПДР, оскільки зустрічався лише за умови цього стану ($p < 0,05$). Зв'язок генотипів поліморфізму rs699947 гена VEGFA та якісних показників поданий у табл. 2.

Також нами було відзначено зниження коефіцієнта нерівноважного зчеплення алелей LD у пацієнтів із ПДР порівняно з контрольною групою та іншими пацієнтами з ДР та ЦД2Т (1-ша та 2-га групи). Це вказувало на зниження ступеня нерівноважного зчеплення алельних гаплотипів rs2010963 і rs699947 при прогресуванні ДР і, особливо, за наявності ПДР. Такий факт міг відображати патогенетичну роль алельного гаплотипу C/C у розвитку саме ПДР при ЦД2Т та тенденцію до накопичення цього алельного гаплотипу у хворих в українській популяції.

Таблиця 1. Зв'язок генотипів поліморфізму rs2010963 гена VEGFA та якісних показників

Показники		n (f, %)			χ^2	p
		G/G, n = 92	G/C, n = 89	C/C, n = 22		
Стать	Ч	22 (23,9)	28 (31,5)	16 (72,7)	19,36	6,2 E-05
	Ж	70 (76,1)	61 (68,5)	6 (27,3)		
Макулярний набряк	Ні (0)	42 (45,6)	40 (44,9)	14 (63,6)	2,65	0,26
	Так (1)	50 (54,3)	49 (55,1)	8 (36,4)		
Наявність ПДР	Ні (0)	73 (79,3)	54 (60,7)	12 (54,5)	9,52	0,01
	Так (1)	19 (20,6)	35 (39,3)	10 (45,4)		
Неоваскуляризація ДЗН	Ні (0)	84 (91,3)	63 (70,8)	20 (90,9)	14,32	7,8 E-04
	Так (1)	8 (8,7)	26 (29,2)	2 (9,1)		
Наявність неоваскуляризації	Ні (0)	75 (81,5)	64 (71,9)	14 (63,6)	4,08	0,13
	Так (1)	17 (18,5)	25 (28,1)	8 (36,4)		
Гемофтальм	Ні (0)	84 (91,3)	70 (78,6)	16 (72,7)	7,52	0,02
	Так (1)	8 (8,7)	19 (21,4)	6 (27,3)		
Неоваскуляризація в склоподібне тіло	Ні (0)	88 (95,6)	79 (88,8)	18 (81,8)	5,30	0,07
	Так (1)	4 (4,4)	10 (11,2)	4 (18,2)		

Примітки: тут і в табл. 2: n — кількість спостережень; f — частота у відсотках, відповідна n; χ^2 — критерій *хі-квадрат* *Pirson* із поправкою *Yates*; p — статистична значущість відмінностей (прийнята при $p < 0,05$).

Таблиця 2. Зв'язок генотипів поліморфізму rs699947 гена VEGFA та якісних показників

Показники		n (f, %)			χ^2	p
		C/C, n = 47	C/A, n = 154	A/A, n = 2		
Стать	Ч	20 (42,5)	46 (29,9)	0 (0,0)	3,61	0,16
	Ж	27 (57,5)	108 (71,1)	2 (100,0)		
Макулярний набряк	Ні (0)	20 (42,6)	74 (48,0)	2 (100,0)	2,69	0,26
	Так (1)	27 (57,4)	80 (52,0)	0 (0,0)		
Наявність ПДР	Ні (0)	26 (55,3)	111 (72,1)	2 (100,0)	5,61	0,06
	Так (1)	21 (44,7)	43 (27,9)	0 (0,0)		
Неоваскуляризація ДЗН	Ні (0)	35 (74,5)	130 (84,4)	2 (100,0)	2,88	0,24
	Так (1)	12 (25,5)	24 (15,6)	0 (0,0)		
Наявність неоваскуляризації	Ні (0)	34 (72,3)	117 (76,0)	2 (100,0)	0,92	0,63
	Так (1)	13 (27,7)	37 (24,0)	0 (0,0)		
Гемофтальм	Ні (0)	34 (72,3)	134 (87,0)	2 (100,0)	6,07	0,04
	Так (1)	13 (27,7)	20 (13,0)	0 (0,0)		
Неоваскуляризація в склоподібне тіло	Ні (0)	43 (91,5)	140 (90,9)	2 (100,0)	0,21	0,90
	Так (1)	4 (8,5)	14 (9,1)	0 (0,0)		

Висновки

1. Поліморфізм rs2010963 пов'язаний із ДР ($\chi^2 = 6,34$; $p(\chi^2) = 0,04$); гетерозигота G/C збільшувала в 1,6 раза шанси розвитку ДР (OR = 1,56; 95% ДІ 0,94–2,57), мінорна гомозигота — в 1,9 раза (OR = 1,85; 95% ДІ 0,73–4,73); предкова гомозигота G/G зменшувала шанси розвитку ДР в 1,8 раза (OR = 0,54; 95% ДІ 0,33–0,89). Стратифікація за стадіями ДР показала, що розподіл генотипів та алелей rs2010963 мав статистичне значення тільки для пацієнтів із ПДР (для генотипів $\chi^2 = 16,55$; $p(\chi^2) = 2,5 \text{ E-}0,4$; для алелей $\chi^2 = 15,60$; $p(\chi^2) = 1,0 \text{ E-}0,4$).

2. Поліморфізм rs699947 пов'язаний із ДР ($\chi^2 = 9,53$; $p(\chi^2) = 0,01$); предкова гомозигота C/C збільшувала у 2,2 раза шанси розвитку ДР (OR = 2,21; 95% ДІ 1,11–4,38), тоді як гетерозигота та мінорна гомозигота такі шанси зменшували відповідно в 1,5 та в 5,6 раза (OR = 0,65; 95% ДІ 0,35–1,19, та OR = 0,18; 95% ДІ 0,04–0,97). Стратифікація за стадіями ДР встановила, що більша частота предкової гомозиготи C/C мала статистичне значення лише за ПДР ($p = 0,001$). Гомозигота C/C асоціювалася з ПДР та в 3,8 раза підвищувала ризик її розвитку (OR = 3,75; 95% ДІ 1,70–8,31) порівняно з іншими генотипами.

3. Гаплотип G/C–C/C утричі збільшував шанси розвитку ДР при ЦД2Т порівняно з контрольною групою. У пацієнтів із ЦД2Т наявність гаплотипу G/G–C/A у 2–3 рази зменшувала шанси розвитку ПДР, тоді як наявність гаплотипу G/C–C/C у 4–10 разів такий ризик збільшувала; гаплотип C/C–C/A виявився маркером ПДР ($p < 0,05$). Було відмічено зниження коефіцієнта нерівноважного зчеплення алелей LD у пацієнтів із ПДР ($D' = 0,42$) порівняно з контрольною групою ($D' = 0,71$) та іншими пацієнтами з ЦД2Т ($D' = 1,00$).

Внесок авторів. Гудзь А.С. — ідея дослідження; Захаревич Г.Є. — проведення клінічних та молекулярно-генетичних досліджень, написання основних

положень дослідження; Панченко Ю.О. — контроль клінічних та молекулярно-генетичних досліджень; Могилевський С.Ю. — остаточне формулювання висновків дослідження; Бушусва О.В. — проведення клінічних та молекулярно-генетичних досліджень, написання основних положень дослідження; Петренко О.В. — остаточне формулювання висновків дослідження.

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

Список літератури

1. Degtyarenko T.V., Bogdanova O.V. Vmist yadernih nukleotidiv u riznih populyaciyah limfoidnih klitin i stan imunoreaktivnosti organizmu u hvorih na diabetichni angiopatii ta retinopatii. Odes'kij med. zhurn. 2006. № 4 (96). S. 49–53. [in Ukrainian]
2. Scott L.J., Mohlke K.L., Bonnycastle L.L. et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. Science. 2007. P. 1142382.
3. Huang T., Qi Q., Zheng Y. et al. Genetic predisposition to central obesity and risk of type 2 diabetes: two independent cohort studies. Diabetes care. 2015. Vol. 38. № 7. P. 1306–1311.
4. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care (IDF Clinical Guidelines Task Force). Diabet. Med. 2006. Vol. 23. P. 579–593.
5. Maslova O.V., Suncov Y.U.I. Epidemiologiya sahnogo diabetu i mikrososudistyh oslozhnenij. Saharnyj diabet. 2011. № 3 (52). S. 6–11. [in Russian]
6. Global Guideline for type 2 diabetes. The International Diabetes Federation. Brussels, 2012. 123 p.
7. Kapetanakis V.V., Rudnicka A.R., Liew G. et al. A study of whether automated Diabetic Retinopathy Image Assessment could replace manual grading steps in the English National Screening Programme. J. med. screen. 2015. Vol. 22. № 3. P. 112–118.
8. Komisarenko Y.U. I. Korekciya vitaminom D3 porushen' metabolichnih procesiv u pacientiv iz cukrovim diabetom 1-gota 2-go

- tipiv. *Ukrains'kij biokhimichnij zhurnal*. 2014. T. 86. № 1. S. 111-116. [in Ukrainian]
9. Gajdaev Yu.O., Moiseenko R.O., Zhdanova M.P. i dr. Stan endokrinologichnoї sluzhbi Ukraїni ta perspektivi rozvitu medicjnoї dopomogi hvorim z endokrinnoy patologiyu. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*. 2006. № 2 (4). S. 9-14. [in Ukrainian]
 10. Tron'ko M.D., Chernobrov A.D. *Epidemiologiya cukrovogo diabetu v Ukraїni. Zdorov'ya Ukraїni*. 2005. № 18 (127). S. 15. [in Ukrainian]
 11. Vlasenko M.V. *Cukrovij diabet: diagnostika i monitoring. Liki Ukraїni*. 2013. № 9-10. S. 17-18. [in Ukrainian]
 12. Kadzharyan V.G., Kapshitar' N.I. *Novoe v lechenii saharnogo diabetu 2 tipa. Zaporozhskij medicinskij zhurnal*. 2014. № 1. S. 74-79. [in Russian]
 13. Anciferov M. *Sovremennye standarty lecheniya bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa (osnovnye položeniya issledovaniya UKPDS)*. *Vrach*. 2000. № 1. S. 6-8. [in Russian]
 14. Neroev V.V., Kolchin A.A., Zueva M.V. i dr. *Asociacii narushenij funkcional'noj aktivnosti setchatki, metabolicheskikh i gemodinamicheskikh izmenenij u bol'nyh saharnym diabetom bez priznakov retinopatii*. *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal*. 2013. T. 6. № 1. S. 20-25. [in Russian]
 15. Kekhiopulo H.F. *Pokazniki sistem koagulyacii ta fibrinolizu, markeri zapalennya u hvorih na cukrovij diabet 2-go tipu z ozhirinnyam*. *Klinichna endokrinologiya ta endokrinna hirurgiya*. 2013. № 2. S. 15-20. [in Ukrainian]
 16. Man'kovskij B.N. *Sovremennye principy terapii SD 2 tipa. Aktual'ni problemi endokrinologii: materialy 46-i nauk.-prakt. konf., Harkiv, 19-21 chervnya 2002 r.* S. 39-42. [in Russian]
 17. Keymel S., Heinen Y., Balzer J. et al. *Characterization of macro- and microvascular function and structure in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Am. J. Cardiovasc. Dis*. 2011. № 1(1). P. 68-75.
 18. Bezdetko P.A., Gorbacheva E.V. *Epidemiologiya i chastota saharnogo diabetu i diabeticheskoy retinopatii*. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*. 2006. № 4 (6). S. 76-80. [in Russian]
 19. Dedov I.I., Shestakova M.V., Milen'kaya T.M. *Saharnyj diabet: retinopatiya, nefropatiya*. M.: Medicina, 2001. 175 s. [in Russian]
 20. Pan'kiv V.I. *Cukrovij diabet: diagnostichni kriterii, etiologiya i patogenez*. *Mizhnarodnij endokrinologichnij zhurnal*. 2013. № 8. S. 53-64. [in Ukrainian]
 21. Skripnik N.V., Grib V.A., Didushko O.M. *Osoblivosti patogenezu ta likuvannya diabetichnoї avtonomnoї nejropatii (oglyad literaturi)*. *Liki Ukraїni*. 2012. № 2. S. 6-14. [in Ukrainian]
 22. Skrypnyk R.L. *Poshkodzhennya zorovogo nerva pri cukrovomu diabete (patogenez, klinika, diagnostika, likuvannya): avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stup. kand. med. nauk : spec. 14.01.08 «Ochni hvorobi»*. Odesa, 2005. 37 s. [in Ukrainian]
 23. Skrypnyk R.L., Skrypnychenko I.D., Dzyuba N.A. *Povyshenie effektivnosti lecheniya pacientov s diabeticheskoy retinopatiej*. *Oftal'mol. Vost. Evropa*. 2019. № 9 (2). S. 246-252. [in Russian]
 24. Donnelly R., Emsly-Smith A.M., Gardner I.D., Morris A.D. *Vascular complications of diabetes*. *BMJ*. 2000. Vol. 15. № 320 (7241). P. 1062-1066.
 25. Velichko P.B., Osmanov E.M. *Sovremennye metodicheskie podhody k lecheniyu diabeticheskoy retinopatii*. *Vestnik TGU*. 2013. T. 18. Vyp. 6. S. 3248-3249. [in Russian]
 26. Naumenko V.A. *Integral'naya sistema rannej diagnostiki neproliferativnoj diabeticheskoy retinopatii*. *Odes'kij medicnij zhurnal*. 2010. № 3 (119). S. 58-61. [in Russian]
 27. Pasechnikova N.V., Naumenko V.A., Zborovskaya A. i dr. *Sostoyanie gematoretinal'nogo bar'era pri diabeticheskoy retinopatii po dannym flyuorimetrii*. *Oftal'mol. zhurnal*. 2008. № 5. S. 4-7. [in Russian]
 28. Bloomgarden Z. *Screening for and managing diabetic retinopathy: current approaches*. *Am. j. health syst. pharm*. 2007. Vol. 64. № 17 (suppl. 12). P. s8-s14.
 29. Agarwal A., Soliman M.K., Sepah Y.J. et al. *Diabetic retinopathy: variations in patient therapeutic outcomes and pharmacogenomics*. *Pharmgenomics pers. med*. 2014. Vol. 7. P. 399-409.
 30. Negre-Salvayre A., Salvayre R., Augé N. et al. *Hyperglycemia and glycation in diabetic complications*. *Antioxid. redox signal*. 2009. Vol. 11. № 12. P. 3071-3109.
 31. Pérez-Escamilla R., Damio G., Chhabra J. et al. *Impact of a community health workers-led structured program on blood glucose control among latinos with type 2 diabetes: the DIALBEST trial*. *Diabetes care*. 2015. Vol. 38. № 2. P. 197-205.
 32. Shchul'kin A.V., Kolesnikov A.V., Barenina O.I., Nikiforov A.A. *Geneticheskie markery razvitiya diabeticheskoy retinopatii*. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014. № 4-2. S. 411-414. [in Russian]
 33. Hallman D.M., Boerwinkle E., Gonzalez V.H. et al. *A genome-wide linkage scan for diabetic retinopathy susceptibility genes in Mexican Americans with type 2 diabetes from Starr County, Texas*. *Diabetes*. 2007. Vol. 56. P. 1167-1173.
 34. Cooke J.N., Ng M.C., Palmer N.D. et al. *Genetic risk assessment of type 2 diabetes-associated polymorphisms in African Americans*. *Diabetes care*. 2012. Vol. 35. № 2. P. 287-292.
 35. Grassi M.A., Tikhomirov A., Ramalingam S.S. et al. *Genome-wide meta-analysis for severe diabetic retinopathy*. *Hum. Mol. Genet*. 2011. Vol. 20. P. 2472-2481.
 36. Lange C.A., Stavarakas P., Luhmann U.F. et al. *Intraocular oxygen distribution in advanced proliferative diabetic retinopathy*. *Am. J. Ophthalmol*. 2011. Vol. 152. № 3. P. 406-412.
 37. Kempen J.H., O'Colmain B.J., Leske M.C. et al. *The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States*. *Arch. ophthalmol*. 2004. Vol. 122. № 4. P. 552-563.
 38. Morello C. *Etiology and natural history of diabetic retinopathy: an overview*. *Am. j. health syst. pharm*. 2007. Vol. 64. № 17 (suppl. 12). s3-s7.
 39. Sarygina O.I., Neroev V.V., Levkina O.A. *Rol' sosudistogo endotelial'nogo faktora rosta v patogeneze diabeticheskoy retinopatii*. *Vestnik oftal'mologii*. 2009. № 2. S. 58-60. [in Russian]
 40. Buraczynska M., Ksiązek P., Baranowicz-Gaszczyk I., Jozwiak L. *Association of the VEGF gene polymorphism with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients*. *Nephrology dialysis transplantation*. 2007. Vol. 22. № 3. P. 827-832.
 41. Mogilevs'kij S.Yu., Bushueva O.V. *Rozpodil genotipiv ta aleliv polimorfizmiv rs759853 i rs9640883 gena AKR1B1 u hvorih na diabetichnu retinopatiyu, kataraktu i cukrovij diabet 2 tipu*. *Arhiv oftal'mologii Ukraїni: naukovopraktichnij medicnij zhurnal*. 2016. T. 4. № 2. S. 44-49. [in Ukrainian]
 42. Mogilevs'kij S.Yu., Zyblicev S.V., Natrus L.V., Bushueva O.V. *Svyaz' polimorfizmiv rs759853 i rs9640883 gena AKR1B1 s kliniko-laboratornymi pokazatelyami pri diabeticheskoy retinopatii*. *Oftal'mologichnij zhurnal*. 2017. № 2. S. 3-7. [in Russian]

Отримано/Received 04.06.2022

Рецензовано/Revised 19.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.07.2022

A.S. Hudz¹, G.E. Zakharevych¹, Yu.O. Panchenko², S.Yu. Mogilevskyy², O.V. Bushueva¹, O.V. Petrenko²

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Association of rs2010963 and rs699947 polymorphisms of the VEGFA gene with the development and progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: final results

Abstract. Among the complications of diabetes mellitus (DM), diabetic retinopathy (DR) is one of the most unfavorable, since it leads to blindness and disability of patients. Purpose: to study the relationship of rs2010963 and rs699947 polymorphisms of the VEGFA gene with the development and progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2T). Three hundred and two patients were under observation. Of these, 98 did not have DM2T or DR. They were included in the control group. Two hundred and four patients were diagnosed with DM2T with different stages of DR (study group). All patients underwent generally accepted ophthalmological examinations. Polymorphic DNA loci of the VEGFA rs2010963 and rs699947 gene were studied using real-time polymerase chain reaction and unified test systems TaqMan Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific (USA). Polymorphism rs2010963 is associated with DR; homozygote G/C increased the risk of developing DR by 1.6 times, minor homozygote — by 1.9 times; ancestral homozygote G/G reduced the risk of developing DR by 1.8 times. Stratification by DR stages showed that the statistical value of the distribution of rs2010963 genotypes and alleles was evident only for patients with prolifera-

tive DR (PDR). Polymorphism rs699947 is associated with DR; ancestral homozygote C/C increased the risk of developing DR by 2.2 times, while heterozygote and minor homozygote reduced such risks by 1.5 and 5.6 times, respectively. Stratification by stages of DR found that a high frequency of ancestral homozygote C/C was statistically significant only in case of PDR ($p = 0.001$). Homozygote C/C was associated with PDR and 3.8 times increased the risk of its development compared to other genotypes. G/C-C/C haplotype tripled the risk of developing DR in DM2T. In DM2T, the presence of G/G-C/A haplotype reduced the risk of developing PDR by 2–3 times; the presence of G/C-C/C haplotype 4–10 times increased this risk; C/C-C/A haplotype was a PDR marker ($p < 0.05$). There was a decrease in the coefficient of non-equilibrium adhesion of LD alleles in PDR ($D' = 0.42$) compared to the control group ($D' = 0.71$). The study established the association of rs2010963 and rs699947 polymorphisms of the VEGFA gene with the development and progression of DR in DM2T.

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes mellitus; rs2010963 polymorphism of the VEGFA gene; rs699947 polymorphism of the VEGFA gene; development; progression

Майденко К.М.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Офтальмологічна характеристика та прогноз стадій первинної відкритокутової глаукоми

Резюме. *Актуальність.* Існуюче лікування неспроможне відновити глаукоматозне пошкодження ока, однак оптимізація діагностики може запобігти прогресуванню глаукоми та сліпоті. **Мета:** вивчити офтальмологічні показники при первинній відкритокутовій глаукомі (ПВКГ) різних стадій та оцінити можливість їх прогнозу. **Матеріали та методи.** Обстежені 92 пацієнти (179 очей) віком від 34 до 91 року ($69,5 \pm 0,7$ року), серед яких жінок було 53 %, чоловіків — 47 %. До контрольної групи увійшло 45 очей без патології. Усім пацієнтам проводили офтальмоскопію, візометрію, периметрію, пневмотонометрію та оптичну когерентну томографію (ОКТ) з визначенням товщини шарів нервових волокон сітківки (RNFL, мкм), комплексу гангліозних клітин макули (GCC, мкм), локального (FLV, %) і загального (GLV, %) потоншення комплексу гангліозних клітин сітківки. Статистичну обробку проводили у програмі EZR v. 1.54 (Австрія) та з використанням модуля лінійних та нелінійних моделей (GLZ) Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). **Результати.** Встановлена пряма лінійна залежність віку та стадії ПВКГ ($R^2_{adjusted} = 0,70$). Гострота зору зменшувалася за стадіями ПВКГ ($p < 0,001$), тоді як значення середнього та стандартного відхилення при периметричному обстеженні (MD та PSD) наростали ($p < 0,001$). Товщина RNFL суттєво зменшувалася з мінімальними значеннями при III і IV стадіях ($p < 0,001$), тоді як FLV і GLV наростали на очах з II і, більшою мірою, III та IV стадіями ПВКГ ($p < 0,001$). Аналіз стану парних очей показав, що переважна більшість пар (88,4 %) мала однакові стадії ПВКГ або незначну різницю (не більше ніж на 1 стадію). Розроблена модель ймовірності стадії ПВКГ, яка включила MD, RNFL, GCC, FLV і GLV та має точність прогнозу 80,1 % (95% ВІ 73,8–85,7 %). **Висновки.** Отримані результати дозволили розробити лінійну регресійну модель стадій ПВКГ на підставі комплексної оцінки MD, RNFL та інших показників ОКТ, що може бути клінічно значущим методом діагностики.

Ключові слова: глаукома; стадії; лінійна регресія; оптична когерентна томографія

Вступ

Загальна поширеність порушень зору та сліпоті серед дорослих віком 50 років і старше лишається стабільно високою та становила 96,0 випадку на 1000 осіб у 2010 році та 95,8 випадку у 2019 році [1]. Провідними причинами сліпоті у 2020 році були катаракта (15,2 млн випадків), глаукома (3,6 млн), недостатньо виправлена помилка рефракції (2,3 млн), вікова макулярна дегенерація (1,8 млн) та діабетична ретинопатія (0,86 млн). Загальна стандартизована за віком поширеність сліпоті та втрати зору через глаукому в усьому світі становила 81,5 на 100 000 населення у 1990 році та 75,6 у 2017 році [2]. При цьому поширеність, стандартизована за віком, збільшувалася з 0,5 на 100 000 населення у віковій групі 45–49 років до 112,9 серед осіб віком 70 років і старше.

Глобальна поширеність глаукоми серед людей віком від 40 до 80 років становить 3,5 % [3]. З урахуванням зростання кількості та частки літніх людей у популяції прогнозується, що у 2040 році на глаукому страждатимуть 111,8 млн осіб. Найбільш частим варіантом глаукоми є первинна відкритокутова (ПВКГ), що більш характерно для країн з низьким рівнем доходу [4].

Наявні нині методи лікування неспроможні відновити глаукоматозне пошкодження, однак ранні діагностика та лікування можуть запобігти прогресуванню цього захворювання та сліпоті [5]. При цьому важливим завданням системи охорони здоров'я є скринінг на глаукому, який має охоплювати всіх людей старше 40 років та включати офтальмологічний огляд з вимірюванням внутрішньоочного тиску (ВОТ), па-

хіметрію, ретельну оцінку зорового нерва та райдужно-рогівкового кута [6]. Особливо корисною є оптична когерентна томографія (ОКТ), яка підтверджує діагноз, об'єктивізує стан нервового апарату сітківки та прогресування глаукомної оптичної нейропатії (ГОН) [7, 8]. Вимірювання товщини шарів нервових волокон сітківки, жовтої плями та гангліозних клітин, а також мінімальна ширина нейроретинального обідка полегшують об'єктивну ранню діагностику ПВКГ [9].

Основним фактором ризику глаукоми є підвищений ВОТ, хоча існують випадки, коли у пацієнтів з глаукомою і нормальним ВОТ спостерігається пошкодження гангліозних клітин сітківки і зорового нерва [10, 11].

Патофізіологія глаукоми складна, багатофакторна і не повністю вивчена. Підвищений ВОТ поряд з віковим окиснювальним стресом у сітківці одночасно з хронічним механічним і судинним стресом є вирішальними для ініціації нейродегенерації сітківки і розвитку ГОН [12]. Численні експериментальні дані та клінічні спостереження свідчать про розвиток хронічного паразапалення в шарі гангліозних клітин сітківки та голови зорового нерва. Подібні механізми в передній камері пояснюють дисфункцію трабекулярної сітки та підвищення ВОТ при ПВКГ.

Мета: вивчити офтальмологічні показники при первинній відкритокутовій глаукомі різних стадій та оцінити можливість їх прогнозу.

Матеріали та методи

Обстежені 92 пацієнти (179 очей) віком від 34 до 91 року, серед яких жінок було 49 (53 %), чоловіків — 43 (47 %). Різниця розподілу пацієнтів за статтю була статистично незначущою ($p = 0,174$). Вік пацієнтів становив $69,5 \pm 0,7$ року, тривалість захворювання — $5,0 \pm 0,4$ року. До контрольної групи увійшло 45 пацієнтів

(45 очей), які не мали очної патології, віком від 42 до 82 років (у середньому $64,3 \pm 1,3$ року), чоловіків було 20 (44,4 %), жінок — 25 (55,6 %).

Згідно з протоколом обстеження хворих із ПВКГ [13, 14] ретельно збирали скарги та анамнез захворювання, проводили офтальмоскопію, візометрію (таблиця Сівцева, проєктор тестових знаків SZP 350 Zeiss), периметрію Humphrey (аналізатор поля зору Zeiss), рефрактометрію (авторефкератометр RK 600 Reichart, ACCUREF-9001, Японія), пневмотонометрію (TOPCON CT-80, автоматичний безконтактний тонометр AT 155 Reichart), біомікроскопію (SL 120, SL 130 Zeiss), гоніоскопію із застосуванням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана, ОКТ (Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO; протокол Retina3D, RetinaRaster). Визначали гостроту зору (ГЗ) та максимальну гостроту зору з корекцією (МГЗК), ВОТ (мм рт.ст.), результати дослідження поля зору, використовуючи значення середнього відхилення (MD, дБ) та стандартного відхилення моделі (PSD, дБ), а також показники ОКТ: товщину шарів нервових волокон сітківки (RNFL, мкм) і комплексу гангліозних клітин макули (GCC, мкм) та локального (FLV, %) і загального (GLV, %) потоншення комплексу гангліозних клітин сітківки.

На кожному оці встановлювали стадію ПВКГ за рекомендаціями [14]. Розподіл очей за стадіями був таким: I — 3,9 %, II — 29,6 %, III — 50,8 % і IV — 15,6 %. Рівень ВОТ ранжували як нормальний (А), помірно підвищений (В) та високий (С).

Для статистичної обробки результатів дослідження застосовували програму EZR v. 1.54 (Graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Австрія) [15]. Вибірки даних оцінювали за характером розподілу даних (тест Колмогорова — Смирнова), нормальність

Таблиця 1. Показники офтальмологічного обстеження очей (Me; Q1–Q3)

Показник	Стадія ПВКГ					p
	Контроль (n = 45)	I (n = 7)	II (n = 53)	III (n = 91)	IV (n = 28)	
Вік	65 ^{2,3,4} (61–67)	61 ^{K,2,3,4} (57–70)	70 ^K (64–76)	72 ^K (62–76)	72 ^{K,1} (68,5–80)	0,001
ГЗ	1,0 ^{2,3,4} (0,875–1)	0,8 (0,425–1)	0,5 ^{K,3,4} (0,2–0,8)	0,2 ^{K,2,4} (0,1–0,5)	0,01 ^{K,1,2,3} (0–0,015)	< 0,001
МГЗК	–	1 ^{3,4} (0,85–1)	0,9 ^{3,4} (0,7–1)	0,5 ^{1,2,4} (0,2–0,7)	0,01 ^{1,2,3} (0–0,02)	< 0,001
MD (дБ)	–2,2 ^{2,3,4} (–2,6 ... –1,9)	–3,5 ^{3,4} (–8,1 ... –2,4)	–4,795 ^{K,3,4} (–9,3 ... –2,7)	–22,05 ^{K,1,2} (–27 ... –17,7)	–30,2 ^{K,1,2} (–31 ... –25)	< 0,001
PSD (дБ)	2,4 ^{3,4} (2,1–2,6)	2,24 ^{3,4} (1,77–3)	2,63 ^{3,4} (2,1–5,2)	7,035 ^{K,1,2} (5–9,58)	7,03 ^{K,1,2} (2,35–5,4)	< 0,001
RNFL (мкм)	103,26 ^{2,3,4} (98–104,8)	96,58 ^{3,4} (88,9–104)	81,9 ^{K,3,4} (78–98,2)	62,71 ^{K,1,2} (60,0–69,3)	61,33 ^{K,1,2} (57,4–64,8)	< 0,001
GCC (мкм)	92,62 ^{2,3,4} (91,1–95,1)	81,23 (74,3–92,6)	77,43 ^K (65,5–86)	63,95 ^K (58,5–82,4)	70,14 ^K (60,7–75,4)	< 0,001
FLV (%)	0,51 ^{2,3,4} (0,36–0,7)	0,5 ^{3,4} (0,36–2,6)	2,9 ^{K,3,4} (1,4–8,3)	11,8 ^{K,1,2} (8,1–13,35)	9,8 ^{K,1,2} (9,3–17,45)	< 0,001
GLV (%)	11,2 ^{2,3,4} (9,95–12,2)	18,6 (5,05–22,2)	17,3 ^{K,3} (10,9–28)	32,6 ^{K,2} (15,8–38,2)	27,9 ^K (21–33,1)	< 0,001

Примітки: міжгрупові порівняння проводилися за критерієм Крускала — Уолліса (p); постеріорні порівняння за критерієм Данна: $p < 0,05$ при порівнянні з контролем (K), I (1), II (2), III (3) і IV (4) стадіями ПВКГ.

розподілу підтверджували при $p > 0,05$. Для описової статистики використовували медіану (Me) та перший і третій квартилі (Q1–Q3), вибірки порівнювали за критеріями Данна, χ^2 -квадрат та рангового дисперсійного аналізу Крускала — Уолліса. Аналіз значущості впливу офтальмологічних показників на стадію ПБКГ проводили з використанням мультиноміальної логістичної багатofакторної регресії у модулі узагальнених лінійних та нелінійних моделей (GLM) програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) [16].

Результати та обговорення

Характеристика офтальмологічних показників наведена у табл. 1. За тестами Колмогорова — Смирнова та χ^2 -квадрат по всіх показниках характер розподілу даних відрізнявся від нормального ($p > 0,05$), у зв'язку з чим для описової статистики використовували медіану (Me) та перший і третій квартилі (Q1–Q3).

За віком у цілому була встановлена тенденція до його збільшення за стадіями ПБКГ ($p = 0,001$). Гострота зору та МГЗК вірогідно поступово зменшувалися до мінімальних значень на очах з IV стадією ПБКГ ($p < 0,001$). Відповідно наростали значення середнього та стандартного відхилення при периметричному обстеженні (MD та PSD), які були найбільшими на очах з III та IV стадіями ПБКГ ($p < 0,001$).

Товщина шару нервових волокон сітківки суттєво зменшувалася з мінімальними значеннями також на очах з III та IV стадіями ($p < 0,001$). Товщина комплексу гангліозних клітин макули (GCC) мала тенденцію до зменшення порівняно з контролем ($p < 0,001$), але між собою очі пацієнтів фактично не відрізнялися. Показники локального (FLV) та загального (GLV) потоншення

комплексу гангліозних клітин сітківки наростали на очах з II і, більшою мірою, III та IV стадіями ПБКГ ($p < 0,001$).

За рангом VOT розподіл очей з різними стадіями ПБКГ наведений у табл. 2. Усі очі з I стадією мали нормальний рівень VOT, тоді як при інших стадіях частка пацієнтів з підвищеним VOT зростала.

При цьому відмічено поступове зменшення частки очей з нормальним VOT (ранг А) — від 100 % при I стадії до 14,3 % при IV (рис. 1) та збільшення частки очей з підвищеним VOT (ранг В) — від 0 % при I до 71,4 % при IV стадії ($p < 0,001$). Високий VOT (ранг С) був відмічений тільки у 14,3 % очей з IV стадією ПБКГ.

Регресійний аналіз, проведений за показниками, що було вивчено (рис. 2), показав наявність вірогідного зв'язку віку та стадії ПБКГ ($p = 0,0004$). Регресійна залежність мала лінійний характер.

У даному дослідженні було оцінено окремо стан кожного ока, що надало можливість аналізу різниці на парних очах за стадіями ПБКГ (табл. 3). У 5 пацієнтів для обстеження було доступне тільки одне око, отже, кількість обстежених по парних очах становила 87 осіб (154 ока).

По-перше, необхідно зазначити, що всі обстежені пацієнти мали ПБКГ як на одному, так і на другому оці. Більше ніж половина пацієнтів (52,8 %) мали очну різницю на одну стадію, серед яких більше за все випадків було для поєднань II–III (32,1 %) і дещо менше — для поєднань III–IV (20,6 %). У 35,6 % пацієнтів стадії ПБКГ на парних очах не відрізнялися, серед них більшість випадків було визначено для III (20,6 %) і II (11,4 %) стадії. Значна різниця парних очей (на 2–3 стадії ПБКГ) була визначена у 11,4 % пацієнтів, серед яких переважали поєднання I–III (4,5 %) та II–IV (5,7 %).

Таблиця 2. Розподіл очей з різними стадіями ПБКГ за рангом VOT, n (%)

Стадія ПБКГ	Ранг VOT		
	А	В	С
I	7 (100,0)	0 (0)	0 (0)
II	49 (92,5)	4 (7,5)	0 (0)
III	41 (45,1)	50 (54,9)	0 (0)
IV	4 (14,3)	20 (71,4)	4 (14,3)
Рівень значущості	$p < 0,001$		

Примітка: рівень значущості відмінності оцінювали за критерієм χ^2 -квадрат.

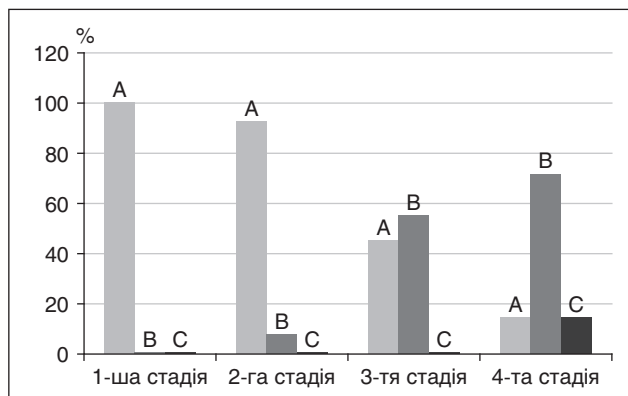


Рисунок 1. Розподіл очей (%) за рангом VOT (А, В, С) при ПБКГ на різних стадіях ($p < 0,001$)

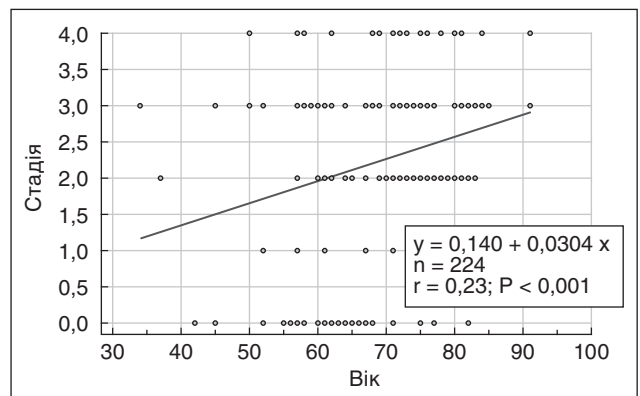


Рисунок 2. Поле кореляції зв'язку стадії ПБКГ та віку пацієнтів

Отже, аналіз парних очей показав, що переважна більшість пар (88,4 %) мала однакову стадію ПБКГ або незначну різницю (не більш ніж на 1 стадію).

Проведений регресійний аналіз значущості показників ОКТ для визначення ймовірності тієї чи іншої стадії ПБКГ показав високу ймовірність впливу MD, RNFL, GCC, FLV та GLV (табл. 4). Зменшення показників MD, RNFL, GCC та GLV та зростання показника FLV збільшувало прогнозовану стадію ПБКГ.

Отриману залежність можна подати формулою:

$$Y_{\text{ПБКГ}} = 6,4 - 0,049 \times MD - 0,024 \times RNFL - 0,031 \times GCC + 0,054 \times FLV - 0,051 \times GLV, \quad (1)$$

де $Y_{\text{ПБКГ}}$ — прогнозована оцінка стадії ПБКГ; MD — середнє відхилення при дослідженні поля зору (дБ); RNFL — товщина шарів нервових волокон сітківки (мкм); GCC — товщина комплексу гангліозних клітин макули (мкм); FLV — локальне потоншення комплексу гангліозних клітин сітківки (%); GLV — загальне потоншення комплексу гангліозних клітин сітківки (%).

Множинний коефіцієнт кореляції моделі дорівнював 0,84, коефіцієнт детермінації моделі R^2_{adjusted} становив 0,70, що свідчило про сильний зв'язок стадії ПБКГ з обраними показниками (MD, RNFL, GCC, FLV та GLV).

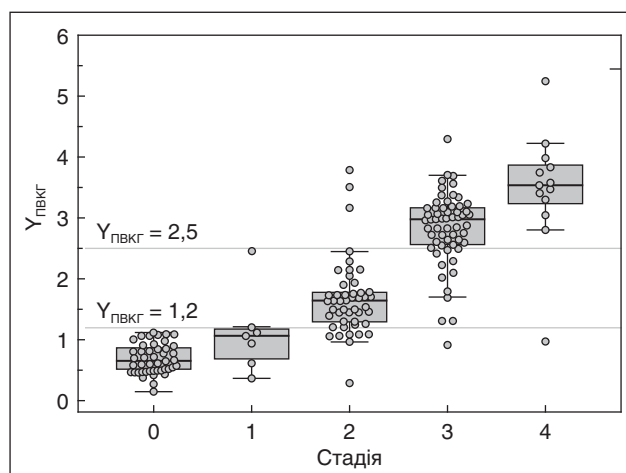


Рисунок 3. Розподіл ймовірності виникнення ПБКГ за стадіями ($Y_{\text{ПБКГ}}$); значення ймовірності (формула (1)), що не перевищували 1,2, відповідали контрольним значенням та I стадії; значення від 1,2 до 2,5 відповідали II стадії; значення вище за 2,5 — III та IV стадіям ($p < 0,0001$)

Аналіз вірогідності прогнозу ПБКГ, що була розрахована згідно з формулою (1), показав, що можна було розподілити контрольні значення I, II стадію, а також III і IV стадії (рис. 3).

Таблиця 3. Кількість пацієнтів за різницею стадій ПБКГ на парних очах

Різниця очей	Стадія ПБКГ на парних очах	n	%
Немає	I–I	1	1,1
	II–II	10	11,4
	III–III	18	20,6
	IV–IV	2	2,2
	Разом	31	35,6
Незначна (на 1 стадію)	I–II	0	0
	II–III	28	32,1
	III–IV	18	20,6
	Разом	46	52,8
Значна (на 2 або 3 стадії)	I–III	4	4,5
	I–IV	1	1,1
	II–IV	5	5,7
	Разом	10	11,4
Рівень значущості	p < 0,001		

Примітка: рівень значущості відмінності оцінювали за критерієм хі-квадрат.

Таблиця 4. Аналіз моделі лінійної регресії прогнозування стадії ПБКГ

Факторна ознака	b ± m	p	r _{частин.}
MD	-0,049 ± 0,009	< 0,001	-0,40
RNFL	-0,024 ± 0,006	< 0,001	-0,27
GCC	-0,031 ± 0,007	< 0,001	-0,33
FLV	0,054 ± 0,017	0,002	0,23
GLV	-0,051 ± 0,012	< 0,001	-0,32

Примітки: b ± m — коефіцієнт моделі; p — рівень значимості відмінності коефіцієнта від 0; r_{частин.} — коефіцієнт частинної кореляції (кореляція факторної ознаки із залежною змінною, скоригована на вплив інших змінних моделі).

Таблиця 5. Результати прогнозування стадії ПВКГ, %

Прогнозована стадія ПВКГ	Стадія ПВКГ		
	I	II	III, IV
I	70,3	24,3	5,4
II	0,0	74,3	25,7
III, IV	0,0	4,8	95,2

У табл. 5 наведені результати прогнозування стадії ПВКГ при обраних порогах. Узагальнена точність прогнозування стадії ПВКГ становила 80,1 % (95% ВІ 73,8–85,7 %).

Обговорення

Глаукома є нейродегенеративним захворюванням і вважається однією з найвідоміших причин порушення зору [3, 4]. Дегенерація нерва є непоправною, тому діагностика захворювання на ранній стадії є абсолютною вимогою, щоб уникнути тривалої втрати зору. Для класифікації глаукоми запропоновано різні методи, що є корисним для підтвердження, прогнозу та діагностики глаукоми [17]. Серед багатьох показників ОКТ найбільш чутливим для діагностики та оцінки ефективності лікування вважають товщину RNFL [18].

Визначення товщини RNFL верхнього та нижнього квадрантів, що нанесено на діаграму X-Y, дозволяє визначати ступінь тяжкості структурних пошкоджень при глаукомі [19]. Для розділення секторів діаграми були розраховані дві лінійні регресійні моделі з розрахунком межових значень. Ця система класифікує значення RNFL на 6 стадій зростання тяжкості, починаючи від межової до стадії 5, і 3 групи відповідно до локалізації дефекту (вища, нижня або дифузна). Чутливість і специфічність у розрізненні здорових і глаукомних очей становили 95,2 і 91,9 % відповідно, що дозволяє проводити стандартизовану та об'єктивну класифікацію ГОН. Запропонована нами модель також включила показник RNFL, однак, за нашими результатами (табл. 4), кореляція цієї факторної ознаки із залежною змінною, скоригована щодо впливу інших змінних моделі ($r_{\text{частин.}}$), не перевищувала таку для інших показників ОКТ. Отже, вочевидь, більш перспективним є урахування всіх показників.

Для випадків, коли з різних причин неможливо провести тест поля зору — статичну периметрію, ступінь тяжкості глаукоми можна оцінити за даними ОКТ, головним чином за структурою головки зорового нерва та товщиною RNFL [20]. Для цього автори запропонували новий метод автоматичного визначення RNFL з використанням математичної морфології та профільної сегментації на основі морфометрії очного дна. Кореляція з даними статичної периметрії становила 0,86, що дозволяє розрахувати передбачуване середнє відхилення тесту поля зору (MD) на основі ОКТ-зображень очного дна. Ці результати вказують на тісний зв'язок результатів функціональних і структурних досліджень при ПВКГ.

Показано велике практичне значення вимірювання RNFL порівняно із стандартною автоматизованою периметрією (SAP), що дозволило побудувати структур-

но-функціональні кореляційні карти для різних стадій ПВКГ [21]. З'ясовано, що кожна зона споріднених точок SAP корелює з однією або кількома перипаплярними зонами RNFL, що покращує розуміння структурно-функціональних відносин при глаукомі. Включення до нашої моделі основного параметра периметрії MD, який мав високий показник $r_{\text{частин.}}$ (табл. 4), підтвердило принципіальну необхідність використання у рамках одного дослідження і функціональних, і структурних показників.

Таким чином, включення до моделі найбільш інформативних показників ОКТ поряд з даними периметрії може бути перспективним та клінічно значущим методом діагностики ПВКГ.

Висновки

1. Встановлена пряма лінійна залежність віку та стадії ПВКГ ($R^2_{\text{adjusted}} = 0,70$).

2. Гострота зору та МГЗК вірогідно поступово зменшувалися за стадіями ПВКГ ($p < 0,001$), тоді як значення середнього та стандартного відхилень при периметричному обстеженні (MD та PSD) наростали ($p < 0,001$). Товщина шару нервових волокон сітківки (RNFL) суттєво зменшувалася з мінімальними значеннями при III і IV стадіях ($p < 0,001$). Показники локального (FLV) та загального (GLV) потоншення комплексу гангліозних клітин сітківки наростали на очах з II і, більшою мірою, III та IV стадіями ПВКГ ($p < 0,001$).

3. Аналіз стану парних очей показав, що переважна більшість пар (88,4 %) мала однакові стадії ПВКГ або незначну різницю (не більше ніж на 1 стадію).

4. Розроблена модель ймовірності стадії ПВКГ, яка включила MD, RNFL, GCC, FLV і GLV, дозволила чітко розділяти стадії ПВКГ з точністю прогнозування 80,1 % (95% ВІ 73,8–85,7 %).

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob. Health.* 2021 Feb. 9(2). e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
2. Sun Y., Chen A., Zou M., Zhang Y., Jin L., Li Y., Zheng D., Jin G., Congdon N. Time trends, associations and prevalence of blindness and vision loss due to glaucoma: an analysis of observational data

from the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ Open*. 2022 Jan 6. 12(1). e053805. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053805.

3. Kang J.M., Tanna A.P. *Glaucoma*. *Med. Clin. North Am.* 2021 May. 105(3). 493-510. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.004.

4. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. *Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis*. *Ophthalmology*. 2014 Nov. 121(11). 2081-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.

5. Reis T.F., Paula J.S., Furtado J.M. *Primary glaucomas in adults: Epidemiology and public health — A review*. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2022 Mar. 50(2). 128-142. doi: 10.1111/ceo.14040.

6. Abitbol O. *Dépistage et prévention des glaucomes [Glaucoma screening and prevention]*. *Rev. Prat.* 2016 May. 66(5). 496-498. French. PMID: 30512568.

7. Kotowski J., Wollstein G., Folio L.S., Ishikawa H., Schuman J.S. *Clinical use of OCT in assessing glaucoma progression*. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011 Jul. 42 (Suppl. 0). S6-S14. doi: 10.3928/15428877-20110627-01.

8. Mardin C.Y. *Are There Static-Structural Biomarkers for Glaucoma with OCT? Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2022 Feb. 239(2). 149-157. English, German. doi: 10.1055/a-1688-1601.

9. Mardin C.Y. *Grundlagen der optischen Kohärenztomographie-basierten Glaukomdiagnostik [Principles of glaucoma diagnostics with optical coherence tomography]*. *Ophthalmologe*. 2015 Aug. 112(8). 639-45. German. doi: 10.1007/s00347-015-0098-3.

10. Artero-Castro A., Rodriguez-Jimenez F.J., Jendelova P., VanderWall K.B., Meyer J.S., Erceg S. *Glaucoma as a neurodegenerative disease caused by intrinsic vulnerability factors*. *Prog. Neurobiol.* 2020 Oct. 193. 101817. doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101817.

11. De Moraes C.G., Liebmann J.M., Levin L.A. *Detection and measurement of clinically meaningful visual field progression in clinical trials for glaucoma*. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017 Jan. 56. 107-147. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.10.001.

12. Baudouin C., Kolko M., Melik-Parsadaniantz S., Messmer E.M. *Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond*. *Prog. Retin. Eye Res.* 2021 Jul. 83. 100916. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100916.

13. *Glaucoma*. American Optometric Association. 2020 [Internet]. Available from: <https://www.aoa.org/healthy-eyes/eye-and-visionconditions/glaucoma?ss=0>.

14. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 4th edition. European Glaucoma Society. Available on: www.eugs.org

15. Kanda Y. *Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics*. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Mar. 48(3). 452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.

16. Guryanov V.G., Lyakh Yu.E., Pariy V.D., Korotkyi O.V., Chalyi O.V., Chalyi K.O., Tsekhmister Ya.V. *Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezul'tativ medychnykh doslidzhen' u paketi EZR (R-statistics) [Handbook of Biostatistics. Analysis of the results of medical research in the package EZR (R-statistics)]*. Kyiv: News, 2018. 208. Ukrainian.

17. Saba T., Bokhari S.T.F., Sharif M., Yasmin M., Raza M. *Fundus image classification methods for the detection of glaucoma: A review*. *Microsc. Res. Tech.* 2018 Oct. 81(10). 1105-1121. doi: 10.1002/jemt.23094.

18. Lešták J., Fůs M., Bartošová L., Marešová K. *OCT angiography, visual field and RNFL with various medications in hypertensive glaucomas*. *Cesk. Slov. Oftalmol.* 2021 Winter. 77(6). 285-288. doi: 10.31348/2021/33.

19. Brusini P. *OCT Glaucoma Staging System: a new method for retinal nerve fiber layer damage classification using spectral-domain OCT*. *Eye (Lond)*. 2018 Jan. 32(1). 113-119. doi: 10.1038/eye.2017.159.

20. Koprowski R., Rzendkowski M., Wróbel Z. *Automatic method of analysis of OCT images in assessing the severity degree of glaucoma and the visual field loss*. *Biomed Eng Online*. 2014 Feb 14. 13. 16. doi: 10.1186/1475-925X-13-16.

21. Sánchez-Pulgarín M., Saenz-Frances F., Martínez-de-la-Casa J.M., García-Feijóo J., Ferreras-Amez A., Pablo L.E. *Structure-function relationship in a series of glaucoma cases*. *J. Fr. Ophthalmol.* 2020 Feb. 43(2). 111-122. doi: 10.1016/j.jfo.2019.07.009.

Отримано/Received 02.07.2022

Рецензовано/Revised 15.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.07.2022 ■

K.M. Maidenko

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Ophthalmological characteristics and prognosis of stages of primary open-angle glaucoma

Abstract. Background. Existing treatments are unable to repair glaucomatous eye damage but optimizing the diagnosis may prevent the progression of glaucoma and blindness. This study was aimed to establish the ophthalmic parameters in primary open-angle glaucoma (POAG) of different stages and to assess the possibility of their prognosis. **Materials and methods.** Ninety-two patients (179 eyes) aged 34 to 91 years (69.5 ± 0.7 years) were examined, of which 53 % were women and 47 % were men. The control group included 45 eyes without pathology. All patients underwent ophthalmoscopy, visometry, perimetry, pneumotometry and optical coherence tomography (OCT) to determine the thickness of the retinal nerve fiber layers (RNFL, μm), macular ganglion cell complex (GCC, μm), focal (FLV, %) and general loss volume (GLV, %). Statistical processing was performed in the program EZR v.1.54 (Austria), and using the module of linear and nonlinear models (GLZ) Statistica 10 (StatSoft, Inc. USA). **Results.** A direct linear relationship between age and stage of POAG was established ($R^2_{\text{adjusted}} = 0.70$). Vi-

sual acuity decreased with the POAG stages ($p < 0.001$), while the values of mean (MD) and pattern standard deviations during the perimetry increased ($p < 0.001$). The thickness of RNFL decreased significantly with minimal values in stages III and IV ($p < 0.001$), while FLV and GLV increased in the eyes with POAG stage II and, to a greater extent, stages III and IV ($p < 0.001$). Analysis of the paired eyes condition showed that the vast majority of eyes (88.4 %) had the same POAG stages or a slight difference (not more than one stage). The model of the POAG stage probability was developed, which included MD, RNFL, GCC, FLV and GLV and had a prediction accuracy of 80.1 % (95% confidence interval 73.8–85.7 %). **Conclusions.** The obtained results allowed to develop a linear regression model of POAG stages based on a comprehensive assessment of MD, RNFL and other OCT indicators, which may be a clinically significant method of diagnosis.

Keywords: glaucoma; stages; linear regression; optical coherence tomography

Прокопенко Ю.В.

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

Асоціації поліморфізмів генів ферментів фолатного циклу з умістом вітамінів групи В у пацієнтів з діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. *Актуальність.* Фолієва кислота відіграє важливу роль донора L-вуглецю для метилювання і синтезу ДНК-РНК, і її дефіцит може впливати на стабільність і цілісність ДНК, а також підсилювати метилювання, що пов'язано з ризиком розвитку діабетичної ретинопатії. Незважаючи на низку інформативних повногеномних асоціативних досліджень і аналіз генів-кандидатів, складний взаємозв'язок між генотипом людини і вмістом фолатів, вітаміну B_{12} або гомоцистеїну залишається недостатньо вивченим. **Мета:** вивчити асоціації поліморфізмів основних генів, що кодують ферменти фолатного циклу *MTHFR C677T (rs 1801133)*, *MTHFR A1298C (rs1801131)*, *MTR A2756G (rs1805087)*, з умістом у плазмі крові вітамінів групи В у пацієнтів з діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2-го типу. **Матеріали та методи.** Дослідження включало 83 пацієнтів (83 ока) із цукровим діабетом 2-го типу, у яких за результатами офтальмологічного обстеження за протоколом ETDRS виявлено непроліферативну і проліферативну діабетичну ретинопатію. Контрольна група включала 35 осіб без цукрового діабету, які були порівнянні з хворими за статтю, віком, індексом маси тіла. Поліморфізм генів визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі на автоматичному ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 7500, уміст фолатів і вітамінів B_{12} , B_6 визначали в сироватці крові методом ELISA. **Висновки.** Вміст фолатів у крові досліджуваних осіб розрізнявся залежно від генотипу і був максимальним у здорових носіїв генотипу TT гена *rs1801133*, носіїв генотипу AG гена *rs1805087* і носіїв генотипу CC гена *rs1801131*, у яких медіана в групі перевищувала значення в популяції в 1,4–1,5 рази. Найбільший дефіцит вітаміну B_{12} спостерігали в носіїв генотипу CT гена *rs1801133*, генотипу AG гена *rs1805087*, у яких при проліферативній діабетичній ретинопатії вміст вітаміну зменшувався на 50 %. Найбільш протективним виявився генотип AC гена *rs1801131*: зниження рівня вітаміну B_{12} становило 17 %. Вміст вітаміну B_6 різнився в здорових осіб залежно від поліморфізмів гена *rs1801131*: найбільшим він був у носіїв генотипу AA і при розвитку ретинопатії знижувався на 36 % незалежно від стадії. Аналогічно знижувався рівень вітаміну B_6 у носіїв генотипу AC — на 30 % відносно контрольної групи, а в носіїв генотипу CC при розвитку непроліферативної діабетичної ретинопатії спостерігали зниження рівня вітаміну B_6 в 1,8 рази.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; фолати; фолатний цикл; вітамін B_{12} ; B_6 ; генотип

Вступ

Діабетична ретинопатія (ДР) є одним з найчастіших ускладнень діабету й основною причиною сліпоти в людей працездатного віку [1]. Пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) зазвичай мають фонову ретинопатію на момент встановлення діагнозу діабету, але більше ніж у 60 % розвинеться та чи інша форма ретинопатії протягом 20 років [2]. За даними Міжнародної

діабетичної федерації (IDF-Atlas, 4-те вид., 2009 р.), у даний час від ЦД страждають майже 285 млн осіб у всьому світі, і очікується, що до 2030 року це число сягне 438 млн [1]. Отже, проблема розвитку ДР і профілактики ускладнень не втрачає своєї актуальності.

Фолат є водорозчинним вітаміном В і критично важливий для здоров'я як кофактор у безлічі біохімічних реакцій, а головне, необхідний для біосинтезу

нуклеотидів і метіоніну [3]. Фолієва кислота відіграє важливу роль донора L-вуглецю для метилювання й синтезу ДНК-РНК, і її дефіцит може впливати на стабільність і цілісність ДНК, а також підсилювати метилювання, з чим пов'язаний ризик розвитку діабетичної ретинопатії [3].

Дефіцит вітамінів групи В і фолієвої кислоти зазвичай пов'язаний з високим рівнем циркулюючого гомоцистеїну. Фолієва кислота і вітаміни групи В надходять до організму з їжею, особливо з фруктами й овочами. Дослідники вивчають різні напрямки дієти, які б сприяли підвищенню рівня фолатів і вітамінів. Planells і співавт. провели оцінку харчування за вітамінами В₆, В₁₂ і фолієвою кислотою серед дорослого населення Середземномор'я, щоб визначити варіанти харчування, групи ризику дефіциту і фактори, які можуть впливати на цей ризик [4]. Польські дослідники за результатами епідеміологічного дослідження дійшли висновку, що в населення було звичним явищем недостатнє споживання фолієвої кислоти (дефіцит відзначений майже у 80–90 % населення) і більшість суб'єктів не виконували рекомендації щодо споживання вітамінів В₆ і В₁₂ [5].

У попередніх дослідженнях нашої наукової школи ми аналізували за допомогою анкетування харчові звички й раціон харчування пацієнтів з різними стадіями ретинопатії порівняно зі здоровим населенням [6]. У групах здорових осіб і пацієнтів із ЦД2 була виявлена відмінність щодо звички вживання фруктів у щоденному раціоні. І також була доведена відмінність щодо вживання фруктів у групах пацієнтів із різними стадіями ДР. Звичка збагачувати фруктами свій раціон зменшувалася прямо пропорційно від здорових осіб до групи з найтяжкою формою ДР. Отримані дані дали нам підставу сформулювати рекомендацію для пацієнтів із ДР при ЦД2 щодо збагачення раціону харчування фруктами й овочами і розглядати цю пораду як профілактичний засіб щодо розвитку захворювання [6]. Однак немає достатньо даних про те, що призначення препарату фолієвої кислоти, а також вітамінів цієї групи пацієнтам із ЦД2 ефективно знижує в них рівень гомоцистеїну. Водночас є дані про тісну асоціацію біохімічних порушень у вигляді гіпергомоцистеїнемії, дефіциту вітамінів В₁₂, В₆, фолієвої кислоти, вітаміну D₃, гіперкреатинінемії, підвищення сироваткової концентрації лактатдегідрогенази і креатинфосфокінази з патогенними поліморфними замінами нуклеотидів у генах ензимів фолатного циклу [7–9].

Вивчення генетичних варіантів, що впливають на рівень циркулюючих вітамінів групи В, може дати підґрунтя для розуміння взаємозв'язку дієти, генетики і здоров'я людини. На сьогодні найбільш вивченим є поліморфізм *C677T* гена *rs1801133* (*MTHFR*). Вважають, що носії алелі Т мають більш високі концентрації гомоцистеїну і нижчий рівень метилювання геномної ДНК [10]. Однак дані про генетичні варіації в інших генах, які вивчали в асоціації з концентрацією вітамінів В, фолієвої кислоти, гомоцистеїну, є суперечливими [8, 9, 11].

Мета дослідження: вивчити асоціації поліморфізмів основних генів, що кодують ферменти фолатного циклу: *MTHFR C677T* (*rs1801133*), *MTHFR A1298C*

(*rs1801131*), *MTR A2756G* (*rs1805087*), з умістом у плазмі крові вітамінів групи В у пацієнтів з діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали та методи

Дослідження включало 83 пацієнтів (83 ока) із ЦД2, у яких за результатами офтальмологічного обстеження виявлено різні стадії ДР.

Усі дослідження виконували відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації (1964 р., з поправками) і з дозволу Комітету з біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усім пацієнтам були виконані обстеження відповідно до протоколу ETDRS: візометрія, рефрактометрія, статична периметрія Humphrey, тонометрія, біомікроскопія, за необхідності — гоніоскопія, офтальмоскопія за допомогою асферичних безконтактних лінз і лінзи Goldman, оптична когерентна томографія на OCT DRI Triton (Topcon, Японія) у режимі macula, також проводилось обстеження очного дна за допомогою фундус-камери. Флюоресцентну ангіографію виконували за показаннями.

Стадії ДР визначали за шкалою ETDRS, що дало нам змогу визначити дві групи спостереження, які відрізнялися за ступенем ушкодження: група НПДР (43 пацієнти, 43 ока), до якої включили пацієнтів з початковою, помірною і тяжкою непроліферативною ДР, і група ПДР (40 пацієнтів, 40 очей), у яку увійшли пацієнти з початковою, помірною, тяжкою і прогресуючою проліферативною ДР. У всіх пацієнтів досліджувався рівень гормонів щитоподібної залози для виключення наявності гормональних порушень.

Контрольну групу (КГ) становили 35 осіб без ЦД, які не мали діагностованих порушень метаболізму й звернулися з метою профілактичного огляду в клініко-діагностичну лабораторію Університетської клініки НМУ імені О.О. Богомольця.

Молекулярно-генетичні дослідження виконували в лабораторії Науково-дослідного інституту експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця за стандартними методиками. Уміст фолатів і вітамінів В₁₂, В₆ визначали в плазмі крові методом твердофазного імуоферментного аналізу (ІФА, ELISA) на напівавтоматичному аналізаторі RT2100C (RAYTO) (Китай) із використанням інкубатора-шейкера для мікропланшетів PST-60HL-4 (BioSun) (Латвія) і автоматичного планшетного промивача — вошера Bio-Rad PW40 за допомогою наборів: тест-системи Фолати AccuBind® ІФА (Monobind, США, код набору 7525-300, чутливість 0,52 нг/мл); тест-системи Вітамін В₁₂ AccuBind® ІФА (Monobind, США, код набору 7625-300, чутливість 70,13 пг/мл); тест-системи VB₆ (Vitamin B₆) ELISA Kit (Elabscience, США, Catalog No: E-EL-0008, чутливість 0,94 нг/мл).

Для дослідження була використана венозна кров. Забір проводили в умовах маніпуляційного кабінету в пробірці з фіолетовою кришкою об'ємом 4 мл, що

містили EDTA-K3 як антикоагулянт. Після центрифугування відбирали плазму в окрему пробірку типу Епендорф для дослідження ІФА, а осад (шар із клітинами) залишали для генетичних досліджень. Матеріал маркували й заморожували при температурі -20°C . Для виділення геномної ДНК використовували набори PureLink® Genomic DNA Kits For purification of genomic DNA, виробник Invitrogen (США). На першому етапі проводили інкубацію з Digestion Buffer і протеїназою К і шляхом центрифугування позбавлялись продуктів денатурації і лізису, з метою запобігання контамінації додатково інкубували з РНКазою. Для аналізу поліморфних ДНК-локусів використовували уніфіковані тест-системи TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США). Досліджували поліморфізми наступної локалізації: *MTHFR C677T (rs1801133)*, *MTHFR A1298C (rs1801131)*, *MTR A2756G (rs1805087)*. Інкубацію досліджуваного матеріалу проводили із системою праймерів, які фланкують ділянки ДНК генів, що аналізуються, у присутності ДНК-полімерази в автоматичному ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). За допомогою синхронізованої з ампліфікатором програми RealTime_PCR оброблялись одержані дані.

Статистичний аналіз даних проводився за допомогою пакета IBM SPSS Statistics 23 і програми MedStat. Перевірку розподілу кількісних показників по всій вибірці даних на відповідність закону Гауса проводили за допомогою одновибіркового критерію Шапіро — Уїлка. Більшість параметрів не відображали нормальний розподіл, тому використовували непараметричні критерії. Дані в групах порівнювали за допомогою рангового однофакторного аналізу за критерієм Крускала — Уолліса з урахуванням поправки Бонфероні. Відмінності в групах вказували у вигляді p із зазначенням рівня значущості. Вважали, що дані відрізняються при $p < 0,05$. Для опису даних у групах наводили значення медіани (Me) і середньоквадратичного відхилення (σ). Для інтервальної оцінки медіани розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Діаграми подавали у вигляді стовпчиків і вказували 95% ДІ або Box-and-Whisker plot, де центральна коробочка являє собою значення від нижнього до верхнього квартиля (від 25-го до 75-го процентилів). Середня лінія становить собою ме-

діану. Рядок простягається від мінімального до максимального значення, виключаючи значення «назовні» і «далеко», які відображаються як окремі точки.

Результати та обговорення

Аналіз розподілу частоти зустрічальності алелей і генотипів генів *rs1801133*, *rs1805087*, *rs1801131* у дослідних групах показав відсутність зв'язку поліморфізмів основних генів, що кодують ферменти фолатного циклу, із розвитком ДР при ЦД2 порівняно з особами без діабету.

Виявлено, що в КГ переважають особи з поліморфізмом гена *MTHFR C677T (rs1801133)* і гетерогенним генотипом *CT* (58 %), частка носіїв генотипу *CC* становить 25 %, а *TT* — 17 %. У групі пацієнтів зберігається перевага носіїв гетерогенного генотипу *CT* (49 %), але їх частина зменшена порівняно з КГ за рахунок збільшення числа осіб з генотипом *CC* (45 %), і суттєво зменшена доля носіїв генотипу *TT* — 6 %.

В осіб КГ зустрічався лише мажорний генотип гена *MTR A2756G (rs1805087)* — *AA* у 70 %, а в 30 % — гетерогенний генотип *AG*. У хворих також переважав генотип *AA* (60 %), 35 % осіб мали генотип *AG*, але в 5 % пацієнтів із ДР/ЦД2 був виявлений генотип *GG*.

В осіб КГ переважним генотипом гена *MTHFR A1298C (rs1801131)* є гетерогенний генотип *AC*, який мають 50 % осіб. Генотип *AA* зустрічався у 45 % осіб, а генотип *CC* — у 5 %. У хворих розподіл був схожий, переважали особи з генотипом *AC* (53 %). Генотип *AA* спостерігали в 34 % пацієнтів із ДР, і 13 % мали генотип *CC*.

Аналіз умісту вітамінів групи В у крові досліджуваних осіб виявив вірогідне зниження в пацієнтів із ДР/ЦД2 фолатів у 1,4 раза ($p < 0,05$), вітаміну B_{12} — у 1,6 раза ($p < 0,05$), вітаміну B_6 — у 1,6 раза ($p < 0,05$) відносно відповідних показників КГ. Значення вказаних показників наведені в табл. 1, де також вказані значення в групах пацієнтів, які розрізнялися за ступенем ушкодження сітківки від дуже м'якої НПДР до розвинутої ПДР. Як видно з табл. 1, практично за всіма показниками ми спостерігали тенденцію до збільшення дефіциту вітамінів відповідно до погіршення стану і розвитку ДР. Аналіз показників фолатів у крові пацієнтів показав зниження на 30 % ($p < 0,05$) у групі ПДР високого ризику і на 36 % ($p < 0,05$) — у групі розвинутої ПДР

Таблиця 1. Порівняння вмісту вітамінів групи В у плазмі крові досліджуваних осіб, $Me \pm \sigma$

Група дослідження	Фолати, нг/мл	Вітамін B_{12} , пг/мл	Вітамін B_6 , нг/мл
Контрольна група, n = 35	4,30 ± 1,51	186,50 ± 20,91	28,50 ± 5,36
Усі пацієнти з ДР/ЦД2, n = 83	3,03 ± 1,18*	119,00 ± 64,69*	19,00 ± 7,96*
Серед них залежно від ступеня ретинопатії			
Pre_NPDR (дуже м'яка НПДР), n = 12	3,17 ± 0,89	136,1 ± 22,7*	14,04 ± 2,96*
NPDR (помірно тяжка НПДР), n = 21	3,22 ± 1,24	126,0 ± 73,1*	20,0 ± 8,51
PDR (ПДР), n = 18	3,36 ± 0,72	109,38 ± 16,36*	19,70 ± 1,41*
High_risk_PDR (ПДР високого ризику), n = 12	3,05 ± 0,61*	108,61 ± 22,25*	19,37 ± 10,83
Advans_PDR (розвинена ПДР), n = 20	2,73 ± 0,82*	101,0 ± 20,38*	19,0 ± 7,32

Примітка: * — відмінність порівняно зі значенням контрольної групи, $p < 0,05$.

порівняно з КГ. Уміст вітаміну B_{12} був вірогідно зменшеним порівняно з контролем в усіх групах пацієнтів. За даними вмісту вітаміну B_6 , вірогідні відмінності на 50 % ($p < 0,05$) спостерігали в групі дуже м'якої НПДР.

Слід зазначити, що варіаційний ряд у кожній групі мав високу дисперсію, особливо в групі НПДР, що наочно відображають діаграми (рис. 1).

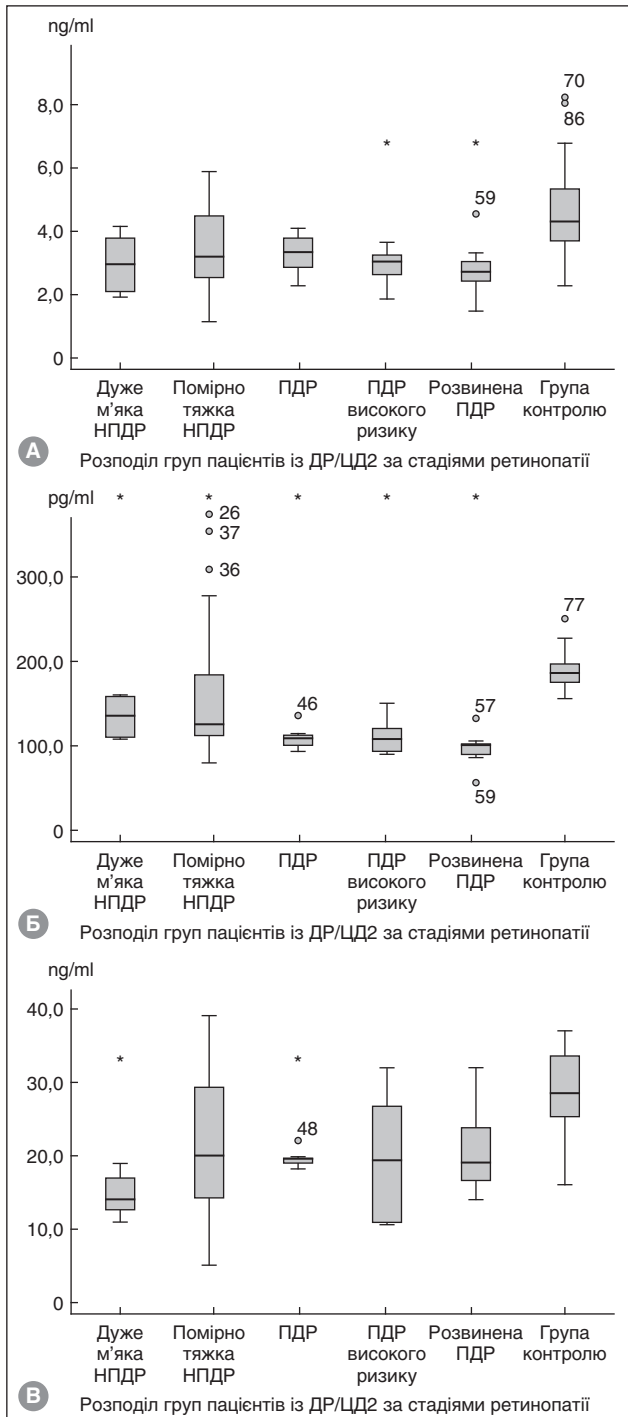


Рисунок 1. Діаграми (Box-and-Whisker plot) демонструють дисперсію значень вмісту вітамінів групи В у плазмі крові осіб досліджуваних груп: А — фолатів; Б — вітаміну B_{12} ; В — вітаміну B_9 . Примітка: * — відмінність порівняно зі значенням КГ ($p < 0,05$)

Отже, при ЦД2 у пацієнтів з ретинопатією виявлений дефіцит вітамінів групи В. Уміст фолатів більшою мірою знижувався при більш тяжких стадіях захворювання і розвитку ПДР. Зменшення вмісту вітаміну B_{12} відбувалося на всіх стадіях захворювання, а рівень B_9 вірогідно зменшувався вже на початкових стадіях ретинопатії.

Розуміючи, що саме генетично детермінований дефіцит основних ферментів фолатного циклу може бути тісно пов'язаний з умістом вітамінів групи В, ми вивчали асоціації різних генотипів генів фолатного циклу з вмістом вказаних речовин у пацієнтів із НПДР, ПДР порівняно з контрольною групою (рис. 2).

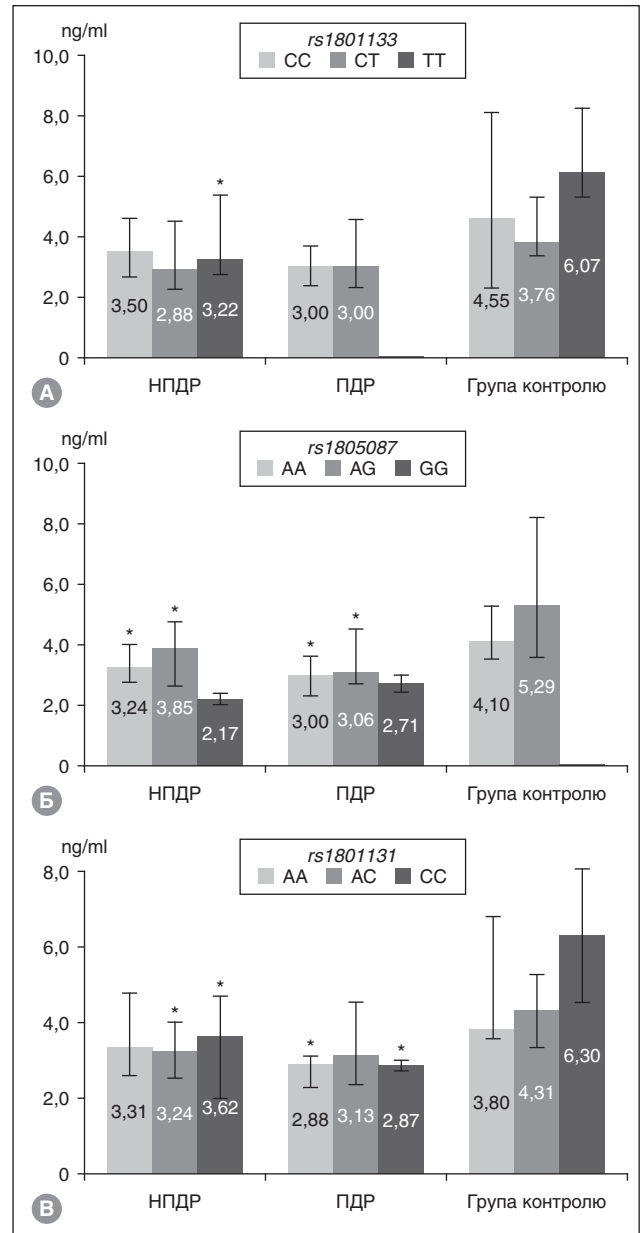


Рисунок 2. Рівень фолатів (нг/мл) у плазмі крові пацієнтів з НПДР, ПДР при ЦД2 і осіб контрольної групи відповідно до генотипів генів: А — $rs1801133$; Б — $rs1805087$; В — $rs1801131$, що кодує ферменти фолатного циклу. Значення медіани і 95% ДІ. Примітки: * — відмінність від КГ ($p < 0,05$)

Носіям максимально поширеного гетерогенного генотипу *CT* гена *rs1801133*, у яких розвивалася ДР при ЦД2, було притаманне незначне зниження фолатів крові на 20 % (рис. 2А). У носіїв генотипу *CC*, який у групі хворих зустрічався частіше, ніж у КГ, рівень фолатів був нижче контролю на 20 % на стадії НПДР і на 30 % — при прогресуванні ДР. Суттєва відмінність спостерігалася у носіїв генотипу *TT*, яких було у 2 рази менше в групі хворих. У здорових носіїв генотипу *TT* спостерігався найвищий рівень фолатів — $6,07 \pm 1,75$ нг/мл, а на стадії НПДР був нижче у 2 рази ($p < 0,05$). Отже, виникнення ДР/ЦД2 у носіїв геноти-

пу *TT* відзначається у 2 рази рідше й супроводжується вірогідним зниженням фолатів крові.

У носіїв мажорного генотипу *AA* гена *rs1805087* рівень фолатів крові вірогідно знижувався на 20–26 % ($p < 0,05$) у групі пацієнтів. Аналогічна картина спостерігалася у носіїв гетерогенного генотипу *AG*, у яких у КГ рівень фолатів був максимальним — $5,29 \pm 2,8$ нг/мл і вірогідно знижувався у хворих. Серед пацієнтів із ДР/ЦД2 зустрічалися носії генотипу *GG*, у яких ми виявили дефіцит фолатів у крові — $2,17 \pm 0,3$ нг/мл і $2,71 \pm 0,6$ нг/мл при розвитку ретинопатії.

У пацієнтів — носіїв найпоширеніших генотипів гена *rs1801131* *AA* і *AC* ми виявили зниження фолатів у крові на 25 % ($p < 0,05$) і 27 % відповідно при прогресуванні ретинопатії. Для носіїв рідкого генотипу *CC* було характерним максимальне значення фолатів у крові здорових осіб — $6,3 \pm 1,7$ нг/мл. Із розвитком ретинопатії вміст фолатів знижувався в 1,7–2,3 рази ($p < 0,05$).

Уміст фолатів у крові досліджуваних осіб різнився залежно від генотипу і був максимальним у здорових носіїв генотипу *TT* гена *rs1801133*, носіїв генотипу *AG* гена *rs1805087* і носіїв генотипу *CC* гена *rs1801131*, у яких медіана в групі перевищувала значення в популяції в 1,4–1,5 рази.

За нашими даними (рис. 3), вміст вітаміну B_{12} у здорових осіб не залежав від генотипу основних генів ферментів фолатного циклу. Розвиток ретинопатії супроводжувався поступовим зниженням рівня вітаміну B_{12} у пацієнтів у групах НПДР і ПДР: у носіїв генотипу *CC* гена *rs1801133* — на 27 % ($p < 0,05$) і 45 % ($p < 0,05$) відповідно, у носіїв генотипу *CT* — на 30 % ($p < 0,05$) і 50 % ($p < 0,05$), у носіїв генотипу *TT* — на 42 % ($p < 0,05$). У пацієнтів — носіїв генотипів *AA* гена *rs1805087* вміст вітаміну B_{12} аналогічно знижувався на 25 і 45 % ($p < 0,05$) і в носіїв генотипу *AG* — на 32 % ($p < 0,05$) і 50 % ($p < 0,05$). У пацієнтів був виявлений генотип *GG* із практично однаковим вмістом вітаміну B_{12} у плазмі, меншим у 1,3 рази, ніж середній у КГ.

Рівень вітаміну B_{12} у плазмі осіб КГ також не залежав від поліморфізмів гена *rs1801131*. У пацієнтів — носіїв генотипу *AA* гена *rs1801131* при розвитку ретинопатії дефіцит вітаміну становив 34 % ($p < 0,05$) і 44 % ($p < 0,05$). Серед носіїв генотипу *AC* зменшення в пацієнтів із НПДР становило 17 %, що було найменшим, а в пацієнтів із ПДР — 50 % ($p < 0,05$). У носіїв генотипу *CC* зменшення становило 28 % ($p < 0,05$) і 40 % ($p < 0,05$).

Отже, найбільший дефіцит вітаміну B_{12} спостерігали в носіїв генотипу *CT* гена *rs1801133*, генотипу *AG* гена *rs1805087*, у яких при ПДР вміст вітаміну зменшувався на 50 %, а найбільш протективним виявився генотип *AC* гена *rs1801131* — зниження рівня вітаміну при розвитку ДР становило 17 %.

Уміст вітаміну B_6 був максимальним у носіїв генотипу *TT* гена *rs1801133* — в 1,2 рази більше від середнього значення в групі здорових осіб (рис. 4). Розвиток НПДР супроводжувався його зниженням на 38 %. У носіїв *CC* і *CT* спостерігали невірогідне зниження вмісту B_6 у плазмі крові в середньому на 27–30 %.

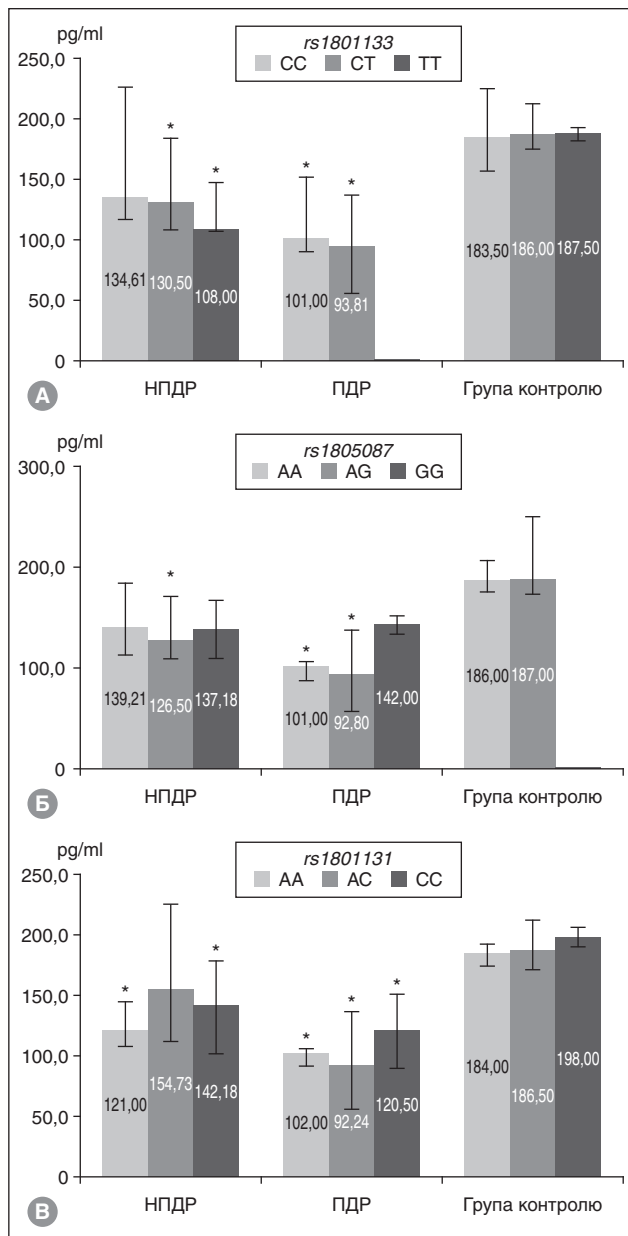


Рисунок 3. Рівень вітаміну B_{12} (нг/мл) у плазмі крові пацієнтів з НПДР, ПДР при ЦД2 і осіб контрольної групи відповідно до генотипів генів: А — *rs1801133*, Б — *rs1805087*, В — *rs1801131*, що кодуєть ферменти фолатного циклу. Значення медіани і 95% ДІ

Примітка: * — відмінність від КГ ($p < 0,05$)

У здорових носіїв генотипу *AA* гена *s1805087* спостерігали рівень вітаміну V_6 більший, ніж середній у КГ. Розвиток ДР супроводжувався зниженням рівня вітаміну V_6 на 37 %. У носіїв генотипу *AG* зниження вмісту вітаміну на стадії НПДР становило 1,8 раза ($p = 0,056$), поглиблення до ПДР знижувало його на 27 % відносно КГ. У носіїв *GG*, серед яких були лише хворі, ми виявили неочікувано високий рівень вітаміну V_6 , що дорівнював середнім значенням КГ.

Уміст вітаміну V_6 різнився в здорових осіб залежно від поліморфізмів гена *rs1801131*: найбільшим він був у носіїв генотипу *AA* і при розвитку ретинопатії знижувався на 36 % незалежно від стадії. Аналогічно знижувався рівень вітаміну в носіїв генотипу *AC* — на 30 % відносно значень КГ. А в носіїв генотипу *CC* зниження рівня вітаміну спостерігали при розвитку НПДР — в 1,8 раза, водночас у пацієнтів із ПДР концентрація вітаміну дорівнювала значенням КГ.

Ми розуміємо, що наші дослідження в цьому напрямку мають певні обмеження, оскільки за рахунок значної дисперсії значень вказані відмінності не були підтверджені статистичними критеріями. Тому ми можемо говорити лише про тенденції, а для підтвердження спостережень необхідно збільшувати групи осіб з різними варіантами поліморфізмів вказаних генів.

Однак ми виявили, що вміст вітамінів групи В у крові досліджуваних осіб має значні коливання залежно від поліморфізмів генів, які кодуєть ферменти фолатного циклу. Відмінності спостерігаються, як правило, і в групі здорових осіб, хоча вказана варіабельність знаходиться в популяційних референтних межах. Розвиток ЦД2, як і виникнення судинних ускладнень у вигляді ДР із різним ступенем пошкодження сітківки, супроводжується дефіцитом вказаних вітамінів.

Отже, за нашими даними, у крові пацієнтів із ДР/ЦД2 вірогідно знижується вміст фолатів у 1,4 раза ($p < 0,05$), вітаміну V_{12} — в 1,6 раза ($p < 0,05$), вітаміну V_6 — в 1,6 раза ($p < 0,05$) відносно відповідних показників здорових осіб. Це збігається з даними Malaguagnera і співавт., які також виявили значний дефіцит фолієвої кислоти в плазмі крові й еритроцитах у пацієнтів з ПДР і НПДР при діабеті порівняно зі здоровими особами й пацієнтами з діабетом без ретинопатії [12].

У більшості спостережень ми виявили прямий зв'язок дефіциту вітамінів з поглибленням стадії ретинопатії, що може пояснювати погіршення загального стану пацієнтів, біохімічних, метаболічних реакцій, у яких беруть участь вказані вітаміни, з процесами в сітківці й мікросудинах. Але в низці випадків ми виявили різні ступені недостатності вітамінів плазми залежно від поліморфізмів. З огляду на дуже значну поширеність варіацій вказаних генів вивчення зв'язку ступеня дефіциту вітамінів зі стадією ретинопатії може бути корисним як для розуміння патогенетичних ланцюгів пошкодження сітківки при генетичному дефіциті ферментів фолатного циклу, так і для ефективного ведення пацієнтів із ДР/ЦД2 і варіантів

терапевтичної тактики. Як відомо, дефіцит вітамінів і ферментів, які задіяні в метаболізмі фолієвої кислоти в організмі, визначає порушення багатьох процесів, починаючи з дисбалансу імунологічної ланки, специфічного й неспецифічного антибактеріального захисту, схильності до інфекцій і розвитку нейрозапалення низького ступеня тощо.

З'являється все більше даних про підвищення загального циркулюючого гомоцистеїну, який індукує підвищення проліферації клітин, що може призвести

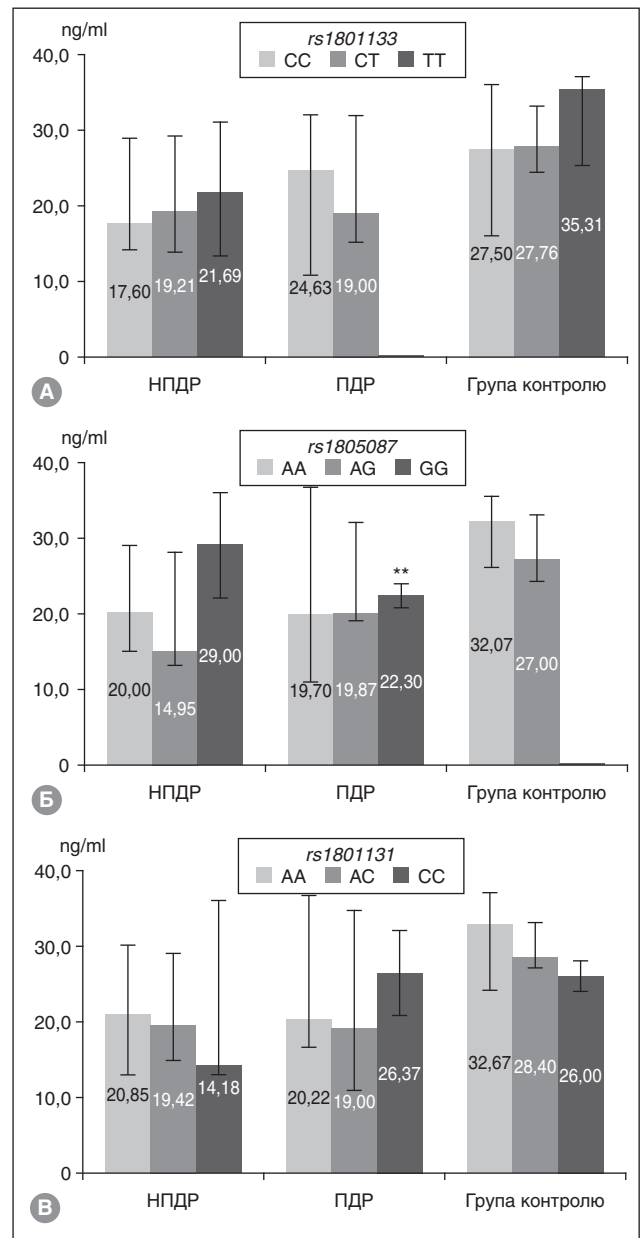


Рисунок 4. Рівень вітаміну V_6 (нг/мл) у плазмі крові пацієнтів з НПДР, ПДР при ЦД2 і осіб контрольної групи відповідно до генотипів генів: А — *rs1801133*; Б — *rs1805087*; В — *rs1801131*, що кодуєть ферменти фолатного циклу. Значення медіани і 95% ДІ

Примітки: * — відмінність від КГ ($p < 0,05$); ** — відмінність при порівнянні між групами НПДР і ПДР ($p < 0,05$)

до виснаження фолієвої кислоти й інактивації реметилування. Гальмування репарації ДНК зазвичай призводить до підвищеної частоти мутацій і хромосомної нестабільності, що може ініціювати й прискорювати проліферативний процес. Високий рівень гомоцистеїну в плазмі є токсичним для ендотелію за рахунок утворення вільних радикалів і викликає ушкодження судин. Основними патогенетичними механізмами є активація тромбоцитів і окиснювальна модифікація ліпопротеїнів низької щільності.

За результатами Malaguagnera і співавт., метформін був найбільш постійним фактором ризику дефіциту фолієвої кислоти. Автори зауважують, що необхідне великомасштабне дослідження, вивчення поширеності й факторів, що сприяють дефіциту фолієвої кислоти. Згідно з гіпотезою дослідників, одужання або відстрочення діабетичної ретинопатії може відбуватися при лікуванні добавками фолієвої кислоти [12].

Дослідження потенційного зв'язку між мікросудинними змінами, що виникають при діабетичній ретинопатії, і дефіцитом фолієвої кислоти може бути корисним як предиктор ретинопатії. ДР на ранніх стадіях може не виявлятися клінічними проявами й скаргами. Але контроль цих ускладнень залежить від належного лікування і моніторингу стану сітківки й рівня глюкози в крові після раннього виявлення ретинопатії. Отже, фолатний статус може відігравати роль у розвитку й прогресуванні діабетичної ретинопатії. Розуміння й характеристика епігенетичних регуляторів і їх ролі в патогенезі діабетичної ретинопатії надає підставу визначити нові мішені для боротьби з захворюванням, що є основною причиною сліпоти в дорослих.

Висновки

1. У результаті проведених досліджень встановлена різниця в концентрації фолатів, вітамінів B_6 , B_{12} у крові досліджуваних осіб залежно від варіантів поліморфізмів генів основних ферментів фолатного циклу.

2. Уміст фолатів у крові досліджуваних осіб розрізнявся залежно від генотипу і був максимальним у здорових носіїв генотипу *TT* гена *rs1801133*, носіїв генотипу *AG* гена *rs1805087* і носіїв генотипу *CC* гена *rs1801131*, у яких медіана в групі перевищувала значення в популяції в 1,4–1,5 раза.

3. Найбільший дефіцит вітаміну B_{12} спостерігали в носіїв генотипу *CT* гена *rs1801133*, генотипу *AG* гена *rs1805087*, у яких при ПДР вміст вітаміну зменшувався на 50 %. Найбільш протективним виявився генотип *AC* гена *rs1801131* — зниження рівня вітаміну становило 17 %.

4. Уміст вітаміну B_6 різнився в здорових осіб залежно від поліморфізмів гена *rs1801131*: найбільшим він був у носіїв генотипу *AA* і при розвитку ретинопатії знижувався на 36 % незалежно від стадії. Аналогічно знижувався на 30 % рівень вітаміну B_6 у носіїв генотипу *AC* відносно *KG*. А в носіїв генотипу *CC* при розвитку НПДР спостерігали зниження вмісту вітаміну B_6 в 1,8 раза.

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

Список літератури

- Zhang W., Liu H., Al-Shabrawey M., Caldwell R.W., Caldwell R.B. Inflammation and diabetic retinal microvascular complications. *J. Cardiovasc. Dis. Res.* 2011 Apr. 2(2). 96–103. doi: 10.4103/0975-3583.83035. PMID: 21814413; PMCID: PMC3144626.
- Williams R., Airey M., Baxter H., Forrester J., Kennedy-Martin T., Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: A systematic review. *Eye (Lond.)*. 2004. 18. 963–83.
- Stover P.J. Physiology of folate and vitamin B_{12} in health and disease. *Nutr. Rev.* 2004. 62. s3–s12.
- Planells E., Sánchez C., Montellano M.A., Mataix J., Llopis J. Vitamins B_6 and B_{12} and folate status in an adult Mediterranean population. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003 Jun. 57(6). 777–85. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601610. PMID: 12792662.
- Waśkiewicz A., Sygnowska E., Broda G. Dietary intake of vitamins B_6 , B_{12} and folate in relation to homocysteine serum concentration in the adult Polish population — WOBASZ Project. *Kardiol. Pol.* 2010 Mar. 68(3). 275–82. PMID: 20411451.
- Rykov S.O., Bykhovets M.Y., Natrus L.V. Features of the life-style as a factor of the risk of development and progression of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus of 2 types. *Archive of Ophthalmology of Ukraine*. 2019. 7.1. 54–61.
- Maltsev D. The results of the study of biochemical profile indicators in children with autism spectrum disorders associated with genetic deficiency of the folate cycle. *Immunology and Allergy: Science and Practice*. 2021. (1–2). 19–28. <https://doi.org/10.37321/immunology.2021.1-2-03>.
- Tanaka T., Scheet P., Giusti B., Bandinelli S., Piras M.G., Usala G. et al. Genome-wide association study of vitamin B_6 , vitamin B_{12} , folate, and homocysteine blood concentrations. *Am. J. Hum. Genet.* 2009 Apr. 84(4). 477–82. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.02.011. Epub 2009 Mar 19. Erratum in: *Am. J. Hum. Genet.* 2009 May. 84(5). 712. PMID: 19303062; PMCID: PMC2667971.
- Zinck J.W.R., de Groh M., MacFarlane A.J. Genetic modifiers of folate, vitamin B-12, and homocysteine status in a cross-sectional study of the Canadian population. *The American Journal of Clinical Nutrition*. June 2015. Vol. 101. Issue 6. P. 1295–1304. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.107219>.
- Friso S., Choi S.W., Girelli D., Mason J.B., Dolnikowski G.G., Bagley P.J. et al. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. 99. 5606–5611.
- Lin X., Lu D., Gao Y., Tao S., Yang X., Feng J. et al. Genome-wide association study identifies novel loci associated with serum level of vitamin B_{12} in Chinese men. *Hum. Mol. Genet.* 2012. 21(11). 2610–7. doi:10.1093/hmg/dds062.
- Malaguagnera G., Gagliano C., Salomone S., Giordano M., Bucolo C., Pappalardo A. et al. Folate status in type 2 diabetic patients with and without retinopathy. *Clin. Ophthalmol.* 2015 Aug 7. 9. 1437–42. doi: 10.2147/OPHTH.S77538. PMID: 26300625; PMCID: PMC4536839.

Отримано/Received 16.06.2022

Рецензовано/Revised 01.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 14.07.2022 ■

Yu.V. Prokopenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Associations of polymorphisms of folate cycle enzyme genes with the content of group B vitamins in patients with diabetic retinopathy and diabetes type 2

Abstract. Background. Folic acid plays an important role as L-carbon donor for DNA-RNA methylation and synthesis, its deficiency can affect stability and integrity of DNA and enhance methylation that is associated with the risk of developing diabetic retinopathy. Despite a few informative genome-wide association studies and analysis of candidate genes, a complex relationship between human genotype and content of folates, vitamin B₁₂ or homocysteine remains insufficiently understood. Purpose: to study associations of polymorphisms of the major genes that encode folate cycle enzymes *MTHFR C677T (rs1801133)*; *MTHFR A1298C (rs1801131)*; *MTR A2756G (rs1805087)* with B vitamin level in the blood plasma of patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** The study included 83 patients (83 eyes) with diabetes type 2 who according to the results of an ophthalmological examination using Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study chart had non-proliferative and proliferative diabetic retinopathy. The control group consisted of 35 people without diabetes who were matched with the examined patients by sex, age, body mass index. Gene polymorphism was determined using real-time polymerase chain reaction on a Gene AMP automatic amplifier PCR System 7500, the content of folates and vita-

mins B₁₂, B₆ was determined in serum blood by the enzyme-linked immunosorbent assay. **Conclusions.** Folate content in the blood of the subjects differed depending on the genotype and was maximal in healthy carriers of the *TT* genotype of the *rs1801133* gene, the *AG* genotype of the *rs1805087* gene, and carriers of the *CC* genotype of the *rs1801131* gene in whom the median by the group exceeded the value in the population by 1.4–1.5 times. Vitamin B₁₂ deficiency was highest in carriers of the *CT* genotype of the *rs1801133* gene, the *AG* genotype of the *rs1805087* gene whose content of the vitamin decreased by 50 % with proliferative diabetic retinopathy. The *AC* genotype of the *rs1801131* gene turned out to be most protective — a decrease in vitamin B₁₂ was 17 %. Contents of vitamin B₆ differed in healthy individuals depending on the *rs1801131* gene polymorphisms: it was highest in the *AA* genotype carriers and in retinopathy development decreased by 36 % regardless of stage. Similarly, the level of vitamin B₆ in the *AC* genotype carriers decreased by 30 % compared to the control group, and in the *CC* genotype carriers with non-proliferative diabetic retinopathy, the content of B₆ decreased by 1.8 times.

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes mellitus; folates; folate cycle; vitamin B₁₂; B₆; genotype

Жук А.М.

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

ТОВ «Британський офтальмологічний центр», м. Київ, Україна

Ефективність сучасних методів комбінованого хірургічного лікування регматогенного відшарування сітківки і вікової катаракти

Резюме. *Актуальність.* Виконання закритої субтотальної вітректомії на факічних очах нерідко призводить до розвитку або прогресування катаракти; за даними літератури, її частота становить від 20 до 80 %. Це призводить до зниження зорових функцій і, як наслідок, до погіршення якості життя цієї категорії пацієнтів. Поєднання факоемульсифікації (ФЕК) та закритої субтотальної вітректомії (ЗСВ) має безсумнівні переваги. **Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилося 60 пацієнтів (60 очей) із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою, яким виконувалася ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю 20% СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією інтраокулярної лінзи (ІОЛ). Пацієнтам проводилися: дослідження гостроти зору, внутрішньоочного тиску, периметрія Нитрфреу, дослідження поля зору за скринінговими тестами, оптична когерентна томографія сітківки та зорового нерва в ранні та пізні строки спостереження. **Результати.** Виконання ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю 20% СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та факоемульсифікацією з імплантацією ІОЛ у хворих із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою дозволило через 1 рік спостережень статистично значуще підвищити: некориговану гостроту зору в 2,3 раза (t Ірік = 4,9; $p < 0,01$), максимально кориговану гостроту зору — в 2,5 раза (t Ірік = 6,8; $p < 0,01$), MD — в 10,2 раза (t Ірік = 9,2; $p < 0,01$), товщину нейросенсорної сітківки у фовеолярній зоні — на 22 % (t Ірік = 6,5; $p < 0,01$), кількість очей, які не мали змін пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу, — у 2,2 раза (ϕ Ірік = 2,4; $p < 0,01$), кількість очей, які не мали змін шару фоторецепторів, — у 3,2 раза (ϕ Ірік = 4,0; $p < 0,01$), а також знизити: PSD в 3,3 раза (t Ірік = 24,5; $p < 0,01$), зміни у полі зору у вигляді відносних парацентральних скотом — у 2,2 раза (ϕ Ірік = 2,6; $p < 0,01$), у вигляді звуження на 5–10° у поєднанні з відносними скотомами — в 9,7 раза (ϕ Ірік = 4,7; $p < 0,01$), кількість очей зі зниженням оптичної щільності пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу — в 1,5 раза (ϕ Ірік = 2,7; $p < 0,01$), товщину судинної оболонки на 17 % (t Ірік = 4,9; $p < 0,01$), кількість очей з відсутнім шаром фоторецепторів — у 2,5 раза (ϕ Ірік = 2,0; $p < 0,05$), кількість очей з дезорганізованим шаром фоторецепторів — у 1,5 раза (ϕ Ірік = 2,2; $p < 0,01$) і нормалізувати межі поля зору в 6,8 раза (ϕ Ірік = 8,1; $p < 0,01$).

Ключові слова: регматогенне відшарування сітківки; вікова катаракта; закрыта субтотальна вітректомія; факоемульсифікація

Вступ

Регматогенне відшарування сітківки (РВС) — одне з найскладніших захворювань органа зору, суть якого полягає у відокремленні нейросенсорної сітківки від комплексу пігментного епітелію та мембрани Бруха, накопиченні рідини між цими шарами та наявності розриву сітківки [1, 2]. РВС займає частку від 2 до 9 % у

структурі первинної інвалідності із захворювань органа зору [3, 4]. При проведенні епідеміологічних спостережень поширеність РВС у світовому масштабі, за даними деяких авторів, становить 10–18 випадків, за даними інших — 6,9–18,2 випадку на 100 000 населення на рік [5, 6]. У країнах Європи цей показник становить 6–10 випадків на 100 000 населення на рік [1].

Доведено, що частота виникнення цього захворювання серед чоловіків вища, ніж серед жінок, пік захворюваності припадає на 20–29 років (8 випадків на 100 000 населення) та 60–70 років (28 випадків на 100 000 населення). Протягом першого року ризик розвитку РВС на парному оці підвищується на 3,5–5,8 %, а у наступні чотири роки — на 9–10 % [1, 2, 7, 8].

За даними різних авторів, ефективність хірургії широко варіює незалежно від обраного методу лікування та знаходиться в межах від 37 до 95 % [9]. Отже, на сьогодні існує три групи патогенетично орієнтованих оперативних втручань: екстраокулярні, інтраокулярні та комбіновані. Вибір методу лікування РВС має бути індивідуальним у кожному клінічному випадку; лікар має брати до уваги вік пацієнта, тривалість існування відшарування, його характер, вид та площу, рухомість відшарованої сітківки, стадію проліферативної вітреоретинопатії та наявність в анамнезі оперативних втручань [10]. У низці випадків виконується закрыта субтотальна вітректомія (ЗСВ) з наступною тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю та ендолазеркоагуляцією. Окрім газів, для стабілізації положення сітківки та її прилягання використовують важкі рідини — перфторорганічні сполуки або силіконове масло, які, у свою чергу, дозволяють контролювати інтраопераційні маніпуляції на сітківці та можуть знаходитися у вітреальній порожнині більш тривалий період [11].

Кожен з методів має свої переваги та недоліки, але мініінвазивність ендовітреальної хірургії, краща візуалізація деталей заднього полюса ока, удосконалення фізико-хімічних властивостей тампонуєчих речовин сприяє вибору закрытої субтотальної вітректомії як першої ланки лікування РВС [12].

Виконання закрытої субтотальної вітректомії на факічних очах нерідко призводить до розвитку або прогресування катаракти; за даними літератури, її частота становить від 20 до 80 %. Це призводить до зниження зорових функцій і, як наслідок, до погіршення якості життя цієї категорії пацієнтів. Поєднання факоемульсифікації катаракти (ФЕК) та закрытої субтотальної вітректомії має безсумнівні переваги, а саме: поліпшує візуалізацію структур ока під час операції і після неї, дає можливість більш ефективно впливати на післяопераційну рефракцію ока, забезпечує повне видалення склоподібного тіла без пошкодження кришталика, скорочує кількість хірургічних втручань, знижує анестезіологічне навантаження [13].

Мета — вивчити ефективність сучасних методів комбінованого хірургічного лікування регматогенного відшарування сітківки і вікової катаракти.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 60 пацієнтів (60 очей) із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою, яким виконували закрыту субтотальну вітректомію з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю 20% С3F8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією інтраокулярної лінзи (ІОЛ).

Клінічні дослідження виконували відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) і законів України та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. № 690. Пацієнти, дані яких використовували у дисертаційному дослідженні, давали інформовану згоду.

Пацієнтам виконували субтенонову анестезію бупівакаїном 4 мл. Обробляли операційне поле розчином бетадіну. Встановлювали блефаростат. За допомогою троакарів 25 G проводили встановлення портів у нижньотемпоральному, верхньоназальному та верхньотемпоральному секторах в 3,5 мм від лімба. Встановлювали іригаційну канюлю в нижньотемпоральному секторі. Проводили тунельний розріз роگیвки, парацентез на 3 годинах. У передню камеру вводили віскоеластик за soft-shell технікою. Виконували капсулорексис, гідродисекцію. Проводили ультразвукове дроблення ядра з використанням іригаційного розчину. Вимивали кришталикові маси. У капсульний мішок імплантували ІОЛ SN60WF. Проводили гідратацію роگیвки. Виконували закрыту субтотальну вітректомію. Видаляли задню гіалоїдну мембрану. Проводили склерокомпресію та усували тракційні компоненти із мобілізацією сітківки. Ендолазерним зондом 25 G виконували ендолазеркоагуляцію виключно в місцях тракцій чи розривів із подальшою заміною рідини на стерильне повітря. У вітреальну порожнину вводили газоповітряну суміш 20% С3F8. Видаляли троакари та герметизували порти. Під кон'юнктиву вводили розчин глюкокортикостероїду. Проводили інстиляції антибіотика та накладали монокулярну асептичну пов'язку. За відсутності повної адекватної газоповітряної тампонади, при динамічному спостереженні упродовж 1 місяця проводили додаткову заміну внутрішньоочної рідини на газоповітряну суміш в умовах операційної. Проводили епібульбарну анестезію розчином алкаїну 1%. Обробляли операційне поле водним розчином бетадіну. У 3,5 мм від лімба на 5/7 годинах голкою 29 G із шприцом 10,0 з 18% газоповітряною сумішшю С3F8 сидячи проводили пункцію склери. Проводили поступову заміну рідини на стерильну 20% газоповітряну суміш до повної тампонади під візуальним контролем за допомогою налобного офтальмоскопа.

Пацієнтам у післяопераційному періоді проводили дослідження гостроти зору, внутрішньоочного тиску, периметрію Humphrey, дослідження поля зору за скринінговими тестами, оптичну когерентну томографію сітківки та зорового нерва.

Наявність у вітреальній порожнині газоповітряної суміші не дозволяла провести в ранньому післяопераційному періоді периметрію Humphrey, оптичну когерентну томографію сітківки та зорового нерва. Дослідження полів зору виконували за скринінговими тестами.

Строк спостереження — 1 рік.

Для подання кількісних показників розраховувалося середнє значення змінної (M), стандартна помилка ($\pm m$). Для визначення статистичної значущості відмінностей середніх значень у двох незалежних групах використовували t-критерій Стюдента. Для порівняння структури груп у відсотках ($P \pm m$) у різні терміни спостереження використовували метод арксинус-перетворення Фішера. Нульову гіпотезу про відсутність ефекту відкидали і відмінності між показниками вважали статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати

При огляді 60 пацієнтів (60 очей) до оперативного втручання максимально коригована гострота зору 0,05–0,3 була на 22 очах (36,67 %), 0,4–0,6 — на 21 оці (35,0 %), 0,7–1,0 — на 17 очах (28,33 %) і в середньому становила $0,31 \pm 0,04$ (від 0,05 до 1,0). Некоригована гострота зору в середньому становила $0,18 \pm 0,03$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $15,5 \pm 5,3$ мм рт.ст.

Середній показник світлочутливості сітківки (MD) при периметрії Humphrey становив $6,14 \pm 0,15$ dB. Показник суми локальних дефектів полів зору (PSD) становив $4,3 \pm 0,1$. При дослідженні поля зору за скринінговими тестами нормальні межі поля зору були на 7 очах (11,67 %), мінімальні зміни в полі зору у вигляді відносних парацентральных скотом були на 23 очах (38,33 %), звуження поля зору на $5-10^\circ$ у поєднанні з відносними скотомами — на 20 очах (33,33 %), звуження поля зору більше ніж на 10° у поєднанні з великими абсолютними скотомами — на 10 очах (16,67 %).

За даними оптичної когерентної томографії (ОКТ) макулярної ділянки, перед оперативним лікуванням товщина нейросенсорної сітківки у фовеолярній зоні в середньому становила $315,17 \pm 2,31$ мкм, товщина судинної оболонки — $264,40 \pm 2,89$ мкм. При дослідженні цілісності пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу встановлено, що на 45 очах (75,0 %) було зниження його оптичної щільності, підвищення оптичної щільності на 5 очах (8,33 %), на 10 очах (16,67 %) змін не зафіксовано. Шар IS/OS був збереженим на 18 очах (30,0 %), на 42 очах (70,0 %) відмічалася його дезорганізація. При проведенні ОКТ диска зорового нерва (ДЗН) у пацієнтів на доопераційному етапі показник RNFL у середньому становив $90,30 \pm 1,94$ мкм.

При огляді пацієнтів через 1 місяць після оперативного втручання некоригована гострота зору в середньому становила $0,32 \pm 0,06$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,49 \pm 0,05$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $16,9 \pm 4,1$ мм рт.ст. Офтальмогіпертензія була зафіксована на 2 очах (3,33 %), цим пацієнтам була призначена додатково гіпотензивна терапія у вигляді інстиляцій.

Середній показник світлочутливості сітківки, за даними статичної периметрії Humphrey, становив $-4,0 \pm 0,5$ dB. Показник суми локальних дефектів полів зору становив $3,1 \pm 0,1$. При дослідженні поля зору за скринінговими тестами нормальні межі поля зору були на 33 очах (55,0 %), мінімальні зміни в полі зору у

вигляді відносних парацентральных скотом були на 16 очах (26,67 %), звуження меж поля зору на $5-10^\circ$ у поєднанні з відносними скотомами — на 8 очах (13,33 %), звуження меж поля зору більше ніж на 10° у поєднанні з абсолютними скотомами — на 3 очах (5,0 %).

За даними ОКТ, товщина нейросенсорної сітківки у фовеолярній зоні в середньому становила $262,34 \pm 2,44$ мкм, товщина судинної оболонки — $269,40 \pm 2,71$ мкм. При дослідженні цілісності пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу встановлено, що на 40 очах (66,67 %) було зниження його оптичної щільності, підвищення оптичної щільності на 10 очах (16,67 %), на 10 очах (16,67 %) змін не зафіксовано. Шар IS/OS був збереженим на 47 очах (78,33 %), на 13 очах (21,67 %) відмічалася його дезорганізація. При проведенні ОКТ ДЗН показник RNFL у середньому становив $91,40 \pm 1,72$ мкм.

При огляді пацієнтів через 3 місяці після оперативного втручання некоригована гострота зору в середньому становила $0,35 \pm 0,05$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,51 \pm 0,05$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $17,2 \pm 4,1$ мм рт.ст.

Середній показник світлочутливості сітківки, за даними статичної периметрії Humphrey, становив $-3,3 \pm 0,4$ dB. Показник суми локальних дефектів полів зору становив $2,40 \pm 0,06$. При дослідженні поля зору за скринінговими тестами нормальні межі поля зору були на 35 очах (58,33 %), мінімальні зміни в межах поля зору у вигляді відносних парацентральных скотом були на 17 очах (28,33 %), звуження меж поля зору на $5-10^\circ$ у поєднанні з відносними скотомами — на 8 очах (13,33 %).

За даними ОКТ, товщина нейросенсорної сітківки у фовеолярній зоні в середньому становила $284,18 \pm 2,32$ мкм, товщина судинної оболонки — $271,40 \pm 2,68$ мкм. При дослідженні цілісності пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу встановлено, що на 40 очах (66,67 %) було зниження його оптичної щільності, підвищення оптичної щільності на 10 очах (16,67 %), на 10 очах (16,67 %) змін не зафіксовано. Шар IS/OS був збереженим на 47 очах (78,33 %), на 13 очах (21,67 %) відмічалася його дезорганізація. При проведенні ОКТ ДЗН показник RNFL у середньому становив $90,20 \pm 1,85$ мкм.

При огляді пацієнтів через 6 місяців після оперативного втручання некоригована гострота зору в середньому становила $0,41 \pm 0,05$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,62 \pm 0,05$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $17,4 \pm 3,9$ мм рт.ст.

Середній показник світлочутливості сітківки, за даними статичної периметрії Humphrey, становив $-2,4 \pm 0,5$ dB. Показник суми локальних дефектів полів зору становив $2,00 \pm 0,08$. При дослідженні поля зору за скринінговими тестами нормальні межі поля зору були на 43 очах (71,67 %), мінімальні зміни в межах поля зору у вигляді відносних парацентральных скотом були на 10 очах (16,67 %), звуження меж поля зору на $5-10^\circ$ у поєднанні з відносними скотомами —

на 4 очах (6,67 %), звуження меж поля зору більше ніж на 10° у поєднанні з абсолютними скотомами — на 3 очах (5,0 %).

За даними ОКТ, товщина нейросенсорної сітківки у фовеолярній зоні в середньому становила $278,40 \pm 2,78$ мкм, товщина судинної оболонки — $265,40 \pm 2,85$ мкм. При дослідженні цілісності пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу встановлено, що на 40 очах (66,67 %) було зниження його оптичної щільності, підвищення оптичної щільності на 10 очах (16,67 %), на 10 очах (16,67 %) змін не зафіксовано. Шар IS/OS був збережений або відновлений на 52 очах (86,67 %), на 8 очах (13,33 %) зберігалась його дезорганізація. При проведенні ОКТ ДЗН показник RNFL у середньому становив $88,50 \pm 1,49$ мкм.

Через 1 рік після оперативного втручання було оглянуто 58 пацієнтів (58 очей). Некоригована гострота зору в середньому становила $0,45 \pm 0,06$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,71 \pm 0,05$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $17,6 \pm 2,1$ мм рт.ст.

Середній показник світлочутливості сітківки, за даними статичної периметрії Humphrey, становив $-0,60 \pm 0,45$ dB. Показник суми локальних дефектів полів зору (PSD) становив $1,30 \pm 0,03$. При дослідженні поля зору за скринінговими тестами нормальні межі поля зору були на 46 очах (79,31 %), мінімальні зміни в межах поля зору у вигляді відносних парацентральных скотом були на 10 очах (17,24 %), звуження меж поля зору на $5-10^\circ$ у поєднанні з відносними скотомами — на 2 очах (3,45 %).

За даними ОКТ, товщина нейросенсорної сітківки у фовеолярній зоні в середньому становила $260,30 \pm 2,47$ мкм, товщина судинної оболонки — $225,60 \pm 2,15$ мкм. При дослідженні цілісності пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу встановлено, що на 30 очах (51,72 %) було зниження його

оптичної щільності, підвищення оптичної щільності на 7 очах (12,01 %), на 21 оці (36,21 %) змін не зафіксовано. Шар IS/OS був збережений або відновлений на 53 очах (91,38 %), на 5 очах (8,62 %) зберігалась його дезорганізація. При проведенні ОКТ ДЗН показник RNFL у середньому становив $87,80 \pm 1,36$ мкм.

В табл. 1 наведена динаміка гостроти зору в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ ($M \pm m$).

Як видно із табл. 1, виконання ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою дозволило статистично значуще підвищити некориговану гостроту зору в 1,8 раза через 1 місяць ($t_{1\text{міс.}} = 2,8$; $p < 0,01$), у 1,9 раза через 3 місяці ($t_{3\text{міс.}} = 3,4$; $p < 0,01$), у 2,3 раза через 6 місяців ($t_{6\text{міс.}} = 4,6$; $p < 0,01$) та у 2,3 раза через 1 рік ($t_{1\text{рік}} = 4,9$; $p < 0,01$) після оперативного втручання.

Також відмічалось статистично значуще підвищення максимально коригованої гостроти зору в 1,6 раза через 1 та 3 місяці ($t_{1\text{міс.}} = 3,0$, $t_{3\text{міс.}} = 3,3$; $p < 0,01$), у 2 рази через 6 місяців ($t_{6\text{міс.}} = 5,2$; $p < 0,01$) та у 2,5 раза через 1 рік ($t_{1\text{рік}} = 6,8$; $p < 0,01$) після оперативного втручання.

Статистично значуще зниження некоригованої гостроти зору в 3,6 раза на першу добу ($t_{1\text{доба}} = 6,5$, $p < 0,01$) та в 6,2 раза на десяту добу ($t_{10\text{доба}} = 6,5$, $p < 0,01$) пов'язане з наявністю у вітреальній порожнині газоповітряної суміші.

В табл. 2 наведена динаміка показників статичної периметрії Humphrey в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ ($M \pm m$).

Таблиця 1. Динаміка гостроти зору в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ ($M \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Некоригована гострота зору	Максимально коригована гострота зору
До операції (n = 60)	$0,18 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,04$
Перша доба (n = 60)	$0,050 \pm 0,009^{**}$	$0,050 \pm 0,009^{**}$
Десята доба (n = 60)	$0,050 \pm 0,009^{**}$	$0,050 \pm 0,009^{**}$
Через 1 місяць (n = 60)	$0,32 \pm 0,06^{**}$	$0,49 \pm 0,05^{**}$
Через 3 місяці (n = 60)	$0,35 \pm 0,05^{**}$	$0,51 \pm 0,05^{**}$
Через 6 місяців (n = 60)	$0,41 \pm 0,05^{**}$	$0,62 \pm 0,05^{**}$
Через 1 рік (n = 58)	$0,45 \pm 0,06^{**}$	$0,71 \pm 0,05^{**}$
	$t_{\text{до опер. — 1-ша доба}} = 6,5$ $t_{\text{до опер. — 10-та доба}} = 6,5$ $t_{\text{до опер. — 1 міс.}} = 2,8$ $t_{\text{до опер. — 3 міс.}} = 3,4$ $t_{\text{до опер. — 6 міс.}} = 4,6$ $t_{\text{до опер. — 1 рік}} = 4,9$	$t_{\text{до опер. — 1-ша доба}} = 6,5$ $t_{\text{до опер. — 10-та доба}} = 6,5$ $t_{\text{до опер. — 1 міс.}} = 3,0$ $t_{\text{до опер. — 3 міс.}} = 3,3$ $t_{\text{до опер. — 6 міс.}} = 5,2$ $t_{\text{до опер. — 1 рік}} = 6,8$

Примітка: ** — рівень значущості відмінностей порівняно з результатами до операції, $p < 0,01$, розрахованої за допомогою t-критерію Стьюдента.

Як видно із табл. 2, виконання ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою дозволило статистично значуще підвищити світлочутливість сітківки (MD) в 1,5 раза через 1 місяць ($t_{1\text{міс.}} = 3,2; p < 0,01$), у 1,9 раза через 3 місяці ($t_{3\text{міс.}} = 4,2; p < 0,01$), у 2,6 раза через 6 місяців ($t_{6\text{міс.}} = 5,6; p < 0,01$) та у 10,2 раза через 1 рік ($t_{1\text{рік}} = 9,2; p < 0,01$) після оперативного втручання, а також статистично значуще знизити локальні дефекти полів зору (PSD) в 1,4 раза через 1 місяць ($t_{1\text{міс.}} = 6,8; p < 0,01$), у 1,8 раза через 3 місяці ($t_{3\text{міс.}} = 14,6; p < 0,01$), у 2,2 раза через 6 місяців ($t_{6\text{міс.}} = 17,5; p < 0,01$) та у 3,3 раза ($t_{1\text{рік}} = 24,5; p < 0,01$) через 1 рік після оперативного втручання.

В табл. 3 наведена динаміка показників поля зору за скринінговими тестами в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою віт-

реальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ ($M \pm m$).

Як видно із табл. 3, виконання ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою дозволило статистично значуще нормалізувати межі поля зору в 4,7 раза через 1 місяць спостережень ($\phi_{1\text{міс.}} = 5,3; p < 0,01$), у 5 разів через 3 місяці ($\phi_{3\text{міс.}} = 5,7; p < 0,01$), у 6,1 раза через 6 місяців ($\phi_{6\text{міс.}} = 7,2; p < 0,01$) та у 6,8 раза через 1 рік ($\phi_{1\text{рік}} = 8,1; p < 0,01$) після оперативного втручання, а також знизити зміни у полі зору у вигляді відносних парацентральных скотом в 2,3 раза через 6 місяців ($\phi_{6\text{міс.}} = 2,7; p < 0,01$) та 2,2 раза ($\phi_{1\text{рік}} = 2,6; p < 0,01$); звуження на $5-10^\circ$ у поєднанні з відносними скотомами в 2,5 раза через 1 та 3 місяці спостережень ($\phi_1, 3\text{міс.} = 2,6; p < 0,01$), у 5 разів через 6 місяців ($\phi_{6\text{міс.}} = 3,9; p < 0,01$) та 9,7 раза через 1 рік

Таблиця 2. Динаміка показників периметрії Humphrey в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ ($M \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	MD ($M \pm m$), dB	PSD ($M \pm m$)
До операції (n = 60)	-6,14 ± 0,15	4,3 ± 0,1
Через 1 місяць (n = 60)	-4,0 ± 0,5**	3,1 ± 0,1**
Через 3 місяці (n = 60)	-3,3 ± 0,4**	2,4 ± 0,06**
Через 6 місяців (n = 60)	-2,4 ± 0,5**	2,00 ± 0,08**
Через 1 рік (n = 58)	-0,60 ± 0,45**	1,30 ± 0,03**
	$t_{\text{до опер.} - 1 \text{ міс.}} = 3,2, t_{\text{до опер.} - 3 \text{ міс.}} = 4,2, t_{\text{до опер.} - 6 \text{ міс.}} = 5,6, t_{\text{до опер.} - 1 \text{ рік}} = 9,2$	$t_{\text{до опер.} - 1 \text{ міс.}} = 6,8, t_{\text{до опер.} - 3 \text{ міс.}} = 14,6, t_{\text{до опер.} - 6 \text{ міс.}} = 17,5, t_{\text{до опер.} - 1 \text{ рік}} = 24,5$

Примітка: ** — рівень значущості відмінностей порівняно з результатами до операції, $p < 0,01$, розрахований за допомогою *t*-критерію Стьюдента.

Таблиця 3. Динаміка показників поля зору за скринінговими тестами в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ (у відсотках, $P \pm t$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Стан полів зору			
	Нормальні межі	Відносні парацентральных скотоми	Звуження на $5-10^\circ$ у поєднанні з відносними скотомами	Звуження більше ніж на 10° у поєднанні з абсолютними скотомами
До операції (n = 60)	11,67 ± 4,10	38,33 ± 6,30	33,33 ± 6,10	16,67 ± 4,10
Через 1 місяць (n = 60)	55,0 ± 6,4**	26,67 ± 5,70	13,33 ± 4,40**	5,0 ± 2,8*
Через 3 місяці (n = 60)	58,33 ± 6,40**	28,33 ± 5,80	13,33 ± 4,40**	—
Через 6 місяців (n = 60)	71,67 ± 5,80**	16,67 ± 4,10**	6,67 ± 3,20**	5,0 ± 2,8*
Через 1 рік (n = 58)	79,31 ± 5,30**	17,24 ± 5,00**	3,45 ± 2,40**	—
	$\Phi_{\text{до опер.} - 1 \text{ міс.}} = 5,3$ $\Phi_{\text{до опер.} - 3 \text{ міс.}} = 5,7$ $\Phi_{\text{до опер.} - 6 \text{ міс.}} = 7,2$ $\Phi_{\text{до опер.} - 1 \text{ рік}} = 8,1$	$\Phi_{\text{до опер.} - 1 \text{ міс.}} = 1,4$ $\Phi_{\text{до опер.} - 3 \text{ міс.}} = 1,2$ $\Phi_{\text{до опер.} - 6 \text{ міс.}} = 2,7$ $\Phi_{\text{до опер.} - 1 \text{ рік}} = 2,6$	$\Phi_{\text{до опер.} - 1 \text{ міс.}} = 2,6$ $\Phi_{\text{до опер.} - 3 \text{ міс.}} = 2,6$ $\Phi_{\text{до опер.} - 6 \text{ міс.}} = 3,9$ $\Phi_{\text{до опер.} - 1 \text{ рік}} = 4,7$	$\Phi_{\text{до опер.} - 1 \text{ міс.}} = 2,1$ $\Phi_{\text{до опер.} - 3 \text{ міс.}} = 4,6$ $\Phi_{\text{до опер.} - 6 \text{ міс.}} = 2,1$ $\Phi_{\text{до опер.} - 1 \text{ рік}} = 4,6$

Примітки: * — рівень значущості відмінностей порівняно з результатами до операції, $p < 0,05$, розрахований за допомогою *φ*-критерію Фішера; ** — рівень значущості відмінностей порівняно з результатами до операції, $p < 0,01$, розрахований за допомогою *φ*-критерію Фішера.

(ϕ 1 рік = 4,7; $p < 0,01$); звуження поля зору більше ніж на 10° у поєднанні з абсолютними скотомами в 3,3 раза через 1 та 6 місяців спостережень (ϕ 1, 6 міс. = 2,1; $p < 0,05$) порівняно з даними до оперативного втручання.

В табл. 4 наведена динаміка товщини нейросенсорної сітківки у фовеолярній зоні в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ ($M \pm m$).

Як видно із табл. 4, після виконання ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою статистично значуще зменшується товщина нейросенсорної сітківки у фовеолярній зоні через 1 місяць спостережень на 23 % ($t_{1\text{міс.}} = 6,9$, $p < 0,01$), на 33 % через 3 місяці ($t_{3\text{міс.}} = 9,9$; $p < 0,01$), на 30 % через 6 місяців ($t_{6\text{міс.}} = 9,6$; $p < 0,01$) та на 22 % через 1 рік ($t_{1\text{рік}} = 6,5$; $p < 0,01$) після оперативного втручання.

В табл. 5 наведена динаміка товщини судинної оболонки в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ ($M \pm m$).

Як видно із табл. 5, після виконання ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою спостерігалось статистично значуще зниження товщини судинної оболонки на 17 % через 1 рік спостережень ($t_{1\text{рік}} = 4,9$; $p < 0,01$) після оперативного втручання.

В табл. 6 наведена динаміка стану пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ (у відсотках, $P \pm m$).

Як видно із табл. 6, після виконання ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою через 1 рік статистично значуще в 2,2 раза (ϕ 1 рік = 2,4; $p < 0,01$) підвищилася кількість очей, які не мали змін пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу, зменшилася в 1,5 раза (ϕ 1 рік = 2,7; $p < 0,01$) кількість очей зі зниженням оптичної щільності пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу.

В табл. 7 наведена динаміка стану шару IS/OS в найближчі та віддалені терміни спостереження після

Таблиця 4. Динаміка товщини нейросенсорної сітківки у фовеолярній зоні в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ ($M \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Товщина нейросенсорної сітківки у фовеолярній зоні, μm
До операції (n = 60)	315,17 \pm 2,31
Через 1 місяць (n = 60)	262,34 \pm 2,44**
Через 3 місяці (n = 60)	284,18 \pm 2,32**
Через 6 місяців (n = 60)	278,40 \pm 2,78**
Через 1 рік (n = 58)	260,30 \pm 2,47**
	$t_{\text{до опер. — 1 міс.}} = 6,9$, $t_{\text{до опер. — 3 міс.}} = 9,9$, $t_{\text{до опер. — 6 міс.}} = 9,6$, $t_{\text{до опер. — 1 рік}} = 6,5$

Примітка: ** — рівень значущості відмінностей порівняно з результатами до операції, $p < 0,01$, розрахований за допомогою t -критерію Стьюдента.

Таблиця 5. Динаміка товщини судинної оболонки в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ ($M \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Товщина судинної оболонки, μm
До операції (n = 60)	264,40 \pm 2,89
Через 1 місяць (n = 60)	269,40 \pm 2,71
Через 3 місяці (n = 60)	271,40 \pm 2,68
Через 6 місяців (n = 60)	265,40 \pm 2,85
Через 1 рік (n = 58)	225,60 \pm 2,15**
	$t_{\text{до опер. — 1 міс.}} = 0,5$, $t_{\text{до опер. — 3 міс.}} = 0,8$, $t_{\text{до опер. — 6 міс.}} = 0,1$, $t_{\text{до опер. — 1 рік}} = 4,9$

Примітка: ** — рівень значущості відмінностей порівняно з результатами до операції, $p < 0,01$, розрахований за допомогою t -критерію Стьюдента.

ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю С3F8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ (у відсотках, $P \pm m$).

Як видно із табл. 7, після виконання ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю С3F8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою через 1 та 3 місяці статистично значуще в 2,6 раза (ϕ_1 , 3міс. = 5,6; $p < 0,01$), через 6 місяців у 2,9 раза ($\phi_{\text{міс.}}$ = 6,8; $p < 0,01$), через 1 рік у 3 рази ($\phi_{\text{рік}}$ = 7,5; $p < 0,01$) підвищилася кількість очей із збереженим або відновленим шаром IS/OS після оперативного втручання порівняно з даними до оперативного втручання.

У табл. 8 наведена динаміка показника RNFL у найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю С3F8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ ($M \pm m$).

Як видно із табл. 8, після виконання ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю С3F8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою відзначається зниження показника RNFL через 6 місяців та 1 рік спостережень, але ці дані були статистично незначущі.

Обговорення

Комбінована операція — закрита субтотальна вітректомія і факоемульсифікація катаракти є ефективною і безпечною процедурою, яка забезпечує якісне видалення задньої і передньої гіалоїдної мембрани та безпечні маніпуляції хірурга у вітреальній порожнині без ушкодження кришталіка. Така стратегія призводить до мінімізації хірургічної травми, знижує ризик ускладнень і сприяє швидкому відновленню зору. Як тампонує речовину під час ЗСВ ми використовували перфторпропан (С3F8), який збільшувався в об'ємі в 4 рази і мав час розсмоктування приблизно 55–65 днів. Інші гази мають менший об'єм та менший час розсмоктування. Наприклад, сульфургексафторид (SF6) збільшується в об'ємі в 2 рази, час розсмоктування газової бульбашки 10–14 днів, перфторетан (С2F6) збільшується в об'ємі в 3 рази, час розсмоктування 30–35 днів. Ефективність тампонади С3F8 завдяки збіль-

Таблиця 6. Динаміка стану пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю С3F8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ (у відсотках, $P \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Стан пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу		
	Без змін	Зниження оптичної щільності	Підвищення оптичної щільності
До операції (n = 60)	16,67 ± 4,80	75,0 ± 5,6	8,33 ± 3,60
Через 1 місяць (n = 60)	16,67 ± 4,80	66,67 ± 6,10	16,67 ± 4,80
Через 3 місяці (n = 60)	16,67 ± 4,80	66,67 ± 6,10	16,67 ± 4,80
Через 6 місяців (n = 60)	16,67 ± 4,80	66,67 ± 6,10	16,67 ± 4,80
Через 1 рік (n = 58)	36,21 ± 6,30**	51,72 ± 6,60**	12,01 ± 4,30
	$\Phi_{\text{до опер. — 1 міс.}} = 0$ $\Phi_{\text{до опер. — 3 міс.}} = 0$ $\Phi_{\text{до опер. — 6 міс.}} = 0$ $\Phi_{\text{до опер. — 1 рік}} = 2,4$	$\Phi_{\text{до опер. — 1 міс.}} = 1,0$ $\Phi_{\text{до опер. — 3 міс.}} = 1,0$ $\Phi_{\text{до опер. — 6 міс.}} = 1,0$ $\Phi_{\text{до опер. — 1 рік}} = 2,7$	$\Phi_{\text{до опер. — 1 міс.}} = 1,4$ $\Phi_{\text{до опер. — 3 міс.}} = 1,4$ $\Phi_{\text{до опер. — 6 міс.}} = 1,4$ $\Phi_{\text{до опер. — 1 рік}} = 0,7$

Примітка: ** — рівень значущості відмінностей порівняно з результатами до операції, $p < 0,01$, розрахований за допомогою ϕ -критерію Фішера.

Таблиця 7. Динаміка стану шару IS/OS до та в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю С3F8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ (у відсотках, $P \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Стан шару IS/OS	
	Збережений або відновлений	Дезорганізований
До операції (n = 60)	30,0 ± 5,9	70,0 ± 5,9
Через 1 місяць (n = 60)	78,33 ± 5,30**	21,67 ± 5,30**
Через 3 місяці (n = 60)	78,33 ± 5,30**	21,67 ± 5,30**
Через 6 місяців (n = 60)	86,67 ± 4,40**	13,33 ± 4,40**
Через 1 рік (n = 58)	91,38 ± 3,70**	8,62 ± 3,70**
	$\Phi_{\text{до опер. — 1 міс.}} = 5,6$, $\Phi_{\text{до опер. — 3 міс.}} = 5,6$, $\Phi_{\text{до опер. — 6 міс.}} = 6,8$, $\Phi_{\text{до опер. — 1 рік}} = 7,5$	$\Phi_{\text{до опер. — 1 міс.}} = 5,6$, $\Phi_{\text{до опер. — 3 міс.}} = 5,6$, $\Phi_{\text{до опер. — 6 міс.}} = 6,8$, $\Phi_{\text{до опер. — 1 рік}} = 7,5$

Примітка: ** — рівень значущості відмінностей порівняно з результатами до операції, $p < 0,01$, розрахований за допомогою ϕ -критерію Фішера.

Таблиця 8. Динаміка показника RNFL в найближчі та віддалені терміни спостереження після ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ ($M \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	RNFL, μm
До операції (n = 60)	90,30 \pm 1,94*
Через 1 місяць (n = 60)	91,40 \pm 1,72*
Через 3 місяці (n = 60)	90,20 \pm 1,85*
Через 6 місяців (n = 60)	88,50 \pm 1,49*
Через 1 рік (n = 58)	87,80 \pm 1,36*
	$t_{\text{до опер. — 1 міс.}} = 0,4$, $t_{\text{до опер. — 3 міс.}} = 0$, $t_{\text{до опер. — 6 міс.}} = 0,7$, $t_{\text{до опер. — 1 рік}} = 1,0$

Примітка: * — рівень значущості відмінностей порівняно з результатами до операції, $p < 0,05$, розрахований за допомогою *t*-критерію Стьюдента.

шенню об'єму та більш тривалому розсмоктуванню сприяє високому анатомічному та функціональному результату [14].

Отже, проведені нами дослідження упродовж 1 року встановили, що виконання ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та ФЕК з імплантацією ІОЛ є ефективним методом оперативного лікування пацієнтів із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою, який дозволяє отримати задовільні анатомічні та функціональні результати.

Висновки

1. Виконання ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та факоемульсифікацією з імплантацією ІОЛ у хворих із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою дозволило через 1 рік спостережень статистично значуще підвищити: некориговану та максимально кориговану гостроту зору.

2. Після виконання комбінованого хірургічного втручання відмічається статистично значуща нормалізація показників статичної периметрії та показників скринінгових тестів через 1 рік спостережень.

3. Застосування ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки та факоемульсифікацією з імплантацією ІОЛ дозволяє статистично значуще поліпшити морфофункціональні показники сітківки та судинної оболонки у хворих із регматогенним відшаруванням сітківки у поєднанні з віковою катарактою через 1 рік спостережень.

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

Список літератури

1. Mitty D., Fleck B.W., Wright A.F. et al. Pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment: predisposing anatomy and cell biology. *Retina*. 2010. 30. 1561-1572.

2. Mitty D., Charteris D.G., Fleck B.W. et al. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *Br. J. Ophthalmol.* 2010. 94. 678-684.

3. Colucciello M., Rasier R. Rhegmatogenous retinal detachment. *Phys. Sportsmed.* 2009. 37 (2). 59-65.

4. Coppe A.M., Lapucci G. Posterior vitreous detachment and retinal detachment following cataract extraction. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2008. 19. 239-242.

5. Haugstad M., Moosmayer S., Bragadomicronttir R. Primary rhegmatogenous retinal detachment — surgical methods and anatomical outcome. *Acta Ophthalmologica*. 2017. 95. 247-251.

6. Poulsen C.D., Peto T., Grauslund J., and Green A. Epidemiologic characteristics of retinal detachment surgery at a specialized unit in Denmark. *Acta Ophthalmologica*. 2016. 94(6). 548-555.

7. Sodhi A., Leung L., Do D.V. et al. Recent Trends in the Management of Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Surv. Ophthalmol.* 2008. 53. 50-67.

8. Park S.J., Choi N.K., Park K.H., Woo S.J. Five year nationwide incidence of rhegmatogenous retinal detachment requiring surgery in Korea. *PLoS One*. 2013. 8(11). e80174.

9. Якимов А.П., Зайка В.А., Шуко А.Г., Малышев В.В. Динаміка структурно-функціональних змін заднього отрезка глаза после хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки. *Офтальмохирургия*. 2013. 2. 42-46.

10. Фабрикантов О.Л., Шмыков А.В. Роль витреоретинального интерфейса в патогенезе отслойки сетчатки. *Обзор литературы. Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013. 4 (153). 280-284.

11. Angunawela R.I., Azarbadegan A., Aylward G.W., Eames I. Intraocular fluid dynamics and retinal shear stress after vitrectomy and gas tamponade. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011. 52. 7046-7051.

12. Ho J.D., Liou S.W., Tsai C.Y. et al. Trends and outcomes of treatment for primary rhegmatogenous retinal detachment: a 9-year nationwide populationbased study. *Eye Lond. Engl.* 2009. 23. 669-675.

13. Feng H., Adelman R.A. Cataract formation following vitreo-retinal procedures. *Clin. Ophthalmol.* 2014. 8. 1957-1965.

14. Montoya A.M., de Smet M.D. Air as tamponade for retinal detachment. *European Journal of Ophthalmology*. 2014. 24 (2). 242-246.

Отримано/Received 09.07.2022

Рецензовано/Revised 20.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 01.08.2022 ■

A.M. Zhuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

British Ophthalmology Center, Kyiv, Ukraine

Effectiveness of modern methods for combined surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment and age-related cataract

Abstract. Background. Performing closed subtotal vitrectomy in phakic eyes often results in cataract formation. According to the literature, the frequency of cataract development or progression after closed subtotal vitrectomy remains quite high (from 20 to 80 %), which leads to a decrease in visual functions and, as a result, to a deterioration in the quality of life of this category of patients. The combination of phacoemulsification and closed subtotal vitrectomy has undoubted advantages. **Materials and methods.** Sixty patients (60 eyes) with rhegmatogenous retinal detachment combined with age-related cataract were examined. They underwent subtotal closed vitrectomy with tamponade of the vitreous cavity using a C3F8 gas-air mixture, endolaser retinal coagulation and phacoemulsification with intraocular lens implantation. Patients were examined for visual acuity, intraocular pressure, Humphrey perimetry, visual field according to screening tests, optical coherence tomography of the retina and optic nerve in the early and late periods of observation. **Results.** The performance of closed subtotal vitrectomy and tamponade of the vitreous cavity using a C3F8 gas-air mixture, endolaser coagulation of the retina and phacoemulsification with intraocular lens implantation in patients suffered from rhegmatogenous retinal detachment combined with age-related cataract allowed, after 1 year of observation, to increase statistically significantly: uncorrected visual

acuity by 2.3 times (t_1 year = 4.9; $p < 0.01$), maximum corrected visual acuity — by 2.5 times (t_1 year = 6.8; $p < 0.01$), MD — by 10.2 times (t_1 year = 9.2; $p < 0.01$), the thickness of the neurosensory retina in the foveolar zone — by 22 % (t_1 year = 6.5; $p < 0.01$), the number of eyes that did not have changes in the pigment epithelium and choriocapillary complex — by 2.2 times (ϕ_1 year = 2.4; $p < 0.01$), the number of eyes that did not have changes in the photoreceptor layer — by 3.2 times (ϕ_1 year = 4.0; $p < 0.01$), and also to reduce: PSD by 3.3 times (t_1 year = 24.5; $p < 0.01$), changes in the field of vision in the form of relative paracentral scotomas — by 2.2 times (ϕ_1 year = 2.6; $p < 0.01$), in the form of narrowing by 5–10° in combination with relative scotomas — by 9.7 times in (ϕ_1 year = 4.7; $p < 0.01$), the number of eyes with a decrease in the optical density of the pigment epithelium and choriocapillary complex — by 1.5 times (ϕ_1 year = 2.7; $p < 0.01$), the thickness of the choroid — by 17 % (t_1 year = 4.9; $p < 0.01$), the number of eyes with a missing photoreceptor layer — by 2.5 times (ϕ_1 year = 2.0; $p < 0.05$), the number of eyes with a disorganized photoreceptor layer — by 1.5 times (ϕ_1 year = 2.2; $p < 0.01$), and to normalize limits of the field of vision by 6.8 times (ϕ_1 year = 8.1; $p < 0.01$).

Keywords: rhegmatogenous retinal detachment; age-related cataract; closed subtotal vitrectomy; phacoemulsification

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

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

🌐 www.vivereclinic.com

📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



ГІЛАЙС®

Зволоження та захист очей!



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



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!



visionkvz.com

САМОКВАНТИТУВАННЯ НЕ Є ЗАПОБІГАННЯМ ХВОРОБИ

УДК 617.715-005.2-07

Нові можливості застосування таргетної терапії в практиці сімейного лікаря при лікуванні ускладнень запальних захворювань переднього відрізка ока

Запальні захворювання очей є однією з найважливіших проблем офтальмології внаслідок значної поширеності, частого ураження осіб працездатного віку й небезпеки інвалідизуючих наслідків. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, частота звернення пацієнтів із запальною офтальмопатологією становить 23 % і займає 2-ге місце після порушень рефракції й акомодатції (40,0 % звернень). На неї припадає близько 40 % амбулаторних пацієнтів і приблизно 80 % випадків тимчасової непрацездатності.

Хвороба сухого ока (ХСО), або сухий кератокон'юнктивіт, є дуже поширеним патологічним станом, що несприятливо впливає на якість життя. Хоча в більшості пацієнтів захворювання є помірно тяжким, у найтяжчих випадках можуть розвиватися виразки рогівки й утворюватися шрами кон'юнктиви. Слід також зауважити, що перебіг ХСО утруднює носіння контактних лінз і погіршує прогноз рефракційних лазерних хірургічних втручань.

29 червня відбулася науково-практична конференція «Сучасні академічні знання у практиці лікаря загальної практики — сімейного лікаря (Українська фахова школа з міжнародною участю)», у рамках якої розглядалися актуальні питання сучасної медицини: надання допомоги пацієнтам із неалкогольною жировою хворобою печінки, фібриляцією передсердь, синдромом подразненого кишечника, а також лікування травм ока, глаукоми, запальних захворювань переднього відрізка ока.

Із доповіддю «Нові можливості застосування таргетної терапії в практиці сімейного лікаря при лікуванні ускладнень запальних захворювань переднього відрізка ока» виступив завідувач кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор, голова правління ГО «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України» Риков Сергій Олександрович.

Хворобу сухого ока часто називають хворобою цивілізації. Її поширеність становить близько 9–18 % серед населення високорозвинених країн світу. Останніми десятиліттями частота хвороби сухого ока зросла в 4,5 рази.

Захворювання частіше зустрічається в жінок, ніж у чоловіків, — 69,7 % випадків. У пацієнтів офтальмо-

логічного профілю, молодших за 50 років, виявляється з частотою 12 %, у хворих віком понад 50 років — у 67 % випадків. Серед пацієнтів із глаукомою поширеність хвороби сухого ока становить близько 10–12 % та має тенденцію до зростання.

На семінарі TFOS DEWS II, присвяченому питанням ХСО, було визначено, що хвороба сухого ока — це багатофакторне захворювання очної поверхні, що характеризується втратою гомеостазу слізної плівки, супроводжується очними симптомами, за яких нестабільність слізної плівки, гіперосмолярність, запалення й пошкодження очної поверхні, а також нейросенсорні аномалії відіграють етіологічну роль.

Нове визначення ХСО підкреслює особливості та механізми цієї патології. У розвитку ХСО важливу роль відіграє втрата гомеостазу слізної плівки, що супроводжується зміною її хімічного складу та дисбалансом функціонування, що викликає пошкодження очної поверхні й розвиток симптомів захворювання.

Нестабільність слізної плівки й гіперосмолярність, запалення й пошкодження очної поверхні, нейросенсорні аномалії також є етіологічними факторами хвороби сухого ока.

Нейросенсорні аномалії розвиваються в патофізіологічних шляхах ХСО. Ноцицептори рогівки, які передають соматосенсорну інформацію про «біль» у центральну нервову систему, мають імовірність сенсорибілізації повторною фізіологічною стимуляцією або патологічними подразниками, такими як гіперосмолярність/запалення. Гіперосмолярність слізної плівки безпосередньо або шляхом ініціації процесу запалення також пошкоджує очну поверхню і є характерною ознакою захворювання.

Таким чином, усі ці ускладнення призводять до циклу подій, які називають порочним колом, що пояснює той факт, що пошкодження очної поверхні ініціюється і згодом повторюється при ХСО.

Доведено, що причинами ХСО можуть бути внутрішні захворювання і синдроми, які асоційовані зі зниженням сльозопродукції. До них відносяться аутоімунні захворювання: первинний синдром Шегрена, вторинний синдром Шегрена при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчак, вузликотому періартеріїті, системній склеродермії, поліміозиті, дерматоміозиті, первинному біліарному цирозі, гранулематозі Вегенера, реакції відторгнення трансплантата, імунні процеси після радіаційного опромінення голови і шиї. ХСО може розвиватися внаслідок захворювання гемопоетичної й ретикулоендотеліальної системи: ревматоїдний артрит, що поєднується зі спленомегалією та нейтропенією (синдром Фелті), злоякісна лімфома, лімфосаркома, гемолітична анемія, тромбоцитопенічна пурпура, гіпергаммаглобулінемія, макроглобулінемія. Причинами ХСО можуть бути ендокринні дисфункції (кліматеричний синдром, ендокринна офтальмопатія, гіпотиреоз, цукровий діабет), захворювання нирок (нирковий тубулярний ацидоз, нецукровий діабет), виснажливі інфекційні захворювання (тиф, холера, лепра, ВІЛ-інфекція, голодування, дефіцит вітамінів Е і В₁₂). Захворювання шкіри та слизових оболонок, що призводять до комбінованої недостатності сльози і слизу (пемігус, токсичний епідермальний некроліз, нейродерміт, рожеві вугрі, природжений іхтіоз, суха іхтіозоподібна еритродермія), вагітність також є причинами ХСО. Однак найбільш значущими при цьому є синдром Шегрена, очний пемфігоїд, ендокринна офтальмопатія і кліматеричний синдром.

Патологічні стани органа зору й оперативні втручання можуть супроводжуватися зниженням стабільності слізної плівки. Це рубці рогівки й кон'юнктиви різної природи, що призводять до порушення конгруентності поверхонь очного яблука і повік (анкілоблефарон, симблефарон, птеригіум, пемфігус кон'юнктиви, ІV стадія опікової хвороби); нейропаралітичний кератит; лагофталм, екзофтальм різного генезу, буфтальм, кератоконус; постінфекційні алергічні стани; порушення відтоку слізної рідини по вивідних шляхах, хронічний дакриоцистит; дисфункція слізної залози або її відсутність (аплазія, гіпоплазія). Найбільш значущими при цьому є кераторефракційні операції, лагофталм і нейропаралітичний кератит.

Слід пам'ятати, що деякі лікарські препарати або їх тривале застосування призводять до зниження сльозопродукції або порушення стабільності слізної плівки. До таких відносяться β-адреноблокатори (пропранолол, атенолол, метопролол); α₁- і α₂-адреноблокатори (клонідин, празозин); симпатолітичні засоби (резерпін); антигіпертензивні засоби центральної дії (метилдопа); діуретики (індапамід); антиаритмічні засоби (дизопірамід, мексилетин); холінолітичні засоби (атропін та його аналоги); антигістамінні препарати (дифенгідрамін); антидепресанти (амітриптилін, іміпрамін); протипаркінсонічні антихолінергічні препарати (тригексифенідил, біпериден). Також до зниження сльозопродукції або порушення стабільності слізної плівки

призводять блювотні і протиблювотні препарати (метоклопрамід); малі транквілізатори (хлордіазепоксид, діазепам, нітразепам); нейролептики фенотіазинового ряду (тіорідазин, галоперидол); антиметаболіти (метотрексат, цитарабін); маткові засоби (ерготамін); тіазидні діуретики (гідрохлортіазид); ретиноїди (ізотретионін, ацитретин); саліцилати (ацетилсаліцилова кислота); естрогенні стероїди (естрадіол); оральні контрацептивні засоби (овідон, логест, бісекурин та інші комбіновані естроген-прогестинні препарати).

На сьогоднішню хворобу сухого ока класифікують за варіантами: вододефіцитний, асоційований із підвищеним випаровуванням і змішаний варіант, який поєднує водний дефіцит і випаровування.

Для того, щоб встановити діагноз і призначити оптимальне лікування, необхідно поставити хворому низку запитань:

- Наскільки тяжкий ступень дискомфорту в очах?
- Чи буває у вас сухість у роті або набряклість залоз?
- Як довго тривають ваші симптоми й чи виникали якісь інші симптоми?
- Чи буває у вас погіршення зору і чи проясняється він після моргання?
- Чи спостерігаються більш тяжкі симптоми або почервоніння для одного ока порівняно з другим?
- Чи відчуваєте ви свербіж, набряклість очей, кірки на віях чи виділення слизу?
- Чи носите ви контактні лінзи?
- Чи було у вас діагностовано бідь-яке запальне захворювання (у тому числі нещодавній респіраторні інфекції), чи приймаєте ви медикаменти?

Потім необхідно провести ретельний огляд переднього відділу ока та диференціальну діагностику, особливо у випадках, коли пацієнти дали позитивні відповіді.

Крім того, важливо виявити фактори ризику, такі як паління, прийом деяких медикаментів, носіння контактних лінз, та оцінити симптоматику (DEQ-5 ≥ 6 чи OSD ≥ 13).

Для скринінгу використовують маркери гомеостазу: неінвазивний флуоресцентний тест, час розриву плівки ≤ 10 с, осмолярність ≥ 308 носм/л для будь-якого ока або різниця між двома очима не ≥ 8 носм/л, забарвлення поверхні ока > 5 плям на роговиці, > 9 плям на кон'юнктиві або повіках (≥ 2 мм завдовжки та ≥ 25 % ширини). Проводять тести для класифікації підтипів і визначення ступеня тяжкості в разі випаровування та водного дефіциту.

Після діагностики захворювання необхідно дотримуватися поетапного алгоритму лікування: відновити гомеостаз очної поверхні, при цьому починати з простих методів терапії, поступово переходячи до більш складних. У кожній категорії пацієнтів можна одночасно розглядати один або декілька варіантів в межах певного етапу, відповідно до ступеня тяжкості синдрому сухого ока.

Першим патогенетичним типом ХСО є тип, представлений зниженням продукції різних компонентів слізної плівки. Зниження загальної сльозопродукції призводить до витончення рідкого шару слізної плівки, злипання ліпідів із муцинами і утворення незволожених ділянок поверхні рогівки.

Другий патогенетичний тип ХСО обумовлений зниженням стабільності прекоorneальної плівки. Причи-

ни екзогенного характеру призводять до її стоншення внаслідок активного випаровування. Спостерігається зниження секретції муцинів епітеліальними клітинами кон'юнктиви й рогівки, що супроводжується згладжуванням ворсинок передньої мембрани епітелію. Зниження вироблення мукополісахаридів характеризується порушенням взаємодії муцинів із водним шаром слізної плівки та зменшенням її товщини.

Лікування передбачає гігієну повік, фармакологічну стабілізацію слізної плівки, стимуляцію сльозопродукції, скорочення випаровування слізної плівки, стимуляцію регенерації епітелію рогівки й кон'юнктиви, загальнозміцнювальну терапію.

Слід підкреслити, що гігієна повік відіграє важливу роль у профілактиці блефариту, який є основною причиною для відміни хірургії катаракти та лазерних кераторефракційних операцій. Доведено, що проведення гігієни повік за 10 днів до операції дозволяє знизити ризик її відміни у 2,5 раза та зменшити ризик післяопераційних ускладнень.

Третій патогенетичний тип ХСО обумовлений поєднанням дефіциту продукції основних компонентів слізної плівки з одночасним екзогенним порушенням її стабільності.

Він може виникати внаслідок рубцювання кон'юнктиви при застосуванні антиглаукоматозних крапель, а також у пацієнтів, які використовують міотичні препарати. Для його діагностики необхідно обов'язково проводити біопсію кон'юнктиви й дослідження біоптату, що дозволяє визначити субепітеліальні булли й субепітеліальний фіброз при очному пемфігоїді.

Для купірування запалення при очному пемфігоїді краще використовувати нестероїдні протизапальні препарати: у легких випадках — доксицилін, у рефрактерних випадках — більш потужні циклофосфамід або азатиоприн. Також виконують гігієну повік, інтенсивне зволоження очного яблука (4–10 разів на добу) із фармакологічною стабілізацією слізної плівки, стимуляцією сльозопродукції і скороченням випаровування слізної плівки, застосовують протектори рогівки, оклюзію слізної точки/слізних каналців, припікання слізних точок. Корекція трихіазу або завороту повік проводиться обережно, бо існує ризик активізації запалення. Це також стосується використання кортикостероїдів та носіння контактних лінз.

ХСО при ендокринній офтальмопатії також належить до змішаного (третього) патогенетичного типу, що обумовлений поєднанням дефіциту продукції основних компонентів слізної плівки з одночасним екзогенним порушенням її стабільності. Для діагностики використовують імунофлуоресценцію, що дозволяє виявити комплекси антиген — антитіло в базальній мембрані кон'юнктиви, обстеження імунної системи. Лікування включає купірування запалення, що досягається призначенням нестероїдних протизапальних препаратів. Проводять декомпресію орбіти, операції на окоорухових м'язах. Крім того, необхідно здійснювати гігієну повік, інтенсивне зволоження очного яблука, застосовувати протектори рогівки, оклюзію слізної точки/слізних каналців, системну глюкокортикоїдну або імуносупресивну терапію (циклофосфамід, метотрексат, азатиоприн).

При контактній корекції дуже часто розвивається хвороба сухого ока, яка пов'язана з механічним або токсичним впливом контактних лінз або засобів догляду за ними, інфекційними захворюваннями, захворюваннями очей (епітеліальні дефекти, ерозія, дистрофія рогівки, стан після травм або операцій на рогівці, захворювання повік і кон'юнктиви, зниження/порушення сльозопродукції). Цьому сприяє неправильний підбір лінз, невиявлені патологічні зміни рогівки, недотримання диспансерного нагляду, правил гігієни та терміну використання лінз пацієнтом, виникнення відносної гіпоксії через обмеження постачання тканин ока киснем, зміна метаболічних процесів та загальні захворювання організму (діабет, авітаміноз), прийом лікарських препаратів, побічними ефектами яких є поява відкладень на лінзах, зниження сльозопродукції, погіршення адаптації до контактних лінз.

Важливо пам'ятати, що застосування нічних лінз Парагон може приводити до таких ускладнень, як набряк рогівки, центральне і периферичне профарбовування епітелію рогівки, гіпо- або гіперкорекція аномалій рефракції, інфекційні й токсико-алергічні ускладнення. Тому їх застосування протипоказане при запаленнях або інфекційних захворюваннях рогівки, синдромі сухого ока тяжкої форми, кератоконусі або кератоглобусі, катаракті і глаукомі. Також застосування нічних лінз небажане при рогівковому астигматизмі в 1,75 діоптрії і вище, різних хворобах повік, ригідності верхньої повіки, лагофталмі, зниженій чутливості рогівки, алергічній реакції ока на матеріал, із якого виготовлені лінзи, або на хімічні компоненти засобів догляду за лінзами, різних травмах або аномаліях очей, що впливають на рогівку, кон'юнктиву або повіки.

Тому з профілактичною метою необхідна регулярна диспансеризація пацієнтів, які застосовують лінзи, потрібне проведення заходів, що забезпечують своєчасне усунення можливих ускладнень при найбільш ранніх їх проявах, наприклад зміна діаметра, базового радіуса лінз, зміна типу лінз, застосування торичних лінз замість сферичних, зміна розчинів для очистки та дезінфекції, зменшення терміну носіння лінз. Рекомендується ретельно контролювати правильність вибору параметрів лінз, застосовувати м'які контактні лінзи планової заміни, що знижує ризик ускладнень.

Розвиток тяжких ускладнень нерідко пов'язаний із пізнім зверненням хворих до лікаря. Щодо таких наслідків треба завжди інструктувати пацієнтів, які носять контактні лінзи. Необхідно звернути увагу пацієнтів на застосування спеціальної косметики: макіяж варто наносити після надівання лінз; не накладати густий шар фарби на повіки, міняти туш для вій що три місяці, тому що в косметичних засобах, незважаючи на наявність дезінфікуючих елементів і на чистоту контейнера, перебувають мікроорганізми.

Особливо докладно варто пояснювати пацієнтам важливість дотримання правильного режиму носіння лінз, гігієнічних умов при їх застосуванні, своєчасного очищення лінз. Як показали дослідження, приблизно 30–50 % пацієнтів не дотримуються правил догляду за лінзами (через незнання, неухважність, безпам'ятність тощо), близько 30 % пацієнтів припускаються помилок при догляді за лінзами.

Під час епідемій грипу та ОРЗ експерти рекомендують ретельно контролювати використання контактних лінз, а при захворюванні негайно припинити їх носіння.

З огляду на зростаючу кількість пацієнтів із дисфункцією слізної плівки розширюється спектр медикаментозних засобів і фізіотерапевтичних підходів, які призначаються для лікування хвороби сухого ока.

На сьогодні при всіх варіантах ХСО необхідне призначення засобів, що забезпечують зволоження очної поверхні. У рекомендаціях Buckinghamshire Healthcare NHS Trust Національної системи охорони здоров'я Великої Британії препаратами першого вибору в лінійці засобів для зволоження при синдромі сухого ока є 0,4% очні краплі або мазь на основі гіалуронової кислоти або її похідних (гіалуронат натрію) без консервантів.

Краплі та мазь на основі гіалуронату натрію представлені лінійкою засобів Гілайс®, яка включає розчин Гілайс® і мазь Гілайс® Кеа (АТ «Київський вітамінний завод»). Ці препарати не впливають на нормальний епітелій кон'юнктиви, не уражають секреторні функції келихоподібних клітин, не порушують міжклітинну взаємодію.

За рахунок високої адгезії до муцинового компонента слізної плівки Гілайс® і Гілайс® Кеа не виділяються з очної поверхні при морганні та не впливають на гостроту зору. Завдяки високій в'язкості вони підтримують слізну плівку у відкритому оці, а зниження в'язкості при морганні сприяє комфортним відчуттям при заплужених очах. При ушкодженні поверхні ока Гілайс® і Гілайс® Кеа зменшують сквамозну метаплазію, покращують експресію келихоподібних клітин та морфологію епітеліальних клітин.

Гілайс® — це 0,4% офтальмологічний розчин гіалуронату натрію високої молекулярної маси. Гілайс® відновлює шари слізної плівки, забезпечує тривале перебування на очній поверхні, формуючи віскоеластичний гель завдяки фосфатному буферу, має фізіологічний рН = 7,3, високий профіль переносимості та безпеки.

Гілайс® — ідеальний природний лубрикант із високими мукоадгезивними й реологічними властивостями. Він чинить протизапальну та антиоксидантну дію, сприяє регенерації та загоєнню дефектів рогівки. Завдяки цим властивостям Гілайс® покращує стабільність слізної плівки й забезпечує комфорт поверхні ока, сприяє усуненню подразнення, відчуття сухості, печіння та стороннього предмета в очах через вплив навколишнього середовища, а саме: вітру, сонця, сухого повітря, солоної води, диму, занадто яскравого світла, кондиціонованого повітря, опалення, тривалої роботи за комп'ютером або в разі хірургічної операції на очах, кон'юнктивіту чи частого або тривалого користування контактними лінзами.

Флакони Гілайс® обладнані інноваційним патентованим багатодозовим офтальмологічним дозатором натискного типу (OSD), який захищає розчин від потенційного потрапляння шкідливих бактерій. Завдяки цьому розчин залишається стерильним протягом 120 днів після першого використання.

У свою чергу, Гілайс® Кеа є стерильною офтальмологічною ізотонічною маззю із 0,4% гіалуронату натрію. Він має унікальні віскоеластичні та гігроскопічні властивості (утримує об'єм води, у 1000 разів більший

за власний), чинить протизапальну та антиоксидантну дію, стимулює регенерацію епітелію рогівки та кон'юнктиви після механічних ушкоджень вже на 7-й день, зменшує площу дефекту з $9,83 \pm 8,50 \text{ мм}^2$ до $0,02 \pm 0,06 \text{ мм}^2$. Гілайс® Кеа сприяє міграції та проліферації епітеліальних клітин рогівки, а також зв'язуванню води, тим самим протидіє зневодненню.

В'язка структура мазі Гілайс® Кеа забезпечує тривале утримання на поверхні ока (від 6 годин) та зволоження й захисну дію навіть під час сну. Важливою характеристикою мазі Гілайс® Кеа є її ізотонічність, яка дозволяє зменшити гіперосмолярний склад сльози, що є необхідним при лікуванні хвороби сухого ока.

Мазь Гілайс® Кеа призначена для полегшення симптомів хвороби сухого ока під час сну та при симптомах лагофтальму, при травматичних ушкодженнях рогівки та наслідках кератиту. Її склад забезпечує утримання на поверхні ока, а гіалуронат натрію утворює захисну плівку на поверхні рогівки, що забезпечує захист і зволоження.

Для боротьби з інфекційними ускладненнями різного генезу призначається Тобіфламін (АТ «Київський вітамінний завод»), що містить антибактеріальний і протизапальний компоненти — тобраміцин і дексаметазон. Тобраміцин — високоактивний бактерицидний аміноглікозидний антибіотик швидкої дії, активний проти грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, інші коагулазонегативні види *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, інші види *Streptococcus*) і грамнегативних мікроорганізмів (*Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*). Механізм дії тобраміцину полягає в пригніченні функціонування рибосом бактеріальних клітин; він є надійним засобом лікування поверхневих інфекційних процесів ока впродовж багатьох років, а також використовується як золотий стандарт у клінічних дослідженнях, де необхідно порівняти новий медикамент із добре вивченим засобом.

Другий складник Тобіфламіну — дексаметазон є відомим кортикостероїдним протизапальним засобом, що реалізує свій вплив за рахунок пригнічення циклооксигенази, зменшення виділення прозапальних цитокинів і запобігання адгезії циркулюючих лейкоцитів до ендотелію судин.

Показанням до застосування Тобіфламіну є запалення ока в пацієнтів, яким показане вживання стероїдів і в яких наявна поверхнева бактеріальна інфекція ока чи ризик її розвитку. Такі процеси зазвичай спостерігаються після хірургічного втручання чи можуть бути зумовлені інфекцією, потраплянням в око стороннього предмета, травмою. Застосування Тобіфламіну дає змогу усунути бактеріальну інфекцію чи запобігти її розвитку, а також мінімізувати супутні запальні зміни, що сприяє швидшому одужанню та відновленню всіх функцій ураженого ока.

Тобіфламін закапують по 1 або 2 краплі в кон'юнктивальний мішок що чотири години. Він дозволений до використання в дітей із першого року життя та дорослих пацієнтів.

Підготувала Тетяна Чистик ■

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64

Чи можливо сповільнити розвиток діабетичної ретинопатії? Можливості неінвазивної терапії діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Незважаючи на досягнення сучасної офтальмології, діабетична ретинопатія й макулярний набряк залишаються основними причинами сліпоти в людей працездатного віку в економічно розвинених країнах. Розуміння того, що всі методи лікування клінічно значущих форм діабетичного ураження сітківки мають серйозні побічні ефекти, які спричиняють значний вплив на зорові функції, стимулює постійний пошук нових способів профілактики розвитку і прогресування діабетичної ретинопатії й макулярного набряку. У даний час єдиним терапевтичним засобом, що показав високу ефективність у запобіганні прогресуванню діабетичних уражень сітківки в декількох великих багатоцентрових плацебо-контрольованих дослідженнях, є фенотібрат (Трайкор®).

Ключові слова: діабетична ретинопатія; макулярний набряк, фенотібрат; Трайкор®

Цукровий діабет є неінфекційним соціально значущим захворюванням з епідемічними темпами зростання поширеності. За останніми даними, опублікованими в Діабетичному атласі Міжнародної федерації діабету (IDF), 537 млн дорослих людей зараз живуть з діабетом, а до 2045 р. очікується збільшення на 51 % — до 700 млн осіб [1].

Одним із найтяжчих судинних ускладнень ЦД2 є діабетична ретинопатія (ДР). Діабетична ретинопатія — порушення в сітківці ока клітинного метаболізму, ретинального кровотоку й функціонування ретинальних капілярів унаслідок структурних, фізіологічних і біохімічних змін, спричинених хронічним підвищеним рівнем глюкози крові [2]. ДР залишається одним із найчастіших проявів універсальної діабетичної мікроангіопатії і провідною причиною сліпоти в дорослого населення.

На сьогодні у всіх розвинених країнах світу виявляється тенденція до збільшення поширеності ДР, що обумовлене зростанням випадків цукрового діабету. Така ж невтішна ситуація характерна і для України, що також погіршується пізньою діагностикою цього захворювання. За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, приріст показника поширеності ЦД та ДР за 2003–2013 рр. становив 55 % серед усіх хворих на ЦД2, частка осіб із невиявленим захворюванням дорівнювала 30–90 %, у

15–40 % випадків ДР виявлялася вже при встановленні діагнозу діабету [3, 4].

За прогнозами експертів, частота діабетичного ураження сітківки та пов'язаної з ним сліпоти буде зростати й надалі. В Україні кількість хворих на діабет оцінюється в межах 1,3 млн, відповідно, за розрахунками, кількість пацієнтів із ДР має становити понад 400 тис. Однак зареєстровані лише 200 тис. таких хворих, що свідчить про значну гіподіагностику цієї патології [4].

Згідно з епідеміологічним дослідженням WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy), при ЦД 2-го типу через 20 років після початку захворювання приблизно 2/3 пацієнтів мають ДР, при цьому у п'ятої частини пацієнтів виявляється проліферативна форма захворювання (ПДР). У 3 % пацієнтів із ЦД 2-го типу діабетичний макулярний набряк (ДМН) розвивається протягом 5 років після початку захворювання і до 28 % — при тривалості ЦД 20 років і більше [5, 6].

При ДР застосовується так зване правило третини: в 1/3 осіб із ЦД виявляється ДР; в 1/3 пацієнтів із ДР діагностується діабетичний макулярний набряк, який в 1/3 хворих призводить до втрати центрального зору. Оскільки 50 % осіб з інвалідністю внаслідок офтальмодіабету є повністю сліпими, не можна недооцінювати важливість співпраці офтальмологів та ендокринологів. Це дозволить здійснити своєчасну діагностику ДР і запобігти її подальшому прогресуванню. При непро-

ліферативній ДР у запобіганні прогресуванню золотим стандартом є лазерна коагуляція сітківки, при проліферативній ДР — лазерна коагуляція і призначення фенотібу (Трайкор® 145 мг), що зменшує ретинальну експресію фактора росту ендотелію судин (VEGF).

Сучасна класифікація діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку

Згідно з рекомендаціями Міжнародної ради офтальмології (2017), розрізняють непроліферативну (легкого, помірного та важкого ступеня) та проліферативну ДР [7].

У разі непроліферативної ДР легкого ступеня при офтальмоскопії виявляють лише мікроаневризми. Помірний ступінь характеризується приєднанням інших ознак (геморагії, тверді ексудати). Картина непроліферативної ДР важкого ступеня аналогічна попередній, але долучається одна з таких ознак: інтратретинальні геморагії (≥ 20 в кожному квадранті), вени у вигляді намиста (у двох квадрантах), інтратретинальні васкулярні аномалії (в одному квадранті). У свою чергу, проліферативна ДР поєднує ознаки непроліферативної ДР важкого ступеня з неоваскуляризацією та/або гемоплазмом чи преретинальним крововиливом.

Ці ж рекомендації класифікують і діабетичний макулярний набряк, поділяючи його на нецентральний і центральний. Нецентральний різновид характеризується потовщенням сітківки в макулярній зоні діаметром 1 мм без залучення центра, а в разі розвитку центрального, відповідно, уражається центр макули.

Патогенетичні ланки розвитку діабетичної ретинопатії й діабетичного макулярного набряку

Патогенетичні механізми ДР різноманітні й вивчені далеко не повністю. Без сумніву, усі вони прямо або опосередковано пов'язані з гіперглікемією. Гіперглікемія особливо небезпечна для інсулінонезалежних клітин (зокрема, для судинного ендотелію й перичитів), для транспорту глюкози, у якому не потрібна присутність інсуліну.

Підвищена концентрація глюкози в клітинах у присутності ферменту альдозоредуктази обумовлює розвиток її метаболізму поліоловим шляхом з утворенням фруктози й сорбітолу. Накопичення сорбітолу призводить до порушення структури і функції клітини: пошкодження мембран, осмотичної токсичності, внутрішньоклітинних і позаклітинних порушень функції білка, потовщення базальної мембрани і виникнення запалення [4, 8].

Щільні контакти між відповідними ендотеліальними клітинами слабшають, призводячи до підвищення судинної проникності. Ендотеліальні клітини намагаються відновити пошкоджену цілісність судини шляхом розростання її внутрішньої стінки. Це призводить до закупорки капілярів і появи невеликих крововиливів і відкладень жовтого кольору (твердих ексудатів). Перицити починають гинути, призводячи до утворення порожніх балоноподібних просторів на стінці капілярів (мікроаневризм).

Капіляри, які втратили свої периваскулярні клітини/перичити («безклітинні капіляри»), більше не здатні доставляти кров. Цей процес відомий як закриття капілярів. Коли ДР переходить у важку стадію, ділянки сітківки не отримують достатньої кількості кисню, що призводить до гіпоксії. Сітківка відповідає на гіпоксію шляхом вироблення факторів запалення і факторів росту. Це ще більше посилює перебіг ДР, призводячи до її прогресування [9, 10].

При підвищенні рівня VEGF стимулюється зростання нових судин (процес неоваскуляризації). Однак ці нові судини є патологічними і, як правило, руйнуються і кровоточать, що є високим ризиком втрати зору. Таким чином, неоваскуляризація — визначальний момент у розвитку проліферативної ДР, найбільш пізньої стадії діабетичної ретинопатії. Руйнування гематоретинального бар'єра та підвищення судинної проникності — визначальний момент у розвитку діабетичного макулярного набряку [11].

Таким чином, є декілька механізмів запуску втрати зору через ДР. По-перше, центральний зір може погіршуватися внаслідок набряку жовтої плями через підвищену проникність судин і/або неперфузію капілярів. По-друге, проліферація нових кровоносних судин при ПДР і скорочення супутньої фіброзної тканини можуть деформувати сітківку і призвести до її тракційного відшарування і, як наслідок, до значної й часто необоротної втрати зору. По-третє, нові кровоносні судини можуть кровоточити, що спричиняє подальше ускладнення — преретинальні або склоподібні крововиливи. Ці клінічно очевидні судинні зміни супроводжуються пошкодженням нейронів сітківки, що є остаточним загальним шляхом втрати зору [4, 8].

Також важливу роль у прогресуванні ДР та ДМН відіграє дисліпідемія. Підвищені рівні загального холестерину в сироватці крові призводять до розвитку твердих ексудатів при ДР, які збільшують ризик втрати зору. Доведено, що високий рівень тригліцеридів і ХС ЛПВЩ асоційований із тяжкістю ретинопатії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу [12].

Судинний ендотеліальний фактор росту та обґрунтованість неінвазивної анти-VEGF-терапії в профілактиці прогресування діабетичної ретинопатії й діабетичного макулярного набряку

Судинний фактор росту ендотелію фахівці відносять до найважливішої ланки патологічного процесу утворення й зростання новоутворених судин. Термін «VEGF» став широко вживатися в наукових колах із середини 80-х років минулого століття, коли було встановлено, що судинний фактор росту ендотелію сприяє збільшенню проникності пухлинної тканини. VEGF має схожі ознаки з фактором росту тромбоцитів і відноситься до числа гомодимерних глікопротеїнів.

VEGF бере участь у різних біологічних процесах: ембріогенезі, репродуктивних процесах у жіночому організмі, ранньому постнатальному розвитку судин, онкогенезі, ішемії, діабетичній ретинопатії.

У дорослих людей VEGF підвищує життєстійкість ендотеліальних клітин, підвищує проникність кровоносних судин, регулює діяльність гладком'язової тканини. При патологічних станах, коли жива тканина або орган відчувають нестачу кровопостачання (а значить, дефіцит кисню і поживних речовин), фактори росту виробляються інтенсивно з метою підвищення проникності судинних стінок і зростання новоутворених судин. Це призводить до прогресування ДР і розвитку сліпоти.

У дослідженні Adamis et al. на культурі клітин пігментного епітелію сітківки була виявлена залежність рівня експресії VEGF від ступеня гіпоксії. Shima із співавт. продемонстрували кореляцію між гіперекспресією VEGF у сітківці та неоваскуляризацією *in vivo*. В іншому дослідженні Adamis et al. була показана кореляція концентрації VEGF у склоподібному тілі та внутрішньоочній рідині з активністю неоваскуляризації при ДР та оклюзії центральної вени сітківки. У 1995 році на тваринних моделях проведено зв'язування VEGF розчинними рецепторами із зменшенням проявів очної неоваскуляризації. У 1996 році синтезовано повне антитіло до VEGF, яке при інтравітреальному введенні блокувало утворення неоваскуляризації [13, 14].

Протягом понад 20 років анти-VEGF-терапія розглядається як терапія першої лінії в лікуванні проліферативної ДР і ДМН, що знайшло своє відображення в міжнародних рекомендаціях.

Відповідно до рекомендацій керівництва з діагностики та лікування цукрового діабету, переддіабету та серцево-судинних захворювань 2013 року, розробленого Європейським кардіологічним товариством спільно з Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету [15], із метою запобігання прогресуванню цієї патології на стадії непроліферативної ДР показані контроль факторів ризику (гіперглікемії, підвищеного артеріального тиску, дисліпідемії) та консервативне лікування. При проліферативній діабетичній ретинопатії застосовуються панретинальна лазерна фотокоагуляція, вітректомія, анти-VEGF-препарати. Лікування макулярного набряку передбачає лазерну терапію, використання анти-VEGF-препаратів, глюкокортикоїдів.

Американська діабетологічна асоціація (2017 рік) [16] рекомендує всіх пацієнтів із ДМН будь-якого ступеня тяжкості, тяжкою непроліферативною і проліферативною ДР терміново направляти до офтальмолога, який має досвід лікування діабетичної ретинопатії. Лазерна фотокоагуляція показана пацієнтам із проліферативною ДР високого ризику втрати зору і в низці випадків при тяжкій непроліферативній ДР. Інтравітреальні ін'єкції блокувальників VEGF, або анти-VEGF-препаратів, рекомендуються при ДМН із залученням центральної ділянки макули (фовеа), що загрожує втратою центрального зору.

ДР є прогресуючим захворюванням. Контроль факторів ризику уповільнює подальше погіршення ДР, але не в усіх пацієнтів можливо це забезпечити. Втраті зору зазвичай можна запобігти за допомогою інвазивних процедур, таких як лазерна фотокоагуляція. Однак

основне завдання — стримати прогресування ДР, запобігши втраті зору.

Для зменшення темпів прогресування ДР у пацієнтів із ЦД 2-го типу та вже діагностованою ДР рекомендований фенофібрат (препарат Трайкор® 145 мг, Abbott), який є агоністом рецепторів PPAR- α та єдиним таблетованим препаратом, що має анти-VEGF-активність. Йому властива багатофакторна дія, що дозволяє стримати подальший розвиток ДР.

Доведено, що Трайкор® 145 мг (фенофібрат) має ліпідозалежні й ліпідонезалежні ефекти. До ліпідонезалежних ефектів відноситься антиангіогенний ефект, за рахунок якого Трайкор® 145 мг інгібує індуковану основним фактором росту фібробластів проліферацію ендотеліальних клітин капілярів, інгібує VEGF-індуковану проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин, знижує ретинальну експресію фактора росту ендотелію судин та інгібує формування капілярної трубки [17, 18].

Трайкор® 145 мг (фенофібрат) реалізує антиапоптотичний ефект: зменшує апоптоз ендотеліальних клітин і пігментного епітелію сітківки. Він здійснює протизапальну дію: інгібує синтез факторів запалення (інтерлейкінів-1, -6, простагліцину, ендотеліну-1), зменшує експресію прозапального ферменту ЦОГ-2 [19–21].

Також Трайкор® 145 мг (фенофібрат) має антиоксидантний ефект: збільшує експресію супероксиддисмутази, зменшує оксидативний стрес [19]. Крім того, йому властиві такі ефекти, як нейропротекція, зниження проникності гематоренального бар'єра й антиагрегантна дія.

До ліпідозалежних ефектів Трайкору 145 мг (фенофібрат) відносяться: зменшення концентрації тригліцеридів, нормалізація розмірів частинок ЛПНЩ — від дрібних, щільних і атерогенних до більших, плавучих і менш атерогенних частинок, підвищення рівня холестерину ЛПВЩ, що сумарно маніфестує зменшенням атерогенності ліпідного спектра крові. Активація PPAR- α також призводить до пригнічення процесу формування пінистих клітин за рахунок збільшення кількісних значень зворотного транспорту холестерину. Внаслідок цих взаємодій у сітківці хворих на ДР посилюється інтратретинальний транспорт ліпідів, що знижує їх накопичення й токсичну дію на сітківку [22].

Дослідження ACCORD-Eye та FIELD: доведена ефективність і безпека препарату Трайкор® (фенофібрат) у зниженні прогресування діабетичної ретинопатії

У дослідженні ACCORD-Eye (Action to Control Cardiovascular Risk Diabetes Eye) оцінювали вплив фенофібрату на прогресування ДР у майже 1600 пацієнтів із ЦД 2-го типу. Їх розподілили на групи прийому симвастатину + фенофібрат (Трайкор®, Abbott) та симвастатину + плацебо. Повне офтальмологічне обстеження здійснювали на початку спостереження та через 4 роки. На момент залучення до випробування ДР відзначалася в кожного 2-го пацієнта (у 99 % випадків — непроліферативна форма) [23].

Фенофібрат знижував ризик прогресування ДР у пацієнтів із ЦД 2-го типу (у загальній популяції обстежуваних — на 40 %, серед хворих із діагностованою ДР — на 57 %). Профіль безпеки препарату оцінили як хороший: серйозні побічні ефекти траплялися рідко, а їх частота в обох групах виявилася порівнянною. Фенофібрат продемонстрував ефективність незалежно від того, які рівні тригліцеридів і ХС ЛПВЩ фіксували в пацієнтів [23].

У дослідженні FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) науковці вивчали серцево-судинні наслідки в пацієнтів із ЦД 2-го типу ($n = 9795$) та перевіряли, чи може тривала терапія фенофібратом зменшити ризик мікро- та макросудинних ускладнень ЦД. Офтальмологічне субдослідження FIELD ($n = 1012$) мало на меті встановити, чи зменшує тривале лікування фенофібратом імовірність прогресування ДР і потребу в лазерному втручанні в пацієнтів із ЦД 2-го типу порівняно із групою плацебо. Аналізували кількість проведених сеансів лазерної терапії; те, як часто у хворих з'являлася в ній потреба, та частку випадків прогресування ДР [24, 25].

Фенофібрат вірогідно (на 31 %, ДІ 95%; $p = 0,002$) знижував потребу в проведенні першої лазерної терапії при ДР (тобто відтермінував необхідність лазерного втручання, сповільнював прогресування ДР). Лікування фенофібратом допомогло знизити загальну кількість курсів лазерної хірургії ДР на 37 %, ДІ 95%; $p = 0,0003$ [24].

Метааналіз даних досліджень FIELD та ACCORD-Eye показав, що включення фенофібрату до плану комплексного лікування хворого на ДР дозволяє знизити частоту прогресування ретинопатії на 60 %. Причому ці офтальмологічні переваги набували статистичної значимості вже через 8 місяців від початку лікування і не залежали від наявності/відсутності дисліпидемії.

Таким чином, результати великомасштабних досліджень FIELD і ACCORD-Eye показали позитивний вплив фенофібрату на перебіг ДР, що проявилось в зменшенні прогресування ретинопатії і потреби в лазерній коагуляції сітківки, що і дозволило рекомендувати цей препарат до використання для даної категорії хворих [23–25].

Ще в одному дослідженні за допомогою Mann-Whitney test проводився порівняльний аналіз зміни товщини центральної сітківки між двома групами. Група А ($n = 28$ очей) отримувала фенофібрат, інтравітреальні ін'єкції та лазерну терапію, група В ($n = 25$ очей) — лише інтравітреальні ін'єкції та лазерну терапію протягом 6 місяців. На початку терапії товщина центральної сітківки становила 429 у групі А і 404 — у групі В ($p = 0,695$). Після проведеного лікування ці показники були 293,96 та 319 ($p = 0,031$) відповідно. Автори дослідження зробили висновки, що додавання фенофібрату до стандартного протоколу терапії сприяє зменшенню товщини центральної зони сітківки на 21 % [26].

Фенофібрат схвалений до застосування при ДР багатьма міжнародними організаціями, у тому числі Американською діабетичною асоціацією, Королівським офтальмологічним коледжем, Канадською діабетич-

ною асоціацією та Міжнародною діабетичною федерацією. Він призначається по 1 таблетці 1 раз на день протягом не менше 8 місяців, що забезпечує затримання прогресування ДР і збереження зору.

Висновки

1. Діабетична ретинопатія — порушення в сітківці ока клітинного метаболізму, ретинального кровотоку й функціонування ретинальних капілярів унаслідок структурних, фізіологічних і біохімічних змін, спричинених хронічним підвищеним рівнем глюкози крові. ДР залишається одним із найчастіших проявів універсальної діабетичної мікроангіопатії і провідною причиною сліпоти в дорослого населення.

2. Хронічна гіперглікемія призводить до загибелі перичитів, порушення функції капілярного ендотелію та його часткової втрати. Капіляри, які втратили свої периваскулярні клітини/серцити, більше не здатні доставляти кров, що супроводжується розвитком гіпоксії, у відповідь на яку відбувається вироблення VEGF. VEGF діє на ендотеліальні клітини, які вистилають стінки капілярів. У відповідь на це вони проліферують і мігрують, утворюючи нові судини (неоваскуляризація), також порушується гематоретинальний бар'єр. Це, у свою чергу, призводить до розвитку проліферативної ДР, збільшує проникність судинної стінки, що закінчується діабетичним макулярним набряком.

3. Терапевтичний потенціал фенофібрату реалізується за рахунок впливу на ліпідний профіль і завдяки ліпідонезалежним ефектам, як-от: здатність сповільнювати неоваскуляризацію сітківки, запобігати апоптозу ендотеліальних клітин сітківки, сприяти нейропротекції, чинити антиоксидантну та протизапальну дію, забезпечувати захист гематоретинального бар'єра.

4. Дані досліджень переконливі: фенофібрат (Трайкор[®]) ефективно сповільнює прогресування ДР. Окрім того, це єдиний таблетований препарат, що має анти-VEGF-активність. Фенофібрат підходить для лікування ДР будь-якої стадії, має простий і зручний режим використання — по 1 таблетці 1 раз/день протягом не менше 8 місяців.

Список літератури

1. *IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. www.diabetesatlas.org.*
2. *Fong D.S., Aiello L., Gardner T.W. et al. American Diabetes Association. Retinopathy in diabetes. Diabetes Care. 2004. 27. 1. 84-87.*
3. *Діабетична ретинопатія: мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування. Здоров'я України. 2020. № 2(50). <https://health-ua.com/multimedia/5/0/2/7/5/1595441932.pdf>.*
4. *Вітовська О.П. Уповільнення прогресування діабетичної ретинопатії: сучасні протоколи надання допомоги. Здоров'я України. 2019. № 8(453).*
5. *Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Cruickshanks K.J. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and asso-*

ciated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998. 105(10). 1801-15.

6. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch. Ophthalmol*. 1984. 102. 527-532.

7. International Council of Ophthalmology. *ICO guidelines for diabetic eye care*. ICO; 2017. Available from: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>.

8. Вітовська О.П. Профілактика появи та прогресування діабетичної ретинопатії: погляд ендокринолога й офтальмолога. *Здоров'я України*. 2020. 22 (491).

9. Eshaq R.S., Aldalati A.M.Z., Alexander J.S., Harris N.R. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier. *Pathophysiology*. 2017. 24(4). 229-241. DOI: 10.1016/j.pathophys.2017.07.001.

10. Heng L.Z., Comyn O., Peto T. et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabetic Medicine*. 2013. 30(6). 640-650. DOI: 10.1111/dme.12089.

11. Gundogan F.C., Yolcu U., Akay F. et al. Diabetic Macular Edema. *Pak. J. Med. Sci*. 2016. 32(2). 505-510. DOI: 10.12669/pjms.322.8496.

12. Knickelbein J.E. et al. Fenofibrate and Diabetic Retinopathy. *Curr. Diab. Rep*. 2016. 16. 90.

13. Adamis A. et al. Building on the success of anti-vascular endothelial growth factor therapy: a vision for the next decade. *Eye*. doi: 10.1038/s41433-020-0895-z.

14. Adamis A.P., Shima D.T., Tolentino M.J. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch. Ophthalmol*. 1996. 114. 66-71.

15. Rydén L. et al. *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*. *Eur. Heart J*. 2013 Oct. 34(39). 3035-87.

16. *Standards of Medical Care in Diabetes — 2017: Summary of revisions (2016)*. *Diabetes Care*. 40 (Suppl. 1). S4-S5.

17. Simy R. et al. Is fenofibrate a reasonable treatment for diabetic microvascular disease? *Curr. Diab. Rep*. 2015. 15. 24.

18. El Rami H. et al. Evidence-based treatment of diabetic retinopathy. *Semin. Ophthalmol*. 2017. 32. 67-74.

19. Lee H., Shi W., Tontonoz P. et al. Role for peroxisome proliferators-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemotactic protein-1 and interleukin-8 by endothelial cells. *Circ. Res*. 2000. 87. 516-521.

20. Madej A., Okopien B., Kowalski J. et al. Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 1998. 36. 345-349.

21. Kim J., Ahn J.H., Kim J.H. et al. Fenofibrate regulated retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway. *Exp. Eye Reserch*. 2007. 84. 886-893.

22. Ziouzenkova O., Perrey S., Asatryan L. et al. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins generates PPAR ligands: evidence for an antiinflammatory role for lipoprotein lipase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. 100. 2730-2735.

23. Chew E.Y. et al. *ACCORD Study Group; ACCORD Study Eye Group*. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2010. 363. 233-244.

24. Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A. et al. *FIELD study investigators*. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (*FIELD study*): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007. 370. 1687-1697.

25. Keech A.C., Simes R.J., Barter P. et al. Effects of longterm fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the *FIELD study*): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005. 366. 495-499.

26. Srinivasan S. et al. Efficiency of fenofibrate in facilitating the reduction of central macular thickness in diabetic macular edema. *Indian J. Ophthalmol*. 2018. 66 (1). 98-105.

Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

Is it possible to slow down the development of diabetic retinopathy? Options of non-invasive therapy for diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus

Abstract. Despite the achievements of modern ophthalmology, diabetic retinopathy and macular edema remain the main causes of blindness in working age population of economically developed countries. The understanding that all methods of treatment for clinically significant forms of diabetic retinal damage have severe side effects, which cause a significant impact on visual functions, stimulates the constant search for new ways to prevent the de-

velopment and progression of diabetic retinopathy and macular edema. Currently, the only therapeutic agent that has shown high efficacy in preventing the progression of diabetic retinal lesions in several large, multicenter, placebo-controlled trials is fenofibrate (*Tricor*[®]).

Keywords: diabetic retinopathy; macular edema; fenofibrate; *Tricor*[®]

УДК 617.7-616

Лотеп — комбінація нового глюкокортикоїду лотепреднолу етабонату 0,5% і тобраміцину 0,3% для лікування запальних захворювань переднього відрізка ока

Резюме. Лотеп — це комбінація глюкокортикоїду 0,5% лотепреднолу етабонату й аміноглікозиду 0,3% тобраміцину, у якій кожний компонент доповнює і підсилює ефективність іншого. У сукупності ця комбінація забезпечує протизапальну, антибактеріальну, імуносупресивну й протиалергічну дію, зменшує ризик системних і локальних побічних небажаних явищ. Рандомізовані клінічні дослідження демонструють високу ефективність і безпеку препарату при його застосуванні для лікування запальних захворювань переднього відрізка ока.

Ключові слова: лотепреднолу етабонат; тобраміцин; запальні захворювання переднього відрізка ока

Комбінації глюкокортикоїдів (ГК) із протимікробними препаратами широко застосовуються офтальмологами для лікування різної офтальмологічної патології: алергічних та інфекційно-запальних захворювань очей — дерматитів повік, блефаритів, кератитів, кератокон'юнктивитів, кон'юнктивитів, увеїтів, симпатичної офтальмії, для профілактики й лікування запальних явищ після травм і операцій, відновлення прозорості рогівки й пригнічення неоваскуляризації після перенесених кератитів, хімічних, радіаційних і термічних опіків (після повної епітелізації рогівки). Клінічно симптоми запалення ока проявляються ін'єкцією/гіперемією, подразненням, порушенням зору, болем, хемозом/набряком, виділеннями з ока, відчуттям стороннього предмета, сухістю, свербінням. Запалення може зберігатися навіть після видалення тригера і за відсутності лікування може призвести до тимчасової або постійної втрати зору [1, 2].

До останнього часу в Україні найчастіше застосовувалися комбінації на основі дексаметазону, змінювався лише протимікробний компонент — тобраміцин, гентаміцин, неоміцин і поліміксин тощо. Глюкокортикоїди — це найпотужніші універсальні протизапальні препарати, які мають виражену імуномодульовальну активність і визначають швидкість і ефективність дії таких комбінацій [3].

На сьогоднішній золотим стандартом у лікуванні запальних захворювань очей є топічні глюкокортикоїди, які зберігають структурну цілісність тканин ока [2, 6, 7]. Їх ефекти реалізуються за рахунок двох механізмів дії — геномного й негеномного [7]. Геном-

ний механізм дії забезпечується шляхом зв'язування ГК з цитоплазматичним рецептором і проникнення цього комплексу в ядро клітини. Активованій комплекс «ГК — рецептор» з'єднується з ДНК і стимулює утворення інформаційної РНК. У результаті трансляції РНК на рибосомах синтезуються різні регуляторні білки. Одним з найважливіших є ліпокортин, який інгібує фермент фосфоліпазу А2 і тим самим гальмує синтез простагландинів і лейкотрієнів, що відіграють ключову роль у розвитку запальної реакції. Для прояву повного геномного ефекту ГК необхідно не менше за 30 хв, причому ефект спостерігається при будь-якій терапевтичній дозі [4, 5].

Негеномний протизапальний ефект ГК пов'язують зі стабілізацією лізосомальних мембран, зменшенням проникності клітинних мембран, капілярної проникності й локального кровотоку в ділянках запалення, зниженням здатності імунних комплексів проникати через базальну мембрану, пригніченням міграції та акумуляції лейкоцитів у вогнищі запалення, гальмуванням росту фібробластів, пригніченням синтезу колагену [5, 7].

Отже, ГК забезпечують широкий спектр протизапальної дії, що, на жаль, супроводжується не менш широким спектром побічних ефектів, які включають очну гіпертензію, утворення задньої субкапсулярної катаракти, витончення рогівки й суперінфекцію умовно-патогенними мікроорганізмами [5, 9, 10]. Згідно з численними дослідженнями, підвищення внутрішньочного тиску (ВОТ) при застосуванні глюкокортикоїдів обумовлене низкою механізмів: пригніченням актив-

ності ферменту NO-синтази, що зменшує продукцію оксиду азоту, підвищенням епісклерального венозного тиску внаслідок вазоконстрикції, спричиненої ГК, підвищенням осмолярності водянистої вологи за рахунок зміни секреції електролітів цилиарними відростками, підвищенням синтезу мукополісахаридів трабекулярної сітки і зміною організації актину в його клітинах, пригніченням фагоцитозних властивостей ендотеліальних клітин трабекулярної сітки [2, 5, 9, 11, 12].

Прагнучи звести до мінімуму небажані реакції та інші ускладнення, пов'язані з глюкокортикоїдами, професор Ніколас Бодор (Університет Флориди) і його колеги вперше розробили концепцію дизайну ретрометаболических препаратів для офтальмологічної терапії. Це технологія створення нової молекули з кращим профілем безпеки, передбачуваним метаболізмом і покращенням властивостей вихідної молекули на основі її неактивного метаболіту. Основними завданнями в розробці нових ліків були: висока метаболічна стабільність; висока ліпофільність, розподіл у тканинах; зв'язування з рецепторами; швидка метаболічна деактивація. Дослідники синтезували з Δ^1 -кортієнової кислоти (неактивного метаболіту преднізолону) за допомогою хімічних замін близько 100 нових молекул, серед яких найбільш перспективною була молекула лотепреднолу етабонату (ЛЕ) [2, 13].

Лотепреднолу етабонат відкриває нові можливості в лікуванні запальних захворювань очей

Лотепреднолу етабонат являє собою складноєфірний стероїд, що містить хлорметиловий ефір замість кетонної групи в положенні вуглецю 20 (рис. 1). ЛЕ зберігає високу протизапальну активність преднізолону, забезпечуючи швидкий і передбачуваний метаболізм, знижує ризик значного підвищення ВОТ та утворення катаракти, покращуючи безпеку застосування. Незв'язаний ЛЕ швидко розщеплюється локалізованими тканинними естеразами до неактивного метаболіту [2, 13, 14].

На відміну від дексаметазону новий глюкокортикоїд — лотепреднолу етабонат має безперечні переваги. Він відзначається вираженою протизапальною активністю, за якою в 1,5 раза перевершує дексаметазон; високим ступенем ліпофільності, у 10 раз вищим за такий у дексаметазону; високою спорідненістю і здатністю до зв'язування з ГК-рецепторами людини, яка в 4,3 раза вище, ніж у дексаметазону; посиленням проникненням

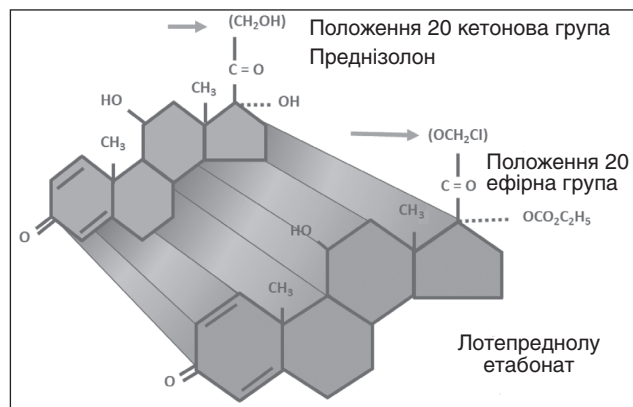


Рисунок 1. Лотепреднолу етабонат — ГК, розроблений із застосуванням дизайну ретрометаболического лікарського засобу

через біологічні мембрани, що забезпечує високу протизапальну активність; швидкою метаболічною деактивацією для підвищення безпеки застосування [2, 13].

Важливою характеристикою безпеки глюкокортикоїдів є терапевтичний індекс — співвідношення середньої токсичної дози (TD50) і середньої ефективної дози (ED50). Вище значення терапевтичного індексу є кращим за низьке: пацієнту доведеться прийняти набагато більшу дозу такого препарату, щоб досягти порога токсичності, ніж доза, яку приймають для досягнення терапевтичного ефекту. Для ЛЕ характерний високий терапевтичний індекс, який у 20 разів більший порівняно з іншими глюкокортикоїдами, що свідчить про кращий профіль безпеки лотепреднолу етабонату [2, 13, 15].

В експериментальному дослідженні S.S. Samudre et al. [16] доведено, що лотепреднолу етабонат є потужним глюкокортикоїдом. При введенні ЛЕ, дексаметазону, фторметолону, преднізолону ацетату кролям з переднім увеїтом, індукованим введенням ендотоксину, протягом 24 або 72 год було встановлено, що ЛЕ має найвищий ступінь поглинання ГК-рецепторами в різні часові проміжки порівняно з іншими глюкокортикоїдами й фізіологічним розчином, а також більшу протизапальну активність щодо зменшення кількості запальних клітин у стромі й епітелії рогівки (рис. 2).

Клінічна ефективність ЛЕ також була продемонстрована при лікуванні сухості очей у пацієнтів із затримкою слізного кліренсу. У пацієнтів з помірним

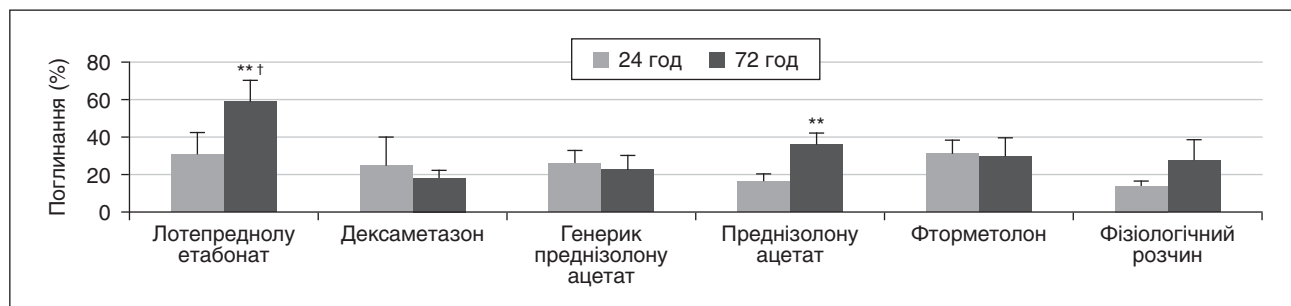


Рисунок 2. Поглинання ГК-рецепторами ЛЕ, інших глюкокортикоїдів і фізіологічного розчину через 24 і 72 год після застосування (адаптовано: Samudre S. et al., 2004)

або тяжким запаленням спостерігалася значна різниця між групами ЛЕ і плацебо після двох тижнів лікування [17].

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні з паралельними групами на базі 14 клінік було продемонстровано, що лікування дорослих пацієнтів з гігантським папілярним кон'юнктивітом, пов'язаним з носінням контактних лінз ($n = 223$), 0,5% лотепреднолу етабаномат значно перевершує плацебо щодо таких клінічних ознак, як свербіж (95 % vs 81 %) і виділення з ока (87 % vs 77 %). Також спостерігалось покращання стану сосочків принаймні на один ступінь порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (78 % vs 51 %). Обидва методи лікування добре переносяться, і ніяких серйозних несподіваних ускладнень, пов'язаних з лікуванням, зареєстровано не було. Лише у 8 з 109 пацієнтів було визначено підвищення ВОТ на 10 мм рт.ст. (7 %, усі приймали лотепреднолу), який повертався до нормального рівня після припинення терапії [19].

Ефективність і безпека лікування запалення очей лотепреднолу етабаномат з приводу хірургії ока була продемонстрована в дослідженні E.J. Holland (2008). У пацієнтів з трансплантацією рогівки при переході з преднізолону на ЛЕ в післяопераційному періоді через 3 тижні лікування зниження ВОТ становило 32,6 %, через 39 тижнів — 44,9 % [18]. У дослідженні M. Aton et al. [20] призначення ЛЕ було ефективним і більш безпечним у пацієнтів із запаленням очей після хірургічного лікування катаракти порівняно з преднізолону ацетатом і дексаметазоном.

Тобраміцин — ефективний компонент комбінованого засобу для лікування інфекційно-запальних захворювань очей

Залежно від дії усі антибактеріальні препарати поділяються на антибіотики з бактеріостатичною дією (тетрацикліни, макроліди, сульфаніламід, хлорамфенікол, фузидова кислота), які затримують ріст і розмноження бактерій, і препарати з бактерицидною дією (β -лактами, фторхінолони, ванкоміцин, аміноглікозиди), при якій спостерігається загибель бактерій за рахунок пригнічення синтезу клітинної стінки [21].

При лікуванні запальних захворювань очей перевага надається антибактеріальним засобам, які чинять бактерицидну дію, мають широкий спектр дії, високу проникаючу здатність, низький рівень резистентності збудників, низьку токсичність, добру переносимість, а також зручність використання й дозування [2]. Усім цим умовам відповідає аміноглікозид II покоління — тобраміцин.

Тобраміцин чинить бактерицидну дію, що пов'язана з порушенням синтезу білка рибосомами. Він зв'язується з полірибосомами, порушує зчитування мРНК і викликає передчасне закінчення трансляції, пригнічуючи таким чином синтез білка. Аномальні білки, що утворюються, вбудовуючись у цитоплазматичну мембрану, можуть змінювати її проникність і прискорювати проникнення аміноглікозидів усередину клітини [22].

Тобраміцин — аміноглікозидний антибіотик, який має широкий спектр дії. Він активний щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій. Доведена його активність відносно стафілококів (*Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis*, включно з метицилінорезистентними й пеніцилінорезистентними *Staphylococcus aureus*), стрептококів (зокрема, деякі бета-гемолітичні види групи А, деякі негемолітичні й деякі *Streptococcus pneumoniae*). Серед грамнегативних бактерій *Pseudomonas aeruginosa* (аміноглікозиди II–III покоління), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, *Moraxella* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, деякі види *Neisseria* [22, 23].

Вивчення ефективності аміноглікозидів дозволило встановити, що аміноглікозиди II покоління гентаміцин і тобраміцин більш ефективні за неоміцин. Останній призначається місцево завжди в комбінації з іншими засобами [22, 24]. Тобраміцин і гентаміцин мають подібний спектр дії, але тобраміцин більш активний щодо *Pseudomonas aeruginosa* і деяких інших грамнегативних бактерій, тому перебиває спектр найбільш частих збудників очних інфекцій [25].

Ефективність і безпека призначення тобраміцину в офтальмологічній практиці для профілактики й лікування запальних захворювань, після очних операцій і травм ока доведена в кількох клінічних дослідженнях. У 12-денному дослідженні K. Kernt et al. [29] за участю 276 пацієнтів з бактеріальними запальними захворюваннями ока була доведена ефективність 0,3% тобраміцину як у формі очних крапель, так і у формі суспензії. Ерадикація збудників становила 99 і 98 % відповідно. Також відмічалась добра переносимість терапії, небажані явища не були серйозними — легкого або середнього ступеня тяжкості, і вони, як правило, не перешкоджали продовженню дослідження.

У другому дослідженні при використанні 0,3% тобраміцину в пацієнтів з кератитом, іридоциклітом, проникаючими й непроникаючими пораненнями ока, у післяопераційному періоді після хірургії катаракти й глаукоми позитивна динаміка в лікуванні була відзначена на 3–5-й день у 76 % пацієнтів, а в 98 % не було ознак кератопатії [27]. Ефективність тобраміцину показана в пацієнтів із грубими більмами рогівки в поєднанні з вторинною глаукомою, які перенесли наскрізну кератопластику з одномоментним силіконовим трубчастим мікродренуванням. Препарат мав низьку токсичність і алергенність, швидко купірував післяопераційне запалення, не викликав епітеліопатії при регенерації рогівки й сприяв якісному приживленню трансплантата [28].

У рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні L.S. Kirsch et al. [26] при лікуванні 55 пацієнтів тобраміцином або офлоксацином після хірургії катаракти була доведена порівнянна ефективність обох препаратів.

У рандомізованому порівняльному дослідженні на базі чотирьох центрів за участю 77 пацієнтів з блефаритом і/або кон'юнктивітом порівнювалася ефективність 0,3% тобраміцину і гентаміцинової офтальмологічної мазі. Після 10-денного режиму лікування 97 % пацієн-

тів, які отримували тобраміцин, і 91,3 % пацієнтів, які отримували гентаміцин, були клінічно вилікувані. Дослідження антибактеріальної ефективності в кон'юнктиві показали, що тобраміцин знищував або контролював 87,8 % бактеріальних інфекцій проти 77,4 % для гентаміцину. Частота побічних реакцій становила 9,3 % при призначенні тобраміцину і 17,6 % при використанні гентаміцину.

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні P.-Y. Robert et al. [30], що включало 1043 пацієнтів з гнійним бактеріальним кон'юнктивітом, порівнювалась ефективність 1,5% азитроміцину і 0,3% тобраміцину. Результати дослідження показали перевагу 0,3% тобраміцину: клінічна ефективність через 7 днів лікування становила 89,4 %, при застосуванні азитроміцину — 87,8 %, виділення із ока були відсутні в 96,3 і 95,1 % пацієнтів відповідно.

Отже, тобраміцин — це аміноглікозид з багаторічним досвідом застосування, який перебиває спектр найбільш частих збудників очних інфекцій. Він чинить бактерицидну дію проти багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій і є перспективним засобом при інфекційних запальних захворюваннях очей, травм та в післяопераційному періоді з приводу хірургічних операцій на оці.

Лотеп (оригінальна комбінація 0,5% лотепреднолу етабонату і 0,3% тобраміцину) — подвійна ефективність і безпека лікування запальних захворювань очей

Використання комбінації кортикостероїдів і антибіотиків в одному препараті поширене при лікуванні очних запальних станів, для яких показана кортикостероїдна терапія та існує ризик поверхневої бактеріальної інфекції. Лотепреднолу етабонат є кортикостероїдом, розробленим для підтримки потужної протизапальної активності, при мінімізації ризику небажаних ефектів кортикостероїдів, таких як підвищений внутрішньоочний тиск і катаракта. Тобраміцин є аміноглікозидним антибіотиком широкого спектра дії, який вважається в

цілому безпечним і добре переноситься. Також використання комбінованої терапії підвищує зручність, що може сприяти прихильності пацієнта. Тому офтальмологічна суспензія, що поєднує ЛЕ 0,5% і тобраміцин 0,3% (ЛЕ/Т), схвалена в США і низці інших країн світу [31].

У багатоцентровому рандомізованому клінічному дослідженні в паралельних групах [32–34] вивчалась ефективність застосування комбінації лотепреднолу етабонату 0,5%/тобраміцину 0,3% і дексаметазону 0,1%/тобраміцину 0,3% (ДМ/Т) у хворих на блефарокератокон'юнктивіти. Це дослідження проводилось у США на базі 17 центрів (січень 2007 р. — червень 2007 р.) і в Китаї на базі 7 центрів (жовтень 2009 р. — лютий 2010 р.). У ньому брали участь дорослі пацієнти віком ≥ 18 років: 276 осіб у США (ЛЕ/Т, n = 138; ДМ/Т, n = 138) і 308 осіб у Китаї (ЛЕ/Т, n = 156; ДМ/Т, n = 152) із діагнозом блефарокератокон'юнктивіту. Усі вони отримували ЛЕ/Т або ДМ/Т 4 рази на день протягом 2 тижнів.

У дослідженні визначали тяжкість очних ознак усіх трьох компонентів захворювання: блефарит (гіперемія повік, лущення або кірочка на повіках, гіпертрофія краю повік); кон'юнктивіт (гіперемія кон'юнктиви, виділення з кон'юнктиви, хемоз кон'юнктиви); кератит (точкова епітеліальна кератопатія рогівки), використовуючи 5-бальну шкалу, де 0 — немає ознак, 1 — слідові ознаки, 2 — легкий ступінь, 3 — помірний ступінь, 4 — тяжкий ступінь. Оцінка стану й результати обстеження визначалися під час візиту 1 (день 1; вихідний рівень); візиту 2 (день 3 \pm 1); візиту 3 (день 7 \pm 1 (США); день 8 \pm 1 (Китай)) і візиту 4 (день 15 \pm 1 (США)); день 15 \pm 2 (Китай)). Під час обстеження проводили клінічну оцінку очних ознак і симптомів, перевірку гостроти зору, біомікроскопію і вимірювання внутрішньоочного тиску на обох очах.

В обох групах лікування на 15-й день симптоматика блефарокон'юнктивітів зменшилася на 78 %. Однак застосування ЛЕ/Т у хворих на блефарокератокон'юнктивіт різних популяцій було більш ефективним, ніж ДМ/Т (рис. 3).

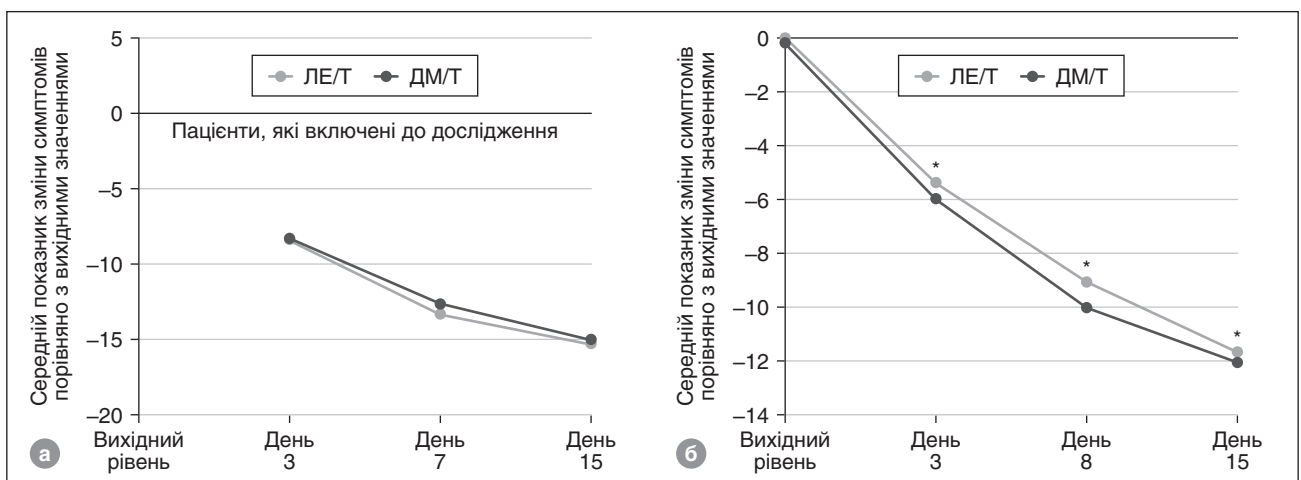


Рисунок 3. Порівняння ефективності застосування комбінацій ЛЕ/Т і ДМ/Т у хворих на блефарокератокон'юнктивіти різних популяцій: а) США; б) Китай

Примітка: * — немає відмінностей.

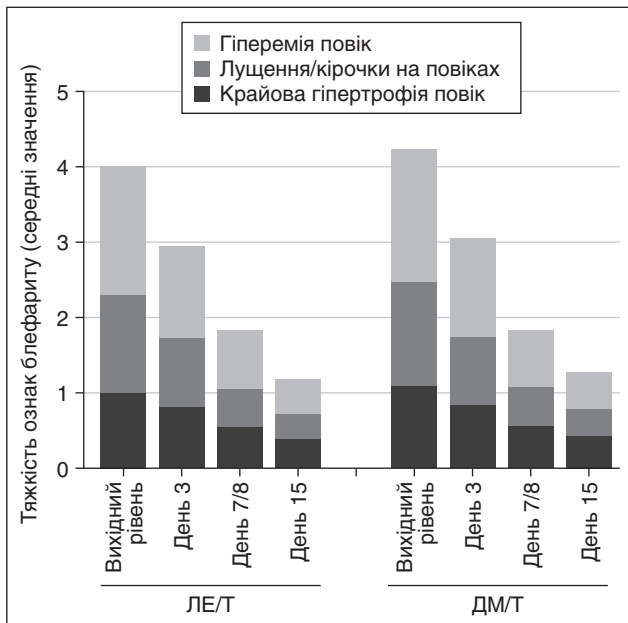


Рисунок 4. Оцінка ступеня тяжкості ознак блефариту під час кожного відвідування пацієнтів. Уся смуга з накладанням відображає складову тяжкості. Тяжкість кожної ознаки оцінюється за 5-бальною шкалою від 0 (немає) до 4 (тяжка)

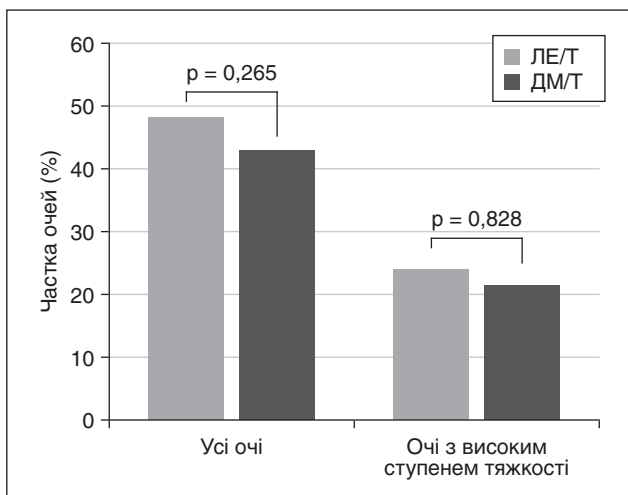


Рисунок 5. Відсоток очей без ознак блефариту (за шкалою 0) на 15-й день дослідження

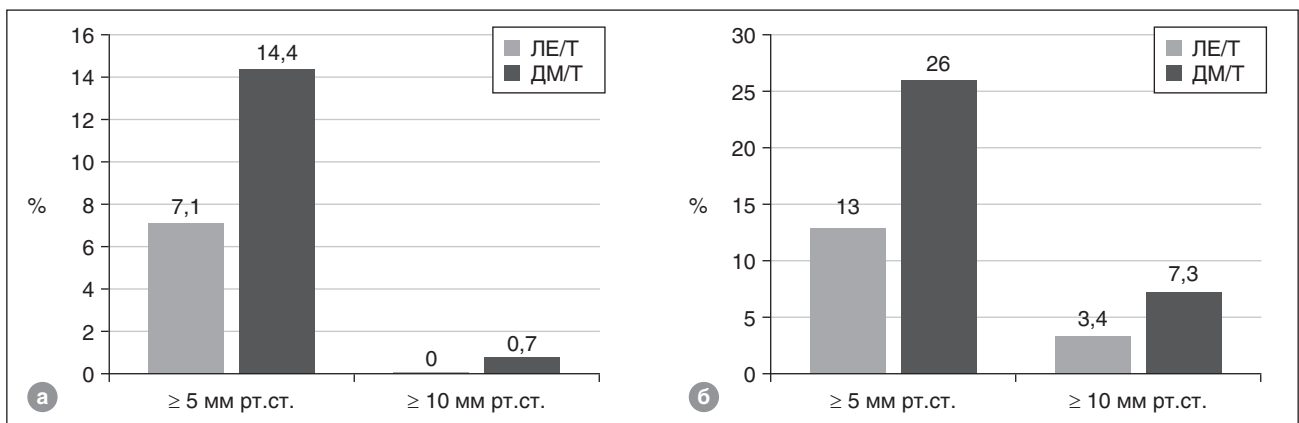


Рисунок 6. Співвідношення пацієнтів із підвищенням ВОТ при застосуванні комбінацій ЛЕ/Т і ДМ/Т: а) США; б) Китай

У дослідженні L. Timothy et al. [34] порівнювалось застосування комбінацій лотепреднолу етабонату 0,5%/тобраміцину 0,3% і дексаметазону 0,1%/тобраміцину 0,3% у лікуванні блефаритів. Було включено 495 суб'єктів (247 ЛЕ/Т, 248 ДМ/Т) з діагнозом блефариту. Оцінка стану й результатів обстеження визначалася під час візиту 1 (день 1; вихідний рівень); візиту 2 (день 3 ± 1); візиту 3 (день 7 ± 1 (США); день 8 ± 1 (Китай)) і візиту 4 (день 15 ± 1 (США); день 15 ± 2 (Китай)).

Після 2 тижнів лікування більшість досліджуваних очей продемонстрували покращання — зниження тяжкості окремих ознак блефариту на ≥ 1 ступінь порівняно з вихідним рівнем, а також комбінованих ознак блефаритів, без відмінностей між групами лікування (p ≥ 0,546). Середня тяжкість кожної окремої ознаки блефариту зменшувалася при кожному візиті в обох групах лікування, але більш виражено — у групі ЛЕ/Т (рис. 4).

Повне зникнення ознак блефариту (тобто 0-й ступінь для всіх ознак) було відзначено в однакових пропорціях очей у кожній досліджуваній групі на 15-й день (рис. 5), як для всіх очей (ЛЕ/Т 48,1 % проти ДМ/Т 42,9 %; p = 0,265), так і для підгрупи очей з найвищим ступенем тяжкості блефариту на вихідному рівні (ЛЕ/Т 23,7 % проти ДМ/Т 21,3 %; p = 0,828).

Крім того, автори дослідження виявили, що застосування комбінації ЛЕ/Т чинить менший вплив на ВОТ порівняно з комбінацією ДМ/Т. Пацієнти, які отримували комбінацію ДМ/Т, відзначали підвищення ВОТ на ≥ 5 мм рт.ст. у 2 рази частіше, ніж пацієнти, які отримували комбінацію ЛЕ/Т (рис. 6).

Автори дослідження зробили висновки, що застосування комбінації ЛЕ/Т при запальних захворюваннях переднього відрізка ока демонструє вищу ефективність порівняно з комбінацією ДМ/Т, а також кращий профіль безпеки.

У рандомізованому подвійному замаскованому паралельному груповому дослідженні J.D. Bartlett et al. [31] порівнювався комфорт і переносимість комбінації лотепреднолу етабонату 0,5%/тобраміцину 0,3% (Лотеп) і дексаметазону 0,1%/тобраміцину 0,3% (Тобрадекс) у 306 здорових волонтерів, яким призначали ЛЕ/Т або ДМ/Т по 4 рази на день протягом 28 днів.

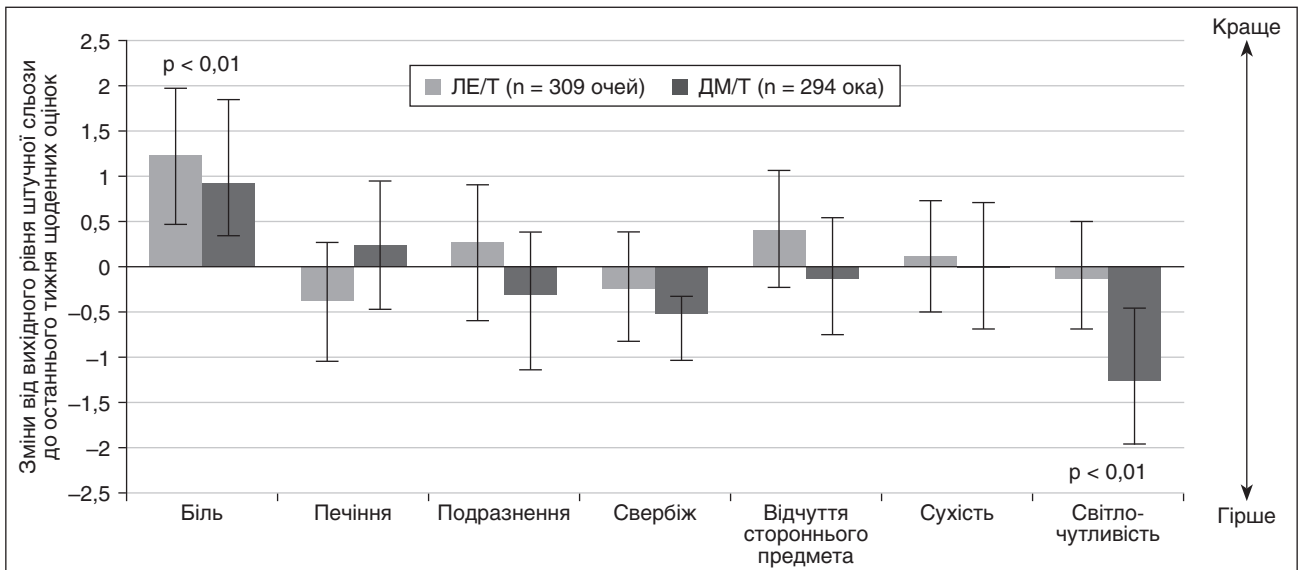


Рисунок 7. Результати порівняння комфорту й переносимості ЛЕ/Т і ДМ/Т у здорових волонтерів. Позитивний бал вказує на покращення порівняно з вихідним рівнем. Середні зміни параметрів комфорту й переносимості від вихідного рівня до останнього (4-го) тижня щоденних оцінок. Відзначено параметри, у яких виявлено значну різницю під час лікування

Оцінювали сім параметрів комфорту/переносимості (біль, печіння, подразнення, свербіж, відчуття стороннього предмета, сухість і світлочутливість). Первинною кінцевою точкою була різниця на 4-му тижні порівняно із застосуванням штучної сльози на початковому етапі, потім порівнювали з використанням парадигми неповноцінності (рис. 7).

Результати дослідження показали, що волонтери, які отримували Лотеп, частіше повідомляли про кращі оцінки очного комфорту/переносимості порівняно зі штучною сльозою, ніж ті, хто отримував ДМ/Т. Були виявлені деякі статистично значимі відмінності між Лотепом і ДМ/Т для кожного вимірюваного параметра. Комфорт і переносимість Лотепа пов'язані з включенням до складу повідону (як лубриканту) і гліцерину (як зволожувача).

Слід відзначити, що комбінація 0,5% лотепреднолу етабонату і 0,3% тобраміцину є оригінальною розробкою компанії Vausch+Lomb, і аналоги комбінації відсутні. У США комбінація відома під назвою Зайлет (Zylet®), вона була схвалена до застосування в офтальмологічній практиці в 2004 р., в Україні зареєстрована під назвою Лотеп. Лотеп вже є на українському ринку. Лотеп привернув увагу офтальмологів як оригінальною комбінацією, де на повну силу проявляє себе новий глюкокортикоїд — лотепреднолу етабонат, так і комфортністю й переносимістю застосування.

Лотеп чинить високу протизапальну й протимікробну дію, покращує профіль безпеки і переносимість при лікуванні запальних захворювань переднього відрізка ока [23, 31, 34, 35]. Його призначення необхідне при стероїдчутливих запальних захворюваннях очей, при яких показані кортикостероїди і є поверхнева бактеріальна очна інфекція або існує ризик бактеріальної очної інфекції. Він використовується при запальних захворюваннях пальпебральної і бульбарної частин кон'юнктиви, рогівки й переднього сегмента очного

яблука, таких як: алергічний кон'юнктивіт, розацеа, поверхневий точковий кератит, кератит, викликаний вірусом оперізуючого герпесу, ірит, цикліт і деякі інфекційні кон'юнктивіти, при яких ризик застосування стероїдів незначний порівняно з користю від зменшення набряку й запалення; при хронічному передньому увеїті й пошкодженнях рогівки хімічними, радіаційними і термічними опіками або сторонніми тілами. Застосування кортикостероїдів у комбінації з протиінфекційними засобами також показане у випадках, коли існує високий ризик виникнення поверхневої очної інфекції або є підозра, що в око потрапила потенційно небезпечна кількість бактерій [23].

Лотеп може призначатися не тільки дорослим пацієнтам, але й дітям від 0 років, що свідчить про високу безпеку лікарського засобу. Застосування Лотепа просте — по 1–2 краплі в кон'юнктивальний мішок ураженого ока кожні 4–6 годин. Протягом перших 24–48 годин дозування можна збільшувати на 1 краплю кожні 1–2 години. Частоту слід зменшувати поступово, відповідно до покращання клінічних ознак [23]. Перед застосуванням препарат слід енергійно збовтати, бо Лотеп є суспензією [23].

Висновки

— Лотеп — це комбінація глюкокортикоїду 0,5% лотепреднолу етабонату та аміноглікозиду 0,3% тобраміцину, у якій кожний компонент доповнює і підсилює ефективність іншого. У сукупності ця комбінація забезпечує протизапальну, антибактеріальну, імуносупресивну й протиалергічну дію, зменшує ризик системних і локальних побічних небажаних явищ.

— Лотепреднолу етабонат 0,5% розроблений із застосуванням оригінальної технології дизайну ретрометаболического лікарського засобу, є похідним преднізолону. Чинить виражену протизапальну активність, яка перевищує активність дексаметазону. Тобраміцин

0,3% — аміноглікозид з багаторічним досвідом застосування, з широким спектром бактерицидної антибактеріальної дії, перекриває спектр найбільш частих збудників очних інфекцій. Включення до складу повідону (як лубриканту) і гліцерину (як зволожувача) забезпечує комфорт і добру переносимість Лотепу.

— Результати численних рандомізованих клінічних досліджень демонструють високу клінічну ефективність і безпеку Лотепу, за якими він перевершує комбінацію ДМ/Т, що дозволяє рекомендувати його як новий інструмент для покращення лікування пацієнтів із запальними захворюваннями переднього відрізка ока, у тому числі дітей від 0 років.

RAF OPH-UA2209-054-01

Список літератури

1. *The Merck Manuals Online Medical Library. Eye Disorders. 2012.*
2. Timothy L. Comstock and Heleen H. DeCory. Review Article. *Advances in Corticosteroid Therapy for Ocular Inflammation: Loteprednol Etabonate. Journal of Inflammation. Vol. 2012. 11 p. doi:10.1155/2012/789623.*
3. Fung A., Tran T., Lim L. et al. *Local delivery of corticosteroids in clinical ophthalmology: A review. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ceo.13702.*
4. Sadik C.D., Luster A.D. *Lipid-cytokine-chemokine cascades orchestrate leukocyte recruitment in inflammation. J. Leukocyte Biol. 2012. 91(2). 207-215.*
5. Schäcke H., Döcke W.-D., Asadullah K. *Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol. Ther. 2002. 96. 23-43.*
6. Sendrowski D.P., Jaanus S.D., Semes L.P. et al. *Anti-inflammatory drugs. Bartlett J.D., Jaanus S.D., eds. Clinical Ocular Pharmacology. St. Louis, MO: Elsevier, 2008. 221-244.*
7. Abelson M.B., Sleeper A. *Insights on anti-inflammatories: a look at what we know about the efficacy and safety of steroids and NSAIDs. Rev. Ophthalmol. 2005. 12. 1-5.*
8. Buttgerit F., Stahn C. *Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2008. 10. 525-53.*
9. McGhee C.N., Dean S., Danesh-Meyer H. *Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. Drug Saf. 2002. 25. 33-55.*
10. Comstock T.L., Sheppard J.D. *Loteprednol etabonate for inflammatory conditions of the anterior segment of the eye: twenty years of clinical experience with a retrometabolically designed corticosteroid. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2018. 19. 4. 337-353. DOI: 10.1080/14656566.2018.1439920.*
11. Литвиненко А.В. *Загальні принципи системної глюкокортикостероїдної терапії. Укр. пульмонологічний журнал. 2014. № 1. С. 60-64.*
12. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Мошетьова Л.К. *Лекарственно-индуцированная глаукома. Вестник офтальмологии. 2020. 136(2). 107-116.*
13. Chowdhury P., Borah J.M. *Soft Glucocorticoids: Eye-Targeted Chemical Delivery Systems (CDSs) and Retrometabolic Drug Design: A Review. INTECH. 2012. DOI: 10.5772/48380.*
14. Bodor N., Buchwald P. *Ophthalmic drug design based on the metabolic activity of the eye: soft drugs and chemical delivery systems. AAPS J. 2005. 7(4). E820-833.*
15. Muller P.Y., Milton M.N. *The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development. Nature Reviews Drug Discovery. 2012. Vol. 11. № 10 (24 August). P. 751-761. DOI:10.1038/nrd3801.*
16. Samudre S.S., Lattanzio F.A., Williams P.B., Sheppard J.D. *Comparison of topical steroids for acute anterior uveitis. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2004. 20. 533-547.*
17. Pflugfelder S.C., Maskin S.L., Anderson B. et al. *A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. J. Ophthalmol. 2004. 138. 444-57.*
18. Holland E.J., Djalilian A.R., Sanderson J.P. *Attenuation of ocular hypertension with the use of topical loteprednol etabonate 0.5% in steroid responders after corneal transplantation. Cornea. 2009. 28. 1139-43.*
19. Friedlaender M.H., Howes J. *A double-masked, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of loteprednol etabonate in the treatment of giant papillary conjunctivitis. The Loteprednol Etabonate Giant Papillary Conjunctivitis Study Group. Am. J. Ophthalmol. 1997. 123. 455-64.*
20. Amon M., Busin M. *Loteprednol etabonate ophthalmic suspension 0.5%: efficacy and safety for postoperative anti-inflammatory use. Int. Ophthalmol. 2012 Oct. 32(5). 507-17. doi: 10.1007/s10792-012-9589-2.*
21. Singleton P., Sainsbury D. *Dictionary of Microbiology and Molecular Biology. 3rd edition. John Wiley & Sons Ltd, 2006.*
22. Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Бухтіярова Н.В. *Клініко-фармакологічна характеристика сучасних антимікробних засобів: навчально-методичний посібник для студентів 3–4-х курсів медичних факультетів. Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. 111 с.*
23. *Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лотен, краплі очні, суспензія, 0,5 %/0,3 % 5 мл, Р.П. № UA/18426/01/01.*
24. Лоскутов И.А. *Некоторые аспекты фармакотерапии в офтальмологии. РМЖ. 1999. № 1. С. 11.*
25. Майчук Д.Ю. *Инфекционные заболевания глазной поверхности (конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты). https://eurepress.ru/article.aspx?8499.*
26. Kirsch L.S., Jackson W.B., Goldstein D.A., Discepolo M.J. *Perioperative ofloxacin vs. tobramycin: efficacy in external ocular adnexal sterilization and anterior chamber penetration. Can. J. Ophthalmol. 1995 Feb. 30(1). 11-20.*
27. Шульгіна Н.А., Догадова Л.П., Мельников В.Я., Негода В.І. *Аміноглікозиди і їх раціональне використання при запальних захворюваннях очного яблука. Клінічна офтальмологія. 2012. № 1. С. 36.*
28. Каспаров А.А., Полунін Г.С., Маложен С.А. *Застосування антибіотика Тобрекс в післяопераційному лікуванні хворих, які перенесли наскрізну кератопластику з одномоментним трубчастим мікродренуванням. Нове в офтальмології. 2004. № 2. С. 52-54.*
29. Kernt K., Martinez M.A., Bertin D., Stroman D., Cupp G., Martinez C., Tirado M., Guasch J. *A clinical comparison of two formulations of tobramycin 0.3% eyedrops in the treatment of acute bacterial conjunctivitis. Eur. J. Ophthalmol. 2005. 15(5). 541-9.*
30. Robert P.-Y., Bourcier T., Meddeb-Ouertani A., Khairallah M., Zaghoul K., Amraoui A., Bhagat Y., Pop M., Cochereau I. *Efficacy assessment of azithromycin 1.5% eye drops versus tobramycin*

0.3% on clinical signs of purulent bacterial conjunctivitis. *J. Fr. Ophthalmol.* 2010. Apr. 33(4). 241-8.

31. Bartlett J.D., Holland E.J., Usner D.W., Paterno M.R., Comstock T.L. Tolerability of loteprednol/tobramycin versus dexamethasone/tobramycin in healthy volunteers: results of a 4-week, randomized, double-masked, parallel-group study. *Curr. Med. Res Opin.* 2008. 24. 2219-2227. doi: 10.1185/03007990802231981.

32. White E.M., Macy J.I., Bateman K.M., Comstock T.L. Comparison of the safety and efficacy of loteprednol etabonate 0.5%/tobramycin 0.3% with dexamethasone 0.1%/tobramycin 0.3% in the treatment of blepharokeratoconjunctivitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. 24. 287-296. doi.org/10.1185/030079908X253898.

33. Chen M., Gong L., Sun X., Gu Y., He X., Qu J. A multicenter, randomized, parallel-group, clinical trial comparing the safety and efficacy of loteprednol etabonate 0.5%/tobramycin 0.3% with dexa-

methasone 0.1%/tobramycin 0.3% in the treatment of Chinese patients with blepharokeratoconjunctivitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012. 28. 385-394. doi.org/10.1185/03007995.2012.659723.

34. Timothy L. Comstock & Heleen H. DeCory. Loteprednol Etabonate 0.5%/Tobramycin 0.3% Compared with Dexamethasone 0.1%/Tobramycin 0.3% for the Treatment of Blepharitis. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2017. 25. 2. 267-274. DOI: 10.3109/09273948.2015.1115879.

35. Comstock T.L., Sheppard J.D. Loteprednol etabonate for inflammatory conditions of the anterior segment of the eye: twenty years of clinical experience with a retrometabolically designed corticosteroid. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2018. 19. 4. 337-353. DOI: 10.1080/14656566.2018.1439920.

Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

Lotep is a combination of the new glucocorticoid loteprednol etabonate 0.5% and tobramycin 0.3% for the treatment of inflammatory diseases of the anterior segment of the eye

Abstract. Lotep is a combination of the glucocorticoid 0.5% loteprednol etabonate and the aminoglycoside 0.3% tobramycin in which each component complements and enhances the effectiveness of the other. Collectively, this combination provides anti-inflammatory, antibacterial, immunosuppressive and anti-allergic effects, reduces the risk of

systemic and local side effects. Randomized clinical trials demonstrate the high effectiveness and safety of the drug when used for the treatment of inflammatory diseases of the anterior segment of the eye.

Keywords: loteprednol etabonate; tobramycin; inflammatory diseases of the anterior segment of the eye

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <https://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам»/«Вимоги до оформлення статей у журналі»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською та англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «і» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний роз-

мір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПISУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <https://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською та англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не видаватися до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових

рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновки» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHC тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англійськомовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <https://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам»/«Вимоги до оформлення статей у журнали»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <https://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам»/«Вимоги до оформлення статей у журнали»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <https://www.crossref.org/guestquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <https://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою програми Advego plagiatus або інших сервісів. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і відрізнятися від оригіналу. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:
archivophthalmukr@gmail.com ■

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55