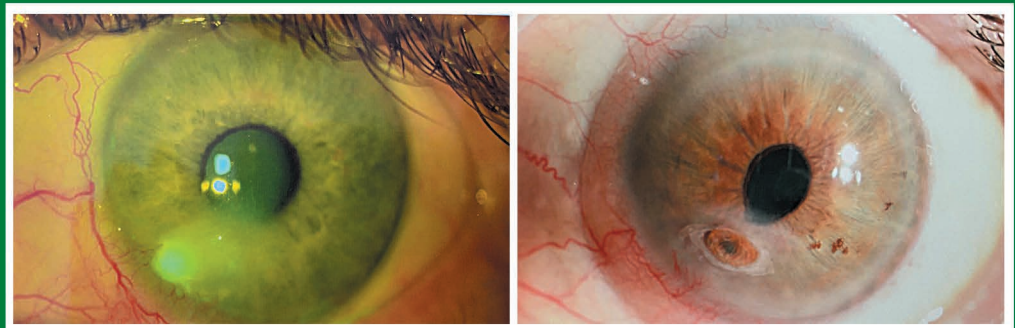


Том 8,
№ 2,
2020

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

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ



Дрожжина Г.И., Серета Е.В.

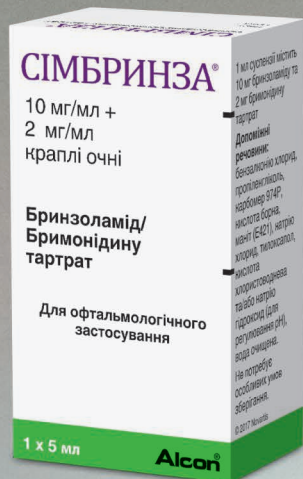
**ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ
ИНФЕКЦИОННЫЕ КЕРАТИТЫ**

(с. 62–67)



ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом

www.mif-ua.com



СІМБРИНЗА — КОНТРОЛЬ ВОТ ПРОТЯГОМ 24 ГОДИН¹

**СІМБРИНЗА ЗНИЖУЄ ВОТ
ДО 10 ММ РТ.СТ. АБО ДО 37 %
ВІД ВИХІДНОГО РІВНЯ ТА ЗАБЕЗПЕЧУЄ
ПОДВІЙНУ НЕЙРОПРОТЕКЦІЮ²**

**КОЛИ МОНОТЕРАПІЇ
АНАЛОГАМИ
ПРОСТАГЛАНДИНІВ
НЕДОСТАТНЬО**

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сімбринза®, РП № UA/15669/01/01 від 22.12.2016.
Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією до застосування.

1. Aung T, et al. Twice daily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2014 12(12):2348-2355. 2. Gandolfi SA, et al. Randomized trial of brinzolamide/brimonidine versus brinzolamide plus brimonidine for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther*. 2014;21(12):1213-1277.

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діючі речовини: 1 мл суспензії містить бринзоламід 10 мг та бримонідину тартрату 2 мг. **Лікарська форма.** Краплі очні. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в офтальмології. Антиглаукомні препарати та міотичні засоби. Інгібітори карбоангідрази. Код АТХ S01E C54. **Показання.** Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) у дорослих пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, у яких монотерапія не призвела до достатнього зниження внутрішньоочного тиску. **Дози. Застосування дорослим, включаючи пацієнтів літнього віку.** Рекомендована доза становить одну краплю препарату Сімбринза® в уражене око (очі) 2 рази на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату. Застосування інгібіторів моноаміноксидази (МАО). Застосування антидепресантів, що впливають на норадренергічну передачу (наприклад, трициклічних антидепресантів та міансерину). Порушення функцій нирок тяжкого ступеня. Гіперхлоремічний ацидоз. Новонароджені та немовлята віком до 2 років. **Особливості застосування.** Цей лікарський засіб не призначений для парентерального введення. Пацієнтів слід попередити, що препарат Сімбринза® не можна застосовувати внутрішньо. **Застосування окремим групам пацієнтів.** Досліджень з метою визначення дії препарату Сімбринза® залежно від віку, раси, а також при порушенні функції нирок та печінки не проводилось. **Застосування дітям.** Фармакокінетичні властивості системного характеру бринзоламід 10 мг та бримонідину при застосуванні дітям окремо або у комбінації не досліджувалися. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Спеціальних досліджень взаємодії препарату Сімбринза® з іншими лікарськими засобами не проводили. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Дані щодо застосування препарату Сімбринза® вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена. При системному застосуванні було виявлено тератогенний вплив бринзоламід 10 мг на щурів, але у кролів подібного впливу не спостерігалось. Результати дослідження перорального застосування бримонідину у тварин не виявили прямого шкідливого впливу на репродуктивну функцію. Дослідження на тваринах продемонстрували, що бримонідин проникає крізь плаценту та потрапляє у кровообіг плода в обмеженій кількості. Тому препарат не рекомендується призначати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептивні засоби. **Годування груддю.** Невідомо, чи виділяється препарат Сімбринза® у грудне молоко при місцевому застосуванні. Наявні дані щодо фармакодинамічних властивостей та результати токсикологічних досліджень у тварин вказують на проникнення мінімальної кількості бринзоламід 10 мг у грудне молоко після перорального застосування. Бримонідин при пероральному застосуванні проникає у грудне молоко. Препарату Сімбринза® не рекомендується застосовувати жінкам у період годування груддю. **Репродуктивна функція.** Будь-якого впливу бринзоламід 10 мг або бримонідину на репродуктивну функцію під час доклінічних досліджень не виявлено. Дані щодо впливу препарату Сімбринза® на репродуктивну функцію людини при його місцевому застосуванні відсутні. **Побічні реакції.** Під час клінічних досліджень препарату Сімбринза® при застосуванні двічі на день найбільш частими побічними реакціями були гіперемія ока та реакції алергічного типу з боку органів зору, які виникали приблизно у 6–7 % пацієнтів, та дизгевзія (гіркий або незвичайний присмак у роті після закапування препарату), яка спостерігалась у 3 % пацієнтів. **Упаковка.** По 5 мл у флаконах-крапельницях «Дроп-Тейнер®». По 1 або 3 флакони у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сімбринза®, РП № UA/15669/01/01 від 22.12.2016.
Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Дана інформація призначена тільки для медичних та фармацевтичних працівників. Дана інформація підлягає поширенню в місцях проведення медичних або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших подібних заходів або прямій передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Поширення інформації будь-якими іншими способами, які відкривають доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено.

Представництво «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні:
Україна, 61001, м. Київ, просп. С. Бандери, 28а. Тел. +380 44 3893930. Факс +380 44 3893933.
ID code 36658/SIM/04/20/1, квітень 2020

 **NOVARTIS**

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

**АРХІВ
ОФТАЛЬМОЛОГІЇ
УКРАЇНИ**

**Архів офтальмології України
Архив офтальмологии Украины
Archive Of Ukrainian Ophthalmology
Arhiv oftal'mologії Ukraїni**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Засновано у лютому 2013 року
Періодичність виходу: до 4 разів на рік**

Том 8, № 2, 2020

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

Журнал реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України



mif-ua.com



journals.urau.ua

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 8, № 2, 2020

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Передплатний індекс: 98063



Спізасновники:

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

Всеукраїнська громадська організація
«Асоціація дитячих офтальмологів і оптометристів України»

Адреса редакції:

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

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей
archivophthalmukr@gmail.com

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

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

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

*Рекомендується до друку вченою радою НМАПО
імені П.Л. Шупика від 24.06.2020 року, протокол № 6*

Підписано до друку 14.08.2020

Українською, англійською та російською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,23
Тираж 2000 прим. Зам. 2020-аоу-17.

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

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

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.

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

© Донецький національний медичний університет МОЗ України, 2020

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

© Заславський О.Ю., 2020

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Архів офтальмології України
Archive Of Ukrainian Ophthalmology
*Specialized Reviewed Practical
Scientific Journal*

Volume 8, № 2, 2020

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Subscription index: 98063 (in Ukraine)



Co-founders:

Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education,

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

All-Ukrainian Public organization

“Association of pediatric ophthalmologists and optometrists”

Editorial office address:

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

Correspondence e-mails:

Department of publishing article
archivophthalmukr@gmail.com

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

**Advertising and Drug Promotion
Department**
reclama@mif-ua.com, office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com, v_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 Medical Academy
of Postgraduate Education dated 24/06/2020, Protocol № 6*

Signed for print 14/08/2020

In Ukrainian, Russian and English

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

*Folio 60×84/8. Printer's sheet 10,23
Circulation 2000. Order 2020-aou-17.*

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

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

Editor-in-Chief

Sergiy Rykov

(Kyiv, Ukraine)

Editorial Council

P. Bezdetko

(Kharkov, Ukraine)

T. Gaidamaka

(Kyiv, Ukraine)

A. Hudz

(Lviv, Ukraine)

R. Korytnyuk

(Kyiv, Ukraine)

N. Lavrik

(Kyiv, Ukraine)

S. Mogilevskiy

(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 Medical Academy of Postgraduate Education, 2020

© Donetsk National Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine, 2020

© All-Ukrainian Public organization “Association of pediatric ophthalmologists and optometrists”, 2020

© Zaslavsky O.Yu., 2020

Зміст

Клінічна офтальмологія

- Бездітко П.А., Бабак Ю.А.,
Савельєва А.Ю.*
Особливості перебігу первинної
відкритокутової глаукоми у хворих
із маніфестним гіпотиреозом 8
- Віт В.В., Полякова С.І., Цуканова І.В.*
Гістоморфологічні зміни
в меланомі хоріоїдеї
після транспупілярної термотерапії
за розробленою методикою
(невдалі випадки) 15
- Макаренко І.А.*
Исследование клинической
эффективности аналогов
простагландинов
в фармакотерапии глаукомы 21
- Могілевський С.Ю., Сердюк А.В.,
Зябліцев С.В.*
Маркери апоптозу й прогресування
глаукомної оптичної нейропатії
після хірургічного лікування первинної
відкритокутової глаукоми 29

Офтальмохірургія

- Риков С.О., Петренко О.В., Копчак А.В.,
Чепурний Ю.В., Прусак О.І., Кушнір А.А.,
Черногорський Д.М.*
Нові підходи до екзопротезування
орбіти з використанням
CAD/CAM-технологій 35

Обмін досвідом

- Савустьяненко А.В.*
Застосування цитиколіну
для лікування первинної
відкритокутової глаукоми 41

Contents

Clinical Ophthalmology

- P.A. Bezditko, Yu.A. Babak,
A.Yu. Savelieva*
Features of primary open-angle
glaucoma in patients
with symptomatic hypothyroidism 8
- V.V. Vit, S.I. Polyakova, I.V. Tsukanova*
Histomorphological changes
in choroidal melanoma
after transpupillary thermotherapy
according to the developed method
(unsuccessful cases) 15
- I.A. Makarenko*
Study of clinical efficiency
of prostaglandin
analogues in glaucoma
pharmacotherapy 21
- S.Yu. Mogilevskyy, A.V. Serdyuk,
S.V. Ziablitsev*
Apoptosis markers and progression
of glaucomatous optic neuropathy
after surgical treatment of primary
open-angle glaucoma 29

Ophthalmosurgery

- S.O. Rykov, O.V. Petrenko, A.V. Kopchak,
Yu.V. Chepurnyi, O.I. Prusak, A.A. Kushnir,
D.M. Chernohorskiy*
New approaches to orbital
exoprosthesis using
CAD/CAM technologies 35

Exchange of Experience

- A.V. Savustianenko*
The use of citicoline
for the treatment of primary
open-angle glaucoma 41

ЦебрОлюкс™ НФ

НЕЙРОФАКТОР

НОВИНКА

СУЧАСНИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ ЦИТИКОЛІНУ (COGNIZIN™),
ВІТАМІНІВ ТА ЦИНКУ ДЛЯ ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗОРУ ПРИ ГЛАУКОМІ ТА ІНШИХ
ОПТИЧНИХ НЕЙРОПАТІЯХ ВІД СВІТОВОГО ЕКСПЕРТА В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ*



- Містить новітню форму цитиколіну (Cognizin™) з доведеною ефективністю при нейропатіях різного генезу^{1,2,6}
- Забезпечує нервові клітини поживними речовинами, сприяє їх захисту та відновленню^{2,6}
- Підтримує функцію зору¹⁻⁷
- Зручне застосування – 1 саше на добу⁶

* 166 років турботи про здоровий зір. Data of Bausch+Lomb Incorporated.

1. Gandolfi S., Marchini G. et al. Cytidine 50-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma // Nutrients. – 2020. – V. 12. – P. 793. 2. Cognizin – for the evolution of your mind* // KYOWA HAKKO USA, INC. – 2020. www.cognizin.com. 3. Roberti G., Tanga L., Michelessi M., et al. Cytidine 5'- diphosphocholine (citicoline) in glaucoma: rationale of its use, current evidence and future perspectives // International J. of Molecular Sciences. – 2015. – V. 16. – P. 28401-28417. 4. Chitu I., Tudosecu R., Leasu-Branet C., Voinea L.M. Citicoline – a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease // Romanian J. of Ophthalmology. – 2017. – V. 61 (3). – P. 152-158. 5. Parisi V., Barbano L., Di Renzo A., et al. Neuroenhancement and neuroprotection by oral solution citicoline in non-arteritic ischemic optic neuropathy as a model of neurodegeneration: a randomized pilot study // PLoS ONE. – 2019. – V. 14 (7). 6. Цebroлюкс™ НФ Нейрофактор. Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. Перед споживанням рекомендована консультація лікаря. Повну інформацію див. у листку-вкладиші до застосування продукту. 7. Silveri M.M. et al. Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy // NMR Biomed. – 2008. – V. 21 (10). – P. 1066-1075.

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 CEB-UA2008-167-01. Затверджено до друку 08.2020.

BAUSCH+LOMB Health

НОВИНКИ ВІД СВІТОВОГО* ЕКСПЕРТА В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ОЧЕЙ



ПОСИЛЕНА ФОРМУЛА
ДЛЯ ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗДОРОВОГО ЗОРУ
У ДОРΟΣЛИХ В ОРИГІНАЛЬНІЙ ФОРМІ
ДЛЯ ЗРУЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

**ДЛЯ ПОСИЛЕНОГО
ЗАХИСТУ СІТКІВКИ
ТА ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗОРУ
ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОЧЕЙ**



- Посилена формула каротиноїдів, омега-3, вітамінів та мінералів
- Оригінальна форма випуску – стіки
- Можливість застосування без води
- Зручний прийом – **1 стік на добу**

- Позитивно впливає на гостроту зору
- Сприяє зміцненню та захисту судин сітківки
- Допомогає попередити прогресування вікових захворювань очей
- Зручний прийом – **1 капсула на добу**

* 166 років турботи про здоровий зір. Data of Bausch+Lomb Incorporated. ** В порівнянні з Окювайт® Компліт.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на візитах та заходах з медичної тематики. Окювайт® Ретіна, Окювайт® Макс. Дієтичні добавки до раціону харчування. Не є лікарськими засобами. Перед споживанням рекомендована консультація лікаря. Повну інформацію див. у листках-вкладишах до застосування продуктів.

ТОВ «БАУШ ХЕЛС»: 01103, м. Київ, вул. Професора Підвисоцького, 6-В. Тел.: (044) 459-04-84. RAF OCU-UA2008-168-01. Затверджено до друку 08.2020.

<i>Малачкова Н.В., Прус Є.Л., Радьога К.М.</i> Клінічний досвід використання N-ацетилкарнозину у пацієнтів із віковою катарактою 51	<i>N.V. Malachkova, Ye.L. Prus, K.M. Radioha</i> Clinical experience with N-acetylcarnosine use in patients with age-related cataract 51
<i>Слабцова Е.А.</i> Підготовка пацієнтів к медикаментозной рефракционной циклоплегии 57	<i>E.A. Slabtsova</i> Preparing patients for drug refractive cycloplegia 57
<i>Дрожжина Г.И., Серєда Е.В.</i> Периферические инфекционные кератиты 62	<i>G.I. Drozhzhyna, K.V. Sereda</i> Peripheral infectious keratitis 62

Огляд літератури, дискусії

Literature Review, Discussions

<i>Прусак О.І., Іванюта Е.П.</i> Підходи до лікування орбітопатії Грейвса: вчора, сьогодні, завтра 68	<i>O.I. Prusak, E.P. Ivaniuta</i> Approaches to the treatment of Graves' orbitopathy: yesterday, today, tomorrow 68
<i>Риков С.О., Петренко О.В., Ковальчук Н.Я.</i> Офтальмологічні втрати при хірургічній корекції клапанної хвороби серця 75	<i>S.O. Rykov, O.V. Petrenko, N.Ya. Kovalchuk</i> Ophthalmic losses during surgical correction of valvular heart disease 75

Офіційна інформація

Official Information

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» 81	XI International Medical Forum “Innovations in Medicine — the Health of the Nation” 81
Вимоги до оформлення статей 83	Requirements for the articles 83
Медична книга 85	Medical book 85

Бездітко П.А.¹, Бабак Ю.А.², Савельєва А.Ю.²¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна² КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня — Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», м. Харків, Україна

Особливості перебігу первинної відкритокутової глаукоми у хворих із маніфестним гіпотиреозом

Резюме. *Актуальність.* Популяційні дослідження виявили, що поширеність глаукоми в популяції з тиреоїдними проблемами становить 11,9 % проти 4,6 % у загальній популяції населення. Дефіцит тиреоїдних гормонів може супроводжуватися надлишком гіалуронової кислоти, набряком трабекулярного апарату і порушенням відтоку внутрішньоочної рідини. *Матеріали та методи.* Під спостереженням перебувало 90 хворих (90 очей) на первинну відкритокутову глаукому (ПВКГ), які були розподілені на 2 групи. До групи спостереження ввійшло 40 пацієнтів (40 очей) із ПВКГ у поєднанні з первинним маніфестним гіпотиреозом. До групи контролю ввійшло 50 пацієнтів (50 очей) із ПВКГ без ендокринної патології. У всіх пацієнтів були проведені аналізи морфофункціональних і тонометричних показників органа зору, а саме гостроти зору, внутрішньоочного тиску (ВОТ), показників периметрії Humphrey (MD, PSD), показників оптичної когерентної томографії (Area cup/disc ratio, RNFL і Vrim). *Результати.* При обстеженні хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом було встановлено, що показник гостроти зору становив $0,86 \pm 0,12$, ВОТ — $25,80 \pm 5,22$ мм рт.ст., показник MD — $-21,3 \pm 3,2$ dB, показник PSD — $8,68 \pm 1,30$, показник Area cup/disc ratio — $0,87 \pm 0,08$, показник RNFL — $60,42 \pm 2,50$ мкм, показник Vrim — $0,07 \pm 0,01$ мм³. *Висновки.* У хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом відзначається більш тяжкий перебіг глаукомного процесу порівняно з пацієнтами без ендокринної патології. У хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом було встановлено статистично значуще ($p < 0,05$) зниження гостроти зору на 69 %, підвищення ВОТ на 21 %, зменшення MD на 187 %, підвищення PSD на 119 %, підвищення Area cup/disc ratio на 50 %, зниження RNFL на 39 %, зниження Vrim на 100 % при терміні спостереження 3 роки. У хворих на ПВКГ без ендокринної патології статистично значимо ($p < 0,05$) знижується гострота зору на 26 %, підвищується ВОТ на 10 %, зменшується MD на 54 %, підвищується PSD на 82 %, підвищується Area cup/disc ratio на 39 %, знижується RNFL на 10 %, знижується Vrim на 67 % при терміні спостереження 3 роки.

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

Вступ

Поширеність глаукоми серед тих, хто повідомив про тиреоїдні проблеми, становить 6,5 % проти 4,4 % тих, хто про них просто не підозрює. Популяційні дослідження виявили, що поширеність глаукоми в популяції з тиреоїдними проблемами становить 11,9 % проти 4,6 % у загальній популяції населення. Дефіцит тиреоїдних гормонів може супроводжуватися надлишком гі-

алуронової кислоти, набряком трабекулярного апарату і порушенням відтоку (підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ)) [1]. Ключова роль тиреоїдних гормонів в регуляції офтальмотонусу отримала морфологічну верифікацію та пояснювала молекулярні механізми регуляції. Відкриття рецепторів тиреоїдних гормонів у

трабекулі змусило по-іншому поглянути на експериментальні роботи, що ілюструють аналогічний зв'язок тиреоїдних дисфункцій із зоровими порушеннями, оптичною нейропатією та сітківкою, а також на ембріогенез органа зору. Встановлено, що тиреоїдні гормони відіграють ключову роль в ембріональному розвитку нейронів сітківки, вони відповідають за колірний зір, світлову і контрастну чутливість сітківки [1–4]. Доведено, що тиреоїдні гормони мають важливе значення для ембріонального й постнатального соматичного та нервового розвитку організму, ока та його придатків [5].

Під маніфестним гіпотиреозом мається на увазі недостатність функції щитоподібної залози (ЩЗ), при якій виявляється підвищений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) (більше 10 мМО/л) і зниження рівня вільного тироксину (T_4) (від 10 до 0 пмоль/л). Частота маніфестного гіпотиреозу в популяції, за різними оцінками, становить 2–8 % [6].

Коли вживають термін «ускладнений гіпотиреоз», мають на увазі ситуації, коли гіпотиреоз привів до тяжких соматичних або неврологічних розладів, таких як кретинізм, серцева недостатність, полісерозит, мікседематозна кома та ін. В даний час такі стани практично не зустрічаються, тому багато авторів виділяють лише субклінічний і маніфестний гіпотиреоз [7].

Субклінічна форма визначається частіше, ніж клінічна: 4,3 та 0,3 % відповідно. Згідно з іншими даними, частота субклінічного гіпотиреозу досягає 8,5 % порівняно із 0,4 % клінічної форми. За даними інших авторів, загальна поширеність маніфестного гіпотиреозу в популяції становить 0,2–2 %, субклінічного — приблизно 7–10 % серед жінок і 2–3 % серед чоловіків. У групі жінок старшого віку поширеність усіх форм гіпотиреозу може досягати 12 % і більше [8].

Субклінічний та явний гіпотиреоз у віці понад 24 роки зустрічається у 16–22 % осіб із загальної популяції, що становить велику медичну проблему. За 1 рік 5 % випадків латентного гіпотиреозу переходить в маніфестний. Частота нових випадків гіпотиреозу (захворюваність) становить близько 3,5 випадку на рік для жінок і 0,6 випадку — для чоловіків. Ці дані дозволяють вважати, що гіпотиреоз є одним з найпоширеніших ендокринних захворювань [9].

Захворювання щитоподібної залози можуть підвищити ризик розвитку глаукоми. Низка дослідників вважає, що необхідно продовжувати дослідження з метою оцінки можливих механізмів, що лежать в основі цього зв'язку. Вони також ставлять перед собою мету встановити, чи знижує лікування захворювань ЩЗ ризик розвитку глаукоми [10].

Мета: вивчити особливості перебігу первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) у хворих із маніфестним гіпотиреозом.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало 90 хворих (90 очей) на ПВКГ, які були розподілені на 2 групи. До групи спостереження увійшло 40 пацієнтів (40 очей) із ПВКГ у поєднанні з первинним маніфестним гіпотиреозом. У цих пацієнтів було проведено аналіз морфо-

функціональних і тонометричних показників органа зору, а саме гостроти зору, VOT, показників периметрії Humphrey (MD, PSD), показників оптичної когерентної томографії (Area cup/disc ratio, RNFL і Vrim). До групи контролю увійшло 50 пацієнтів (50 очей) із ПВКГ без ендокринної патології. У цих пацієнтів також було проведено аналіз морфофункціональних і тонометричних показників органа зору, а саме гостроти зору, VOT, показників периметрії Humphrey (MD, PSD), показників оптичної когерентної томографії (Area cup/disc ratio, RNFL і Vrim).

У дослідження не включали пацієнтів з гіперфункцією ЩЗ, системними захворюваннями, цукровим діабетом, хронічними інфекційними захворюваннями, хронічними захворюваннями лор-органів і порожнини рота, а також з увеопатіями, хоріоїдитами, хоріоретинітами, увейтами, віковою макулярною дегенерацією, раніше перенесеними очними операціями та травмами. При діагностиці гіпотиреозу ми використовували класифікацію В.В. Фадеєва, Г.А. Мельниченко. За ступенем тяжкості гіпотиреоз розподіляється на субклінічний, маніфестний та ускладнений. Маніфестний гіпотиреоз проявляється недостатністю функції ЩЗ, при якій виявляється підвищений рівень ТТГ (більше 10 мМО/л) і знижений рівень вільного T_4 (від 10 до 0 пмоль/л) [6]. Діагноз «маніфестний гіпотиреоз» встановлювався ендокринологом.

Для подання чисельних показників розраховували середнє арифметичне значення (M) і помилку середнього (m) або середнє квадратичне відхилення (s). Для аналізу відмінностей динаміки показників, що характеризують тяжкість стану, був використаний критерій Фрідмана. Критичний рівень значущості для всіх статистичних критеріїв $p < 0,05$. Термін спостереження становив 3 роки.

Результати

При дослідженні стадії глаукомного процесу у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом (1-ша група спостереження) було встановлено, що при зверненні I стадія була на 21 оці (52,5 %), II стадія — на 15 очах (37,5 %), III стадія — на 4 очах (10 %). Через 6 місяців I стадія була на 20 очах (50 %), II стадія — на 14 очах (35 %), III стадія — на 6 очах (15 %). Через 1 рік I стадія була на 19 очах (47,5 %), II стадія — на 14 очах (35 %), III стадія — на 7 очах (17,5 %). Через 1,5 року I стадія була на 18 очах (45 %), II стадія — на 14 очах (35 %), III стадія — на 8 очах (20 %). Через 2 роки I стадія була на 16 очах (40 %), II стадія — на 16 очах (40 %), III стадія — на 8 очах (20 %). Через 2,5 року I стадія була на 16 очах (40 %), II стадія — на 16 очах (40 %), III стадія — на 8 очах (20 %). Через 3 роки I стадія була на 14 очах (35 %), II стадія — на 13 очах (32,5 %), III стадія — на 13 очах (32,5 %).

У табл. 1 наведено показник гостроти зору у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 1, показник гостроти зору статистично значуще ($p < 0,05$) знизився на 69 % при терміні спостереження 3 роки.

У табл. 2 наведено ВОТ у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 2, у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом при терміні спостереження 3 роки статистично значуще ($p < 0,05$) підвищувався ВОТ на 21 %.

У табл. 3 наведено показник світлочутливості сітківки (MD) у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 3, у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом при терміні спостереження 3 роки статистично значуще ($p < 0,05$) зменшився показник MD на 187 %.

У табл. 4 наведено показник локальних дефектів полів зору (PSD) у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 4, у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом при терміні спостереження 3 роки статистично значуще ($p < 0,05$) підвищився показник PSD на 119 %.

У табл. 5 наведено показник відношення площі екскавації до площі диска зорового нерва (Area cup/disc ratio) у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 5, у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом при терміні спостереження 3 роки статистично значуще ($p < 0,05$) підвищився по-

Таблиця 1. Показник гостроти зору хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
Гострота зору, кількість очей (n = 40)	0,81 ± 0,08	0,75 ± 0,07	0,65 ± 0,07	0,61 ± 0,07	0,58 ± 0,06	0,55 ± 0,06	0,48 ± 0,05
$p = 0,007, p_1 = 0,044$							

Примітки: тут, а також у табл. 2–14: p — рівень значимості відмінностей даних, розрахований за допомогою тесту Фрідмана (для множинних порівнянь); p_1 — рівень значимості відмінностей даних між термінами «при зверненні» і «3 роки спостереження».

Таблиця 2. ВОТ у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
ВОТ, мм рт.ст., кількість очей (n = 40)	24,92 ± 2,30	27,44 ± 2,70	28,42 ± 2,70	28,86 ± 2,80	29,1 ± 2,7	29,7 ± 2,7	30,1 ± 2,8
$p = 0,007, p_1 = 0,128$							

Таблиця 3. Показник світлочутливості сітківки (MD) у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
MD, dB, кількість очей (n = 40)	-7,42 ± 0,80	-8,96 ± 0,80	-10,82 ± 0,90	-13,97 ± 0,90	-15,87 ± 1,00	-18,84 ± 1,20	-21,3 ± 3,2
$p = 0,005, p_1 = 0,174$							

Таблиця 4. Показник локальних дефектів полів зору (PSD) у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
PSD, кількість очей (n = 40)	3,96 ± 0,30	4,98 ± 0,60	5,3 ± 0,7	6,48 ± 0,90	6,98 ± 0,90	7,03 ± 1,00	8,68 ± 1,30
$p = 0,005, p_1 = 0,134$							

Таблиця 5. Показник відношення площі екскавації до площі диска зорового нерва (Area cup/disc ratio) у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
Area cup/disc ratio, кількість очей (n = 40)	0,58 ± 0,08	0,63 ± 0,07	0,69 ± 0,07	0,73 ± 0,07	0,78 ± 0,07	0,81 ± 0,08	0,87 ± 0,08
$p = 0,035, p_1 = 0,026$							

казник відношення площі екскавації до площі диска зорового нерва (Area cup/disc ratio) на 50 %.

У табл. 6 наведено показник середньої товщини шару нервових волокон (RNFL, мкм) у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 6, у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом при терміні спостереження 3 роки статистично значуще ($p < 0,05$) знизився показник середньої товщини шару нервових волокон на 39 %.

У табл. 7 наведено показник об'єму нейроретинального обідка (Vrim) у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 7, у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом при терміні спостереження 3 роки статистично значуще ($p < 0,05$) знизився показник об'єму нейроретинального обідка (Vrim) на 100 %.

При дослідженні стадії глаукомного процесу у хворих на ПВКГ без ендокринної патології (2-га група спостереження) було встановлено, що при зверненні I стадія була на 29 очах (58 %), II стадія — на 18 очах (36 %), III стадія — на 3 очах (6 %). Через 6 місяців I стадія була на 29 очах (58 %), II стадія — на 18 очах (36 %), III стадія — на 3 очах (6 %). Через 1 рік I стадія була на 28 очах (56 %), II стадія — на 18 очах (36 %), III стадія —

на 4 очах (8 %). Через 1,5 року I стадія була на 28 очах (56 %), II стадія — на 18 очах (36 %), III стадія — на 4 очах (8 %). Через 2 роки I стадія була на 27 очах (54 %), II стадія — на 18 очах (36 %), III стадія — на 5 очах (10 %). Через 2,5 року I стадія була на 27 очах (54 %), II стадія — на 18 очах (36 %), III стадія — на 5 очах (10 %). Через 3 роки I стадія була на 27 очах (54 %), II стадія — на 18 очах (36 %), III стадія — на 5 очах (10 %).

У табл. 8 наведено показник гостроти зору у хворих на ПВКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 8, показник гостроти зору статистично значуще ($p < 0,05$) знизився на 26 % при терміні спостереження 3 роки.

У табл. 9 наведено ВОТ у хворих на ПВКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 9, у хворих на ПВКГ без ендокринної патології при терміні спостереження 3 роки статистично значуще ($p < 0,05$) підвищувався ВОТ на 10 %.

У табл. 10 наведено показник світлочутливості сітківки (MD) у хворих на ПВКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 10, у хворих на ПВКГ без ендокринної патології при терміні спостереження 3 роки статистично значуще ($p < 0,05$) зменшився показник MD на 54 %.

Таблиця 6. Показник середньої товщини шару нервових волокон (RNFL, мкм) у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
RNFL, мкм, кількість очей (n = 40)	84,2 ± 4,6	79,98 ± 4,80	78,02 ± 4,70	76,55 ± 3,40	70,34 ± 2,20	68,28 ± 2,30	60,42 ± 2,50
$p = 0,025, p_1 = 0,015$							

Таблиця 7. Показник об'єму нейроретинального обідка (Vrim) у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
Vrim, мм ³ , кількість очей (n = 40)	0,14 ± 0,01	0,130 ± 0,007	0,110 ± 0,007	0,100 ± 0,005	0,100 ± 0,005	0,09 ± 0,01	0,07 ± 0,01
$p = 0,003, p_1 = 0,054$							

Таблиця 8. Показник гостроти зору у хворих на ПВКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
Гострота зору, кількість очей (n = 50)	0,92 ± 0,09	0,89 ± 0,08	0,85 ± 0,08	0,80 ± 0,07	0,77 ± 0,07	0,75 ± 0,07	0,73 ± 0,07
$p = 0,001, p_1 = 847$							

Таблиця 9. ВОТ у хворих на ПВКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
ВОТ, мм рт.ст., кількість очей (n = 50)	24,55 ± 2,40	24,98 ± 2,40	25,38 ± 2,50	26,2 ± 2,5	26,3 ± 2,5	26,9 ± 2,6	27,0 ± 2,6
$p = 0,011, p_1 = 0,033$							

У табл. 11 наведено показник локальних дефектів полів зору (PSD) у хворих на ПБКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 11, у хворих на ПБКГ без ендокринної патології при терміні спостереження 3 роки статистично значуще ($p < 0,05$) підвищився показник PSD на 82 %.

У табл. 12 наведено відношення площі екскавації до площі диска зорового нерва (Area cup/disc ratio) у хворих на ПБКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 12, у хворих на ПБКГ без ендокринної патології при терміні спостереження 3 роки статистично значуще ($p < 0,05$) підвищився показник відношення площі екскавації до площі диска зорового нерва (Area cup/disc ratio) на 39 %.

У табл. 13 наведено показник середньої товщини шару нервових волокон (RNFL, мкм) у хворих на

ПБКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 13, у хворих на ПБКГ без ендокринної патології при терміні спостереження 3 роки статистично значуще ($p < 0,05$) знизився показник середньої товщини шару нервових волокон на 10 %.

У табл. 14 наведено показник об'єму нейроретинального обідка (Vrim) у хворих на ПБКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження.

Як видно з табл. 14, у хворих на ПБКГ без ендокринної патології при терміні спостереження 3 роки статистично значуще ($p < 0,05$) знизився показник об'єму нейроретинального обідка (Vrim) на 67 %.

Обговорення

Низка авторів наголошує на важливій ролі гормональної рівноваги в регуляції внутрішньоочного тиску, а саме: існує безпосередній гормональний вплив на

Таблиця 10. Показник світлочутливості сітківки (MD) у хворих на ПБКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
MD, dB кількість очей (n = 50)	-7,97 ± 0,80	-8,11 ± 0,80	-9,75 ± 0,80	-10,92 ± 0,90	-14,77 ± 0,90	-16,82 ± 1,00	-17,4 ± 1,0
$p = 0,004, p_1 = 0,163$							

Таблиця 11. Показник локальних дефектів полів зору (PSD) у хворих на ПБКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
PSD, кількість очей (n = 50)	3,55 ± 2,74	3,98 ± 0,30	4,38 ± 0,50	4,98 ± 0,60	5,25 ± 0,60	5,96 ± 0,70	6,46 ± 0,90
$p = 0,006, p_1 = 0,122$							

Таблиця 12. Показник відношення площі екскавації до площі диска зорового нерва (Area cup/disc ratio) у хворих на ПБКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
Area cup/disc ratio, кількість очей (n = 50)	0,56 ± 0,08	0,59 ± 0,08	0,61 ± 0,07	0,66 ± 0,07	0,69 ± 0,07	0,71 ± 0,07	0,78 ± 0,07
$p = 0,038, p_1 = 0,024$							

Таблиця 13. Показник середньої товщини шару нервових волокон (RNFL, мкм) у хворих на ПБКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
RNFL, мкм, кількість очей (n = 50)	84,6 ± 4,7	83,3 ± 4,6	81,55 ± 4,40	80,55 ± 4,50	79,38 ± 4,10	77,2 ± 3,8	76,7 ± 3,7
$p = 0,035, p_1 = 0,025$							

Таблиця 14. Показник об'єму нейроретинального обідка (Vrim) у хворих на ПБКГ без ендокринної патології у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження						
	При зверненні	6 місяців	1 рік	1,5 року	2 роки	2,5 року	3 роки
Vrim, мм ³ , кількість очей (n = 50)	0,15 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,120 ± 0,007	0,110 ± 0,006	0,110 ± 0,006	0,100 ± 0,005	0,09 ± 0,01
$p = 0,002, p_1 = 0,044$							

циліарне тіло як на секретуючий орган. У літературі наявні дані, присвячені вивченню ролі ЩЗ в регуляції офтальмотонусу при різних формах глаукоми. Особливістю гідродинаміки очей з ПВКГ, асоційованої з патологією ЩЗ, є гіперсекреція внутрішньоочної рідини зі зниженням коефіцієнта легкості її відтоку. Вважали, що це було обумовлено особливим станом трабекулярного апарату, ускладнює відтік рідини по міжтрабекулярному простору, шлеммову каналу, а також по інтрасклеральному шляху відтоку. Виявлений факт пояснюється прямим або опосередкованим (через гіпофіз-гіпоталамічний зв'язок) впливом ЩЗ на око [1–4].

Низка дослідників висували гіпотезу, що обидва захворювання (ПВКГ і захворювання ЩЗ) мають єдину генетичну схильність. Цей факт став підставою для народження нової наукової гіпотези, згідно з якою глаукома була проголошена симптомом нерозпізаного гіпотиреозу. У порядку пояснення причин цієї асоціації автори гіпотетично припустили, що гіпотиреоз сприяє акумуляції гіалуронової кислоти не тільки в шкірі, але й в трабекулярному апараті, ускладнюючи відтік вологи з ока і призводячи до стійкої офтальмогіпертензії [1–3].

Також у літературі зустрічаються дані, що захворювання ЩЗ викликають оптичну нейропатію, імітуючи глаукомні зміни, або вони є фактором ризику розвитку глаукоми. Лікування захворювання ЩЗ саме по собі може бути достатнім для запобігання прогресуванню глаукоми. Деякі автори принципово відкидають будь-який асоціативний зв'язок між ПВКГ і гіпотиреозом, спростовуючи кореляцію між ВОТ і лікуванням гіпотиреозу. Інші автори, навпаки, показують, що поширеність гіпотиреозу досягає 23,4 % серед хворих із ПВКГ. Не менш високі показники наводять інші дослідники, які проводять скринінг гіпотиреозу в когорті ПВКГ [2, 3].

Незважаючи на теорію порушення відтоку внутрішньоочної рідини при гіпотиреозі, суть якої полягає в тому, що депозити глікозаміногліканів в трабекулярній мережі, аналогічні тим, що виявили в шкірі, порушують відтік рідини, морфологічно це не було підтверджено до 1999 року. Дослідники констатували, що слизова субстанція відкладається в шкірі та складається з комбінації кислих мукополісахаридів і білка. Точне призначення цих депозитів при тиреоїдній дисфункції тоді не було відомим, але вони частіше зустрічалися при гіпертиреозі. Вважали, що ці мукополісахариди, відкладаючись в трабекулярному апараті, або якісно, або кількісно змінюють прохідність трабекулярного апарату для вологи передньої камери і таким чином сприяють розвитку ПВКГ [1–4].

Результати проведених нами досліджень у хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом також свідчать про те, що при терміні спостереження 3 роки статистично значуще погіршуються тонометричні показники та показники прогресування глаукомної оптичної нейропатії, також відмічається більш тяжкий перебіг глаукомного процесу порівняно з хворими без ендокринної патології. Таким чином, проведені нами дослідження також виявили ключову роль тиреоїдних

гормонів у регуляції офтальмотонусу, а також зв'язок тиреоїдних дисфункцій із зоровими порушеннями, оптичною нейропатією та сітківкою.

Висновки

1. У хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом відзначається більш тяжкий перебіг глаукомного процесу порівняно з пацієнтами без ендокринної патології.

2. У хворих на ПВКГ з первинним маніфестним гіпотиреозом було встановлено статистично значуще ($p < 0,05$) зниження гостроти зору на 69 %, підвищення ВОТ на 21 %, зменшення MD на 187 %, підвищення PSD на 119 %, підвищення Area cup/disc ratio на 50 %, зниження RNFL на 39 %, зниження Vrim на 100 % при терміні спостереження 3 роки.

3. У хворих ПВКГ без ендокринної патології статистично значимо ($p < 0,05$) знижується гострота зору на 26 %, підвищується ВОТ на 10 %, зменшується MD на 54 %, підвищується PSD на 82 %, підвищується Area cup/disc ratio на 39 %, знижується RNFL на 10 %, знижується Vrim на 67 % при терміні спостереження 3 роки.

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

Список літератури

1. Kakigi C., Kasuga T., Wang S.Y., Singh K., Hiratsuka Y., Murakami A. et al. Hypothyroidism and Glaucoma in The United States. *PLoS One*. 2015. 10(7). E133688.
2. Wang S., Liu Y., Zheng G. Hypothyroidism as a risk factor for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017. 12(10). E0186634.
3. Cross J.M., Girkin C.A., Owsley C., McGwin Jr. The association between thyroid problems and glaucoma. *PLoS ONE*. 2015. 10(7). E0133688.
4. Алексеев И.Б., Иомдина Е.Н., Аливердиева М.А. и др. Заболевания щитовидной железы и первичная открытоугольная глаукома: есть ли связь? *Глаукома*. 2017. 16(2). 63-68.
5. José Gamborino M. et al. Role of Thyroid Hormone in Craniofacial and Eye Development Using a Rat Model. *Ophthalmic. Research*. 2001. 33(5). 283-288.
6. Мохарт Т.В., Забаровская З.В., Шепелькевич А.П. Клиническая эндокринология: учеб. пособие. Минск: Выш. шк., 2013. 415 с.
7. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Классификация и общие подходы к диагностике заболеваний щитовидной железы. *Тиронет*. 2000. 1. 12-14.
8. Калинин А.П., Лукьянчиков В.С., Нгуен Кхань Вет. Клинические аспекты тиреотоксикоза (лекция). *Проблемы эндокринологии*. 2000. 4. 23-26.
9. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз. *Русский медицинский журнал*. 2007. 15(1). 1-4.
10. Cross J. et al. M. The association between thyroid problems and glaucoma. *Br. J. Ophthalmol*. 2008. 104(6). 1736-1742.

Отримано/Received 22.05.2020

Рецензовано/Revised 06.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 18.06.2020 ■

Бездетко П.А.¹, Бабак Ю.А.², Савельєва А.Ю.²¹ Харківський національний медичний університет, г. Харків, Україна² КУЗ «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», г. Харьков, Украина

Особенности течения первичной открытоугольной глаукомы у больных с манифестным гипотиреозом

Резюме. Актуальность. Популяционные исследования обнаружили, что распространенность глаукомы в популяции с тиреоидными проблемами составляет 11,9 % против 4,6 % в общей популяции населения. Дефицит тиреоидных гормонов может сопровождаться избытком гиалуроновой кислоты, отеком трабекулярного аппарата и нарушением оттока внутриглазной жидкости. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 90 больных (90 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), которые были разделены на 2 группы. В группу наблюдения вошло 40 пациентов (40 глаз) с ПОУГ в сочетании с первичным манифестным гипотиреозом. В группу контроля вошло 50 пациентов (50 глаз) с ПОУГ без эндокринной патологии. У всех пациентов был проведен анализ морфофункциональных и тонометрических показателей органа зрения, а именно остроты зрения, внутриглазного давления (ВГД), показателей периметрии Humphrey (MD, PSD), показателей оптической когерентной томографии (Area cup/disc ratio, RNFL и Vrim). **Результаты.** При обследовании больных с ПОУГ и первичным манифестным гипотиреозом было установлено, что показатель остроты зрения составил $0,86 \pm 0,12$, ВГД —

$25,80 \pm 5,22$ мм рт.ст., показатель MD — $-21,3 \pm 3,2$ dB, показатель PSD — $8,68 \pm 1,30$, показатель Area cup/disc ratio — $0,87 \pm 0,08$, показатель RNFL — $60,42 \pm 2,5$ мкм, показатель Vrim — $0,07 \pm 0,01$ мм³. **Выводы.** У больных с ПОУГ и первичным манифестным гипотиреозом отмечается более тяжелое течение глаукомного процесса по сравнению с пациентами без эндокринной патологии. У больных с ПОУГ и первичным манифестным гипотиреозом было установлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение остроты зрения на 69 %, повышение ВГД на 21 %, уменьшение MD на 187 %, повышение PSD на 119 %, повышение Area cup/disc ratio на 50 %, снижение RNFL на 39 %, снижение Vrim на 100 % при сроке наблюдения 3 года. У больных с ПОУГ без эндокринной патологии статистически значимо ($p < 0,05$) снижается острота зрения на 26 %, повышается ВГД на 10 %, уменьшается MD на 54 %, повышается PSD на 82 %, повышается Area cup/disc ratio на 39 %, снижается RNFL на 10 %, снижается Vrim на 67 % при сроке наблюдения 3 года.

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

P.A. Bezditko¹, Yu.A. Babak², A.Yu. Savelieva²¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine² MEHC "Regional Hospital Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine", Kharkiv, Ukraine

Features of primary open-angle glaucoma in patients with symptomatic hypothyroidism

Abstract. Background. Population studies have found that the prevalence of glaucoma in a population with thyroid pathologies is 11.9 % versus 4.6 % in the general population. Thyroid hormone deficiency may be accompanied by excess hyaluronic acid, trabecular oedema, and impaired intraocular fluid outflow. **Materials and methods.** The study involved 90 patients (90 eyes) with primary open-angle glaucoma (POAG) who were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 40 patients (40 eyes) with POAG combined with primary symptomatic hypothyroidism. Group 2 (control group) consisted of 50 patients (50 eyes) with POAG without endocrine pathology. In all patients, there were analyzed morpho-functional and tonometric indicators of the visual organ, namely visual acuity, intraocular pressure (IOP), parameters of Humphrey perimeter (MD, PSD), optical coherence tomography (Area cup/disc ratio, RNFL and Vrim). **Results.** The examination of patients with POAG with primary manifest hypothyroidism found that the visual acuity was 0.86 ± 0.12 , IOP 25.80 ± 5.22 mm Hg,

MD -21.3 ± 3.2 dB, PSD 8.68 ± 1.30 , Area cup/disc ratio 0.87 ± 0.08 , RNFL 60.42 ± 2.50 μ m, Vrim 0.07 ± 0.01 mm³.

Conclusions. Patients with POAG with primary symptomatic hypothyroidism have a more severe course of the glaucoma process compared with patients without endocrine pathology. Patients with POAG with primary symptomatic hypothyroidism had a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in visual acuity of 69 %, increased IOP by 21 %, decreased MD by 187 %, increased PSD by 119 %, increased Area cup/disc ratio by 50 %, reduction of RNFL by 39 %, reduction of Vrim by 100 % within a 3-year follow-up. The patients with POAG without endocrine pathology had statistically significant ($p < 0.05$) reduction in visual acuity by 26 %, increase in IOP by 10 %, decrease in MD by 54 %, increase in PSD by 82 %, increase in Area cup/disc ratio by 39 %, reduction in RNFL by 10 %, in Vrim by 67 % within a 3-year follow-up.

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

УДК 617.721.6-006.81-085:615.832-091.8

DOI: 10.22141/2309-8147.8.2.2020.209915

Віт В.В., Полякова С.І., Цуканова І.В.

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

Гістоморфологічні зміни в меланомі хоріоїдеї після транспупілярної термотерапії за розробленою методикою (невдалі випадки)

Резюме. Актуальність. Найбільш сучасним і перспективним методом лікування меланом хоріоїдеї (МХ) малих розмірів є транспупілярна термотерапія (ТТТ). Була модифікована методика проведення діодлазерної (810 нм) ТТТ на МХ, яка полягала в тому, що сеанс ТТТ проводився один раз на день чотири дні поспіль і за потреби повторювався через 2,5–3 місяці. **Мета:** вивчити гістоморфологічні особливості лікувального патоморфозу в МХ після дії ТТТ за розробленою методикою на еноклейованих очах (невдалі випадки). **Матеріали та методи.** Еноклеація ока виконана в 7 пацієнтів із МХ Т1-стадії малого розміру у зв'язку з триваючим ростом пухлини або з появою ускладнень після проведення від 1 до 8 курсів ТТТ. Гістоморфологічні дослідження здійснювались на мікроскопі Japated 2 після фіксації об'єктів і заливки їх у парафін. Гістологічні препарати забарвлювали гематоксилін-еозином. **Результати.** За гістологічним типом більшість меланом була змішаного (57,1 %) й епітеліоїдного (28,6 %) типу, в одного хворого — веретенноклітинна АБ-типу (14,3 %). Пігментація пухлин, що визначалась лікарями при офтальмоскопії, не завжди збігається з пігментацією, яка виявляється при гістоморфологічному дослідженні (у 71,4 % випадків МХ була безпігментною). Незважаючи на початкову стадію захворювання, виявлені інвазія пухлини у внутрішні (28,6 %) і середні шари (14,3 %) склери та ретробульбарне проростання (14,3 %). Гістоморфологічно лікувальний патоморфоз після ТТТ за розробленою методикою проявляється сухим некрозом із фокальним скупченням інтенсивно пігментованих меланофагів, фіброblastів, ділянок фібрилогенезу, запальною інфільтрацією пухлинної паренхіми, що з'являється вже в перші дні після дії і зберігається під час всього періоду лікування. **Висновки.** Більшість досліджених МХ Т1-стадії малих розмірів (промінення в склоподібне тіло до 3 мм, протяжність основи пухлини до 12 мм), при яких отримано негативний результат лікування, були безпігментними (71,4 %) і проявлялись інвазією склери до внутрішнього (28,6 %), середнього (14,3 %) шарів склери і ретробульбарним ростом (14,3 %). Гістоморфологічно лікувальний патоморфоз після ТТТ за розробленою методикою проявляється в тканині МХ сухим некрозом із фокальним скупченням інтенсивно пігментованих меланофагів, фіброblastів, ділянок фібрилогенезу, запальною інфільтрацією пухлинної паренхіми, яка з'являється вже в перші дні після дії і зберігається під час всього періоду лікування. Більш виражені деструктивні зміни після ТТТ виявляються при інтенсивній пігментації меланоми.

Ключові слова: меланома хоріоїдеї; транспупілярна термотерапія; гістоморфологічне дослідження

Вступ

Найбільш сучасним і перспективним методом лікування меланом хоріоїдеї (МХ) малих розмірів є транспупілярна термотерапія (ТТТ) [1, 3, 4, 6–9, 11–16, 18–20, 22, 25, 27]. ТТТ використовують як монотерапію, так і в комбінації з брахітерапією. Як монотерапія ТТТ

діодним лазером із довжиною хвилі 810 нм застосовується при лікуванні МХ малих розмірів (промінення — до 3–4 мм). Підставою для цього були отримані G. Langmann зі співавторами результати про те, що максимальний некроз у тканині меланоми при ТТТ досягається на глибині 4,7 мм [16, 17].

© «Архів офтальмології України» / «Архив офтальмологии Украины» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologii Ukraini»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Віт В.В., доктор медичних наук, професор, ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, 65044, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: V.V. Vit, MD, PhD, Professor, State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Frantsuzskii boulevard, 49/51, Odesa, 65044, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Нами була модифікована методика проведення діодлазерної (810 нм) ТТТ на МХ, яка полягала в тому, що сеанс ТТТ проводився один раз на день чотири дні поспіль і за потреби повторювався через 2,5–3 місяці [5]. Оцінка віддалених результатів лікування (15 років) МХ Т-стадії малих розмірів (промінення пухлини в склоподібне тіло — до 3 мм, протяжність основи — до 12 мм) показала наявність як позитивного (повне або часткове рубцювання пухлини), так і негативного (продовжений ріст пухлини з наступною енуклеацією ока) результату лікування. Дослідження енуклеюваних очей дозволили вивчити гістоморфологічні особливості лікувального патоморфозу після дії ТТТ за розробленою методикою, що стало **метою нашої роботи**.

Матеріали та методи

Проведені гістоморфологічні дослідження енуклеюваних очей 7 пацієнтів із МХ Т1-стадії малого розміру (вистояння в склоподібне тіло — до 3 мм, довжина основи — до 12 мм) після органозберігаючого лікування — монотерапії ТТТ за розробленою методикою (від 1 до 8 курсів). Час між курсами становив від двох до трьох місяців. Енуклеація ока зроблена у зв'язку з триваючим ростом пухлини або з появою ускладнень. Клінічна характеристика пухлини у хворих наведена в табл. 1.

Гістоморфологічні дослідження здійснювались на мікроскопі Jenamed 2 після фіксації об'єктів і заливки їх у парафін. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином.

Результати

Дані гістоморфологічних ознак видалених МХ наведені в табл. 2, з якої видно, що при невдалих випадках лікування МХ Т1-стадії малих розмірів (промінення в склоподібне тіло — до 3 мм, протяжність основи пухлини — до 12 мм) за гістологічним типом більшість меланом була змішаною (4 хворі — 51,1 %) й епітеліоїдного (2 хворі — 28,6 %) типу, лише в одного (14,3 %) хворого діагностована веретенноклітинна АБ-типу пухлина. Слід відмітити, що пігментація пухлин, яка визначалась лікарями при офтальмоскопії, не завжди збігається з пігментацією, що виявляється при гістоморфологічному дослідженні. Так, у двох випадках, коли при офтальмоскопії лікар визначає пухлину як пігментовану, при гістоморфологічному дослідженні її визначають як безпігментну і нерівномірно пігментовану. У випадку, коли визначена клінічно нерівномірна пігментація пухлини, гістоморфологічно визначається безпігментна меланома. Серед МХ, які клінічно визначені як безпігментні (два випадки), відмічено збіг із гістоморфологічним дослідженням. Серед МХ, які клінічно визначені як слабопігментовані (2 випадки), в одному випадку при гістоморфологічному дослідженні виявлена безпігментна меланома, а в другому — інтенсивно пігментована. Таким чином, за гістоморфологічним дослідженням, більшість (71,4 %) МХ, при яких отримано негативний результат лікування,

були безпігментними. Також слід відмітити, що, незважаючи на початкову стадію захворювання, були виявлені інвазія пухлини у внутрішні (2 випадки — 28,6 %) і середні шари (1 випадок — 14,3 %) склери та ретробульбарне проростання пухлини (1 випадок — 14,3 %).

Гістоморфологічні дослідження видалених пухлин після декількох курсів ТТТ показали, що лікувальний патоморфоз виражається в наявності в тканині пухлини сухого некрозу (рис. 1). При збільшенні кількості курсів дії підвищується ймовірність виявлення скупчення інтенсивно пігментованих меланофагів, особливо поблизу підданих деструкції кровоносних судин.

Звертає на себе увагу той факт, що більш виражені деструктивні зміни виявляються при інтенсивній пігментації пухлини. Вже після двох курсів ТТТ визначаються ділянки тотального некрозу пухлинної паренхіми зі скупченням інтенсивно пігментованих меланофагів (рис. 2). При цьому можна виявити морфологічні ознаки замісної регенерації пошкоджених ділянок, що характеризуються наявністю периваскулярного скупчення макрофагів, що містять у своїй цитоплазмі різну кількість зерен меланіну, які виділилися при розпаді меланомних клітин, фокальним скупченням фібробластів і появою ділянок фібрилогенезу. Явища фіброзу поширюються на прилеглі до пухлини ділянки судинної оболонки.

Проведені нами раніше дослідження гістоморфологічних змін у МХ після ТТТ за розробленою методикою показали, що для ТТТ характерна поява запальної інфільтрації пухлинної паренхіми вже в перші дні після впливу [2]. Слід відмітити, що вона зберігається в пухлині під час всього періоду проведення лікування. У той же час при проведенні комбінованого впливу (ТТТ і брахітерапія) запальна інфільтрація паренхіми меланоми практично не виявляється.

Обговорення

Гістоморфологічне дослідження МХ Т1-стадії малих розмірів на енуклеюваних очах після отримання негативного результату (ускладнення у вигляді гемофтальму і продовжений ріст пухлини) ТТТ за розробленою методикою показало, що більшість меланом була безпігментною. Ураховуючи дані літератури [10, 21, 23, 24] про те, що безпігментні меланоми гірше поглинають лазерне проміння, стає зрозумілим, чому при невеликих розмірах пухлини не вдалося отримати позитивний результат лікування. Це підтвердилось також нашими гістоморфологічними дослідженнями, при яких більш виражені деструктивні зміни виявлялись при інтенсивній пігментації пухлини. Також проведені гістоморфологічні дослідження показали, що, незважаючи на початкову стадію МХ та її малі розміри, у 4 пацієнтів із 7 були наявні інвазії склери, при цьому в 1 з них — із ретробульбарним ростом, що погіршує життєвий прогноз і може сприяти розвитку метастатичного процесу [9–12, 21, 23, 24]. За даними деяких авторів, кращий життєвий прогноз мають особи з безпігментними і слабопігментованими меланомами, оскільки серед них рідше зустрічаються

Таблиця 1. Клінічна характеристика пухлини у хворих на меланому хоріоїдеї, яким була проведена енуклеація ока після декількох курсів транспупілярної термотерапії за розробленою методикою

Клінічні ознаки	Хворі						
	К.	Б.	Л.	К.	О.	К.	А.
Стать	ч	ж	ж	ч	ж	ж	ж
Вік, роки	62	65	23	43	65	65	53
Вистояння пухлини, мм	1,5	2,2	2,7	2,9	2,5	2,4	1,2
Протяжність основи пухлини, мм	7,6	8,0	5,4	8,0	11,0	7,0	6,0
Локалізація	3	4	4	4	3	4	3
Пігментація	п	б/п	б/п	н/п	сл/п	сл/п	п
Наявність відшарування сітківки	-	+	-	+	+	-	-
Помутніння кришталика	+	+	-	-	+	+	+
ВОТ (за Маклаковим), мм рт.ст.	18	17	18	19	21	17	19
Гострота зору	0,08	0,25	0,09	0,6	0,2	0,02	0,14

Примітки: *стать: ч. — чоловіча, ж. — жіноча; локалізація: 3 — юкстапапілярна, 4 — парацентральна; пігментація: п — пігментована, б/п — безпігментна, н/п — нерівномірно пігментована, сл/п — слабопігментована; ВОТ — внутрішньоочний тиск.*

Таблиця 2. Гістоморфологічні ознаки видалених меланом хоріоїдеї після транспупілярної термотерапії за розробленою методикою

Хворі, вік (роки)	Гістоморфологічні ознаки				Кількість курсів ТТТ	Строк спостереження, місяці
	Клітинний тип	Пігментація	Інвазія склери	Екстрабульбарний ріст		
К., 62	2	н/п	+	-	5	84
Б., 65	3	б/п	-	-	2	132
Л., 23	3	б/п	-	-	3	96
К., 43	1	б/п	-	-	1	96
О., 65	2	б/п	+	+	4	84
К., 65	2	ін/п	+	-	4	120
А., 53	2	б/п	+	-	8	96

Примітки: *клітинний тип: 1 — веретенноклітинний АБ, 2 — змішаний, 3 — епітеліоїдний; пігментація: н/п — нерівномірно пігментована, б/п — безпігментна, ін/п — інтенсивно пігментована; «+» — наявність ознаки, «-» — відсутність ознаки.*

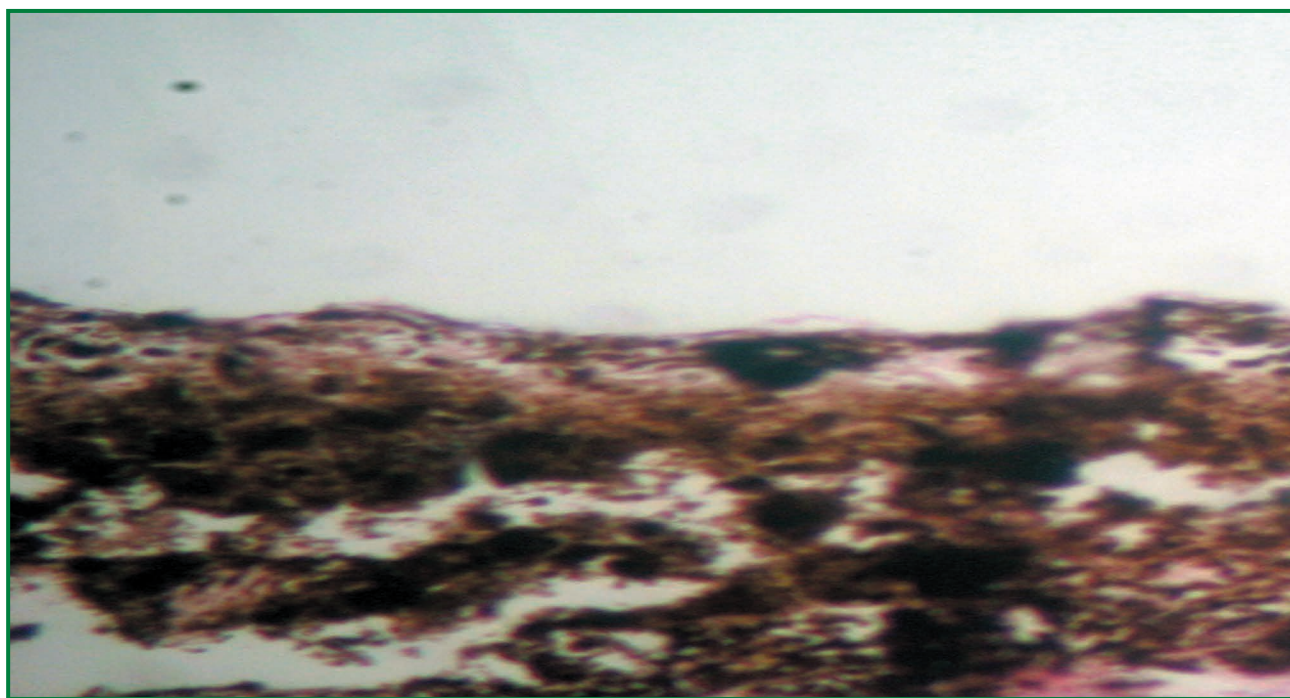


Рисунок 1. Сухий некроз інтенсивно пігментованої меланоми після транспупілярної термотерапії за розробленою методикою. Забарвлення гематоксилін-еозином, × 70

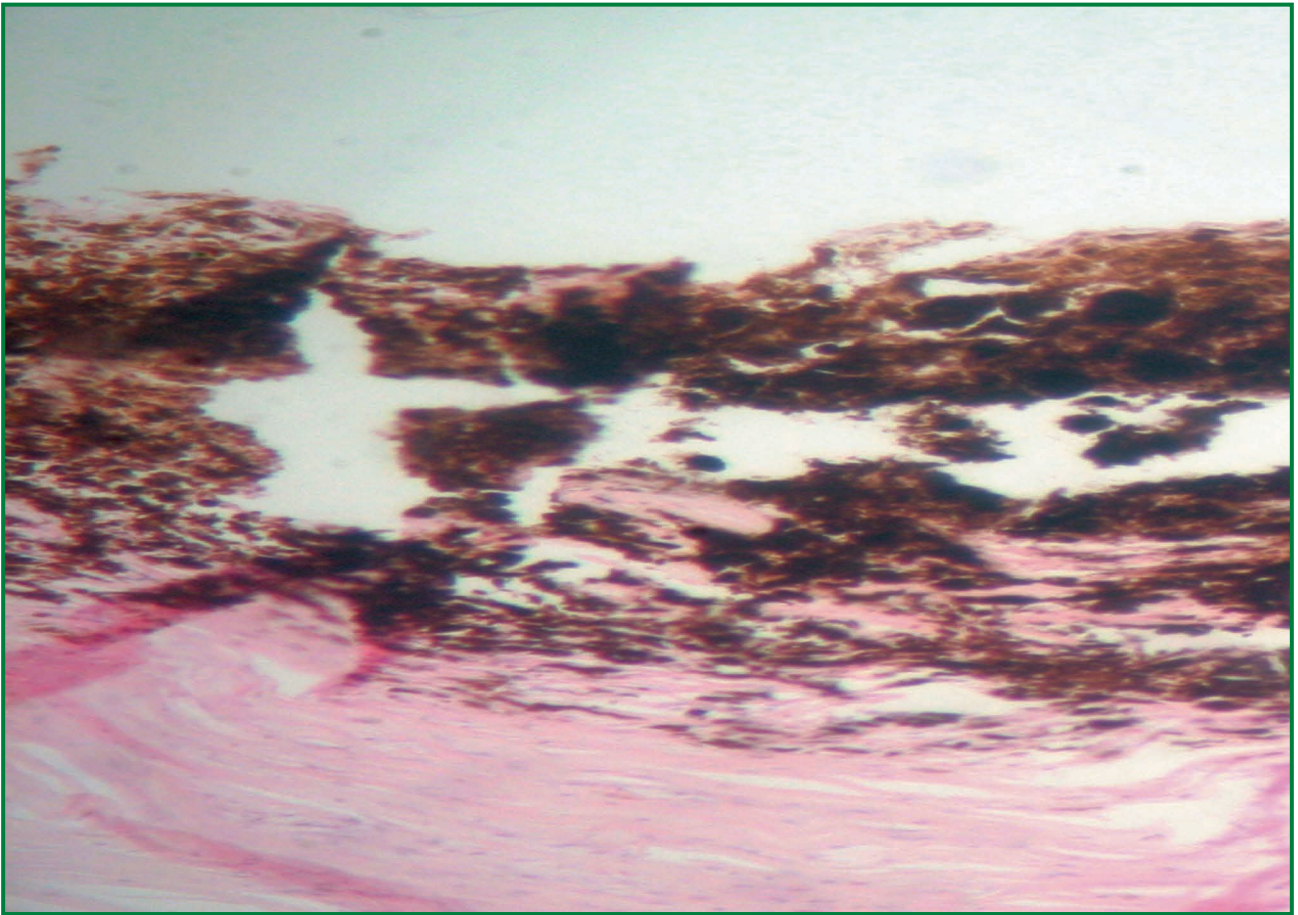


Рисунок 2. Сухий некроз інтенсивно пігментованої меланоми після транспупілярної термотерапії за розробленою методикою. Деструкція тканини зі скупченням меланофагів. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 70$

змішаний й епітеліоїдний клітинні типи [1, 3, 26]. Наше дослідження показало протилежне: більшість досліджених нами хворих мали безпігментну меланому і меланому змішаного й епітеліоїдного клітинного типу. Це ще раз говорить про те, що МХ потребує певної уваги і проведення адекватного лікування відразу після її встановлення.

Висновки

1. Більшість досліджених меланом хориоїдеї Т1-стадії малих розмірів (проміненція в склоподібне тіло — до 3 мм, протяжність основи пухлини — до 12 мм), при яких отримано негативний результат лікування, були безпігментними (71,4 %) і проявлялись інвазією склери до внутрішнього (28,6 %) і середнього (14,3 %) шарів склери та ретробульбарним ростом (14,3 %).

2. Гістоморфологічно лікувальний патоморфоз після транспупілярної термотерапії за розробленою методикою проявляється в тканині меланоми хориоїдеї сухим некрозом із фокальним скупченням інтенсивно пігментованих меланофагів, фіброblastів, появою ділянок фібрилогенезу, запальною інфільтрацією пухлинної паренхіми, яка проявляється вже в перші дні після дії і зберігається під час всього періоду проведення лікування.

3. Більш виражені деструктивні зміни після транспупілярної термотерапії виявляються при інтенсивній пігментації меланоми.

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

Список літератури

1. Булгакова Е.С. Лечение малых меланом хориоидеи методом транспупиллярной диод-лазерной термотерапии: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.08 «глазные болезни». Москва, 2005. 26 с.
2. Віт В.В., Полякова С.І., Цуканова І.В. Гістоморфологічні зміни увеальних меланом після одного, двох, трьох і чотирьох сеансів щоденної діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії. *Архів офтальмології України*. 2019. Т. 7. № 2. С. 17-21.
3. Линник Л.Ф., Магарамов Д.А., Яровой А.А. и др. Возможности транспупиллярной диод-лазерной термотерапии как органно- и функционально-сохранного метода лечения увеальных меланом малых размеров. Тезисы докладов юбилейного симпозиума «Актуальные проблемы офтальмологии» ГУ НИИ глазных болезней РАМН. Москва, 2003. С. 86-87.
4. Линник Л.Ф., Магарамов Д.А., Яровой А.А., Семикова Т.С. Лазерная транспупиллярная термотерапия меланом хориоидеи. *Офтальмохирургия*. 2002. № 3. С. 45-50.

5. Патент України на корисну модель № 102890 «Спосіб лікування хворих на меланому хориоїдеї стадії Т1». Пасечнікова Н.В., Науменко В.О., Полякова С.І., Цуканова І.В.; заявитель і патентовласник ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». № у 2015 04836; заявл. 18.05.2015; опубл. 25.11.2015. Бюл. № 22. С. 3.
6. Яровой А.А., Линник Л.Ф., Магарамов Д.А. и др. Транспупиллярная диод-лазерная термотерапия: возможности в лечении малых меланом хориоидеи. *Клин. офтальмология*. 2004. № 2. С. 77-81.
7. Линник Л.Ф., Магарамов Д.А., Яровой А.А. и др. Трехлетний опыт использования транспупиллярной диод-лазерной термотерапии как самостоятельного метода лечения увеальных меланом. *Офтальмохирургия*. 2003. № 4. С. 17-24.
8. Яровой А.А., Линник Л.Ф., Семикова Т.С., Булгакова Е.С. Малые меланомы хориоидеи: особенности клиники и выбора метода лечения. *Новое в офтальмологии*. 2004. № 2. С. 28-37.
9. Aaberg T.M. Jr., Bergstrom C.S., Hickner Z.J. Long term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2008. Vol. 22. P. 741-746.
10. Shields C.L., Cater J., Shields J.A. et al. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic lesions. *Arch. Ophthalmol.* 2000. Vol. 118. P. 360-364. (210)
11. De Potter P., Levecq L. Transpupillary thermotherapy in the treatment of choroidal melanoma. *J. Fr. Ophthalmol.* 2001. Vol. 24. № 9. P. 937-943.
12. De Potter P. Choroidal melanoma: current therapeutic approaches. *J. Fr. Ophthalmol.* 2002. Vol. 25. № 2. P. 203-211.
13. Duquesne N., Hajji Z., Jean-Louis B., Grange J.D. Choroidal nevi associated with serous macular detachment. *J. Fr. Ophthalmol.* 2002. Vol. 25. № 4. P. 393-398. (97)
14. Forte R., Cennamo G. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanomas. *J. Fr. Ophthalmol.* 2008. Vol. 31. № 3. P. 279-281.
15. Godfrey D.G., Waldron R.G. Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1999. Vol. 128. № 1. P. 88-93.
16. Langmann G., Kleinert R., Faulborn J. et al. Transpupillary diode laser hyperthermia histopathology findings of eyes with melanoma and first clinical results. *Abstract. Retinologische Gesellschaft, Munchen, Germany. June, 1996.*
17. Langmann G., Mullner K., Faulborn J. Diode Laser Thermotherapy in Uveal Melanomas. *Abstract. International Symposium on Ocular Tumors. Jerusalem, Israel, April 6-10, 1997.*
18. Pan Y., Diddie K., Lim J.I. Primary Transpupillary Thermotherapy for Small Choroidal Melanomas. *Br. J. Ophthalmol.* 2007. № 2. P. 747-750.
19. Chojniak M.M., Chojniak R., Nishimoto I.N. et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011 Dec. 249(12). P. 1859-1865. doi: 10.1007/s00417-011-1733-6. Epub 2011, Jun 29.
20. Shields C.L., Shields J.A., Peres N. et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology*. 2002. Vol. 109. № 2. P. 225-234.
21. Mashayekhi A., Shields C.L., Rishi P. et al. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology*. 2015 Mar. 122(3). P. 600-609. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.029. Epub 2014, Nov 13.
22. Primavera V., Russo V., Laculli C., Delle Noci N. Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma: results in 25 patients. *Xth International congress of ocular oncology: Final programme and abstract book. Amsterdam, the Netherlands. 2001. P. 292.*
23. Desjardings L., Lumbroso L., Levy C. et al. Risk factors for the degeneration of the choroid naevi: a retrospective study of 135 cases. *J. Fr. Ophthalmol.* 2001. Vol. 24. № 6. P. 610-616. (92)
24. Shields C.L., Shields J.A., Kiratli H. et al. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology*. 1995. Vol. 102. № 9. P. 1351-1361. (206)
25. Robertson D.M., Buettner H., Bennett S.R. Transpupillary thermotherapy as primary treatment for small choroidal melanomas. *Arch. Ophthalmol.* 1999. Vol. 117. P. 1512-1519.
26. Shields C.L., Shields J.A., De Potter P., Khetarpal S. Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 1996. Vol. 103. P. 1642-1650.
27. Turcotte S., Bergeron D., Rousseau A.P., Mouriaux F. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal indeterminate melanocytic lesions. *Can. J. Ophthalmol.* 2014 Oct. 49(5). P. 464-467. doi: 10.1016/j.cjco.2014.07.011.

Отримано/Received 10.06.2020

Рецензовано/Revised 22.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 25.06.2020 ■

Вит В.В., Полякова С.І., Цуканова І.В.

ГУ «Інститут глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Філатова НАМН України», г. Одесса, Україна

Гистоморфологические изменения в меланоме хориоидеи после транспупиллярной термотерапии по разработанной методике (неудачные случаи)

Резюме. Актуальность. Наиболее современным и перспективным методом лечения меланом хориоидеи (МХ) малых размеров является транспупиллярная термотерапия (ТТТ). Была модифицирована методика проведения диодлазерной (810 нм) ТТТ на МХ, которая заключалась в том, что сеанс ТТТ проводился один раз в день четыре дня подряд и при необходимости повторялся через 2,5–3 месяца. **Цель:** изучить гистоморфологические особенности лечебного патоморфоза в МХ после действия ТТТ по разработанной методике на энуклеированных глазах (неудачные случаи). **Материалы и методы.** Энуклеация глаза выполнена у 7 пациентов с МХ

Т1-стадии малого размера в связи с продолжающимся ростом опухоли или при появлении осложнений после проведения от 1 до 8 курсов ТТТ. Гистоморфологические исследования осуществлялись на микроскопе Jenamed 2 после фиксации объектов и заливки их в парафин. Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином. **Результаты.** По гистологическому типу большинство меланом было смешанного (57,1 %) и эпителиоидного (28,6 %) типа, у одного больного — веретенноклеточного АБ-типа (14,3 %). Пигментация опухоли, которая определялась врачами при офтальмоскопии, не всегда совпадает с пигментацией, выявляемой при

гистоморфологическом исследовании (в 71,4 % случаев МХ была беспигментной). Несмотря на начальную стадию заболевания, выявлены инвазия опухоли во внутренние (28,6 %) и средние слои (14,3 %) склеры и ретробульбарное прорастание (14,3 %). Гистоморфологически лечебный патоморфоз после ТТТ по разработанной методике проявляется сухим некрозом с фокальным скоплением интенсивно пигментированных меланофагов, фибробластов, участков фибриллогенеза, воспалительной инфильтрацией опухолевой паренхимы, которая появляется уже в первые дни после действия и сохраняется во время всего периода лечения. **Выводы.** Большинство исследованных МХ Т1-стадии малых размеров (проминенции в стекловидное тело до 3 мм, протяженность основания опухоли до 12 мм), при которых получен отрицательный резуль-

тат лечения, были беспигментными (71,4 %) и проявлялись инвазией склеры к внутреннему (28,6 %), среднему (14,3 %) слоям склеры и ретробульбарным ростом (14,3 %). Гистоморфологически лечебный патоморфоз после ТТТ по разработанной методике проявляется в ткани МХ сухим некрозом с фокальным скоплением интенсивно пигментированных меланофагов, фибробластов, участков фибриллогенеза, воспалительной инфильтрацией опухолевой паренхимы, которая появляется уже в первые дни после действия и сохраняется во время всего периода лечения. Более выраженные деструктивные изменения после ТТТ выявляются при интенсивной пигментации меланомы.

Ключевые слова: меланома хориоидеи; транспупиллярная термотерапия; гистоморфологическое исследование

V.V. Vit, S.I. Polyakova, I.V. Tsukanova

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

Histomorphological changes in choroidal melanoma after transpupillary thermotherapy according to the developed method (unsuccessful cases)

Abstract. Background. The most modern and promising method of treating small choroidal melanoma (CM) is transpupillary thermotherapy (TTT). A modified technique for conducting a diode laser (810 nm) TTT on CM, which consisted of one TTT session a day for four consecutive days and, if necessary, was repeated after 2.5–3 months. The purpose was to study histomorphological features of therapeutic pathomorphosis in CM after TTT by the developed method on enucleated eyes (unsuccessful cases). **Material and methods.** Enucleation was performed in 7 patients with small stage T1 CM due to prolonged tumor growth or complications after 1 to 8 TTT courses. Histomorphological studies were performed on a Jenamed 2 microscope after fixing the objects and pouring them into paraffin. Histological preparations were stained with hematoxylin and eosin. **Results.** Histologically, most melanomas were mixed (57.1 %) and epithelioid (28.6 %), with one patient having spindle cell AB type melanoma (14.3 %). Tumor pigmentation, which was determined using ophthalmoscopy, does not always coincide with the pigmentation determined by histomorphological examination (in 71.4 % of cases, CM was without pigmentation). Despite the initial stage of the disease, tumor invasion into the inner (28.6 %) and middle la-

yers (14.3 %) of the sclera and retrobulbar invasion (14.3 %) were detected. Histomorphologically, therapeutic pathomorphosis after TTT according to the developed method is manifested itself by dry necrosis with focal accumulation of intensely pigmented melanophages, fibroblasts, areas of fibrillogenesis, inflammatory infiltration of the tumor parenchyma, which appears in the first days and persists during the entire treatment period. **Conclusions.** Most of the small stage T1 CM (prominence into the vitreous body up to 3 mm, tumor base length up to 12 mm) studied, with negative treatment results, were pigment-free (71.4 %) and had scleral invasion to the inner (28.6 %), middle (14.3 %) layers and retrobulbar growth (14.3 %). Histomorphologically, therapeutic pathomorphosis after TTT according to the developed method is manifested itself in CM tissue by dry necrosis with focal accumulation of intensely pigmented melanophages, fibroblasts, areas of fibrillogenesis, inflammatory infiltration of the tumor parenchyma, which appears in the first days and persists during the entire treatment period. More significant destructive changes after TTT are found with intense melanoma pigmentation.

Keywords: choroidal melanoma; transpupillary thermotherapy; histomorphological examination

Исследование клинической эффективности аналогов простагландинов в фармакотерапии глаукомы

Резюме. Аналоги простагландинов являются препаратами первой линии в лечении первичной открытоугольной глаукомы. В последнее время больший интерес представляет изучение глазных капель, не содержащих консервантов. В работе изучали клиническую эффективность препаратов аналогов простагландинов (латанопрост 0,005%), содержащих и не содержащих консервант. Согласно исследованию латанопрост эффективно снижал уровень внутриглазного давления (ВГД): препарат, не содержащий консерванта (Монопрост), снизил ВГД на 43,51 % от исходного уровня, латанопрост, содержащий консервант, — на 38,99 %, что положительно влияло на динамику зрительных функций. Отмечено увеличение суммарного поля зрения у пациентов, принимавших латанопрост 0,005% без консерванта в течение 3 месяцев, на 10–30°, у пациентов 2-й группы, принимавших латанопрост 0,005% с консервантом, — на 5–10°. Полученные результаты и преимущества у пациентов в 1-й группе можно объяснить отсутствием токсического действия консерванта на трабекулу и нейропротекторными свойствами латанопроста. Результаты проведенных нами исследований — теста Ширмера I, прокрашивания поверхности конъюнктивы и роговицы, определения времени разрыва слезной пленки, общее количество баллов OSDI-опросника свидетельствуют о преимуществах применения латанопроста 0,005% без консерванта у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в связи с отсутствием токсического действия на глазную поверхность, что открывает большие перспективы его применения.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; внутриглазное давление; простагландины; латанопрост; Монопрост; консерванты; глазная поверхность

Введение

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), являясь хроническим заболеванием, отмечающимся среди населения разных стран и разных возрастных групп, требует рационального длительного лечения и систематического контроля, важный элемент которого — достижение компенсированного внутриглазного давления (ВГД) и, как результат, стабилизация глаукомного процесса [1, 2]. Общее количество больных глаукомой в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, уже превышает 100 млн. Ежегодно регистрируется не менее 600 тыс. новых случаев слепоты из-за глаукомы [3]. Актуальность проблемы лечения глаукомы не вызывает сомнений. Довольно продолжительное время глаукома считалась преимуществен-

но хирургической патологией, а арсенал противоглаукомных препаратов для консервативного лечения до середины XX в. был ограничен пилокарпином, адrenaлином и некоторыми фосфорорганическими соединениями. Во второй половине XX в. терапия ПОУГ ассоциировалась в первую очередь с применением глазных капель тимолола малеат, и лишь в 1990-е годы стали появляться многочисленные препараты разных фармакологических групп АТС-классификации, достаточно эффективные и безопасные для того, чтобы сделать медикаментозную гипотензивную терапию основой лечения данной патологии [4]. Во многом такой поворот событий был обусловлен появлением препаратов из группы аналогов простагландинов, которые, согласно мнению большинства экспертных рекомендаций

и руководств, играют ведущую роль среди местных гипотензивных препаратов, являясь препаратами первой линии терапии. Это связано с хорошим профилем эффективности и безопасности препаратов данной группы, поскольку хроническая терапия глаукомы требует не только высокого гипотензивного эффекта глазных капель, но и значительной приверженности пациента к назначенному лечению. Это возможно лишь при сочетании эффективности с хорошей переносимостью, минимальными побочными эффектами и удобством однократного закапывания. На сегодняшний день аналоги простагландинов наилучшим образом соответствуют этим требованиям при их применении как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антиглаукомными препаратами. В 1996 г. прорывом в офтальмологии стала регистрация антиглаукомного препарата ксалатан (Pfizer, США) с действующим веществом латанопрост 0,005%, разработанного в Швеции группой ученых университета г. Уппсала, которую возглавляли Johan Stjernschantz, Bahram Resul и Albert Alm [6, 7]. Латанопрост представляет собой пролекарство в форме сложного изопропилового эфира — аналога простагландина F_{2a}, обладающего высокой селективностью по отношению к FP-подтипу простаноидных рецепторов. После попадания в ткань роговицы латанопрост полностью гидролизуется эстеразами (считается, что иными способами препарат в глазу не метаболизируется). Вслед за этим кислота латанопроста поступает в переднюю камеру глаза. Латанопрост не проявляет биологической активности до тех пор, пока не подвергнется гидролизу в роговице и не превратится в свободную гидрофильную кислоту латанопроста. Отмечалось, что латанопрост обладает очень низкой тропностью к простаноидным рецепторам, отвечающим за воспалительные реакции, и высокой тропностью к тем простаноидным рецепторам, которые обеспечивают снижение ВГД [5, 7]. Гипотензивный эффект латанопроста (как и других препаратов этой группы) достигается в основном за счет усиления увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости (существование которого было подтверждено экспериментами на животных, проведенными в 60-е годы прошлого века рядом авторов, и в первую очередь Anders Bill) практически без влияния или при незначительном влиянии на трабекулярный отток [8–12]. Считается, что этот гипотензивный эффект достигается за счет расслабления цилиарной мышцы, деградации внеклеточного матрикса в цилиарной мышце и изменения структурной организации содержащегося в нем коллагена, а также из-за изменения формы клеток цилиарной мышцы, которое оказывает влияние на внеклеточный матрикс [5]. Более поздние исследования, однако, показали, что стимуляция латанопростом EP₂- и EP₄-рецепторов приводит к повышению сократительной способности клеток трабекулярной сети и снижению сократимости клеток внутренней стенки шлеммова канала, что способствует усилению трабекулярного оттока [13]. Кроме того, было показано, что простагландины также оказывают влияние на синтез матриксных металлопротеиназ и подавляют действие эндотелина-1, что, в свою

очередь, может усиливать трабекулярный отток за счет ремоделирования межклеточного матрикса [14, 15]. Латанопрост не влияет на продукцию внутриглазной жидкости. Также не выявлено какого-либо воздействия латанопроста на сосуды сетчатки или проницаемость гематоретинального барьера [16]. Выраженность гипотензивного эффекта латанопроста зависит от дозы. Многочисленные исследования, которым был подвергнут первый препарат с новым механизмом действия, позволили определить оптимальную для клинического применения дозу — 50 мкг/мл (0,005%) 1 раз в сутки [5]. Период полувыведения препарата из тканей глаза составляет 3–4 ч. Поступивший в системный кровоток препарат имеет очень короткий период распада в плазме крови (около 17,5 мин) и полностью выделяется из организма, в основном почками. Значимое снижение ВГД отмечается уже через 2 ч после закапывания и сохраняется в течение по меньшей мере 24 ч [17]. Такая большая длительность эффекта может быть объяснена, в частности, высокой липофильностью пролекарства и последующим накоплением в роговице активной дезэтерифицированной формы препарата [18–21]. Латанопрост хорошо переносится, хотя иногда может вызывать гиперемию конъюнктивы легкой степени, и его применение не связано с системными побочными эффектами [22]. Многочисленные клинические исследования и метаанализы показали, что латанопрост переносится пациентами лучше, чем биматопрост или травопрост [23–35]; данных о сравнении латанопроста и тафлупроста на сегодняшний день немного, но проведенный в 2014 году метаанализ показал более высокую эффективность латанопроста по сравнению с тафлупростом и меньший процент гиперемии и побочных эффектов [26]. Среди зарегистрированных глазных капель с простагландинами для снижения ВГД три (латанопрост, травопрост и тафлупрост) являются производными изопропилового эфира простагландина F_{2a} и один (биматопрост) — простамидом (содержит амидную группу и стимулирует простамидные рецепторы, многие из которых пока неизвестны). Все они, как это было описано выше в отношении латанопроста, считаются пролекарствами и метаболизируются в тканях глаза до активных свободных кислот, которые и стимулируют соответствующие рецепторы (сейчас считается, что некоторые рецепторы могут активироваться в том числе и провеществами). В 2001 г. на рынке стали доступны препараты траватан (травопрост 0,004%, Alcon, США) и почти сразу же люмиган (биматопрост 0,03%, Allergan, США). Новый препарат тафлупрост (в унидозах, без консервантов) (Santen, Япония) был зарегистрирован в странах Евросоюза в 2008 г., а в 2012 г. получил одобрение FDA. В 2014 году появился Монопрост (Thea, Франция) — первый латанопрост без консервантов, в матриксе Протриаксин®. Использование карбомерно-полимерного комплекса Протриаксин® для растворения и стабилизации молекулы латанопроста позволило отказаться от использования консервантов и при этом сохранять Монопрост в комнатных условиях, в отличие от других препаратов латанопроста, которые требуют хранения в холодильнике.

На сегодняшний день для лечения ПОУГ существуют препараты 6 групп, но у многих из них имеется большое количество побочных эффектов, и их эффективность не всегда достигает желаемого уровня. Требования к идеальному препарату для снижения офтальмотонуса:

- значительное снижение ВГД (в среднем не менее 30 %);
- сохранение гипотензивного действия в течение длительного периода времени (24 ч);
- поддержание низкого уровня ВГД с небольшими колебаниями его значений в течение суток (не более 5 мм рт.ст.);
- минимум побочных реакций;
- удобный и простой режим дозирования (1–2 раза в сутки).

Следовательно, препараты аналогов простагландинов, соответствующие всем данным требованиям, прочно вошли в рекомендации Европейского глаукомного общества в качестве терапии первого выбора [48].

В последние годы появились данные о том, что глаукома часто сочетается с болезнью сухого глаза (БСГ), которая может быть следствием длительной местной терапии глаукомы препаратами с консервантами на фоне инволюционных изменений и возможной соматической патологии. Если в возрастной группе старше 60 лет в зависимости от пола и наличия факторов риска БСГ отмечается в 15–20 % случаев, то среди больных глаукомой того же возраста распространенность БСГ резко возрастает [38]. С. Егб и соавторы, проведя обследование более 20 тыс. пациентов с ПОУГ из 900 центров Германии, выявили связь между БСГ и глаукомой, полом, системными заболеваниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.) и применением лекарственных средств. По их данным, клинически значимая БСГ развивается чаще у женщин с ПОУГ, чем у мужчин с той же патологией (56,9 против 45,7 %); при псевдоэксфолиативной глаукоме, чем при простой и пигментной; при применении трех и более антиглаукомных препаратов у больных с длительным стажем глаукомы [39]. БСГ приводит к ухудшению переносимости препаратов для снижения ВГД, нарушениям режима инстилляций и, соответственно, снижению эффективности контроля ВГД. Согласно рекомендациям European Glaucoma Society (2015), при выборе препарата необходимо учитывать наличие симптомов БСГ и отдавать предпочтение препаратам без консервантов [48].

Цель исследования — изучение и сравнение клинической эффективности латанопроста 0,005% с консервантом и Монопроста (латанопрост 0,005% без консерванта, в матриксе Протриаксин®) в фармакотерапии глаукомы.

Материал и методы

Проведено клиническое исследование с участием 42 пациентов (60 глаз) с диагнозом ПОУГ I стадии (классификация первичной глаукомы Нестерова — Бунина (1975 г.)): мужчин было 17, женщин — 25,

средний возраст которых составил $68,0 \pm 5,4$ года. Всем пациентам было проведено клиническое офтальмологическое обследование: визометрия, пневмотонометрия, статическая и кинетическая периметрия, оптическая когерентная томография (модуль для исследования переднего и заднего отрезка глазного яблока), электротонотография, биомикроскопия, гониоскопия. Обследование проводили через 14 дней, 1, 2, 3 месяца от начала лечения, длительность наблюдения — 3 месяца, группы сопоставимы в сравнении. Всем пациентам, помимо стандартного офтальмологического обследования, были выполнены дополнительные исследования: тест Ширмера I, проба Норна, оценка степени прокрашивания конъюнктивы и роговицы. Для оценки выраженности проявлений БСГ применялся индекс поражения тканей глазной поверхности (Ocular Surface Diseases Index — OSDI).

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 24 пациента (30 глаз), которым в качестве медикаментозной терапии назначен латанопрост 0,005%, не содержащий консерванта (Монопрост), по 1 капле 1 раз вечером. Вторая группа состояла из 18 пациентов (30 глаз), которым рекомендован латанопрост 0,005%, содержащий консервант, по 1 капле 1 раз вечером.

Тест Ширмера применялся для исследования суммарной секреции слезы. Стерильные полоски фильтровальной бумаги помещали в наружную треть нижнего конъюнктивального свода на 5 мин. Смачивание тест-полоски менее чем на 10 мм расценивалось как нарушение суммарной слезопродукции [40]. Проба Норна применялась для оценки времени разрыва слезной пленки (ВРСП). Под последним подразумевается промежуток между морганием и появлением темных сухих пятен различной формы на роговице. Тест выполнялся при помощи диагностических полосок фильтровальной бумаги, импрегнированных флуоресцеином натрия. Оценку теста производили при биомикроскопии с использованием синего кобальтового фильтра. Прокрашивание эпителия глазной поверхности является одним из клинических признаков повреждения глазной поверхности [41]. Оценку показателей производили по балльной системе от 0 до 5, используя The Oxford Grading System [42].

Для оценки выраженности проявления глазных симптомов применяли индекс повреждения глазной поверхности. Пациенты отвечали на 12 вопросов опросника «Индекс поражения глазной поверхности» (OSDI) [43], одобренного Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration — FDA, США) для применения в клинических исследованиях [44]. Опросник состоит из трех блоков. Первый блок посвящен 5 вопросам о частоте проявления глазных симптомов в течение прошлой недели, 4 вопросам о проблемах со зрением, ограничивающих выполнение ежедневной деятельности в течение прошлой недели, и 3 вопросам о дискомфорте в глазах, вызванном факторами окру-

жающей среды. Каждый из них оценивали по шкале от 0 (никогда) до 4 (всегда). Расчет индекса производился для каждого пациента отдельно по формуле:

$$OSDI = \text{количество баллов за ответы} \times \frac{25}{\text{количество заданных вопросов}}$$

Общее количество баллов OSDI-опросника для определения нарушения зрения отображалось по шкале от 0 (нарушение зрения отсутствует) до 100 (полное нарушение зрения). Нарушение зрения классифицировали в диапазоне от «нарушение отсутствует» (общее количество баллов OSDI ≤ 12) до «тяжелое нарушение» (общее количество баллов OSDI ≥ 33) [45, 46]. Полученный индекс отражает оценку пациентами выраженности проявлений глазных симптомов [47]: 0–12 баллов — нет проявлений; 13–22 балла — слабо выраженные; 23–32 балла — умеренной степени; 33–100 баллов — тяжелой степени.

Диагностические обследования проводили в фиксированной последовательности (ВРСП, окрашивание эпителия глазной поверхности, тест Ширмера) с интервалом от 5 до 10 мин между каждым тестом. В случае двусторонней ПОУГ тесты Ширмера и ВРСП выполняли на обоих глазах, причем в расчет принимали худший результат обследования пациента в каждом случае. Ответами на вопросы опросника OSDI оценивали выраженность проявления глазных симптомов у пациентов.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программы SPSS Statistics v20.0. В качестве основных параметров статистической обработки количественных показателей применялись средние значения (M), среднеквадратические отклонения (SD), медианы, минимальные и максимальные значения. Проверка нормальности выполнялась по критерию Колмогорова — Смирнова. Соотношение количественных переменных в двух независимых группах оценивали при помощи t-теста. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Статистическую значимость различий между группами по качественным показателям оценивали при помощи таблиц сопряженности и критерия χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

Динамика показателей ВГД у пациентов с ПОУГ в зависимости от назначенного препарата представлена с пересчетом на центральную толщину роговицы (табл. 1).

Отмечено, что снижение ВГД в 1-й группе (монотерапия латанопростом 0,005%, не содержащим консер-

ванта), в среднем составило 9,9 мм рт.ст. в 1-й месяц наблюдения (с $26,2 \pm 0,7$ до $16,3 \pm 0,3$ мм рт.ст.), а во 2-й группе (монотерапия латанопростом 0,005%, содержащим консервант) — 9,5 мм рт.ст. (с $27,7 \pm 0,7$ до $18,2 \pm 0,5$ мм рт.ст.). На 3-й месяц наблюдения динамика снижения ВГД в 1-й группе (монотерапия латанопростом без консерванта) с I стадией ПОУГ составила 11,4 мм рт.ст. (с $26,2 \pm 0,7$ до $14,8 \pm 0,2$ мм рт.ст., снижение на 43,51 %), а во 2-й группе (монотерапия латанопростом, содержащим консервант) — 10,8 мм рт.ст. (с $27,7 \pm 0,7$ до $16,9 \pm 0,1$ мм рт.ст., снижение на 38,99 %). Снижение ВГД на 43,51 % от исходного уровня на 3-й месяц лечения стало возможным благодаря как действующему веществу латанопрост 0,005%, не содержащему консервант, так и начальным изменениям в трабекулярном аппарате глаз с I стадией ПОУГ.

Исходные данные суммарного поля зрения у пациентов 1-й группы составили 470° , на 2-й месяц исследования — 490° , на 3-й месяц — 500° . У пациентов 2-й группы исходные данные суммарного поля зрения составили 470° , на 2-й и 3-й месяцы — 480° .

Результаты степени прокрашивания конъюнктивы и роговицы в исследуемых группах представлены в табл. 2.

В 1-й группе исходный результат прокрашивания конъюнктивы с 0-й степенью составил 56,7 %, 1-й — 23,3 %, 2-й — 20 %, на 3-й месяц показатели несколько улучшились: с 0-й степенью — 60 %, 1-й — 23,3 % и со 2-й — 16,7 %. Во 2-й группе на терапии латанопростом, содержащим консервант, результат прокрашивания конъюнктивы с 0-й степенью составил 53,3 %, 1-й — 26,7 %, 2-й — 20 %, на 3-й месяц показатели ухудшились — по 36,6 % с 0-й и 1-й степенью, со 2-й — 26,8 %. В 1-й группе при терапии латанопростом, не содержащим консерванта, исходный результат прокрашивания роговицы с 0-й степенью составил 73,3 %, 1-й — 16,7 %, 2-й — 10 %, а на 3-й месяц показатели улучшились: с 0-й степенью — 76,7 %, с 1-й — 16,7 % и со 2-й — 6,6 %. Во 2-й группе при терапии латанопростом, содержащим консервант, показатель прокрашивания роговицы с 0-й степенью на 3-й месяц составил 56,7 %, 1-й — 23,3 %, 2-й — 20 %. Полученные результаты свидетельствуют о токсическом влиянии консерванта на глазную поверхность.

Результаты тестов Ширмера, Норна и опросника OSDI у исследуемой категории пациентов представлены в табл. 3.

В результате исследования выявили, что уровень суммарной секреции слезы в 1-й группе составил 14,8 мм, на 3-й месяц — 15,4 мм. Во 2-й группе исход-

Таблица 1. Показатели динамики ВГД при применении латанопроста 0,005%

Группа наблюдения	ВГД, мм рт.ст. (mean \pm SD)				
	Исходное	14-й день	1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц
1-я — латанопрост 0,005%, не содержащий консерванта, n = 30	26,2 \pm 0,7	17,6 \pm 0,4	16,3 \pm 0,3	15,1 \pm 0,6	14,8 \pm 0,2 P < 0,01
2-я — латанопрост 0,005%, содержащий консервант, n = 30	27,7 \pm 0,7	19,8 \pm 0,5	18,2 \pm 0,5	17,2 \pm 0,4	16,9 \pm 0,1 P < 0,01

Примечания: mean \pm SD — показатель среднего и стандартного отклонения; P — уровень значимости.

ное среднее значение составило 14,5 мм, на 3-й месяц отметили снижение суммарной слезопродукции до 13,7 мм, что можно объяснить токсическим воздействием консерванта.

Как известно, в норме слезная пленка способна при открытых веках сохранять сферичность в течение 10–15 секунд. В группах исследования время разрыва слезной пленки не выходило за пределы нормы. В 1-й группе исходное среднее значение составило 13,0 с, на 3-й месяц — 14,1 с. Во 2-й группе исходное среднее значение составило 12,7 с, на 3-й месяц отмечено уменьшение ВРСП до 11,3 с, что также объясняется токсичностью консерванта, входящего в состав глазных капель.

Оценка пациентами выраженности проявления глазных симптомов на основании ответов на 12 вопросов опросника показала, что исходный индекс OSDI подшкалы глазных симптомов в 1-й группе составил 13,2 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц — 10,4 балла (что соответствует отсутствию проявлений); исходный индекс OSDI подшкалы глазных симптомов во 2-й группе составил 14,6 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц — 14,1 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям). Исходный ин-

декс OSDI подшкалы зрительных функций в 1-й группе составил 21,6 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц — 18,6 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям); исходный индекс OSDI подшкалы зрительных функций во 2-й группе составил 21,4 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц — 25,4 балла (что соответствует умеренной степени выраженности проявлений). Исходный индекс OSDI подшкалы иницирующих факторов окружающей среды в 1-й группе составил 10,1 балла (что соответствует отсутствию проявлений), на 3-й месяц — 6,5 балла (что соответствует отсутствию проявлений); исходный индекс OSDI подшкалы иницирующих факторов окружающей среды во 2-й группе составил 10,2 балла (что соответствует отсутствию проявлений), на 3-й месяц — 12,4 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям). Исходное общее количество баллов OSDI-опросника в 1-й группе составило 15,0 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц — 11,8 балла (что соответствует отсутствию проявлений); исходное общее количество баллов OSDI-опросника во 2-й группе составило 16,2 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц — 17,8 балла (что соответствует слабо выраженным прояв-

Таблица 2. Результаты степени прокрашивания конъюнктивы и роговицы в группах исследования, n (%)

Показатель		1-я группа (латанопрост, не содержащий консерванта), n = 30		2-я группа (латанопрост, содержащий консервант), n = 30	
		Исходное	3-й месяц	Исходное	3-й месяц
Степень прокрашивания конъюнктивы	0	17 (56,7)	18 (60)	16 (53,3)	11 (36,6)
	1	7 (23,3)	7 (23,3)	8 (26,7)	11 (36,6)
	2	6 (20)	5 (16,7)	6 (20)	8 (26,8)
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Степень прокрашивания роговицы	0	22 (73,3)	23 (76,7)	21 (70)	17 (56,7)
	1	5 (16,7)	5 (16,7)	5 (16,7)	7 (23,3)
	2	3 (10)	2 (6,6)	4 (13,3)	6 (20)
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0

Таблица 3. Результаты теста Ширмера I, ВРСП и заполнения опросника OSDI у исследуемой категории пациентов

Диагностический тест		1-я группа (латанопрост без консерванта), n = 30		2-я группа (латанопрост с консервантом), n = 30	
		Исходно	3-й месяц	Исходно	3-й месяц
Значение теста Ширмера I	Среднее, мм ± СО	14,8 ± 8,8	15,4 ± 8,3	14,5 ± 8,9	13,7 ± 8,5
	Медиана, мм	14,8	15,4	14,5	13,7
ВРСП	Среднее, с ± СО	13,0 ± 7,6	14,1 ± 7,6	12,7 ± 6,6	11,3 ± 7,0
	Медиана, с	13,0	14,1	12,7	11,3
Баллы подшкалы глазных симптомов опросника OSDI	Среднее ± СО	13,2 ± 11,4	10,4 ± 9,3	14,6 ± 17,4	14,1 ± 15,3
	Медиана	13,2	10,4	14,6	14,1
Баллы подшкалы зрительных функций опросника OSDI	Среднее ± СО	21,6 ± 20,1	18,6 ± 17,1	21,4 ± 22,3	25,4 ± 21,7
	Медиана	21,6	18,6	21,4	25,4
Баллы подшкалы иницирующих факторов окружающей среды опросника OSDI	Среднее ± СО	10,1 ± 7,5	6,5 ± 6,3	10,2 ± 8,7	12,4 ± 12,8
	Медиана	10,1	6,5	10,2	12,4
Общее количество баллов опросника OSDI	Среднее ± СО	15,0 ± 13,0	11,8 ± 10,9	16,2 ± 17,5	17,8 ± 15,2
	Медиана	15,0	11,8	16,2	17,8

лениям). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использовать простагландины без консерванта в качестве терапии первого выбора у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Выводы

1. Аналог простагландина латанопрост эффективно снижает уровень ВГД. У пациентов с I стадией ПОУГ латанопрост, содержащий консервант, снизил ВГД с $27,7 \pm 0,7$ до $16,9 \pm 0,1$ мм рт.ст. в течение периода наблюдения (снижение на 38,99 % от исходного ВГД). У пациентов с I стадией ПОУГ при применении латанопроста, не содержащего консерванта (Монопрост), ВГД снизилось с $26,2 \pm 0,7$ до $14,8 \pm 0,2$ мм рт.ст. в течение периода наблюдения (снижение ВГД на 43,51 % от исходного уровня). Высокая эффективность и преимущество латанопроста без консерванта объясняются отсутствием токсического действия консервантов на трабекулу.

2. В течение 3 месяцев наблюдения сохранялся значительный и стабильный уровень снижения ВГД, что положительно влияло на динамику зрительных функций. У пациентов 2-й группы (латанопрост 0,005% с консервантом) на 3-й месяц отметили увеличение суммарного поля зрения на $5-10^\circ$. В то же время у пациентов, принимавших латанопрост 0,005% без консервантов, отмечено увеличение суммарного поля зрения на $10-30^\circ$, что говорит о нейротекторных свойствах латанопроста.

3. Результаты прокрашивания поверхности роговицы и конъюнктивы на 3-й месяц лечения по сравнению с исходными данными подтвердили преимущества латанопроста, не содержащего консерванта. В результате проведенного теста Ширмера отмечено, что в 1-й группе исходное среднее значение составило 14,8 мм, на 3-й месяц — 15,4 мм. Во 2-й группе исходное среднее значение составило 14,5 мм, на 3-й месяц отметили снижение суммарной слезопродукции до 13,7 мм. Время разрыва слезной пленки в 1-й группе составило 13,0 с, на 3-й месяц — 14,1 с. Во 2-й группе исходное среднее значение составило 12,1 с, на 3-й месяц отмечено уменьшение ВРСП до 11,3 с. Полученные данные можно объяснить токсическим воздействием консерванта, входящего в состав глазных капель, на глазную поверхность.

4. Исходное общее количество баллов OSDI-опросника составило в 1-й группе 15,0 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц уменьшилось до 11,8 балла (что соответствует отсутствию проявлений); исходное общее количество баллов OSDI-опросника во 2-й группе составило 16,2 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц незначительно увеличилось до 17,8 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям) и свидетельствует о необходимости использовать простагландины без консерванта в качестве терапии первого выбора у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/816/816dod4_2.pdf
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 2006. 90. 3. P. 262-267.
3. Tham Y.S. et al. Global Prevalence of Glaucoma and Projection of Glaucoma Burden through 2040. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014. 121(11). P. 2081-2090. doi: 10.1061/j.opht.2014.05.013.
4. <https://cyberleninka.ru/article/n/analogi-prostaglandinov-proshloe-nastoyashee-i-budushee/viewer>
5. Stjernschantz J., Alm A. Latanoprost as a new horizon in the medical management of glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1996. Apr. 7(2). P. 11-17. doi: 10.1097/00055735-19960400000003.
6. Stjernschantz J., Resul B. Phenyl substituted prostaglandin analogs for glaucoma treatment. *Drugs Future.* 1992. 17. P. 691-704. doi: 10.1358/dof.1992.017.08.187766.
7. Walters T.R., DuBiner H.B., Carpenter S.P. et al. 24-Hour IOP control with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month, randomized, comparative clinical trial. *Surv. Ophthalmol.* 2004. 49. Suppl 1. P. 26-35. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.017.
8. Bill A. Conventional and uveoscleral drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (*Macaca*) at normal and high intraocular pressures. *Exp. Eye Res.* 1966. 5. P. 45-54. doi: 10.1016/S0014-4835(66)80019-2.
9. Bill A. Movement of albumin and dextran through the sclera. *Arch. Ophthalmol.* 1965. 74. P. 248-252. doi: 10.1001/archophth.1965.00970040250024.
10. Bill A. The aqueous humor drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*Macaca*) with evidence for unconventional routes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1965. 4. P. 911-919.
11. Bill A., Barany E.H. Gross facility, facility of conventional routes, and pseudofacility of aqueous humor outflow in the cynomolgus monkey. *Arch. Ophthalmol.* 1966. 75(5). P. 665-673. doi: 10.1001/archophth.1966.00970050667017.
12. Bill A., Phillips C.I. Uveoscleral drainage of aqueous humor in human eyes. *Exp. Eye Res.* 1971. 12(3). P. 275-281. doi: 10.1016/0014-4835(71)90149-7.
13. Uusitalo H., Egorov E., Kaarniranta K. et al. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a metaanalysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin. Ophthalmol.* 2016. Mar 15. 10. P. 445-454. doi: 10.2147/OPHT.S91402.
14. Oh D.J., Martin J.L., Williams A.J. et al. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in human trabecular meshwork cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006. 47. P. 3887-3895. doi: 10.1167/iovs.06-0036.
15. Richter M., Krauss A.H., Woodward D.F., Lutjen-Drecoll E. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003. 44. P. 4419-4426. doi: 10.1167/iovs.02-1281.
16. Patel S.S., Spencer C.M. Latanoprost: A Review of its Pharmacological Properties, Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Drugs&Aging.* 1996. Nov. 9(5). P. 363-378. doi: 10.2165/00002512-199609050-00007.
17. Завгородняя Н.Г., Пасечникова Н.В. Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему. Запорожье; Одесса: Агентство «Орбита-Ю», 2010. 192 с.

18. Alm A., Villumsen J., Tornquist P. et al. Intraocular pressure-reducing effect of PhXA41 in patients with increased eye pressure: a one-month study. *Ophthalmology*. 1993, Sep. 100. P. 1312-1317. doi: 10.1016/S0161-6420(93)31482-X.
19. Hotehama Y., Mishima H.K., Kitazawa Y. et al. Ocular hypotensive effect of PhXA41 in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *Jpn J. Ophthalmol.* 1993. 37(3). P. 270-274.
20. Nagasubramanian S., Sheth G.P., Hitchings R.A. et al. Intraocular pressure-reducing effect of PhXA41 in ocular hypertension: comparison of dose regimens. *Ophthalmology*. 1993, Sep. 100. P. 1305-1311. doi: 10.1016/S0161-6420(13)31817-X.
21. Racz P., Ruzsonyi M.R., Nagy Z.T. et al. Maintained intraocular pressure reduction with once-a-day application of a new prostaglandin F2a analogue (PhXA41). An in-hospital, placebo-controlled study. *Arch. Ophthalmol.* 1993, May. III. P. 657-661. doi: 10.1001/archophth.1993.01090050091036.
22. Patel S.S., Spencer C.M. Latanoprost: A Review of its Pharmacological Properties, Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Drugs & Aging*. 1996, Nov. 9(5). P. 363-378. doi: 10.2165/00002512-199609050-00007.
23. Alm A., Grierson I., Shields M.B. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv. Ophthalmol.* 2008. 53. Suppl 1. P. 93-105. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.004.
24. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J. Glaucoma*. 2008. 17. P. 667-673. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181666557.
25. Cheng J.W., Wei R.L. Meta-analysis of 13 randomized controlled trials comparing bimatoprost with latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Clin. Ther.* 2008. 30. P. 622-632. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.006.
26. Cucherat M., Stalmans I., Rouland J.F. Relative efficacy and safety of preservative-free latanoprost (T2345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: an adjusted indirect comparison meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Glaucoma*. 2014. 23. P. 69-75. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182a075e6.
27. Eyawo O., Nacheha J., Lefebvre P. et al. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in patients with predominantly primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a meta-analysis. *Clin. Ophthalmol.* 2009. 3. P. 447-456.
28. Gandolfi S., Simmons S.T., Sturm R. et al. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv. Ther.* 2001. 18. P. 110-121. doi: 10.1007/BF02850299.
29. Honrubia F., Garcia-Sanchez J., Polo V. et al. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Br. J. Ophthalmol.* 2009. 93. P. 316-321. doi: 10.1136/bjo.2007.135111.
30. Konstas A.G., Katsimbris J.M., Lallou N. et al. Latanoprost 0.005% versus bimatoprost 0.03% in primary open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2005. 112. P. 262-266. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.08.022.
31. Noecker R.S., Dirks M.S., Choplin N.T. et al. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2003. 135. P. 55-63. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01827-5.
32. Orme M., Collins S., Dakin H. et al. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. 26. P. 511-528. doi: 10.1185/03007990903498786.
33. Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am. J. Ophthalmol.* 2003. 135. P. 688-703. doi: 10.1016/S0002-9394(03)00098-9.
34. Stewart W.C., Kolker A.E., Stewart J.A. et al. Conjunctival hyperemia in healthy subjects after short-term dosing with latanoprost, bimatoprost, and travoprost. *Am. J. Ophthalmol.* 2003. 135. P. 314-320. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01980-3.
35. Walters T.R., DuBiner H.B., Carpenter S.P. et al. 24-Hour IOP control with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month, randomized, comparative clinical trial. *Surv. Ophthalmol.* 2004. 49. Suppl 1. P. 26-35. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.017.
36. Traverso C.E., Ropo A., Papadia M., Uusitalo H. A phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of ta uprost compared with latanoprost. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2010. 26. P. 97-104. doi: 10.1089/jop.2009.0066.
37. Uusitalo H., Pillunat L.E., Ropo A. Phase III Study Investigators. Efficacy and safety of ta uprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. *Acta Ophthalmol.* 2010. 88. P. 12-19. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01862.x.
38. Bandeen-Roche K., Munoz B., Tielsch J.M., West S.K., Schein O.D. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997. 38. P. 2469-2475.
39. Erb C., Gast U., Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008. 246(11). P. 1593-1601.
40. Lemp M.A. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *The CLAO Journal*. 1995. 21(4). P. 221-232.
41. <https://www.aao.org/image/oxford-grading-system>
42. DEWS. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease. Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul. Surf.* 2007. 5. P. 108-152.
43. <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/ocular-surface-disease-index>
44. Walt J.G., Rowe M.M., Stern K.L. Evaluating the functional impact of dry eye: the ocular surface disease index (abstract). *Drug. Inf. J.* 1997. 31. P. 1436.
45. Miller K.L., Walt J.G., Mink D.R., Satram-Hoang S., Wilson S.E., Perry H.D., Asbell P.A., Pflugfelder S.C. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Archives of Ophthalmology*. 2010. 128(1). P. 94-101.
46. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.356>
47. <http://www.supereyecare.com/resources/OSDI.pdf>
48. Terminology and guidelines for glaucoma. European glaucoma society. 4 ed. 2014.

Получено/Received 02.06.2020

Рецензировано/Revised 10.06.2020

Принято в печать/Accepted 20.06.2020 ■

Макаренко І.А.

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

Дослідження клінічної ефективності аналогів простагландинів у фармакоterapiї глаукоми

Резюме. Аналоги простагландинів є препаратами першої лінії в лікуванні первинної відкритокутової глаукоми. Останнім часом більший інтерес становить вивчення очних крапель, що не містять консервантів. У роботі вивчали клінічну ефективність препаратів аналогів простагландинів (латанопрост 0,005%), що містять і не містять консервант. Згідно з дослідженням латанопрост ефективно знижував рівень внутрішньоочного тиску (ВОТ): препарат, що не містить консерванту (Монопрост), знизив ВОТ на 43,51 % від вихідного рівня, латанопрост, який містить консервант, — на 38,99 %, що позитивно впливало на динаміку зорових функцій. Відзначено збільшення сумарного поля зору в пацієнтів, які приймали латанопрост 0,005% без консерванту протягом 3 місяців, на 10–30°, у пацієнтів 2-ї групи, які приймали латанопрост

0,005% із консервантом, — на 5–10°. Отримані результати і переваги в пацієнтів у 1-й групі можна пояснити відсутністю токсичної дії консерванту на трабекулу і нейропротекторними властивостями латанопросту. Результати проведених нами досліджень — тесту Ширмера I, профарбування поверхні кон'юнктиви і рогівки, визначення часу розриву слізної плівки, загальна кількість балів OSDI-опитувальника свідчать про переваги застосування латанопросту 0,005% без консерванту в пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою у зв'язку з відсутністю токсичної дії на очну поверхню, що відкриває великі перспективи його застосування.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома; внутрішньоочний тиск; простагландини; латанопрост; Монопрост; консерванти; очна поверхня

I.A. Makarenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Study of clinical efficiency of prostaglandin analogues in glaucoma pharmacotherapy

Abstract. Prostaglandin analogues are used as the first-line therapy for primary open-angle glaucoma. Recently, the study of preservative-free eye drops has been of greater interest. We studied the clinical efficacy of preparations of prostaglandin analogues (latanoprost 0.005%), with and without a preservative. The study results demonstrated that latanoprost effectively reduced the level of intraocular pressure (IOP): a preservative-free drug (Monoprost) reduced IOP by 43.51 % of the initial level, latanoprost, which contains a preservative, by 38.99%, that had a positive effect on the dynamics of visual functions. There was an increase in the total field of view in patients who took latanoprost 0.005% without preservatives for 3 months by 10–30°, in patients of group 2 (latanoprost 0.005% with a preservative) by 5–10°. The obtained

results and advantages in patients in group 1 can be explained by the absence of the toxic effect of preservatives on the trabecula and the neuroprotective properties of latanoprost. The results of our studies — Schirmer's I test, staining of the conjunctiva and cornea surface, determination of the tear film rupture time, the total number of OSDI scores of the questionnaire indicate the advantages of using latanoprost 0.005% without preservative in patients with primary open-angle glaucoma due to the absence of toxic effects on the ocular surface, which opens up great prospects for its application.

Keywords: primary open-angle glaucoma; intraocular pressure; prostaglandins; latanoprost; Monoprost; preservatives; ocular surface

УДК 617.7-007.681:575.174.015.3

DOI: 10.22141/2309-8147.8.2.2020.209917

Могілевський С.Ю.¹, Сердюк А.В.¹, Зяблицев С.В.²¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Маркери апоптозу й прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми

Резюме. *Актуальність.* Механізми апоптозу нейронів зорового нерва при первинній відкритокутовій глаукомі (ПВКГ) продовжують вивчатися; встановлено, що певними маркерами цього процесу є фактор некрозу пухлини α (TNF- α), Fas-ліганд (FasL) і розчинна форма Fas-рецептора (sFas/APO-1). **Мета дослідження:** дослідити зв'язок маркерів апоптозу (TNF- α , FasL і sFas/APO-1) з прогресуванням глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми. **Матеріали та методи.** Обстежено 69 пацієнтів (69 очей) із ПВКГ I–III стадій, яким виконували трабекулектомію з імплантацією шунта Ex-Press. У внутрішньоочній рідині (ВОР) визначали зазначені маркери методом імуноферментного аналізу. Повторне офтальмологічне обстеження проводили через 3 і 6 місяців і 1 рік. Контрольну групу становили 25 пацієнтів (25 очей), яких було прооперовано з приводу вікової катаракти. У цих пацієнтів також був вивчений вміст маркерів апоптозу у ВОР. Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета програм SPSS 11.0, MedStat. **Результати.** Внутрішньоочний тиск через три місяці після операції за наявності або відсутності післяопераційного прогресування оптичної нейропатії не відрізнявся. Вміст TNF- α найвищим був при 3-ій стадії ПВКГ і перевищував значення в контролі у 2,3 раза ($p < 0,001$). Аналогічні різниці відмічені за вмістом у ВОР FasL, який був максимальним при 3-ій стадії і перевищував контроль у 1,9 раза ($p < 0,001$). Вміст sFas/APO-1 відповідно до стадії ПВКГ був нижчим ($p < 0,001$). Вміст у ВОР TNF- α і FasL був вищим при прогресуванні оптичної нейропатії, тоді як вміст sFas/APO-1 був меншим ($p < 0,001$). Максимальна абсолютна різниця була наявна для sFas/APO-1 (у 2,5 раза), була меншою для TNF- α (у 1,7 раза) і FasL (у 1,6 раза). **Висновки.** Зіставлення отриманих даних з літературними вказує на важливу патогенетичну роль маркерів апоптозу й може свідчити про можливість їх використання для прогнозування розвитку й прогресування глаукомної оптичної нейропатії при ПВКГ і після її хірургічного лікування.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома; глаукомна оптична нейропатія; хірургічне лікування; TNF- α ; Fas-ліганд; sFas/APO-1

Вступ

Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) є однією з актуальних проблем сучасної медицини у зв'язку з поширеністю захворювання, зростанням кількості випадків і високою інвалідизацією [1, 2]. У 2010 році у світі було близько 40 млн хворих на глаукому [5], у 2013 році кількість хворих становила 64,3 млн, але, за про-

гнозами, у 2020 році очікувалося збільшення до 76 млн, а у 2040 році ймовірний приріст захворювання становитиме 111,8 млн [6]. Серед інших видів глауком ПВКГ є найбільш поширеною [4, 7].

ПВКГ є мультифакторним захворюванням, в етіології якого відіграють роль різні чинники [8]. В етіопатогенезі захворювання відіграє роль низка факторів,

© «Архів офтальмології України» / «Архив офтальмологии Украины» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv of tal' mologiyi Ukraini»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Могілевський Сергій Юрійович, доктор медичних наук, професор кафедри офтальмології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com

For correspondence: S.Yu. Mogilevskyy, MD, PhD, Professor at the Department of ophthalmology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com

але причини швидкого прогресування лишаються не до кінця з'ясованими [3, 4, 7, 9]. Основними ланками патогенезу ПВКГ є порушення відтоку внутрішньоочної рідини (ВОР) або її гіперпродукція, ішемічне ушкодження диска зорового нерва, атрофія гангліозних клітин сітківки і, як наслідок, розвиток глаукомної оптичної нейропатії (ГОН) [8–10].

Апоптоз — генетично запрограмована загибель клітин; даний процес є основою видалення клітин у період онтогенезу, а його реалізація залежить від функціонування цілої низки регуляторів і забезпечує нормальне функціонування органів та організму в цілому [11]. Надмірна індукція чи гальмування апоптозу є складовою патогенезу низки захворювань. Сучасні дослідження вказують на належність ПВКГ до групи захворювань, в основі яких лежать процеси апоптозу [12, 13].

Механізми запуску апоптозу нейронів зорового нерва при ПВКГ продовжують вивчатися; встановлено, що певними тригерами є мітохондріальна, ендотеліальна й гліальна дисфункція, стрес ендоплазматичного ретикулуму, ексайтотоксичність, оксидативний стрес, запалення, гемодинамічні порушення диска зорового нерва й біомеханічна деформація гратчастої пластинки склери [12–14].

Серед маркерів апоптозу найбільш дослідженим є Fas-рецептор, так званий рецептор клітинної смерті, зв'язок якого з відповідним лігандом призводить до активації каспази-3 і запуску апоптозу [11, 15]. Fas-рецептор (відповідно до номенклатури кластерів диференціювання — CD95 або APO-1/Fas) має трансмембранну локалізацію, але існує і його розчинна форма — sFas/APO-1. На поверхні клітини Fas-рецептор зв'язується з Fas-лігандом (FasL), який також є трансмембранним білком. Зв'язок FasL із рецептором призводить до формування на внутрішній стороні мембрани клітини комплексу FAS/FADD/каспаза-8 — DISC (death-inducing signaling complex).

Поряд із FasL активацію апоптозу ініціює фактор некрозу пухлини α (TNF- α), для якого існують два типи рецепторів: TNFR1 і TNFR2 [16]. Взаємодія TNF- α з TNFR1 також приводить до формування комплексу DISC і активації апоптозу, а зв'язок TNF α з TNFR2 ініціює MEKK1-каскад (мітоген-активовану кіназу): через MAPK/ERK кіназу-1 до активації JNK і каспази-8.

Мета дослідження: дослідити зв'язок маркерів апоптозу (TNF- α , FasL і sFas/APO-1) із прогресуванням глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми.

Матеріали та методи

Під нашим наглядом перебували 69 пацієнтів (69 очей) із ПВКГ I–III стадій. Давність захворювання становила 3–10 років. Вік пацієнтів становив 39–69 років. Рівень внутрішньоочного тиску (ВОТ) до оперативного втручання коливався від 15,0 до 34,0 мм рт.ст. і в середньому становив $28,5 \pm 3,0$ мм рт.ст. Усі пацієнти отримували місцево гіпотензивні препарати у вигляді інстиляцій до 4 разів на день. Враховуючи дані про зниження ВОТ після хірургічного лікування й негативний

вплив післяопераційної гіпотонії [1, 8, 14], повторне вимірювання ВОТ проводили через три місяці після операції.

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

Усім пацієнтам до оперативного втручання, через 3 і 6 місяців і 1 рік виконували візометрію, статичну периметрію Humphrey Field Analyzer model 540 і фірми Carl Zeiss Meditec у програмі 30-2 Threshold для дослідження локальних дефектів поля зору, показників MD (інтегрального показника відхилення рівня світлочутливості в полі зору залежно від вікової норми, не більше від 5,8 dB) і показників PSD (ступеня локальних дефектів, не більше від 1,78 dB), тонометрію, рефрактометрію, кератопахиметрію, біомікроскопію, офтальмоскопію за допомогою лінз Volk Double aspheric або Ocular Small Pupil, оптичну когерентну томографію (ОСТ) на приладі Optovue RTVue 100-2 (версія програми A6.11.0.12; для об'єктивізації прогресування ГОН досліджували показники RNFL-шару нервових волокон сітківки й GSS-комплексу гангліозних клітин), за необхідності виконували дослідження переднього відрізка ока (А-ОСТ).

Стадію захворювання визначали за класифікацією периметричних змін глаукоми [1, 17]. Пацієнтам виконували трабекулектомію з імплантацією шунта Express [18]. Операції були виконані під місцевою анестезією однією бригадою хірургів.

Забір внутрішньоочної рідини здійснювали через парацентез передньої камери на початку операції шляхом аспірації 0,05–0,1 мл через одноразовий шприц (Hemoplast, Etalon+, Україна). Визначення маркерів апоптозу (TNF- α , FasL і sFas/APO-1) у ВОР проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем Bender MedSystems (Австрія). Проводили двократне розведення проб, результати виражали у пг/мл (TNF- α і FasL) і нг/мл (sFas/APO-1).

Протягом спостереження четверо пацієнтів вибули з дослідження, отже, результати визначення маркерів апоптозу проаналізовано в 65 пацієнтів, які пройшли обстеження через один рік після операції. Контрольну групу становили 25 пацієнтів аналогічного віку без глаукоми, яких було прооперовано з приводу вікової катаракти.

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 11.0, MedStat. Розраховували середню (M) і її стандартне відхилення (SD). Для проведення парних порівнянь використовували тест Tukey HSD для нерівних розмірів вибірок і t-критерій Стьюдента для парних незалежних міжгрупових порівнянь. Для мно-

жинного порівняння використано критерій Фішера (F; дисперсійний аналіз). У всіх випадках проведення аналізу критичний рівень значущості був прийнятий рівним 0,05.

Результати та обговорення

У даному дослідженні пацієнти відповідно до стадій ПВКГ до операції розподілилися таким чином: 1-ша стадія — 12 пацієнтів (18,5 %), 2-га стадія — 24 (36,9 %) і 3-тя стадія — 29 (44,6 %). Клінічний опис результатів лікування й прогресування ГОН надано нами раніше [19].

Через три місяці після операції ВОР був нормалізований на всіх очах і в середньому становив $20,1 \pm 1,8$ мм рт.ст. Значення ВОР і вміст маркерів апоптозу за стадіями ПВКГ ($M \pm SD$) подано в табл. 1.

Як видно з табл. 1, вміст TNF- α у ВОР був суттєво збільшений у пацієнтів із 2-ю і 3-ю стадіями ПВКГ порівняно з контролем ($p < 0,001$). При цьому статистично значущої різниці між контролем і 1-ю стадією і між 1-ю і 2-ю стадіями виявлено не було ($p = 0,473$ і $p = 0,191$ відповідно). Уміст TNF- α був найвищим у ВОР пацієнтів із 3-ю стадією ПВКГ і перевищував значення в контролі (у 2,3 раза; $p < 0,001$) і при 1-й стадії (у 1,6 раза; $p = 0,011$). Різниця між 2-ю і 3-ю стадіями була статистично незначною ($p = 0,350$).

Аналогічні різниці між стадіями ПВКГ відмічені за вмістом у ВОР FasL, який був максимальним у ВОР пацієнтів із 3-ю стадією і перевищував такий у контролі (у 1,9 раза; $p < 0,001$) і при 1-й стадії (у 1,4 рази; $p = 0,010$). Різниця між 2-ю і 3-ю стадіями була статистично незначною ($p = 0,584$).

Також було встановлено, що на відміну від TNF- α і FasL уміст у ВОР sFas/APO-1 відповідно до стадії ПВКГ був нижчим. Статистично значуще вміст sFas/APO-1 у ВОР не відрізнявся між пацієнтами контрольної групи і при 1-й стадії ПВКГ ($p = 0,983$), а мінімальним він виявився в пацієнтів із 3-ю стадією ПВКГ (був нижчим за контроль у 1,6 раза; $p < 0,001$).

Проведені нами множинні порівняння встановили статистичну значущість тенденцій змін вмісту всіх вивчених маркерів апоптозу за стадіями ПВКГ ($p < 0,001$).

Порівняльний уміст у ВОР маркерів апоптозу (у відсотках до контрольного значення) за стадіями ПВКГ подано на рис. 1.

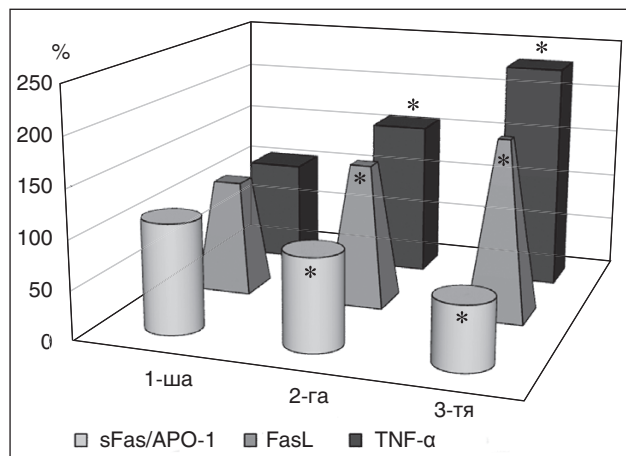


Рисунок 1. Порівняльний уміст у ВОР маркерів апоптозу (у відсотках до контрольного значення) за стадіями ПВКГ

Примітки: 1-ша, 2-га, 3-тя — стадії ПВКГ; * — $p < 0,01$ порівняно з контролем.

Порівняльний аналіз вмісту маркерів апоптозу у ВОР при різних стадіях ПВКГ показав, що відповідно до збільшення стадії вміст у ВОР TNF- α і FasL збільшувався, а вміст sFas/APO-1, навпаки, зменшувався. Найбільший абсолютний приріст у ВОР був відмічений для TNF- α .

Протягом року спостереження у 8 пацієнтів (12,3 %) було відмічено звуження меж поля зору за даними статичної периметрії Humphrey, а в 57 пацієнтів (87,7 %) межі поля зору збереглися на доопераційному рівні або розширилися [19]. Відповідно це свідчило про прогресування ГОН у 12,3 % випадків. Згідно з цим порівнювали значення ВОР, виміряне через три місяці після операції, і вміст маркерів апоптозу у ВОР за наявності або відсутності прогресування ГОН. Значення ВОР і вміст у ВОР маркерів апоптозу за наявності або відсутності прогресування ГОН наведено в табл. 2.

Деяко парадоксальним виглядає факт відсутності статистичної різниці ВОР за наявності або відсутності прогресування ГОН ($p = 0,678$), що, з одного боку, може пояснюватися нерівномірністю порівнюваних вибірок: кількість випадків із прогресуванням ГОН становила 8 проти 57 без прогресування. З іншого боку, і в інших дослідженнях було вказано на відносну неза-

Таблиця 1. Значення ВОР і вміст маркерів апоптозу за стадіями ПВКГ, $M \pm SD$

Показники	Стадії ПВКГ			
	Контроль (n = 25)	1-ша (n = 12)	2-га (n = 24)	3-тя (n = 29)
TNF- α , пг/мл	$1,11 \pm 0,76$	$1,55 \pm 0,97$	$2,16 \pm 0,88$	$2,52 \pm 0,45$
	$F = 17,94; p < 0,001$			
FasL, пг/мл	$22,4 \pm 3,8$	$29,5 \pm 11,5$	$38,2 \pm 13,4$	$41,5 \pm 6,7$
	$F = 22,36; p < 0,001$			
sFas/APO-1, нг/мл	$1,05 \pm 0,12$	$1,02 \pm 0,37$	$0,83 \pm 0,31$	$0,66 \pm 0,16$
	$F = 14,65; p < 0,001$			

Примітки: F — критерій Фішера (дисперсійний аналіз) для множинного порівняння показників за стадіями ПВКГ і в контрольній групі; p — вірогідність відмінностей.

Таблиця 2. Значення ВОТ і вміст у ВОР маркерів апоптозу за наявності або відсутності прогресування ГОН

Показники	Прогресування ГОН (n = 65)		Парні порівняння
	Є (n = 8)	Немає (n = 57)	
ВОТ, мм рт.ст.	21,12 ± 6,33	22,35 ± 4,72	t = -0,42; p = 0,678
TNF-α, пг/мл	3,48 ± 0,49	2,03 ± 0,67	t = 5,83; p < 0,001
FasL, пг/мл	55,8 ± 12,8	35,6 ± 8,6	t = 5,87; p < 0,001
sFas/APO-1, нг/мл	0,34 ± 0,10	0,85 ± 0,26	t = -5,60; p < 0,001

Примітки: t — критерій Стьюдента для парних незалежних міжгрупових порівнянь; p — вірогідність відмінностей.

лежність прогресування ГОН після операції від рівня ВОТ [1, 14, 17].

Порівняння маркерів апоптозу показало, що вміст у ВОР TNF-α і FasL був вищим за наявності прогресування ГОН, тоді як вміст sFas/APO-1 був меншим (p < 0,001). Максимальна абсолютна різниця була наявна для sFas/APO-1 (у 2,5 раза), меншою вона була для TNF-α (у 1,7 раза) і FasL (у 1,6 раза).

Отже, проведене дослідження показало збільшення за стадіями ПВКГ вмісту у ВОР TNF-α і FasL при зменшенні sFas/APO-1. За умови прогресування ГОН після хірургічного лікування рівень перших двох маркерів апоптозу був вищим, а останнього — меншим, що свідчило про значущість активності апоптозу для післяопераційного прогресування ГОН. ВОТ за умови наявності або відсутності післяопераційного прогресування ГОН не відрізнявся.

Отже, можна вважати, що як розвиток ГОН, так і її прогресування після хірургічного лікування залежать від вираженості процесів апоптозу. У цьому аспекті більш цікавим, на нашу думку, є залучення до патологічного процесу важливого прозапального цитокіну — TNF-α. Його рівень у сітківці збільшує активовані астроцити, що індукують апоптоз гангліозних клітин [20]. Також відмічено кореляцію між його рівнем у сітківці й швидкістю загибелі гангліозних клітин. Під впливом TNF-α відбувається активація матриксних металопротеїназ, що призводить до деградації компонентів міжклітинної речовини, ремоделювання тканини диска зорового нерва, порушення гематофтальмічного бар'єра [21, 22]. Через свої рецептори TNF-α активує утворення проапоптозного комплексу DISC та ініціює каскад MAPK/ERK кіназа-1/JNK/каспаза-8 [16].

Крім гліально-нейрональних відношень, TNF-α утворюється в процесі розвитку нейрозапалення активованими макрофагами, дендритними клітинами, що теж має значення в умовах прогресування ГОН [23]. На думку S. He et al. (2018), таргетинг (специфічне блокування) рецепторів TNF-α є перспективним напрямком нейропротекції при глаукомі [24].

Односпрямованим за ефектом із TNF-α при ПВКГ є FasL [23, 24]. Зв'язок FasL із Fas-рецептором призводить до індукції апоптозу шляхом розщеплення прокаспази-8, конвертації прокаспази-3 у каспазу-3 і деградації білків клітини, активації ендонуклеаз і прокаспаз-6 і -7; крім того, під впливом каспази-8 утворюється фактор tBID, що стимулює вбудовування біл-

ка ВАХ у мембрану мітохондрій і вихід в ендоплазму цитохрому С з формуванням апоптосом [11, 13, 15]. Отже, медіатори імунного запалення, як і апоптогенні молекули, залучені до патогенезу ПВКГ [25].

Отримані в даному дослідженні дані узгоджуються з наведеними літературними джерелами й доводять значення проапоптозних маркерів (TNF-α і FasL) у розвитку ПВКГ і їх пряме відношення до прогресування ГОН після хірургічного лікування.

За нашими даними, при розвитку ПВКГ вміст у ВОР sFas/APO-1 зменшувався. Зниження рівня sFas/APO-1 при прогресуванні ПВКГ за стадіями розвитку відмічено також і в роботі О.С. Слеповой и соавт. (2012) [15]. На їх думку, рівень sFas/APO-1 відображає активність антиапоптозної системи, яка за умови розвиненої ПВКГ виснажується, а зниження вмісту sFas/APO-1 відповідає послабленню світлочутливості сітківки й збільшенню площі скотом. Багаторазове зменшення вмісту у ВОР розчинного Fas (sFas), визначеного, як і в наших дослідженнях, методом імуноферментного аналізу, було показано при ПВКГ порівняно з катарактою (p = 0,004) [26].

Отже, зіставлення наших даних з літературними вказує на важливу патогенетичну роль про- та антиапоптозних маркерів і може свідчити про можливість їх використання для прогнозування розвитку ПВКГ і її прогресування після хірургічного лікування.

Висновки

1. Встановлено, що внутрішньоочний тиск через три місяці після операції за умови наявності або відсутності післяопераційного прогресування глаукомної оптичної нейропатії не відрізнявся.

2. Відповідно до стадії ПВКГ вміст у ВОР TNF-α і FasL збільшувався, а sFas/APO-1 — зменшувався (p < 0,001). Найбільший абсолютний приріст у ВОР був відмічений для TNF-α.

3. Після оперативного лікування ПВКГ за наявності прогресування ГОН вміст у ВОР TNF-α і FasL був вищим, тоді як вміст sFas/APO-1 — меншим (p < 0,001). Максимальна абсолютна різниця була наявна для sFas/APO-1 (у 2,5 раза), меншою вона була для TNF-α (у 1,7 раза) і FasL (у 1,6 раза).

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

Список літератури

1. Нестеров А.П. Глаукома. 2-е изд. Москва: Медицинское информационное агентство, 2014. 360 с.
2. EGS Guidelines 4th ed. European Glaucoma Society. URL: https://www.egs.org/eng/egs_guidelines_reg.asp?l=1.
3. Могилевський С.Ю., Зяблицев С.В., Денисюк Л.І. Прогресування первинної відкритокутової глаукоми в залежності від клінічних показників, визначених при первинному обстеженні. Офтальмологічний журнал. 2017. № 1. С. 15-19.
4. US Eye disease statistics. American academy of ophthalmology. URL: <https://www.aaopt.org/eye-disease-statistics>.
5. Вітовська О.П. Організаційне та ресурсне забезпечення реалізації в Україні Національної стратегії боротьби із первинною глаукомою. Україна. Здоров'я нації. 2010. № 1. С. 40-47.
6. 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. Vol. 121. № 11. P. 2081-2090.
7. Youngblood H., Hauser M.A., Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2019. Vol. 188. № 13. P. 107795.
8. Rusciano D., Pezzino S., Mutolo M.G., Giannotti R., Librandino A., Pescosolido N. Neuroprotection in glaucoma: Old and new promising treatments. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2017. 2017. P. 4320408.
9. Mudassar Imran Bukhari S., Yew K.K., Thambiraja R., Su-long S., Ghulam Rasool A.H., Ahmad Tajudin L.S. Microvascular endothelial function and primary open angle glaucoma. *Ther. Adv. Ophthalmol.* 2019. Vol. 22. № 11. P. 2515841419868100.
10. Михейцева И.Н. Глаукомная оптическая нейропатия — основные аспекты патогенеза. *Архив клінічної та експериментальної медицини*. 2009. Vol. 18. № 2. P. 235-240.
11. Apoptosis — an overview. *Science Direct Topics*. Retrieved 2019-03-19. URL: <https://www.sciencedirect.com>.
12. Chen Q., Xi X., Zeng Y., He Z., Zhao J., Li Y. Acteoside inhibits autophagic apoptosis of retinal ganglion cells to rescue glaucoma-induced optic atrophy. *J. Cell. Biochem.* 2019. Vol. 120. № 8. P. 13133-13140.
13. Levkovitch-Verbin H. Retinal ganglion cell apoptotic pathway in glaucoma: Initiating and downstream mechanisms. *Prog. Brain Res.* 2015. Vol. 220. P. 37-57.
14. Сердюк В.М. Клініко-експериментальне обґрунтування нейропротекції в комплексі лікування хворих на первинну відкритокутову глаукому: Автореф. дис... д-ра мед. наук / Нац. акад. мед. наук України, Ін-т оч. хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова. Одеса. 14.01.18 — офтальмологія. 2015. 35 с.
15. Слепова О.С., Фролов М.А., Морозова Н.С., Фролов А.М., Ловначев Дж.Н. Маркеры Fas-опосредованного апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме и возможности их фармакологической коррекции. *Вестник офтальмологии*. 2012. № 4. С. 27-31.
16. Мисюрин В.А. Структура и свойства основных рецепторов и лигандов внешнего пути апоптоза. *Рос. биотерапевт. журн.* 2015. Т. 14. № 2. P. 23-30.
17. Курьшева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия (обзор литературы). Москва: МЕДпресс-информ, 2006. 136 с.
18. Sun Y., Zhang B., Zhou R., Wang T., Deng J. Trabeculectomy and EX-PRESS implantation in open-angle glaucoma: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Ophthalmol.* 2019. Vol. 2019. P. 2071506.
19. Могилевський С.Ю., Сердюк О.В. Прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 4. Т. 2. С. 195-199.
20. Петров С.Ю., Фокина Н.Д., Шерстнева Л.В., Вострухин С.В., Сафонова Д.М. Этиология первичной глаукомы: современные теории и исследования. *Офтальмологические ведомости*. 2015. Т. 8. № 2. С. 47-56.
21. Белецкая И.С., Астахов С.Ю. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе глаукомы. *Офтальмологические ведомости*. 2015. Т. 8. № 3. С. 28-43.
22. Соколов В.А., Леванова О.Н. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Рос. медико-биол. вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013. № 2. С. 136-141.
23. Williams P.A., Marsh-Armstrong N., Howell G.R. Neuroinflammation in glaucoma: A new opportunity. *Exp. Eye Res.* 2017. Vol. 157. P. 20-27.
24. He S., Stankowska D.L., Ellis D.Z., Krishnamoorthy R.R., Yorio T.J. Targets of neuroprotection in glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 34. № 1-2. P. 85-106.
25. Pinazo-Durán M.D., Zanón-Moreno V., García-Medina J.J., Gallego-Pinazo R. Evaluation of presumptive biomarkers of oxidative stress, immune response and apoptosis in primary open-angle glaucoma. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013. Vol. 13. № 1. P. 98-107.
26. Razeghinejad M.R., Kamali-Sarvestani E. Aqueous humor levels of soluble Fas and Fas-ligand in patients with primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Iran J. Immunol.* 2007. Vol. 4. № 4. P. 215-219.

Отримано/Received 26.05.2020

Рецензовано/Revised 03.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2020 ■

Могилевський С.Ю.¹, Сердюк А.В.¹, Зяблицев С.В.²¹ Національна медичинська академія последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина² Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Маркеры апоптоза и прогрессирования глаукомной оптической нейропатии после хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы

Резюме. Актуальность. Механизмы апоптоза нейронов зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) продолжают изучаться; установлено, что маркерами этого процесса являются фактор некроза опухоли α (TNF- α), Fas-лиганд (FasL) и растворимая форма Fas-рецептора (sFas/APO-1). **Цель исследования:** исследовать связь маркеров

апоптоза (TNF- α , FasL и sFas/APO-1) с прогрессированием глаукомной оптической нейропатии после хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы. **Материалы и методы.** Обследовано 69 пациентов (69 глаз) с ПОУГ I–III стадий, которым выполняли трабекулэктомию с имплантацией шунта Ex-Press. Во внутриглазной жидкости (ВГЖ)

определяли указанные маркеры методом иммуноферментного анализа. Повторное офтальмологическое обследование проводили через 1 год. Контрольную группу составили 25 пациентов, прооперированных по поводу возрастной катаракты. Статистический анализ проводили с помощью программ SPSS 11.0, MedStat. **Результаты.** Внутриглазное давление через три месяца после операции при наличии или отсутствии послеоперационного прогрессирования оптической нейропатии не отличалось. Содержание TNF- α было максимальным при 3-й стадии ПОУГ и превышало значение в контроле в 2,3 раза ($p < 0,001$). Аналогичные различия отмечены по содержанию FasL, которое было максимальным при 3-й стадии и превышало контроль в 1,9 раза ($p < 0,001$). Содержание

sFas/APO-1 по стадиям ПОУГ было ниже ($p < 0,001$). Уровень TNF- α и FasL был выше при послеоперационном прогрессировании оптической нейропатии, тогда как содержание sFas/APO-1 было меньше ($p < 0,001$). Максимальная абсолютная разница отмечена для sFas/APO-1 (в 2,5 раза), меньшая — для TNF- α (в 1,7 раза) и FasL (в 1,6 раза). **Выводы.** Сопоставление полученных данных с литературными указывает на важную патогенетическую роль маркеров апоптоза и возможность их использования для прогнозирования развития ПОУГ и ее прогрессирования после хирургического лечения.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; глаукомная оптическая нейропатия; хирургическое лечение; TNF- α , Fas-лиганд; sFas/APO-1

S.Yu. Mogilevskyi¹, A.V. Serdyuk¹, S.V. Zablitshev²

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Apoptosis markers and progression of glaucomatous optic neuropathy after surgical treatment of primary open-angle glaucoma

Abstract. Background. The mechanisms of apoptosis of optic nerve neurons in primary open-angle glaucoma (POAG) continue to be studied. It was found that markers of this process are tumor necrosis factor α (TNF α), Fas-ligand (FasL) and soluble form of Fas-receptor (sFas/APO-1). The purpose of the study was to investigate the relationship of apoptosis markers (TNF α , FasL and sFas/APO-1) with the progression of glaucomatous optic neuropathy after surgical treatment for primary open-angle glaucoma. **Materials and methods.** Sixty-nine patients (69 eyes) with POAG stages I–III were examined, they underwent trabeculectomy with Ex-Press shunt implantation. The content of specified markers in the intraocular fluid was determined by enzyme-linked immunoassay. Repeated ophthalmologic examination was performed in 3 and 6 months and after one year. The control group consisted of 25 patients (25 eyes) who underwent surgery for age-related cataracts. The content of apoptosis markers in the intraocular fluid was also studied in these patients. Statistical analysis was performed using the software packages SPSS 11.0, MedStat. **Results.** The intraocular pressure did not differ

3 months after surgery in the presence or absence of postoperative progression of optic neuropathy. The content of TNF α was highest in POAG stage III and exceeded that of in the control group by 2.3 times ($p < 0.001$). Similar differences are noted for the FasL content, which was maximal in stage III and 1.9-fold higher than in controls ($p < 0.001$). The level of sFas/APO-1 according to POAG stage was lower ($p < 0.001$). The content of TNF α and FasL in the intraocular fluid was higher with the progression of optic neuropathy, while the level of sFas/APO-1 was lower ($p < 0.001$). The maximum absolute difference is observed for sFas/APO-1 (2.5 times), it was smaller for TNF α (1.7 times) and FasL (1.6 times). **Conclusions.** Comparison of the obtained data with literature indicates an important pathogenic role of apoptosis markers and may indicate the possibility of their use to predict the development and progression of glaucomatous optic neuropathy in POAG and after its surgical treatment.

Keywords: primary open-angle glaucoma; glaucomatous optic neuropathy; surgical treatment; tumor necrosis factor α ; Fas-ligand; sFas/APO-1

УДК 617.7-089.28:004.9](045)

DOI: 10.22141/2309-8147.8.2.2020.209918

Риков С.О.¹, Петренко О.В.¹, Копчак А.В.², Чепурний Ю.В.²,
Прусак О.І.¹, Кушнір А.А.¹, Черногорський Д.М.²¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Інститут післядипломної освіти лікарів Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
м. Київ, Україна

Нові підходи до екзопротезування орбіти з використанням CAD/CAM-технологій

Резюме. Косметичне протезування пацієнтів після проведеної екзентерації орбіти залишається актуальною проблемою офтальмології й щелепно-лицевої хірургії. Процес екзопротезування орбіти досить складний і вимагає міждисциплінарного підходу із залученням біоінженера, окуляриста, офтальмолога й щелепно-лицевого хірурга. Кінцевий результат має задовольняти в першу чергу пацієнта, для якого анофтальм стає не лише медичною, а й психологічною і соціальною проблемою, що ускладнює стосунки з людьми вдома та на роботі. У роботі наведено клінічний випадок екзопротезування орбіти з використанням комп'ютерних CAD/CAM-технологій у 33-річній пацієнтки, якій у 2-річному віці виконано екзентерацію правої орбіти з приводу саркоми. Лікування проводилося в декілька етапів: сегментація даних комп'ютерної томографії та створення віртуальних тривимірних комп'ютерних моделей; створення дизайну пацієнтспецифічних імплантатів як основи для фіксації екзопротеза; оперативне втручання — фіксація пацієнтспецифічних імплантатів; виготовлення екзопротеза. Післяопераційний період пройшов без ускладнень. Через півроку після остеointegraції титанових імплантів виготовлений екзопротез поміщено в ложе та забезпечено умови для його постійної фіксації. Результати проведеного лікування повністю задовольнили естетичні вимоги пацієнтки, що дозволило їй вільно спілкуватися з людьми і повернутися до повноцінного життя.

Ключові слова: екзентерація орбіти; CAD/CAM-технології; екзопротезування орбіти

Екзентерація орбіти — операція видалення вмісту орбіти, яку виконують при новоутвореннях (ретинобластома, саркома, плоскоклітинний рак, базаліома, меланома та ін.), специфічних інфекційних захворюваннях (наприклад, сифіліс), травмах, опіках орбітальної ділянки [1]. На початку операції скальпелем роблять розріз по краю орбіти через шкіру до кістки (операція з видаленням повік) або після розтину зовнішньої спайки повік (операція зі збереженням повік) — через кон'юнктиву, м'які тканини, окістя по кістковому краю орбіти. Далі проводиться видалення м'якотканинного вмісту орбіти та гемостаз. Загоєння рани відбувається вторинним натягом та вимагає багато часу. У післяопераційному періоді (через 1–2 тижні) у випадках злоякісної пухлини призначають курс променевої терапії. Виражений косметичний дефіцит із спотворенням зовнішності пацієнта в післяоперацій-

ному періоді диктує необхідність пластичного закриття дефекту з подальшим формуванням порожнини для носіння очного протеза.

З метою усунення подібних естетичних вад використовують косметичні екзопротези, які фіксуються ззовні, можуть бути виготовлені з різноманітних матеріалів (силікон, пластик тощо) і призначені для відновлення зовнішнього вигляду втраченої частини тіла без виконання її функцій.

Перевагами екзопротезів є отримання швидкого, передбачуваного результату, з меншими технічними труднощами й матеріальними витратами, ніж при виконанні тривалих, багатоетапних реконструктивних операцій, мінімальне інвазивне хірургічне втручання, пов'язане з установкою фіксуючого імплантата, що скорочує період реабілітації пацієнта, можливість виготовлення комбінованих протезів, задоволення есте-

тичних вимог пацієнтів [2]. На жаль, даний метод не позбавлений недоліків. Екзопротези з силіконових матеріалів із часом можуть змінювати колір і вимагають заміни (за даними різних авторів, з інтервалом від 18 місяців до 5 років), у процесі користування пацієнт повинен виконувати щоденні гігієнічні процедури з обробки протеза і шкіри навколо нього антисептиками, оскільки на ньому утворюються біоплівки з мікроорганізмів (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus xylosum*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* та ін.), тому наявність психічних порушень, наркотичної та алкогольної залежності і нездатність виконувати вищевказані процедури є протипоказанням для окремих пацієнтів [2].

При виготовленні індивідуального протеза враховують різні властивості матеріалів, такі як біосумісність, гнучкість, довговічність, відповідність кольору, гігієнічна обробка, теплопровідність, а також спосіб життя пацієнта [4]. З урахуванням особливостей анатомічної будови, переваг і недоліків різних методів фіксації і матеріалів для виготовлення протезів, естетичних побажань і фінансових можливостей пацієнта підхід в кожному випадку лікування має бути індивідуальним.

У минулому лікарі могли допомогти пацієнтам, які перенесли екзентерацію орбіти, пластичним закриттям дефекту, виготовленням металічних, скляних або силіконових протезів, які кріпилися до обличчя за допомогою медичного клею або фіксувалися до оправы окулярів (рис. 1).

Однак у більшості випадків пацієнти не були задоволені надійністю кріплення виготовлених конструкцій і їх естетичним виглядом. Крім того, медичний клей часто викликав алергічні реакції, змінював колір протеза, надійно фіксував лише на обмежений проміжок часу, не підходив для важких і великих протезів, які частіше прикріплювали до оправы окулярів, тривале носіння яких викликало дискомфорт і привертало увагу до обличчя [3].

Із розвитком медицини альтернативним методом фіксації протеза є використання титанових остеоінтегрованих імплантатів, до яких протез кріпиться за допомогою магнітів або затискачів. Дану методику вперше запропонував Brånemark et al. у Швеції, на сьогодні вона є успішним методом фіксації для протезів [5]. Залежно від локалізації дефекту і його об'єму імплантати можуть встановлюватися у верхньоорбітальний або нижньоорбітальний край, ділянку носових кісток і передню носову ость верхньої щелепи.

Водночас використання традиційних імплантатів передбачає наявність достатнього об'єму кісткової тканини для їх встановлення, що часто стає обмеженням, коли йдеться про ділянку орбіти. Наявність повітряних порожнин, анатомічні особливості пацієнтів є причиною обмеженої кісткової пропозиції для встановлення імплантатів. Іншим обмеженням часто стає потреба в проведенні опромінення та хіміотерапії ділянки орбіти, що негативно впливає на перебіг остеоінтеграції імплантатів та підвищує ризики їх відторгнення. Ще одним недоліком використання внутрішньокісткових імплантатів слід вважати строгі вимоги до позиції імплантатів та їх нахилу один відносно одного.

Усе це змушувало лікарів шукати нові можливості для забезпечення фіксації екзопротезів, уникаючи використання внутрішньокісткових імплантатів та пов'язаних із ними обмежень. Цими можливостями стало використання комп'ютерних CAD/CAM-технологій, що дозволило зробити протезування більш точним, передбачуваним, швидким і значно покращити співпрацю лікаря з пацієнтом [6]. CAD (Computer-Aided Design) у медицині передбачає використання автоматизованих систем проектування з використанням комп'ютерних технологій для створення тривимірних комп'ютерних моделей біологічних об'єктів з можливістю планування хірургічних втручань і прогнозування їх анатомічних наслідків, створення моделей імплантатів, фіксаторів, визначення їх оптимальної форми і розташування [7]. CAM (Computer-Aided Manufacturing) — автоматизовані системи виробництва, контрольовані комп'ютерними технологіями відповідно до моделі, створеної на попередньому етапі [7].

Для реалізації протоколу лікування з використанням CAD/CAM-технології діагностичний етап передбачає проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії та 3D-сканування обличчя. При цьому сканування обличчя повинне проводитись за умови, що збережене око відкрите, оскільки його віддзеркалена модель буде основою для створення екзопротеза. Дані комп'ютерної томографії експортуються в програмне середовище, де проводиться оцінка стану кісткової тканини, оточуючих м'якотканинних структур, планування локалізації та форми майбутніх імплантатів [8]. Далі проводиться сегментація анатомічних об'єктів — створення віртуальних тривимірних моделей шляхом їх виділення за рентгенологічною щільністю. Створена віртуальна модель кісток середньої зони обличчя у форматі STL експортується в програмне середовище для комп'ютерного дизайну. Паралельно туди ж в аналогічному форматі експортується скан обличчя пацієнта.

На наступному етапі на основі віддзеркаленого збереженого ока пацієнта створюється віртуальний дизайн пацієнтспецифічного імплантата для фіксації екзопротеза. STL-модель пацієнтспецифічного імплантата відправляється у виробництво. Виготовлення кінцевого виробу — титанового імплантата проводиться методом селективного спікання титану (SLS), після чого його частина, що контактує зі шкірою, полірується, виріб автоклавується та може бути використаний в клінічних умовах. Дизайн імплантата залежно від клінічних умов передбачає створення елементів, що безпосередньо здійснюють фіксацію, або посадкових місць, у які встановлюють магніти, що контактують з аналогічними елементами, у тілі екзопротеза.

Клінічний випадок

У Центр щелепно-лицьової хірургії і стоматології Київської обласної клінічної лікарні звернулася пацієнтка Н., 33 років, зі скаргами на відсутність правого ока, постійне відчуття пригнічення та психологічний дискомфорт при спілкуванні з людьми. З анамнезу

відомо, що у 2-річному віці в неї було діагностовано рабдоміосаркому й виконано екзентерацію правої орбіти. Після проведеного лікування рецидивів не спостерігається. Наявний дефект пацієнтка закривала медичним пластирем або оклюдером, носила іміджеві окуляри (рис. 2).

Офтальмологічний статус OD: анофтальм. Офтальмологічний статус OS: без особливостей, гострота зору — 1,0. Внутрішньоочний тиск (пневмотонометрія) лівого ока — 15 мм рт.ст.

З огляду на дані анамнезу, значну роль обличчя в соціальній адаптації, естетичні побажання пацієнтці було запропоновано провести екзопротезування орбіти з використанням CAD/CAM-технології.

Лікування проводилось в декілька етапів:

— діагностичний: МСКТ на 64-зрізовому томографі Philips Diamond Select Brilliance CT 64, товщина зрізу — 0,5 мм та сканування обличчя HP DAVID SLS-3;

— комп'ютерне моделювання: створення дизайну пацієнтспецифічного імплантата для фіксації екзопротеза та попереднього макета останнього (рис. 3);

— обговорення з пацієнткою плану лікування, очікуваного результату та особливостей даного лікувального підходу з використанням комп'ютерного моделювання та роздрукованих стереолітографічних моделей (тривимірні пластикові моделі лицевого черепа та планованих до встановлення імплантатів, виготовлених методом стереолітографії);



Рисунок 1. Фіксація екзопротеза до оправи окулярів

— хірургічне лікування: під загальним наркозом проведений розріз шкіри по старих рубцях та скелетовані стінки орбіти в ділянці запланованого ложа для пацієнтспецифічного імплантата, після чого він був встановлений та фіксований до кісткової основи гвинтами (Titamed BVBA); рана була поширено ушита таким чином, щоб відполірований елемент імплантата, що в подальшому забезпечував фіксацію екзопротеза, розташовувався над поверхнею шкіри (рис. 4);

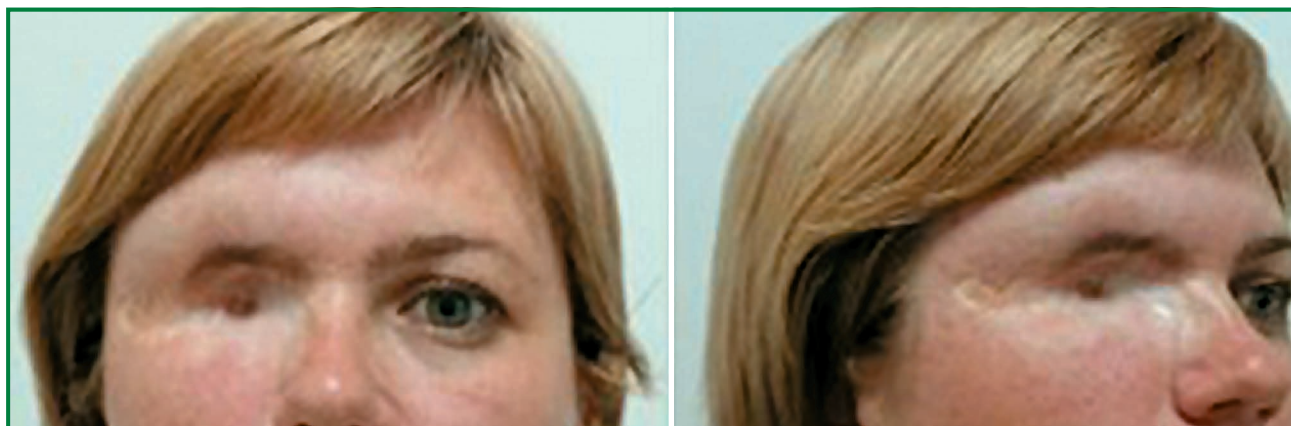


Рисунок 2. Вигляд пацієнтки після екзентерації орбіти

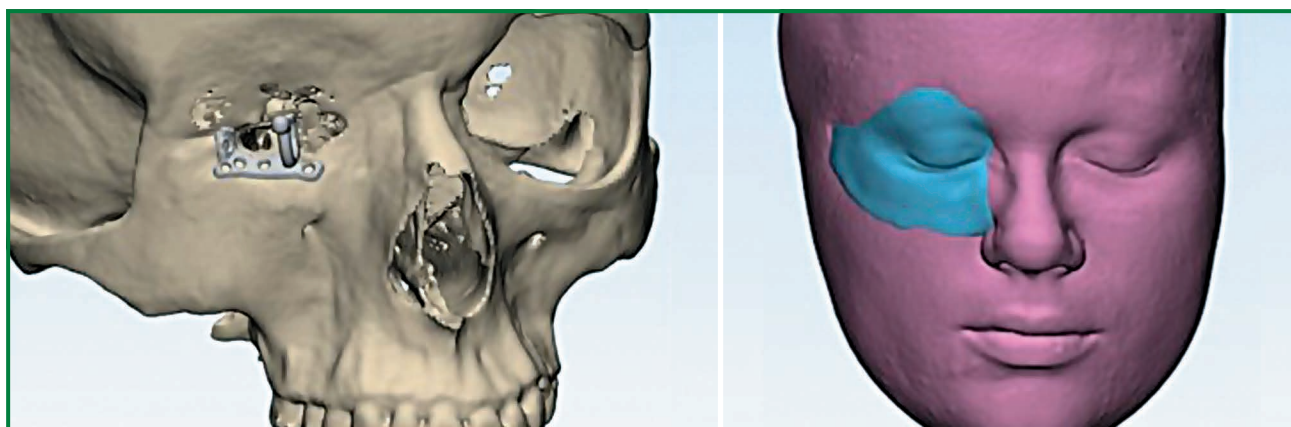


Рисунок 3. Комп'ютерне моделювання

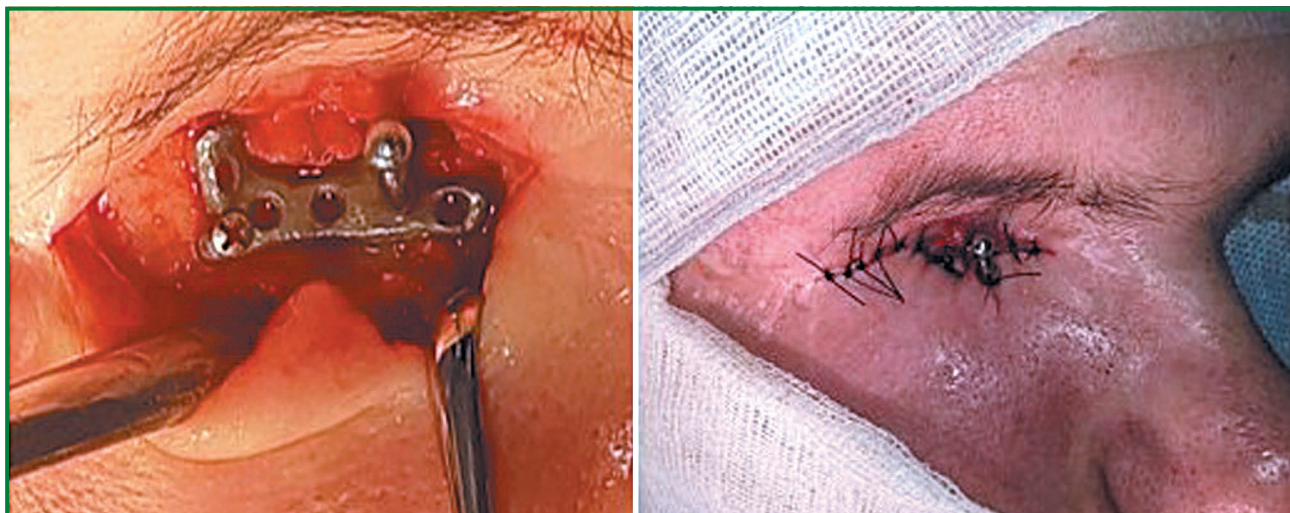


Рисунок 4. Етапи оперативного втручання

— виготовлення екзопротеза: екзопротез був виготовлений із розфарбованого силікону на основі стереолітографічної полімерної моделі з відновленням очного яблука та елементів волосяного покриву;

— фіксація: утримання екзопротеза досягалось за рахунок ретенційних елементів пацієнтспецифічного імплантата, які мали відповідні фіксаційні кріплення в екзопротезі (рис. 5).

Вибір на користь пацієнтспецифічного імплантата для фіксації екзопротеза був обумовлений особливостями анатомії орбіти, зокрема недорозвиненням її лінійних розмірів та об'єму. Це призвело до недостатнього об'єму кісткової пропозиції для встановлення традиційних внутрішньокісткових дентальних імплантатів. Таким чином, індивідуальний дизайн імплантата

у формі пластини, адаптованої до внутрішньої поверхні стінок орбіти та фіксованої до неї гвинтиками, став методом вибору в даному клінічному випадку.

Результати проведеного лікування задовольнили естетичні вимоги пацієнтки, що дозволило їй вільно спілкуватися з людьми і повернутися до повноцінного життя. Ми не відмітили жодних ускладнень, обумовлених медичними етапами лікування, як-от: запалення навколо елементів імплантата, його відторгнення, нагноєння операційної рани чи розходження швів, алергічних реакцій на матеріал екзопротеза чи його токсичної дії в строки спостереження 1 рік після початку активного використання. Зовнішній вигляд пацієнтки після протезування наведено на рис. 6.

Висновки

1. Косметичне протезування пацієнтів після проведеної екзентерації орбіти є не лише медичною, а й психологічною та соціальною проблемою, яка вимагає міждисциплінарного підходу.

2. Використання CAD/CAM-технологій для екзопротезування орбіти в пацієнтки дозволило віртуально спланувати етапи оперативного втручання, створити дизайн та виготовити пацієнтспецифічний імплантат для фіксації екзопротеза в складних клінічних умовах.

3. Реалізація зазначеного підходу дозволила досягти прийняттого естетичного результату лікування, чим вдалося значно покращити соціальну адаптацію

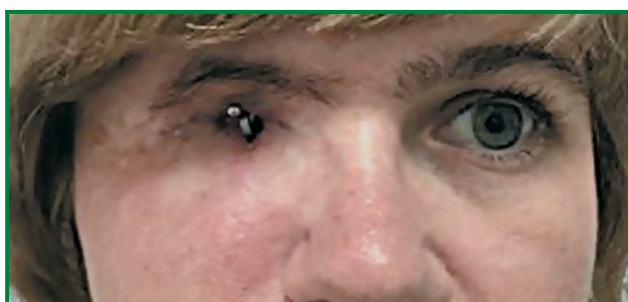


Рисунок 5. Пацієнтспецифічний імплантат для фіксації екзопротеза

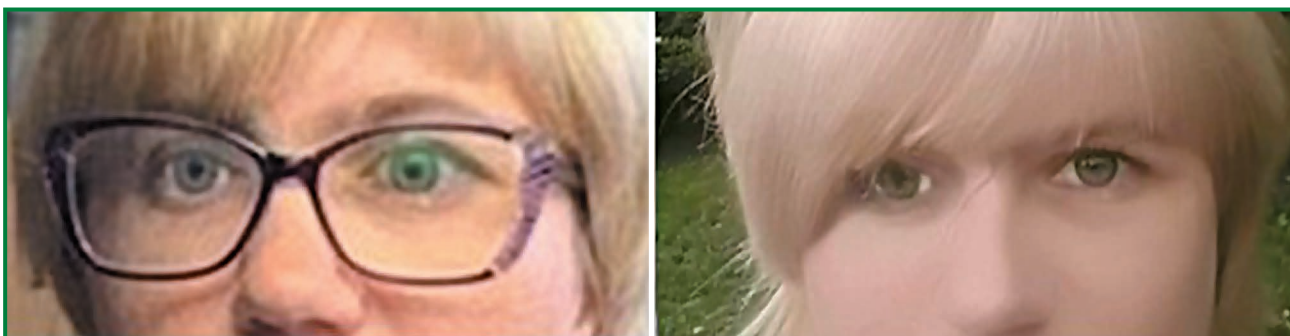


Рисунок 6. Зовнішній вигляд пацієнтки після протезування

пацієнтки. На етапах лікування та у віддалені строки не було виявлено ознак запального процесу навколо елементів імплантата, його відторгнення, алергічних реакцій на матеріал екзопротеза чи його токсичної дії на оточуючі м'які тканини.

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

Список літератури

1. *Naayam K., İrem Koç. Orbital exenteration: Institutional review of evolving trends in indications and rehabilitation techniques. Orbit. 2018. 37(3). 179-186. DOI: 10.1080/01676830.2017.1383466.*
2. *Антонова И.Н., Калакуцкий Н.В., Веселова К.А., Калакуцкий И.Н., Громова Н.В. Лицевое экзопротезирование как современный способ реабилитации больных с дефектами челюстно-лицевой области. Институт стоматологии. 2018. 1. 98-100.*
3. *Hughes M.O. A pictorial anatomy of the human eye/anophthalmic socket: a review for ophthalmologists. J. Ophthalmic. Prosthet. 2007. 12. 51-63.*

4. *Montgomery P.C., Kiat-Amnuay S. Survey of currently used materials for fabrication of extraoral maxillofacial prostheses in North America, Europe, Asia, and Australia. J. Prosthodont. 2010 Aug. 19(6). 482-90. DOI: 10.1111/j.1532-849X.2009.00538.x. Epub 2009 Dec 3.*

5. *Branemark P.I., Hansson B.O., Adell R. et al. Osseointegrated titanium implants in the treatment of the edentulous jaw experience from a 10-year period. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 1977. 16. 1-132.*

6. *Feng Z., Dong Y., Zhao Y., Bai S., Zhou B., Bi Y. Computer-assisted technique for the design and manufacture of realistic facial prostheses. J. Oral Maxillofac. Surg. 2010 Mar. 48(2). 105-9.*

7. *Маланчук В.О., Кришук М.Г., Копчак А.В. Імітаційне комп'ютерне моделювання в щелепно-лицевій хірургії. К.: Видавничий дім «Асканія», 2013. 231 с.*

8. *Goh B.T., Teoh K.H. Orbital implant placement using a computer-aided design and manufacturing (CAD/CAM) stereolithographic surgical template protocol. Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. 2015. 44(5). 642-648.*

Отримано/Received 03.06.2020

Рецензовано/Revised 15.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.06.2020 ■

Рыков С.А.¹, Петренко О.В.¹, Копчак А.В.², Чепурный Ю.В.², Прусак О.И.¹, Кушнир А.А.¹, Черногорский Д.М.²

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

² Институт последипломного образования врачей Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Новые подходы к экзопротезированию орбиты с использованием CAD/CAM-технологий

Резюме. Косметическое протезирование пациентов после проведенной экзентерации орбиты остается актуальной проблемой офтальмологии и челюстно-лицевой хирургии. Процесс экзопротезирования орбиты достаточно сложный и требует междисциплинарного подхода с привлечением биоинженера, окуляриста, офтальмолога и челюстно-лицевого хирурга. Конечный результат должен удовлетворять в первую очередь пациента, для которого анофтальм становится не только медицинской, но и психологической и социальной проблемой, осложняющей отношения дома и на работе. В работе представлен клинический случай экзопротезирования орбиты с использованием компьютерных CAD/CAM-технологий у 33-летней пациентки, которой в 2-летнем возрасте выполнена экзентерация правой орбиты по поводу сарко-

мы. Лечение проводилось в несколько этапов: сегментация данных компьютерной томографии и создание виртуальных трехмерных компьютерных моделей; создание дизайна пациентспецифических имплантатов как основы для фиксации экзопротезов; оперативное вмешательство — фиксация пациентспецифических имплантатов, изготовление экзопротеза. Послеоперационный период прошел без осложнений. Через полгода после остеointеграции титановых имплантатов изготовленный экзопротез помещен в ложе и обеспечены условия для его постоянной фиксации. Результаты проведенного лечения полностью удовлетворили эстетические требования пациентки, что позволило ей вернуться к полноценной жизни.

Ключевые слова: экзентерация орбиты; CAD/CAM-технологии; экзопротезирование орбиты

S.O. Rykov¹, O.V. Petrenko¹, A.V. Kopchak², Yu.V. Chepurny², O.I. Prusak¹, A.A. Kushnir¹, D.M. Chernohorskiy²

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

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

New approaches to orbital exoprosthesis using CAD/CAM technologies

Abstract. Cosmetic prosthetics of patients after orbital exenteration remains an urgent problem of ophthalmology and maxillofacial surgery. The process of orbital exoprosthesis is quite complex and requires an interdisciplinary approach with the involvement of a bioengineer, ocularist, ophthalmologist and maxillofacial surgeon. The end result should satisfy primarily the patient, for whom anophthalmos becomes not only a medical but also a psychological and social problem that complicates relationships with people at home and at work. The paper presents a clinical case of orbital exoprosthesis using computer CAD/CAM technology in a 33-year-old patient who underwent exenteration of the right orbit for sarcoma

at the age of 2 years. The treatment was carried out in several stages: segmentation of computed tomography data and creation of virtual three-dimensional computer models; creation of design of patient-specific implants as a basis for fixing of an exoprosthesis; surgical intervention - fixation of patient-specific implants; production of exoprosthesis. The postoperative period passed without complications. The results of the treatment fully satisfied the aesthetic requirements of the patient, which allowed her to communicate freely with people and return to a full life.

Keywords: orbital exenteration; CAD/CAM technologies; orbital exoprosthesis



**ДИВИСЬ
ШИРШЕ
НА ГЛАУКОМУ!**

АКСОБРЕКС –
цитиколін від американської
компанії

ЦИТИКОЛІН
зменшує прогресування
глаукоми в 7 разів*



* L.Ottobelli, G.L.Manni. Citicoline Oral Solution in Glaucoma: Is There a Role in Slowing Disease Progression? Ophthalmologica, 2013.

Аксобрекс, таблетки масою 1,1 г (30 таблеток у 3 бістерах по 10 таблеток). Склад (на 1 таблетку): цитиколін 250 мг, кальцію фосфат, мікрокристалічна целюлоза, полівініл-поліпіролідон, магнієві солі жирних кислот, тальк, діоксид кремнію. Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Перед вживанням рекомендується проконсультуватися з лікарем і ознайомитися з інформацією про застосування.

Не застосовувати дітям і жінкам під час вагітності та годування груддю. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Виробник: ТОВ «СЕНСЛАБ Польща - С.К.А.», вул. Маріана Лангевича, 58, 95-050, Константинув Лодзький, Польща, для «Юніфарм, Інк.» (Unipharm, Inc.). Юридична адреса: 350 П'ята авеню, 6701, Нью-Йорк, 10118, США. Адреса представника заявника в Україні: м. Київ, вул. Пимоненка, 13, 4А/31, тел. +38 044 594 70 00. Тарифікація дзвінків здійснюється за тарифами оператора. 2-14-АХОВРЕХ-1119. Зображення упаковки може відрізнятися від оригінальної упаковки дієтичної добавки.

УДК 617.7-007.681-021.3:612.015

Застосування цитиколіну для лікування первинної відкритокутової глаукоми

Резюме. *Актуальність.* Цитиколін є потужним нейропротекторним засобом, що застосовується для лікування низки неврологічних і офтальмологічних захворювань. **Мета** цього короткого огляду зводилася до того, щоб оцінити ефективність і безпеку цитиколіну при первинній відкритокутової глаукомі. **Препарат** призначався додатково до засобів для зниження внутрішньоочного тиску. **Результати.** На сьогодні виконано 10 основних клінічних досліджень цитиколіну при первинній відкритокутової глаукомі. Були виявлені чотири важливих клінічних ефекти цитиколіну: 1) збереження поля зору за даними периметрії. У трьох дослідженнях стабілізація поля зору (припинення його погіршення) відбувалася протягом перших 4, 4 або 12 місяців лікування цитиколіном без прогресування протягом наступних 2, 2 і 9 років терапії відповідно. При цьому цитиколін весь час призначався на циклічній основі: періоди прийому препарату змінювалися перервами в лікуванні, і навпаки; 2) посилення функції сітківки, про що свідчить зменшення латентності й збільшення амплітуди патерн-електроретинограми; 3) підтримка морфології сітківки, оскільки цитиколін запобігав стоншенню шару нервових волокон сітківки й комплексу гангліозних клітин за даними оптичної когерентної томографії; 4) покращення провідності по зорових шляхах, про що свідчить зменшення латентності та збільшення амплітуди викликаних зорових потенціалів. Цитиколін був ефективним при різних стадіях первинної відкритокутової глаукоми за класифікацією *Glaucoma Staging System 2* (Система класифікації глаукоми за стадіями 2). **Препарат** не викликав побічних ефектів і добре переносився. З огляду на виконані дослідження запропоновано схему лікування первинної відкритокутової глаукоми таблетками цитиколіну: вранці 250 мг і ввечері 250 мг, у загальній добовій дозі 500 мг. Курс лікування здійснювати циклами, що йдуть один за одним: 4 місяці лікування, 2 місяці перерви. **Висновки.** Цитиколін є ефективним і безпечним засобом для лікування первинної відкритокутової глаукоми й може бути рекомендований як нейропротекторна терапія додатково до основної, спрямованої на зниження внутрішньоочного тиску.

Ключові слова: цитиколін; нейропротекція; глаукома

Вступ

Глаукома є хронічним захворюванням, яке часто супроводжується підвищенням внутрішньоочного тиску, що призводить до загибелі гангліозних клітин сітківки і, як наслідок, дефіциту поля зору. Останнє може прогресувати до сліпоти [1]. Відповідно до статистики, число уражених у всьому світі віком старше 40 років у 2020 р. становитиме 76 млн осіб, а до 2040 р. — 112 млн осіб, що частково може бути пояснено постарінням населення [1, 2].

Спочатку для досягнення успіху в лікуванні ставки були зроблені на зниження внутрішньоочного тиску як основного модифікованого фактора ризику при глаукомі. Однак навіть у пацієнтів із добре контрольованим тиском часто спостерігається прогресування хвороби й поле зору продовжує звужуватися. Стало зрозуміло, що для досягнення цілей лікування необхідне додаткове призначення нейропротекторних засобів, таких як цитиколін [1].

Раніше цитиколін підтвердив свою ефективність при низці неврологічних захворювань, таких як травматичне пошкодження головного мозку, гострий ішемічний інсульт, хронічна цереброваскулярна хвороба, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона [3]. Цитиколін ефективний також при низці офтальмологічних хвороб, таких як амбліопія і неартерітна ішемічна оптична нейропатія [4]. Усе це вказує на можливий високий терапевтичний потенціал цитиколіну при лікуванні глаукоми.

Дані нових досліджень свідчать про те, що глаукома не обмежується лише периферичними проявами в ділянці ока. Були продемонстровані дегенеративні зміни в латеральному колінчастому ядрі, атрофія внутрішньочерепної частини зорового нерва, стоншення зорової кори великих півкуль [1, 5]. Саме тому роль цитиколіну може бути навіть ще більшою з огляду на його неврологічні ефекти.

Після надходження пероральним або парентеральним шляхом цитиколін (цитидин-5-дифосфохолін) у стінці кишечника й печінці гідролізується до холіну й цитидину. Ці метаболіти надходять у системний кровотік, проникають через гематоенцефалічний бар'єр і беруть участь у низці важливих біохімічних реакцій:

1) холін важливий для синтезу мембранних фосфоліпідів, таких як фосфатидилхолін — один з основних компонентів нейрональних мембран;

2) холін є попередником ацетилхоліну — одного з основних нейромедіаторів;

3) цитидин використовується для побудови РНК і ДНК у нейронах.

Додатково цитиколін підвищує вміст інших мембранних фосфоліпідів (сфінгомієлін, кардіоліпін) та інших нейромедіаторів (допамін, норадреналін, серотонін). Цитиколін підвищує вміст глутатіону — однієї з основних антиоксидантних молекул, і знижує вміст глутамату — однієї з головних речовин, відповідальних за загибель нейронів унаслідок ексайтотоксичності [1, 4, 6–8].

Усі перераховані вище ефекти закладають базу для основних нейроефектів цитиколіну в нервовій тканині: нейропротекції (захист нейронів від пошкоджень, включно із захистом від апоптозу), нейровідновлення (відновлення пошкоджених нейронів), нейрогенезу (нейрогенез — утворення нових нейронів, нейропластичність — формування нових аксонів, дендритів і синапсів) [7, 8].

Оскільки сітківка може розглядатися як частина центральної нервової системи, передбачається, що глаукома розвивається за тими ж механізмами, що й інші хронічні нейродегенеративні захворювання. Звідси випливає, що й підходи до їх лікування також мають бути однаковими. Усе це знаходить підтвердження в результатах робіт із вивчення цитиколіну [1].

З огляду на значущість теми нами був підготовлений короткий огляд клінічних досліджень цитиколіну як засобу для лікування первинної глаукоми. Виділено основні клінічні ефекти препарату, рекомендовані оптимальна лікарська форма, доза й режим терапії.

Характеристика клінічних ефектів

До сьогодні виконано 10 основних клінічних досліджень, присвячених застосуванню цитиколіну для лікування глаукоми [9–18]. У цих роботах препарат призначався парентерально (внутрішньом'язово), перорально у вигляді таблеток або розчинів і місцево у вигляді очних крапель. При характеризуванні клінічних ефектів ми будемо посилалися на всі ці 10 робіт.

Найважливіші клінічні ефекти цитиколіну при глаукомі за даними клінічних досліджень [9–18] (у дужках вказані методи дослідження, за допомогою яких ці ефекти були виявлені):

— *збереження поля зору* (периметрія);

— *посилення функції сітківки* (патерн-електроретинографія (патерн-ЕРГ));

— *підтримання морфології сітківки* (оптична когерентна томографія (ОКТ));

— *покращання провідності по зорових шляхах* (викликані зорові потенціали (ВЗП)).

Збереження поля зору

Периметрія дозволяє оцінити стан поля зору в пацієнтів з офтальмологічними захворюваннями. Сьогодні ця процедура багато в чому автоматизована. Пацієнту пред'являють зорові стимули різної інтенсивності, і якщо він їх бачить, то натискає кнопку. У пацієнтів із глаукомою спостерігається пошкодження поля зору, що пов'язано із загибеллю гангліозних клітин сітківки [19–21].

За даними L. Ottobelli і співавт. [15], призначення цитиколіну уповільнює швидкість пошкодження поля зору в пацієнтів із глаукомою приблизно в 7,3 раза. У цей ефект також робить внесок невелике зниження внутрішньоочного тиску — приблизно на 1 мм рт.ст.

У результаті такого впливу на показник швидкості поле зору фактично переставало погіршуватися. У роботі L. Ottobelli і співавт. [15] стабілізація поля зору спостерігалася протягом перших 4 місяців лікування, без прогресування протягом наступних 2 років терапії. У роботі M. Lanza і співавт. [18] стабілізація відбувалася протягом перших 4 місяців лікування, без прогресування упродовж наступних 2 років терапії. У роботі M. Virno і співавт. [11] стабілізація відбувалася протягом 1-го року лікування, без прогресування упродовж наступних 9 років терапії.

Два з цих досліджень будуть детально описані в розділі «Дані клінічних досліджень». Тут ми відзначимо, що в усіх пацієнтів початково внутрішньоочний тиск добре контролювався, а цитиколін весь час призначався на циклічній основі: періоди прийому препарату змінювалися перервами в лікуванні, і навпаки.

Посилення функції сітківки

При виконанні патерн-електроретинографії пацієнту пред'являють зорові стимули, реєструючи викликані ними зміни за допомогою електродів, розташованих на рогівці або найближчій бульбарній кон'юнктиві. Даний метод дозволяє оцінити функцію сітківки (в основному гангліозних клітин сітківки; при цьому зміни на патерн-ЕРГ зазвичай передують гістологічній втраті цих клітин, коли дефектів поля зору ще немає або вони мінімальні) [22–24].

У хворих із глаукомою спостерігається збільшення латентності й зменшення амплітуди патерн-ЕРГ, що вказує на ослаблення функції сітківки [14]. Разом з тим у більшості досліджень було показано, що цитиколін зменшує латентність і збільшує амплітуду патерн-ЕРГ, що свідчить про посилення функції сітківки при призначенні даного засобу [10, 13, 14, 16, 17].

Підтримання морфології сітківки

Оптична когерентна томографія є відносно новим методом дослідження, що серед іншого дозволяє розглядати морфологічну структуру сітківки. ОКТ схожа на ультразвукове дослідження (УЗД) з тією відмінніс-

тю, що в ОКТ замість ультразвуку використовують світло. При цьому роздільна здатність ОКТ у 10–100 разів вища, ніж УЗД [25].

У пацієнтів із глаукомою спостерігається стоншення шару нервових волокон сітківки й комплексу гангліозних клітин (комплекс включає 3 шари: внутрішній плексиформний шар, шар гангліозних клітин і шар нервових волокон сітківки). Призначення цитиколіну запобігало стоншенню цих шарів, що свідчить про здатність препарату підтримувати морфологічну цілісність сітківки [18, 26].

Цей ефект цитиколіну обумовлений підтримкою життєздатності гангліозних клітин сітківки [27].

Покращання провідності по зорових шляхах

При оцінці викликаних зорових потенціалів пацієнтові пред'являють зорові стимули, одночасно реєструючи викликані ними зміни на електроенцефалограмі за допомогою електродів, розташованих іззаду голови над зоровою корою. Таким чином оцінюється здатність нервових імпульсів проходити від сітківки до зорової кори. У хворих із глаукомою спостерігається збільшення латентності й зменшення амплітуди ВЗП, що вказує на уповільнення нервового проведення по зорових шляхах [12, 14, 28, 29].

У переважній кількості досліджень було продемонстровано, що цитиколін зменшує латентність і збільшує амплітуду ВЗП, що свідчить про покращання нервового проведення по зорових шляхах у хворих із глаукомою [10, 12–14, 16, 17].

Вибір лікарської форми, дози й режиму терапії Немає необхідності в парентеральному введенні, достатньо перорального прийому

Добре відомо, що ін'єкції не є найкращим способом введення лікарських засобів офтальмологічним пацієнтам із хронічними хворобами [30]. Тому була протестована клінічна ефективність пероральних форм цитиколіну, у тому числі порівняно з парентеральними формами.

У першій роботі 11 пацієнтам (21 око з відкритокутовою глаукомою) був призначений цитиколін у вигляді таблеток у дозі 1000 мг/день (2 рази на день по 500 мг). Таблетки приймалися протягом 2 тижнів, за якими йшла двотижнева перерва, потім таблетки приймалися ще 2 тижні з подальшою двотижневою перервою. Лікувальна відповідь була відзначена в 62 % очей: спостерігалось високовірогідне зменшення латентності ВЗП і невелике, але вірогідне збільшення амплітуди ВЗП [12].

У другій роботі 60 пацієнтам (70 очей із відкритокутовою глаукомою і помірними дефектами поля зору) був призначений цитиколін у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій у дозі 1000 мг/день або перорально в дозі 1600 мг/день; частка хворих не отримувала лікування цитиколіном (контрольна група). Терапію призначали за такою схемою: 60 днів прийому цитиколіну, 120 днів перерви, потім знову 60 днів прийому цитиколіну, потім знову 120

днів перерви. У результаті цього дослідження було з'ясовано, що незалежно від лікарської форми, яку використовували, ін'єкції або пероральної форми, спостерігалось однакове зменшення латентності патерн-ЕРГ і ВЗП, збільшення амплітуди патерн-ЕРГ і ВЗП після кожного з 60-денних періодів лікування [14].

Отже, у цій роботі було продемонстровано, що пероральні й парентеральні форми цитиколіну здатні викликати однакові клінічні ефекти в пацієнтів із глаукомою.

В експериментах на тваринах було встановлено, що біодоступність пероральних і парентеральних форм цитиколіну перевищує 90 %, що знову підтверджує взаємозамінність обох лікарських форм [1, 31].

Підсумовуючи все вищевикладене, а також з огляду на загальновідомі дані про те, що пероральні форми більш прості в застосуванні й пов'язуються з більшим комплаєнсом [18], перевагу в офтальмології слід віддати пероральним формам цитиколіну порівняно з парентеральними.

Очні краплі з цитиколіном вимагають удосконалення

У низці нових досліджень була продемонстрована ефективність місцевої форми цитиколіну, у вигляді очних крапель, для лікування глаукоми. Однак поява цієї лікарської форми відразу ж викликала дискусію серед наукової спільноти.

P. Grieb і співавт. в оглядовій роботі 2016 р., опублікованій у журналі *Frontiers in Aging Neuroscience* [30], перерахували низку причин, за яких очні краплі можуть бути не такими хорошими, як це здалося на початку. Було відзначено, що цитиколін є водорозчинною речовиною і тому погано проникає через рогівку. Крім того, для підвищення проникності цитиколіну в розчин крапель додають високомолекулярну гіалуронову кислоту й бензалконію хлорид, останній з яких може бути небезпечним для ока.

У тому ж 2016 році в журналі *Frontiers in Aging Neuroscience* був опублікований відповідний коментар V. Paris і співавт. [32], який опротестовував зауваження P. Grieb і співавт. Автори коментаря посилалися на свій експеримент з очима мишей, у якому за допомогою рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (LC-MS/MS) була продемонстрована здатність цитиколіну досягати склоподібного тіла.

Проте на сьогодні досліджуються вже безконсервантні ліпосомні форми топічного цитиколіну, що дозволять покращити проникнення препарату до гангліозних клітин без супутніх ефектів [39].

З огляду на подібні дискусії і продовження досліджень щодо покращання ефективності й безпеки крапель ми вважаємо більш правильним використовувати сьогодні пероральні лікарські форми, безпеку яких добре підтверджено в неврологічних дослідженнях [33, 34].

Існує ще кілька додаткових обставин, що також вказують на перевагу вибору пероральних форм цитиколіну.

У той час як поширеність глаукоми збільшується з віком [35], дослідження очних крапель цитиколіну були виконані в основному на пацієнтах 40–60 років, і подібна когорта, говорячи словами однієї групи авторів, не є «досить старою». Сьогодні невідомо, чи буде лікувальний ефект, виявлений в даному віковому діапазоні, проявлятися в осіб віком понад 60 років, які найчастіше хворіють на глаукому [17].

Не слід також забувати, що для пацієнтів із глаукомою багато лікарських засобів доступні у вигляді очних крапель. З огляду на те, що в основному це люди похилого віку, додавання ще й крапель цитиколіну може ускладнити прийом усієї панелі призначених засобів: пацієнту буде складно пам'ятати про всі препарати, правильно розподіляти їх прийом протягом доби тощо. У зв'язку з цим прийом перорального цитиколіну більш виправданий [18].

До того ж застосування пероральних форм цитиколіну дозволяє лікувати не тільки глаукому, але й супутні неврологічні захворювання, часто наявні в осіб похилого віку. Підвищення когнітивних здібностей, що спостерігається при цьому, може підвищувати прихильність до різних аспектів антиглаукоматозного лікування (включно з належним прийомом очних крапель для зниження внутрішньоочного тиску) [30].

Доза й режим терапії

У ранніх дослідженнях як пероральні, так і ін'єкційні форми застосовували у високих дозах — 1000–1600 мг/день [9–14]. Однак в останніх дослідженнях із цих двох лікарських форм перевага віддається пероральному прийому, причому доза знижена до 500 мг/день [15, 18].

Добову дозу, на наш погляд, слід розподілити на два прийоми для більш рівномірного надходження діючої речовини в організм пацієнта, як це зроблено, наприклад, у дослідженні [12].

Лікувальний ефект цитиколіну при терапії глаукоми відносять до категорії treatment-dependent — він зберігається лише тоді, коли препарат приймається регулярно. Можна скористатися схемою лікування, запропонованою для пероральних форм у дослідженнях [15, 18]. Препарат приймається 4 місяці, потім слід зробити 2-місячну перерву, потім препарат знову приймається 4 місяці, далі знову 2-місячна перерва. У згаданих роботах така схема була апробована протягом 2 років з підтвердженням ефективності й безпеки цитиколіну.

Підсумовуємо вищевикладене: для лікування первинної глаукоми може бути рекомендоване призначення таблеток цитиколіну — вранці 250 мг і ввечері 250 мг у загальній добовій дозі 500 мг. Курс лікування слід проводити циклами: 4 місяці лікування, 2 місяці перерви, що йдуть один за одним.

Дані клінічних досліджень

Для зручності викладу матеріалу ми спочатку зупинимося на деяких периметричних показниках, а потім будемо приводити короткий аналіз клінічних досліджень із подальшим повним їх описом.

Загальні відомості про деякі периметричні показники

Як уже було згадано вище, периметрія дозволяє оцінити стан поля зору в пацієнтів з офтальмологічними захворюваннями. Отримані результати виражають у децибелах (дБ) для кожної з точок поля зору (що характеризує чутливість сітківки) [19, 20].

У пацієнтів із глаукомою спостерігається пошкодження поля зору, що пов'язано із загибеллю гангліозних клітин сітківки. Пілотні дані вказують на те, що пошкодження поля зору на $-0,2... -0,4$ дБ відповідає загибелі 1 % гангліозних клітин; загибель 20–50 % гангліозних клітин відповідає пошкодженню поля зору на -6 дБ [21, 36].

Для ясності зазначимо [37], що характеризуючи пошкодження поля зору, використовують такий показник, як MD (mean deviation, середнє відхилення). Наприклад, при застосуванні приладу Humphrey field analyzer (24-2 testing algorithm) усе поле зору розбивають на 54 окремих точки, для кожної з яких визначають інтенсивність сигналу, що приймається, у децибелах. Потім для кожної точки визначають, наскільки вона відрізняється від аналогічних показників здорової людини порівнянного віку. 54 різниці усереднюють, щоб отримати одне значення в децибелах. Його й називають середнім відхиленням (MD) для даного ока в даного пацієнта. Вище фігурували цифри $-0,2... -0,4$ дБ і -6 дБ — усе це приклади MD.

Роблячи регулярні виміри MD у даного пацієнта, можна оцінити швидкість пошкодження поля зору. Якщо протягом трьох років MD становив $-7, -8, -9$ дБ, то швидкість пошкодження поля зору становить -1 дБ/рік.

Дослідження L. Ottobelli та співавт. (15)

Аналіз дослідження

У роботі L. Ottobelli і співавт. призначення цитиколіну в дозі 500 мг/день призводило до уповільнення швидкості пошкодження поля зору вже з перших 4 місяців лікування. Через 2 роки цей показник становив $-0,15 \pm 0,3$ дБ/рік, хоча до лікування він дорівнював $-1,1 \pm 0,7$ дБ/рік. Якщо поділити вихідне значення на значення після лікування, то уповільнення швидкості пошкодження становило приблизно 7,3 раза.

До цієї роботи були включені пацієнти з добре контрольованим внутрішньоочним тиском, утримуванім нижче за 18 мм рт.ст. Незважаючи на це, протягом 2 років дослідження воно знизилося ще приблизно на 1 мм рт.ст.

Тому в обговоренні статті автори зробили висновок, що уповільнення швидкості пошкодження поля зору в 7,3 раза слід пояснювати як впливом цитиколіну, так і невеликим зниженням внутрішньоочного тиску.

Важливо відзначити, що в цій роботі призначення цитиколіну призводило до стабілізації пошкодження поля зору — воно не зростало. До лікування цей показник становив $-9,2$ дБ, через 2 роки — $-9,5$ дБ. Автори пишуть, що відмінність у $-0,3$ дБ є несуттєвою і нею можна знехтувати. У цей ефект також робить внесок невелике зниження внутрішньоочного тиску.

Опис дослідження

У відкрите багатоцентрове проспективне дослідження L. Ottobelli і співавт. був включений 41 пацієнт із діагнозом прогресуючої первинної глаукоми. Наводимо деякі критерії включення в дослідження:

- вік 18 років або старше;
- швидкість пошкодження поля зору не менше за -1 дБ/рік хоча б протягом 3 років до включення в дослідження, незважаючи на хороший контроль внутрішньоочного тиску;
- внутрішньоочний тиск утримували нижче за 18 мм рт.ст. протягом не менше ніж 3 років до включення в дослідження (медикаментозно, лазер, оперативні втручання).

У 30 з 41 включеного пацієнта з глаукомою були уражені обидва ока, у решти 11 пацієнтів — одне око. У пацієнтів із двобічним ураженням в аналіз було включено «гірше» око. Отже, матеріал статті будувався на даних 41 пацієнта (41 око).

Усім пацієнтам був призначений цитиколін перорально в дозі 500 мг/день протягом 4 місяців, потім йшла 2-місячна перерва, потім повтор, і так упродовж 2 років (за два роки в цілому чотири лікувальних цикли по 4 місяці). Крім цього, хворі отримували базову місцеву гіпотензивну терапію глаукоми.

Після того, як автори переконалися, що 41 пацієнт відповідає критеріям включення в дослідження (див. вище), були розраховані фактичні значення показників у вихідних умовах. Вік пацієнтів становив $72,5 \pm 11,6$ року; стаж первинної глаукоми — 5 років і більше. Величина внутрішньоочного тиску дорівнювала $15,5 \pm 2,6$ мм рт.ст. Пошкодження поля зору становило $-9,2 \pm 6,7$ дБ; швидкість пошкодження поля зору — $-1,1 \pm 0,7$ дБ/рік, розрахована на інтервалі «2 роки до включення в дослідження».

Призначення цитиколіну призводило до уповільнення швидкості пошкодження поля зору вже з першого 4-місячного циклу лікування. До кінця дослідження (2 роки після включення в дослідження) швидкість пошкодження поля зору становила $-0,15 \pm 0,3$ дБ/рік, що було вірогідно нижче порівняно з її початковим значенням ($p = 0,01$). До цього ж терміну внутрішньоочний тиск також вірогідно знизився приблизно на 1 мм рт.ст. ($P = 0,02$). При цьому пошкодження поля зору не збільшувалося (було практично стабільним) і становило $-9,5$ дБ.

Під час дослідження лікування цитиколіном не призводило до розвитку побічних ефектів. Препарат добре переносився.

За результатами дослідження автори зробили висновки про те, що лікування цитиколіном може вірогідно сповільнювати прогресування первинної глаукоми й необхідні подальші підтвердження в рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Дослідження M. Lanza і співавт. (18)

Аналіз дослідження

У роботі M. Lanza і співавт. цитиколін також призначали в дозі 500 мг/день, також протягом 2 років. На відміну від попереднього дослідження тут була виділена контрольна група, яка не отримувала цитиколін.

Автори не уточнюють, але, судячи з графіку (рис. 1), стабілізація ушкодження поля зору (MD) у групі з цитиколіном відбувається через 6 місяців. Можна помітити, що MD не наростає — невеликим приростом у $-0,3$ дБ (з $-7,0$ дБ у 6 місяців до $-7,3$ дБ у 24 місяці) можна знехтувати.

Говорячи про стабілізацію через 6 місяців, важливо розуміти, що йдеться фактично про 4 місяці лікування цитиколіном (оскільки 6 місяців склалися з 4 місяців лікування цитиколіном і 2 місяців перерви в лікуванні).

Усі пацієнти, включені в роботу M. Lanza і співавт., мали добре контрольований внутрішньоочний тиск, що утримувався нижче 18 мм рт.ст. Протягом 2 років дослідження він не знижувався.

Отже, у цій роботі здатність цитиколіну зберігати поле зору була зафіксована в чистому вигляді, без додаткового внеску зниження внутрішньоочного тиску.

Опис дослідження

У рандомізованому контрольованому проспективному дослідженні M. Lanza і співавт. в аналіз були включені 60 пацієнтів із діагнозом прогресуючої первинної глаукоми. Критерії включення в дослідження в цілому відповідали таким у дослідженні L. Ottobelli і співавт., за винятком того, що внутрішньоочний тиск утримували нижче за 18 мм рт.ст. тільки медикаментозно (не допускалися, наприклад, хірургічні втручання).

Навіть якщо пацієнт мав двосторонню глаукому, у статистичний аналіз було випадковим чином взяте тільки одне око. Отже, матеріал статті був побудований на даних 60 пацієнтів (60 очей).

Усі пацієнти випадковим чином були розподілені на дві групи. У першій (30 пацієнтів) був призначений цитиколін перорально в дозі 500 мг/день за тією ж схемою, як і в попередньому дослідженні, протягом

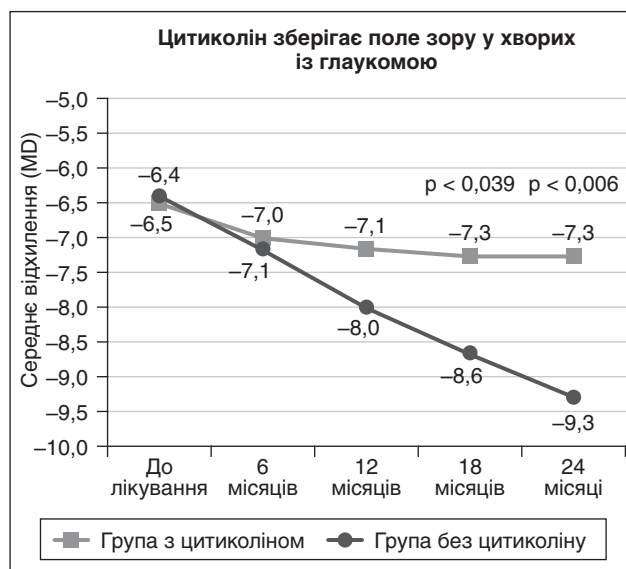


Рисунок 1. Призначення цитиколіну пацієнтам із прогресуючою первинною відкритокутовою глаукомою і добре контрольованим внутрішньоочним тиском запобігло подальшому пошкодженню поля зору [18]

2 років (за два роки в цілому чотири лікувальних цикли по 4 місяці). У другій групі (30 пацієнтів), що служила контрольною групою, цитиколін не призначали. Хворі обох груп отримували базову місцеву гіпотензивну терапію глаукоми.

Для 60 пацієнтів, які відповідали критеріям включення в дослідження (див. вище) і були взяті в аналіз, були розраховані фактичні значення показників у вихідних умовах. Вік пацієнтів у групі з цитиколіном становив $64,1 \pm 5,8$ року, у групі без цитиколіну — $62,9 \pm 7,2$ року. Стаж первинної глаукоми в обох групах становив приблизно 3 роки. Величина внутрішньоочного тиску в групі з цитиколіном дорівнювала $13,83 \pm 1,34$ мм рт.ст., у групі без цитиколіну — $14,3 \pm 1,15$ мм рт.ст. Пошкодження поля зору в групі з цитиколіном становило $-6,51 \pm 2,65$ дБ, у групі без цитиколіну — $-6,39 \pm 2,03$ дБ. Швидкість пошкодження полів зору в пацієнтів обох груп була в діапазоні від -1 до $-1,5$ дБ/рік, розрахована на інтервалі «2 роки до включення в дослідження». Товщина шару нервових волокон сітківки в групі з цитиколіном становила $72,9 \pm 7,3$ мкм, у групі без цитиколіну — $73,3 \pm 4,9$ мкм. Товщина комплексу гангліозних клітин в групі з цитиколіном становила $73,8 \pm 7,5$ мкм, у групі без цитиколіну — $74,6 \pm 5,2$ мкм. З наведених значень видно, що за вихідними умовами група з цитиколіном і група без цитиколіну (контрольна) вірогідно не розрізнялися між собою.

Через 6 і 12 місяців дослідження пошкодження поля зору в групах із цитиколіном і без цитиколіну вірогідно не відрізнялося (рис. 1). Через 18 місяців дослідження пошкодження поля зору в групі з цитиколіном було менш виражене ($-7,25$ дБ), ніж у групі без цитиколіну ($-8,64$ дБ; $p = 0,039$). При цьому в групі з цитиколіном пошкодження далі не наростало, а в групі без цитиколіну продовжувало наростати, становлячи до 24-го місяця дослідження $-9,28$ дБ ($p < 0,006$).

Через 6 місяців дослідження товщина шару нервових волокон сітківки й товщина комплексу гангліозних клітин у групах із цитиколіном і без цитиколіну вірогідно не розрізнялися. Через 12 місяців дослідження товщина шару нервових волокон сітківки й товщина комплексу гангліозних клітин у групі з цитиколіном була вірогідно більша ($70,39$ і $71,19$ мкм відповідно), ніж у групі без цитиколіну ($64,91$ і $65,60$ мкм відповідно; $p < 0,01$). При цьому в групі з цитиколіном товщина обох структур далі не зменшувалася, а в групі без цитиколіну продовжувала зменшуватися, становлячи до 24-го місяця дослідження ≈ 56 мкм і ≈ 56 мкм відповідно ($p < 0,001$).

Під час дослідження внутрішньоочний тиск в обох групах не зазнавав вірогідних змін. Лікування цитиколіном не приводило до розвитку побічних ефектів. Препарат добре переносився.

За результатами дослідження автори зробили висновки про те, що лікування цитиколіном здатне уповільнювати прогресування первинної глаукоми. Необхідно проводити надалі більш великі й більш тривалі дослідження, щоб підтвердити результати цієї пілої роботи.

Висновки

Аналіз 10 основних клінічних досліджень, присвячених застосуванню цитиколіну для лікування первинної глаукоми, свідчить про те, що препарат виявляє чотири важливих клінічних ефекти: зберігає поле зору, посилює функцію сітківки, підтримує морфологію сітківки, покращує провідність по зорових шляхах.

Щодо збереження поля зору необхідно зазначити, що у двох детально розглянутих нами дослідженнях з пероральною формою цитиколіну (Ottobelli L. і співавт. [15], Lanza M. і співавт. [18]) швидкість пошкодження поля зору до лікування становила: у першій роботі — $-1,1$ дБ/рік, у другій роботі — від -1 до $-1,5$ дБ/рік. Це досить багато, оскільки зазвичай швидкість пошкодження в осіб, пролікованих із приводу підвищеного внутрішньоочного тиску, становить від $-0,3$ до $-0,6$ дБ/рік. І якщо цитиколіну вдавалося стабілізувати поле зору (припинити його погіршення) при високій швидкості ушкодження, то тим більше препарат зробить це при більш низькій швидкості.

Автори другої докладно цитованої нами роботи (Lanza M. і співавт. [18]) відзначили ще одну дуже важливу обставину. У це дослідження були включені пацієнти з різною стадією первинної глаукоми за класифікацією Glaucoma Staging System 2 (Система класифікації глаукоми за стадіями 2). Спостерігалися пацієнти з генералізованим дефектом стадії 1, 2 і 3, зі змішаним дефектом стадії 1, 2 і 3, з локалізованим дефектом стадії 1. У результаті дослідження було з'ясовано, що цитиколін ефективний при всіх стадіях глаукоми.

У всіх дослідженнях, наведених у цьому огляді, препарат не викликав побічних ефектів і добре переносився [9–18].

Подібні ефекти цитиколіну та сприятливий профіль безпеки при лікуванні глаукоми не могли залишитися непоміченими. У Європейському Союзі цитиколін був схвалений як новий харчовий інгредієнт у біодобавках і дієтичних продуктах, призначених для спеціальних медичних цілей (2014/423/EU). Крім того, міністерство охорони здоров'я Італії схвалило цитиколін у вигляді перорального розчину як дієтичний продукт, призначений для спеціальних медичних цілей з терапевтичним показанням для пацієнтів із глаукомою, у яких, незважаючи на фармакологічну стабілізацію, спостерігається прогресивне погіршення поля зору [38].

Відштовхуючись від схеми лікування, запропонованої в роботах L. Ottobelli і співавт. [15], M. Lanza і співавт. [18], для лікування первинної глаукоми можна рекомендувати призначення таблеток цитиколіну вранці 250 мг і ввечері 250 мг, у загальній добовій дозі 500 мг. Курс лікування здійснювати циклами «4 місяці лікування, 2 місяці перерви», що йдуть один за одним.

В Україні з цією метою може бути використаний препарат Аксобрекс, представлений сучасною фармацевтичною компанією «Юніфарм», що спеціалізується на виробництві безрецептурних лікарських засобів і дієтичних добавок для лікування та підтримки балансу здоров'я пацієнтів в усьому світі.

Аксобрекс — це перевірена якість від американської компанії та зручна для пацієнта таблетована форма, що містить по 250 мг цитиколіну в 1 таблетці. Саме таке дозування є додатковою перевагою для кращого розподілення концентрації цитиколіну в організмі. А оскільки лікувальний ефект цитиколіну при терапії глаукоми, як вже згадано вище, відносять до категорії treatment-dependent, саме завдяки препарату Аксобрекс можна забезпечити постійне рівномірне надходження діючої речовини до зорового нерва.

До того ж таблетована форма цитиколіну має низку значних переваг над іншими та довела свою біоеквівалентність ін'єкційній формі, маючи при цьому біодоступність більше 90 % [1, 31].

Саме тому все вищезазначене робить препарат Аксобрекс привабливим для застосування як нейропротектора в лікуванні глаукоми.

Рекомендована схема терапії полягає в тривалому циклічному прийомі препарату Аксобрекс протягом 4 місяців по 250 мг (1 капсула) двічі на добу, за яким слідує 2 місяці перерви.

Список літератури

- Gandolfi S., Marchini G., Caporossi A. et al. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma. *Nutrients*. 2020. Vol. 12. № 3. Pii: E793.
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014. Vol. 121. № 11. P. 2081-2090.
- Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev. Neurol*. 2016. Vol. 63. № S03. P. S1-S73.
- Roberti G., Tanga L., Michelessi M. et al. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline) in Glaucoma: Rationale of Its Use, Current Evidence and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci*. 2015. Vol. 16. № 12. P. 28401-28417.
- Gupta N., Ang L.C., Noël de Tilly L. et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br. J. Ophthalmol*. 2006. Vol. 90. № 6. P. 674-678.
- Iulia C., Ruxandra T., Costin L.B. et al. Citicoline — a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. *Rom. J. Ophthalmol*. 2017. Vol. 61. № 3. P. 152-158.
- Faiq M.A., Wollstein G., Schuman J.S., Chan K.C. Cholinergic nervous system and glaucoma: From basic science to clinical applications. *Prog. Retin. Eye Res*. 2019. Vol. 72. Article ID: 100767.
- Martynov M.Y., Gusev E.I. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke. *J. Exp. Pharmacol*. 2015. Vol. 7. P. 17-28.
- Pecori Giraldi J., Virno M., Covelli G. et al. Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation). *Int. Ophthalmol*. 1989. Vol. 13. P. 109-112.
- Parisi V., Manni G., Colacino G., Bucci M.G. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1999. Vol. 106. № 6. P. 1126-1134.
- Virno M., Pecori-Giraldi J., Liguori A., De Gregorio F. The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up). *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl*. 2000. Vol. 232. P. 56-57.
- Rejda R., Toczowski J., Kurkowski J. et al. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med. Sci. Monit*. 2003. Vol. 9. № 3. P. 124-128.
- Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc. Ophthalmol*. 2005. Vol. 110. № 1. P. 91-102.
- Parisi V., Coppola G., Centofanti M. et al. Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. *Prog. Brain. Res*. 2008. Vol. 173. P. 541-554.
- Ottobelli L., Manni G.L., Centofanti M. et al. Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression? *Ophthalmologica*. 2013. Vol. 229. № 4. P. 219-226.
- Roberti G., Tanga L., Parisi V. et al. A preliminary study of the neuroprotective role of citicoline eye drops in glaucomatous optic neuropathy. *Indian J. Ophthalmol*. 2014. Vol. 62. № 5. P. 549-553.
- Parisi V., Centofanti M., Ziccardi L. et al. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2015. Vol. 253. № 8. P. 1327-1340.
- Lanza M., Gironi Carnevale U.A., Mele L. et al. Morphological and Functional Evaluation of Oral Citicoline Therapy in Chronic Open-Angle Glaucoma Patients: A Pilot Study With a 2-year Follow-Up. *Front. Pharmacol*. 2019. Vol. 10. Article ID: 1117.
- Landers J., Sharma A., Goldberg I., Graham S.L. Comparison of visual field sensitivities between the Medmont automated perimeter and the Humphrey field analyzer. *Clin. Exp. Ophthalmol*. 2010. Vol. 38. № 3. P. 273-276.
- Suzumura H., Yoshikawa K., Mizoue S. et al. Assessment of retinal sensitivity using a time-saving strategy in normal individuals. *Clin. Ophthalmol*. 2012. Vol. 6. P. 1873-1878.
- Harwerth R.S., Quigley H.A. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in patients with glaucoma. *Arch. Ophthalmol*. 2006. Vol. 124. № 6. P. 853-859.
- Holder G.E., Brigell M.G., Hawlina M. et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography — 2007 update. *Doc. Ophthalmol*. 2007. Vol. 114. № 3. P. 111-116.
- Ventura L.M., Porciatti V., Ishida K. et al. Pattern electroretinogram abnormality and glaucoma. *Ophthalmology*. 2005. Vol. 112. № 1. P. 10-19.
- Luo X., Frishman L.J. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011. Vol. 52. № 12. P. 8571-8584.
- Fujimoto J.G., Pitris C., Boppart S.A., Brezinski M.E. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*. 2000. Vol. 2. № 1-2. P. 9-25.
- Bhagat P.R., Deshpande K.V., Natu B. Utility of Ganglion Cell Complex Analysis in Early Diagnosis and Monitoring of Glaucoma using a Different Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *J. Curr. Glaucoma Pract*. 2014. Vol. 8. № 3. P. 101-106.
- Parisi V., Oddone F., Ziccardi L. et al. Citicoline and Retinal Ganglion Cells: Effects on Morphology and Function. *Curr. Neuropharmacol*. 2018. Vol. 16. № 7. P. 919-932.
- Creel D.J. Visually evoked potentials. 2015. <https://webvision.med.utah.edu>.
- Visual Evoked Potential (VEP). 2007. URL: <https://sydney-northneurology.com.au>.
- Grieb P., Jünemann A., Rekas M., Rejda R. Citicoline: A Food Beneficial for Patients Suffering from or Threatened with Glaucoma. *Front. Aging Neurosci*. 2016. Vol. 8. Numb. of publ. 73.

31. Agut J., Font E., Sacristán A., Ortiz J.A. Bioavailability of methyl-14C CDP-choline by oral route. *Arzneimittelforschung*. 1983. Vol. 33. № 7A. P. 1045-1047.

32. Parisi V., Ziccardi L., Roberti G. et al. Commentary: Citicoline: A Food Beneficial for Patients Suffering from or Threatened with Glaucoma. *Front. Aging Neurosci.* 2016. Vol. 8. Numb. of publ. 194.

33. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature. *Altern. Med. Rev.* 2004. Vol. 9. № 1. P. 17-31.

34. Lozano Fernández R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. *Arzneimittelforschung*. 1983. Vol. 33. № 7A. P. 1073-1080.

35. Rudnicka A.R., Mt-Isa S., Owen C.G. et al. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006. Vol. 47. № 10. P. 4254-4261.

36. Harwerth R.S., Carter-Dawson L., Shen F. et al. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999. Vol. 40. № 10. P. 2242-2250.

37. Ramulu P. Standard Automated Perimetry. 2019. URL: <https://eyewiki.aao.org>.

38. Nucci C., Martucci A., Giannini C. et al. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye (Lond.)*. 2018. Vol. 32. № 5. P. 938-945.

39. Bogdanov P., Sampedro J., Solà-Adell C. et al. Effects of liposomal formulation of citicoline in experimental diabetes-induced retinal neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. № 19(8). P. 2458.

Підготував к.м.н. **А.В. Савустьяненко**
Промокод 2-19-АХОВРЕХ-0420 ■

Савустьяненко А.В.

Применение цитиколина в качестве нейропротектора при лечении первичной открытоугольной глаукомы

Резюме. Актуальность. Цитиколин является мощным нейропротекторным средством, применяемым для лечения ряда неврологических и офтальмологических заболеваний. **Цель** нашего краткого обзора сводилась к тому, чтобы оценить эффективность и безопасность цитиколина при первичной открытоугольной глаукоме. Препарат назначался дополнительно к средствам для снижения внутриглазного давления. **Результаты.** К настоящему времени выполнено 10 основных клинических исследований цитиколина при первичной открытоугольной глаукоме. Были выявлены четыре важных клинических эффекта препарата: 1) *сохранение поля зрения* по данным периметрии. В трех исследованиях стабилизация поля зрения (прекращение его ухудшения) происходила в течение первых 4, 4 или 12 месяцев лечения цитиколином, без прогрессирования в течение последующих 2, 2 и 9 лет терапии соответственно. При этом цитиколин все время назначался на циклической основе: периоды приема препарата сменялись перерывами в лечении, и наоборот; 2) *усиление функции сетчатки*, о чем свидетельствует уменьшение латентности и увеличение амплитуды паттерн-электроретинограммы; 3) *поддержание*

морфологии сетчатки, поскольку цитиколин препятствовал истончению слоя нервных волокон сетчатки и комплекса ганглиозных клеток по данным оптической когерентной томографии; 4) *улучшение проводимости по зрительным путям*, о чем свидетельствует уменьшение латентности и увеличение амплитуды вызванных зрительных потенциалов. Цитиколин был эффективен при разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы по классификации Glaucoma Staging System 2 (Система классификации глаукомы по стадиям 2). Препарат не вызывал побочных эффектов и хорошо переносился. На основании выполненных исследований предложена схема лечения первичной открытоугольной глаукомы таблетками цитиколина: утром 250 мг и вечером 250 мг, в общей суточной дозе 500 мг. Курс лечения следует осуществлять следующими друг за другом циклами: 4 месяца лечение, 2 месяца перерыв. **Выводы.** Цитиколин является эффективным и безопасным средством для лечения первичной открытоугольной глаукомы и может быть рекомендован в качестве нейропротекторной терапии дополнительно к снижению внутриглазного давления.

Ключевые слова: цитиколин; нейропротекция; глаукома

A.V. Savustianenko

The use of citicoline for the treatment of primary open-angle glaucoma

Abstract. Background. Citicoline is a powerful neuroprotective agent used to treat a number of neurological and ophthalmic diseases. The purpose of this brief review was to evaluate the efficacy and safety of citicoline in primary open-angle glaucoma. The drug was prescribed in addition to medicines for lowering intraocular pressure. **Results.** To date, 10 major clinical studies of citicoline in primary open-angle glaucoma have been performed. Four important clinical effects of the drug have been identified: 1) *preservation of visual field* according to perimetry. In three studies, stabilization of the visual field (cessation of its deterioration) occurred during the first 4, 4, or 12 months of treatment with citicoline, without progression over the next 2, 2, and 9 years of therapy, respectively. During this, citicoline was always prescribed on a cyclical basis: the periods of taking the drug were replaced by interruptions in treatment, and vice versa; 2) *improvement of retinal function*, as evidenced by a decrease in latency and an increase in the amplitude of the pattern electroretinogram; 3) *maintaining the morphology of the*

retina, since citicoline prevented the thinning of the retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex according to optical coherence tomography; 4) *improvement of neural conduction along visual pathways*, as evidenced by a decrease in latency and an increase in the amplitude of visual evoked potentials. Citicoline was effective in various stages of primary open-angle glaucoma according to Glaucoma Staging System 2. The drug did not cause side effects and was well tolerated. Based on the studies performed, a scheme for the treatment of primary open-angle glaucoma with citicoline tablets was proposed: 250 mg in the morning and 250 mg in the evening, in a total daily dose of 500 mg. The course of treatment should be carried out in successive cycles: 4 months of treatment, 2 months of interruption. **Conclusions.** Citicoline is an effective and safe treatment for primary open-angle glaucoma and can be recommended as an additional neuroprotective therapy for lowering intraocular pressure.

Keywords: citicoline; neuroprotection; glaucoma



29-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

ОБЛАДНАННЯ • МАТЕРІАЛИ • ІНСТРУМЕНТИ

7-9

ЖОВТНЯ

2020

Київ, МВЦ, пр-т Броварський, 15, (М) Лівобережна

ЗАХОДИ НА ВИСТАВЦІ:

Конгреси • Конференції • Семінари • Тренінги • Фахові школи • Майстер-класи

- Конференція «Трансплантація в Україні – інструкція із застосування»
- Тренінг «Медична допомога за стандартами НАТО та ЄС»
- Public Health: школа реабілітації 2020
- Public Health: УЗД-школа
- Public Health: Emergency Department School
- Лабораторна школа Lab4Lab
- Конференція «Сучасні досягнення науки в медичній практиці»
 - Секція «Акушерство та гінекологія»
 - Секція «Офтальмологія»
 - Секція «Стоматологія»
 - Секція «Отоларингологія»
 - Секція «Ендокринологія»
 - Секція «Менеджмент»
 - Секція «Хірургія»
 - Секція «Терапія»
 - Секція «Лабораторна справа»
- Семінар «Ophthalmic Light. Протиріччя в офтальмології»
- Форум керівників медичних закладів
- Конференція «Успішні кейси реалізації програм фінансування Світового банку»
- VII Міжнародний конгрес медичного туризму
- Конференція «Академічні читання ім. В. Паська»
 - Майстер-класи «Хірургія»
 - Тренінг «Токсикологія»
 - Майстер-клас «Анестезіологія»
- DIGITAL MED — майданчик інноваційних технологічних рішень
 - Секція «Розвиток eHealth в Україні та світі»
 - Секція «Інновації в охороні здоров'я»
 - Секція «Професіонали для професіоналів. Технічні доповіді про інформаційні системи у медицині та діагностиці»
- Семінар «Міфи інфекційного контролю»
- Конференція «Медичний бізнес: поради від практиків»
- Майстер-клас «Особливості діагностики та лікування інфекційних уражень нервової системи»
- Конкурс стартапів у сфері медицини «Джерело інновацій»
- Конференція «Актуальні питання імунопрофілактики в епоху COVID-19, що нового?»
- Серія науково-практичних та бізнес-заходів для стоматологів в рамках International Dental Forum

**В програмі можливі зміни та доповнення.*

Надаються сертифікати з балами БПР
Детальніше та реєстрація на сайті виставки www.publichealth.com.ua

Організатор:

PREMIER
EXPO

Квиток на сайті

www.publichealth.com.ua

Ваш промокод **ZASLAVSKY**

Проходить одночасно:



VII Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



V Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Кларастіл

Перші в Україні очні краплі, що містять N-ацетилкарнозин

БАЧИТИ!

Склад: карбоксиметилцелюлоза 0,3%, метил-п-гідроксибензоат 0,03%, пропіл-п-гідроксибензоат 0,012%, гліцерин, динатрію едетат, N-ацетилкарнозин, натрію хлорид, натрію тетраборат, калію бікарбонат, вода.

Спосіб застосування: закапувати по 1–2 краплі в нижнє кон'юнктивальне склепіння ока, злегка натискуючи на флакон. Краплі можна застосовувати кілька разів на день, якщо необхідно.

Особливі застереження: цей продукт не містить солей четвертинного амонію (бензалконій, цетримід), тому його можуть застосовувати особи, які носять жорсткі та м'які контактні лінзи. Не торкатися до ока кінчиком флакона. Не застосовувати в разі інфекції очей. Не використовувати одночасно з іншими очними фармацевтичними продуктами. Не застосовувати в разі відомої гіперчутливості до будь-якого компонента крапель. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Не використовувати після 30 днів з часу першого відкриття флакона.

Упаковка: флакон 5 мл.



Перед застосуванням медичного виробу необхідна консультація лікаря

Обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією про застосування медичного виробу

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

УДК 617.741-004.1

DOI: 10.22141/2309-8147.8.2.2020.209919

Малачкова Н.В.¹, Прус Є.Л.², Радьога К.М.²¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна² Центр зору «Оптимал», м. Вінниця, Україна

Клінічний досвід використання N-ацетилкарнозину у пацієнтів із віковою катарактою

Резюме. *Актуальність.* В усьому світі катаракта залишається одним із лідерів серед захворювань, що ведуть до сліпоти. Патологічні стани, що пов'язані з процесами старіння кришталика, давно відомі, до них відносяться пресбіопія та вікова катаракта. Ось чому ВООЗ підтримує доцільність подальших великомасштабних досліджень ефективності лікарських засобів із профілактики розвитку катаракти, особливо із застосуванням антиоксидантів (ВООЗ, 2018). *Метою* дослідження була оцінка дії речовини N-ацетилкарнозин у складі препарату Кларастіл на стан кришталика при тривалому використанні (6 місяців) у пацієнтів із катарактою. *Матеріали та методи.* Дослідження тривало 6 місяців у двох групах. До першої (контрольної) групи увійшли 10 пацієнтів (18 очей) віком $65,3 \pm 3,0$ року. До другої групи — 20 пацієнтів (37 очей) віком $63,4 \pm 5,0$ року з діагнозом старечої катаракти. Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації 1964 р. Пацієнти в першій групі не отримували жодних крапель і знаходилися лише під наглядом протягом усього періоду. Пацієнти другої групи отримували препарат Кларастіл двічі на день (місцеві інстиляції в кон'юнктивальний мішок) протягом 6 місяців. *Результати.* Зафіксовано, що в групі пацієнтів, які застосовували N-ацетилкарнозин, відмічалось поліпшення показників гостроти зору, результатів ахроматичної візоконтрастометрії, показників проби Норна та Ширмера, а також стану кришталика за системою LOCS III. *Висновки.* Кларастіл, як фармацевтичний продукт, що містить N-ацетилкарнозин, впливає на затримку прогресування катаракти, а в деяких випадках сприяє значному відновленню прозорості кришталика на початкових (ранніх) стадіях формування катаракти й потенційно може значно відстрочити хірургічне втручання.

Ключові слова: вікова катаракта; ахроматична візоконтрастометрія; кришталик; система LOCS III; антиоксиданти

Вступ

В усьому світі катаракта залишається одним із лідерів серед захворювань, що ведуть до сліпоти. Як відомо, прозорість кришталика забезпечується симетричною організацією його структурних елементів, а саме впорядкованим розташуванням кришталикових волокон. При диференціації епітеліальних клітин кришталика волокна, що утворилися, зміщуються до центра кришталика і зберігаються в організмі впродовж усього життя. Процеси старіння епітелію кришталика підвладні закономірностям старіння проліферуючих тканин. Патологічні стани, що пов'язані з процесами

старіння кришталика, давно відомі, до них відносяться пресбіопія та вікова катаракта. Ось чому ВООЗ підтримує доцільність подальших великомасштабних досліджень ефективності лікарських засобів із профілактики розвитку катаракти, особливо із застосуванням антиоксидантів (ВООЗ, 2018) [1].

За сучасними поглядами, процеси старіння, що відбуваються в кришталику та призводять до його помутніння, є проявами порушень конформації білків унаслідок перекисного окиснення й появи між ними дисульфідних та інших ковалентних зв'язків. Окисненню піддаються як білки цитоплазми, так і білкові комп-

© «Архів офтальмології України» / «Архив офтальмологии Украины» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal' mologiji Ukraini»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Малачкова Наталія Валентинівна, кандидат медичних наук, доцент, завідувача кафедрою очних хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: malachkovanatalia@gmail.com

For correspondence: Natalia Malachkova, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Eye Diseases, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: malachkovanatalia@gmail.com

лекси клітинних мембран. У свою чергу, зміна мембран призводить до збільшеної їх проникності, гідратації та набряку кришталікових волокон. Інші автори підтримують думку про первинну роль фотоокиснення мембран клітин кришталіка в порушенні його прозорості. При цьому основною причиною вважається ультрафіолетове випромінювання. Окрім безпосереднього впливу світла на білкові та ліпідні компоненти кришталікових клітин, окиснення призводить до зниження концентрації природних антиоксидантів у кришталіку, а саме глютамініл-цистеїніл-гліцину, аскорбінової кислоти тощо [2]. Оксидативний стрес — патологічний стан, викликаний наявністю в організмі надлишкової кількості вільнорадикальних частинок або зниженою ефективністю антиоксидантної системи [3]. Підвищене утворення активних форм кисню (прооксиданти) і зниження антиоксидантного захисту служать причинами хронічного окисного стресу в тканинах ока, що створює умови для розвитку катаракти.

Пошук препаратів для безопераційного лікування катаракти триває десятиріччями. Лікування із втручанням в антиоксидантну систему в організмі є все ще найбільш цікавим та актуальним. Людство має значно більший середній вік життя. Порушення, що виникають внаслідок оксидативного стресу в організмі взагалі та в оці зокрема, є одним із факторів ризику виникнення патологічних станів, що впливають на формування вікових змін в органі зору. Такими факторами є фактори оточуючого середовища, зокрема дія ультрафіолету, очні інфекції, пил, кондиціонування повітря, робота з комп'ютером, а також різні травми [4]. Питання, чи можна цим змінам запобігти за допомогою медичних заходів та за допомогою фармацевтичних досягнень, залишається без чіткої відповіді.

Зважаючи на це, для профілактики помутніння кришталіка доцільно застосовувати замісну терапію, що забезпечить надходження в клітини речовин, із дефіцитом яких пов'язують розвиток катаракти, а саме антиоксидантів. Зараз антиоксиданти поділяються на дві основні групи залежно від їх розчинності у воді: гідрофільні й ліпофільні [5].

Відомими водорозчинними антиоксидантами, тіоловими антиоксидантами і їх хімічними похідними, які були недавно виділені як антикатарактальні агенти, є N-ацетилкарнозин, N-ацетилцистеїн і N-ацетилцистеїнамід, глутатіон, цистеїн, проліки цистеїну L-2-оксотіазолідин-4-карбонової кислоти. N-ацетилкарнозин пригнічує перекисне окиснення ліпідів мембран і є проліками карнозину [6].

На фармацевтичному ринку України з'явився препарат Кларастіл (містить водний стерильний розчин 0,3% карбоксиметилцелюлози, метил-п-гідроксибензоат 0,03%, гліцерин, динатрію едетат, N-ацетилкарнозин, натрію хлорид, натрію тетраборат, калію бікарбоніт, воду). У медичному виробі концентрація речовин підібрана для отримання гідрогелевих реологічних характеристик, тотожних таким слізної рідини, та гарної адгезивності на поверхні ока. Сучасні антикатарактальні препарати мають широкий діапазон репаративного впливу, що дозволяє успішно їх використовувати для

профілактики й лікування катаракти і метаболічних уражень інших структур ока — рогівки, за останніми даними, і сітківки.

Завдяки антиоксидантним властивостям компонентів препарату Кларастіл і здатності протидіяти вільним радикалам цей медичний виріб захищає тканини ока (кришталік, рогівку, кон'юнктиву) від наслідків оксидативного стресу, що виникає через несприятливий вплив факторів оточуючого середовища та є пусковим механізмом розвитку низки очних захворювань, зокрема катаракти.

Відомо, що білок L-карнозин чинить антиоксидантну дію на кришталік, тому біохімічно існує чітка логіка дослідження L-карнозину як засобу для зворотного розвитку катаракти або навіть запобігання її прогресуванню. При застосуванні у вигляді очних крапель L-карнозин не може проникнути в око. Однак при нанесенні на поверхню ока N-ацетилкарнозин проникає через рогівку в передню камеру ока, де метаболізується в L-карнозин. Отже, можливо, що використання очних крапель із N-ацетилкарнозином може знизити ризик катаракти або навіть запобігти її прогресуванню, покращуючи зір та якість життя.

У препараті Кларастіл, як зазначалося вище, концентрація карбоксиметилцелюлози (0,3 %) ретельно підібрана для отримання гідрогелевих реологічних характеристик, тотожних таким слізної рідини, та гарної адгезивності на зовнішній оболонці ока, що забезпечує захисні, еутрофні, зволожувальні та пом'якшувальні властивості без ефекту затуманення зору.

Беручи до уваги думку авторів щодо доцільності застосування антиоксиданту N-ацетилкарнозину в профілактиці та стабілізації процесу помутніння кришталіка [7, 8], ми вважали за необхідне отримати власний досвід застосування даної речовини, що входить до складу препарату Кларастіл.

Метою нашого дослідження була оцінка дії препарату N-ацетилкарнозин на стан кришталіка при тривалому використанні (6 місяців) у пацієнтів із катарактою.

Матеріали та методи

Дослідження тривало 6 місяців у двох групах. До першої (контрольної) групи увійшли 10 пацієнтів (18 очей) віком $65,3 \pm 3,0$ року. До другої групи увійшли 20 пацієнтів (37 очей) віком $63,4 \pm 5,0$ року з діагнозом старечої катаракти. Критеріями включення були: наявність катаракти хоча б на одному оці, відсутність необхідного термінового втручання з приводу катаракти, можливість проведення повного та безпечного мідріазу.

Критеріями виключення ми визначили інші супутні офтальмологічні захворювання, такі як глаукома, діабетична ретинопатія, попередньо проведені лазерокоагуляції сітківки та операції на передньому відділі ока, а також наявність в анамнезі травм та дегенеративних процесів в оці. Також у період проведення дослідження пацієнти не приймали жодних вітамінів та нутрицевтичних препаратів.

Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації 1964 року.

Пацієнти в першій групі не отримували жодних крапель і знаходились лише під наглядом протягом усього періоду. Пацієнти другої групи отримували зазначений препарат двічі на день (місцеві інстиляції в кон'юнктивальний мішок) протягом 6 місяців. Усіх пацієнтів було обстежено перед початком дослідження, через 3 та 6 місяців від початку лікування. Під час дослідження проводилися визначення максимально корегованої гостроти зору (таблиці Головіна — Сівцева), авторефрактометрія (Huvitz 3000, Корея), ахроматична (чорно-біла) візоконтрастометрія, тест Ширмера, офтальмоскопія, фотофіксація на щільній лампі і фото ретроілюмінаційного зображення стану кришталика. Результати, отримані під час фотофіксації на щільній лампі (Huvitz, Корея), аналізувалися за системою LOCS III (The lens opacities classification system III) [6].

Під час визначення вираженості порушень за класифікацією LOCS III експерт оцінює наявність або відсутність помутніння, а також ступінь його тяжкості в трьох основних ділянках кришталика: кірковій (кортикальній), ядрі та в задній субкапсулярній зоні. Відповідно NO — опалесценція ядра, NC — оцінка кольору ядра, ступінь змін, відповідно до запропонованої авторами фотошкали, градуюється від 0 до 5. Також лікар оцінює кортикальну (C) або субкапсулярну катаракту (P) від 0 до 5 за допомогою стандартизованих зображень на плівці.

За результатами проведеного обстеження пацієнтів другої групи було поділено на 3 підгрупи. Так, у першу підгрупу (NO3–NC3/C2–3/P0) увійшли 18 очей. У другу підгрупу (NO4–NC4/C3–4/P0) — 14 очей, у третю підгрупу (NO5–NC5/C4–5/P0–1) — 5 очей.

Результати

Для комплексної оцінки функціонального стану зорового аналізатора окрім перевірки гостроти зору з максимальною корекцією була визначена просторова контрастна чутливість. Контрастна чутливість ока — це здатність визначати мінімальний контраст із метою виділення зображення різного розміру та контрастування [9].

Усі обстеження проводилися в умовах повної окулярної корекції. Слід зазначити, що в ділянці низьких просторових частот (0,1–1,4 цикл/град) контрастна чутливість була в усіх пацієнтів обох груп в межах допустимої норми і зміни коливалися в межах 5–7 дБ. Зниження контрастної чутливості в межах середніх частот (2,0–3,02 цикл/град) варіювало від 10 до 15 дБ менше від норми. Однак варто відмітити, що найбільші відхилення від норми спостерігалися в зоні високих частот (5,0–36,25 цикл/град). Зниження показників чутливос-

ті подекуди сягало 35–40 дБ менше від норми. Слід відмітити, що суттєвої різниці в показниках між першою і другою групами під час проведення візоконтрастометрії на початку дослідження не спостерігалось.

Візоконтрастометрія проводилась в одних і тих самих умовах, при однаковому рівні освітлення в однаковий час доби (табл. 1). Зміни в результатах проведеної візоконтрастометрії були вже помітні в обох групах через 3 місяці, ця тенденція залишалась сталою до проведення кінцевого обстеження через 6 місяців. Так, за результатами ахроматичної візоконтрастометрії один із пацієнтів контрольної групи був виведений із дослідження, йому було проведено хірургічне втручання (ФЕК з імплантацією ІОЛ), оскільки показники гостроти зору й контрастної чутливості значно погіршились, а пацієнт відмічав симптоми, які різко знижували його соціальні можливості.

У першій групі за результатами 6-місячного спостереження відмічалось поступове зниження показників контрастної чутливості в усіх діапазонах, водночас у групі пацієнтів, які отримували L-карнозин у вигляді очних крапель, відмічалось підвищення чутливості на середніх (в середньому зміни сягали до 15 дБ) і високих частотах (зміни від 15 до 25 дБ), водночас на низьких частотах суттєвих змін не відмічалось. Необхідно відмітити, що найкращі результати спостерігалися в підгрупі NO3–NC3/C2–3/P0, у третій підгрупі (NO5–NC5/C4–5/P0–1) підвищення контрастної чутливості відмічалось порівняно із вихідним рівнем в межах 7–12 дБ.

Протягом усього періоду спостереження у пацієнтів, які отримували N-ацетилкарнозин, не було помічено жодних побічних реакцій та скарг, які б могли впливати на стан здоров'я загалом та результати дослідження зокрема. Слід, однак, відмітити, що як побічний, а скоріше неочікуваний, ефект було отримано зниження відчуття «піску в очах». Пацієнти відмічали ефект зволоження очей та суб'єктивно відзначали підвищення гостроти зору — поліпшення чіткості зображення вже через 1 місяць регулярного використання. Ці явища ми пов'язуємо із поліпшенням стабільності слізної плівки на поверхні ока, що обумовлюється вмістом у препараті Кларастіл карбоксиметилцелюлози. У контрольній групі таких явищ не спостерігалось.

Через 6 місяців результати тестів Ширмера і Норна в обох групах відрізнялись, хоча і не мали статистичної значущості (табл. 2).

Зазначимо, що гострота зору, як і контрастна чутливість, також відрізнялись у контрольній групі та групі спостереження через 6 місяців, однак гострота зору не

Таблиця 1. Результати візоконтрастометрії під час першого обстеження

Показники	Перша (контрольна) група	Друга (досліджувана) група	1-ша підгрупа	2-га підгрупа	3-тя підгрупа
Загальна кількість пацієнтів	10	20	9	5	6
Кількість очей	18	37	18	14	5
Вік	65,3 ± 3,0	63,4 ± 5,0	58,5 ± 5,0	63,0 ± 3,0	68,0 ± 3,0
Тест Ширмера	7,0 ± 2,0	7,5 ± 2,0	8,0 ± 1,0	7,5 ± 3,0	7,0 ± 2,0
Тест Норна	9,1 ± 2,0	9,3 ± 1,0	10,0 ± 1,0	10,0 ± 2,0	8,0 ± 2,0

була критерієм оцінювання в динаміці спостереження. Варто відмітити, що в досліджуваній групі найбільші зміни відбулися в 1-й та 2-й підгрупах, що свідчило про менш виражені зміни в стані кришталика. У 3-й підгрупі, у пацієнтів якої стан кришталика відповідав NO5–NC5/C4–5/P0–1, гострота зору, результати візоконтрастометрії значно не відрізнялися від початкових.

Так, на початку та наприкінці дослідження кожному пацієнту з досліджуваної групи також проводилася фотофіксація змін із боку кришталика на авторефрактометрії в режимі ретроілюмінації. Наведені нижче окремі фото свідчать про те, що зміни відбувалися в пацієнтів 1-ї та 2-ї підгруп (приклад одного з пацієнтів до початку лікування — рис. 1, після лікування — рис. 2). Ці зміни можна охарактеризувати як зменшення розміру помутніння, зниження його щільності, водночас у 3-й підгрупі за-

значені зміни не відмічались. Зміни, які фіксувались на фото ретроілюмінації до початку застосування крапель Кларастіл, через 6 місяців залишалися сталими.

На всіх фото в контрольній групі відмічалось погіршення стану кришталика.

Обговорення

N-ацетилкарнозин, компонент крапель Кларастіл, завдяки антиоксидантним властивостям і здатності протидіяти вільним радикалам сам по собі є оксидазою та захищає тканини ока (кришталик, рогівку, кон'юнктиву) від пошкодження клітинних ліпідних пероксидаз, що спостерігається при катаракті. Численні публікації та дослідження підтверджують ці дані. Важливо відмітити, що гострота зору — це хоч і суб'єктивний показник, проте надзвичайно важливий

Таблиця 2. Результати тестів Ширмера і Норна в обох групах через 6 місяців спостереження

Показники	Перша (контрольна) група	Друга (досліджувана) група	1-ша підгрупа	2-га підгрупа	3-тя підгрупа
Загальна кількість пацієнтів	10	19	9	5	5
Кількість очей	18	36	18	14	4
Вік	65,3 ± 3,0	63,4 ± 5,0	58,5 ± 5,0	63,0 ± 3,0	68,0 ± 3,0
Тест Ширмера	6,6 ± 2,0	7,7 ± 2,0	8,5 ± 1,0	7,5 ± 3,0	7,0 ± 2,0
Тест Норна	9,3 ± 2,0	9,7 ± 1,0	10,5 ± 1,0	10,0 ± 2,0	8,5 ± 2,0

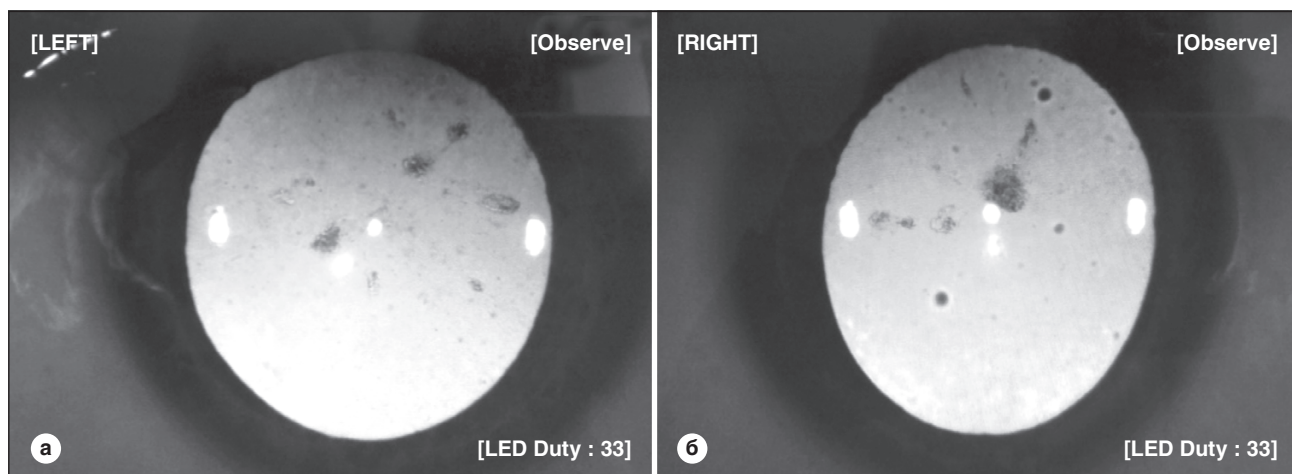


Рисунок 1. Фото ретроілюмінації правого та лівого ока до лікування

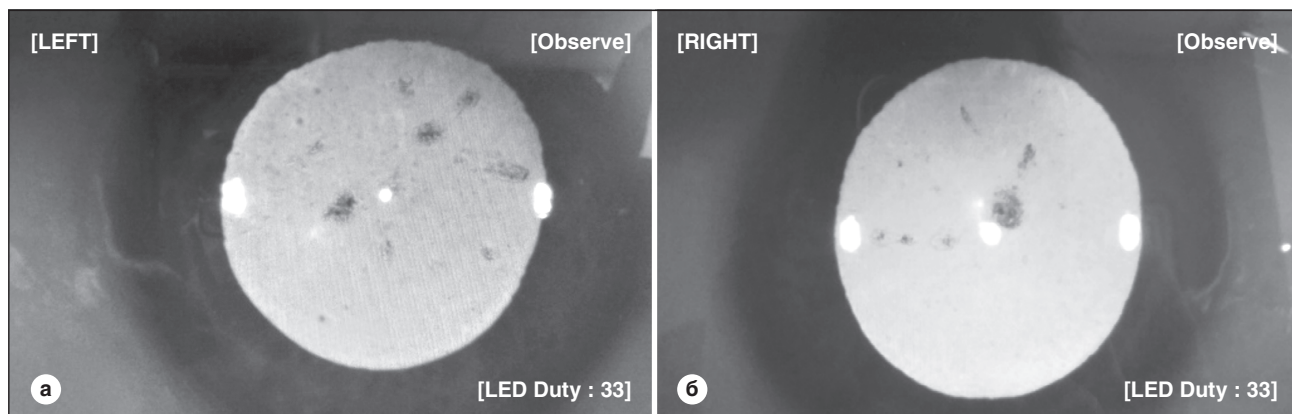


Рисунок 2. Фото ретроілюмінації правого та лівого ока після лікування

для самого пацієнта, для збереження його соціальних функцій та працездатності. Під час проведеного дослідження ми використовували методики якісного та кількісного характеру, що дає нам можливість сформулювати загальну думку про вплив N-ацетилкарнозину на стан кришталика. Однак гострота зору в деяких випадках, на наш погляд, підвищувалася за рахунок зволоження, завдяки чому знижувалися симптоми хвороби «сухого ока», у тому числі й затуманення зору. Результати проведеної візоконтрастометрії де в чому аналогічні тим, що були отримані під час досліджень, проведених групою авторів із Росії [10]. Тенденція зміни характеристик кривої залежно від частотних характеристик патерну була ідентичною. Фотофіксація результатів у сучасній медицині є важливою та невід'ємною складовою незалежного спостереження за станом прогресування захворювання, зокрема катаракти.

Зміни, які були відзначені під час дослідження, засвідчують, що використання системи LOCS III при аналізі стадії катаракти має велике значення, оскільки є об'єктивною кількісною характеристикою, яка дозволила встановити, що пацієнти з початковими змінами в кришталику (у підгрупах 1 та 2) мали кращі результати впродовж терміну дослідження, що свідчить про необхідність більш раннього призначення препарату, що вміщує N-ацетилкарнозин. Натомість при розвинутих стадіях (NO5–NC5/C4–5/P0–1) (підгрупа 3) змін не відбувалось.

Поліпшення контрастної чутливості та зміни форми, розміру та щільності помутнінь кришталика — усе це є результатом біохімічних змін, які відбувалися завдяки антиоксидантним властивостям препарату.

Висновки

Кларастіл, фармацевтичний продукт, що містить N-ацетилкарнозин, впливає на затримку прогресування катаракти, а в деяких випадках сприяє значному відновленню прозорості кришталика на початкових (ранніх) стадіях формування катаракти й потенційно може значно відстрочити хірургічне втручання.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. *Нарушение зрения и слепота. 11 октября 2018 г. ВООЗ. Режим доступу: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>*
2. Selin J.Z., Wolk A. et al. *Are increased levels of systemic oxidative stress and inflammation associated with age-related cataract. Antioxidants and Redox Signaling. 2014. Vol. 21. P. 700-704.*
3. Khan A., Petropoulos I.N., Ponirakis G., Malik R.A. *Visual Complications in Diabetes Mellitus: Beyond Retinopathy. Diabetic Medicine. 2017. Vol. 34(4). P. 478-484.*
4. Ashok K. Grover, Sue E. Samson. *Antioxidants and vision health: facts and fiction. Molecular and Cellular Biochemistry. 2014. Vol. 388. P. 173-183.*
5. Thrimawithana T.R., Bunt C.R. et al. *Drug Delivery to the Lens for the Management of Cataracts. Advanced Drug Delivery Reviews. 2018. Vol. 15. P. 185-194.*
6. Leo T. Chylack Jr, John K. Wolfe. *The lens opacities classification system. Archives of ophthalmology. Arch. Ophthalmol. 1993 Jun. Vol. 111(6). P. 831-6.*
7. Mark A. Babizhayev, Johan Bours. et al. *Revival of the Lens Transparency with N-Acetylcarnosine. Bentham Science Publishers. 2006.*
8. Mark A. Babizhayev. *Generation of reactive oxygen species in the anterior eye segment. Synergistic codrugs of N-acetylcarnosine lubricant eye drops and mitochondria-targeted antioxidant act as a powerful therapeutic platform for the treatment of cataracts and primary open-angle glaucoma. 2016. DOI: 10.1016/j.bbacli.2016.04.004.*
9. Чупров А.Д., Горбунов А.А., Николаева Ю.А. *Исследование пространственной контрастной чувствительности при помощи программы «Зебра» для оценки качества зрения у пациентов после факоемульсификации возрастной катаракты с имплантацией мультифокальной ИОЛ Lentis Comfort. Исследования в офтальмологии. 2012. Режим доступу: <https://eyepress.ru/article.aspx?27891>*
10. Бикбулатова А.А. *Контрастная чувствительность при односторонней гиперметропии высокой степени до и после рефракционной лезэктомии с имплантацией ИОЛ. Новые технологии факоемульсификации катаракты. 2011.*

Отримано/Received 01.06.2020

Рецензовано/Revised 14.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.06.2020 ■

Малачкова Н.В.¹, Прус Е.А.², Радега К.М.²

¹ Винницький національний медичний університет ім. Н.И. Пирогова, г. Вінниця, Україна

² Центр зрєння «Оптимал», г. Вінниця, Україна

Клинический опыт использования N-ацетилкарнозина у пациентов с возрастной катарактой

Резюме. Актуальность. Во всем мире катаракта остается одним из лидеров среди заболеваний, приводящих к слепоте. Патологические состояния, связанные с процессами старения хрусталика, давно известны, к ним относятся пресбиопия и возрастная катаракта. Вот почему ВОЗ поддерживает целесообразность дальнейших широкомасштабных исследований эффективности лекарственных средств для профилактики развития катаракты, особенно с применением антиоксидантов (ВОЗ, 2018). **Целью** исследования была оценка действующего вещества N-ацетилкарнозин в составе препарата Кларастил на состояние хрусталика при длительном

использовании (6 месяцев) у пациентов с катарактой. **Материалы и методы.** Исследование длилось 6 месяцев в двух группах. В первую (контрольную) группу вошли 10 пациентов (18 глаз) в возрасте $65,3 \pm 3,0$ года. Во вторую группу вошли 20 пациентов (37 глаз) в возрасте $63,4 \pm 5,0$ года с диагнозом старческой катаракты. Исследование проводилось согласно Хельсинкской декларации 1964 г. Пациенты в первой группе не получали никаких капель и находились под наблюдением весь период исследования. Пациенты второй группы получали препарат Кларастил дважды в день (местные инстилляции в конъюнктивальный мешок) в течение 6 месяцев. **Результаты**

ты. Зафиксировано, что в группе пациентов, которые применяли N-ацетилкарнозин, отмечалось улучшение показателей остроты зрения, результатов ахроматической визоконтрастометрии, показателей пробы Норна и Ширмера, а также состояния хрусталика по системе LOCS III. **Выводы.** Кларастил, фармацевтический продукт, содержащий N-ацетилкарнозин, влияет на задержку прогрессирования катаракты, а в неко-

торых случаях способствует значительному восстановлению прозрачности хрусталика на начальных (ранних) стадиях формирования катаракты и может потенциально значительно отсрочить хирургическое вмешательство.

Ключевые слова: возрастная катаракта; ахроматическая визоконтрастометрия; хрусталик; система LOCS III; антиоксиданты

N.V. Malachkova¹, Ye.L. Prus², K.M. Radjoha²

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

² Vision Center "Optimal", Vinnytsia, Ukraine

Clinical experience with N-acetylcarnosine use in patients with age-related cataract

Abstract. Background. Cataract remains one of the most common diseases in the world leading to blindness. Pathological conditions associated with lens aging have long been known, including presbyopia and age-related cataract. That is why the World Health Organization supports the feasibility of further large-scale studies on the effectiveness of drugs for the prevention of cataract, especially with the use of antioxidants (2018). The aim of the study was to evaluate the effect of N-acetylcarnosine contained in Clarastill on the condition of the lens with long-term use (6 months) in patients with cataract. **Materials and methods.** The study lasted 6 months in two groups. The first (control) group included 10 patients (18 eyes) aged 65.3 ± 3.0 years, the second group — 20 individuals (37 eyes) aged 63.4 ± 5.0 years with a diagnosis of senile cataract. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki

1964. Patients in the first group did not receive any drops and were only monitored for the entire period. Patients in the second group received Clarastill twice daily (local instillations into the conjunctival sac) for 6 months. **Results.** It was recorded that in the group of patients who used N-acetylcarnosine, there was an improvement in visual acuity, results of achromatic visiocontrastometry, Norn and Schirmer tests, as well as the condition of the lens according to the Lens Opacities Classification System III. **Conclusions.** Clarastill as a pharmaceutical product containing N-acetylcarnosine delays cataract progression and, in some cases, significantly restores lens transparency in the initial (early) stages of cataract formation and can potentially significantly delay surgery.

Keywords: age-related cataract; achromatic visiocontrastometry; lens; Lens Opacities Classification System III; antioxidants

УДК 617.753:[617.721.5-079:615.217](043.3)

DOI: 10.22141/2309-8147.8.2.2020.209920

Слабцова Е.А.

Латвийский университет, г. Рига, Латвия

Подготовка пациентов к медикаментозной рефракционной циклоплегии

Резюме. Одной из важнейших процедур в работе офтальмолога является определение рефракции пациента. Данная процедура необходима пациентам любого возраста, ведь именно она помогает получить информацию о том, имеет ли пациент аномалии рефракции, могут ли они стать препятствием для нормального формирования зрительной активности и бинокулярного зрения у детей дошкольного возраста, являются ли именно аномалии рефракции причиной жалоб пациентов более старшего возраста на снижение зрения и потерю зрительной работоспособности (астенопию). Правильное определение статической рефракции, когда аккомодация пациента полностью расслаблена, не только имеет огромное значение в момент принятия решения о необходимости назначения оптической коррекции — полученные значения являются основанием для самого клинического назначения. В работе представлены современные методы определения рефракции, определены показания к медикаментозной рефракционной циклоплегии, показана мидриатическая и циклоплегическая активность М-холинолитиков, проведена сравнительная оценка различных циклоплегических агентов, рекомендованы схемы медикаментозной рефракционной циклоплегии.

Ключевые слова: рефракция; медикаментозная циклоплегия; М-холинолитики

Введение

Одной из важнейших рутинных процедур в работе специалистов по первичной охране зрения является определение рефракции пациента [1]. Данная процедура необходима пациентам любого возраста, ведь именно она помогает получить информацию о том, имеет ли пациент аномалии рефракции, могут ли они стать препятствием для нормального формирования зрительной активности и бинокулярного зрения у детей дошкольного возраста, являются ли именно аномалии рефракции причиной жалоб пациентов более старшего возраста на снижение зрения и потерю зрительной работоспособности (астенопию) [2, 3].

Правильное определение так называемой статической рефракции, когда аккомодация пациента полностью расслаблена, не только имеет критическое значение в момент принятия решения о необходимости назначения оптической коррекции — полученные значения являются основанием для самого клинического назначения [4]. Золотым стандартом для определения статической рефракции у детей старше 6 лет и у взрослых является применение субъективных тестов [5]. Для неговорящих детей, говорящих детей дошкольного возраста, детей и взрослых с различными нарушениями речи в

сочетании с психическими расстройствами выполнение субъективных тестов невозможно, поэтому единственным способом определения рефракции таких пациентов является применение объективных методов [3, 6].

Объективное определение рефракции

Простейшими методами объективного определения рефракции являются ретиноскопия (скиаскопия) и авторефрактометрия [7]. Большую популярность из-за скорости и простоты измерений среди специалистов приобрела именно авторефрактометрия.

Для расслабления аккомодации в современных авторефрактометрах используется система автоматического положительного оптического затуманивания [8]. К сожалению, само по себе наличие этой системы не исключает влияние микрофлуктуаций аккомодации, проксимальную и тоническую аккомодацию, что негативно отражается на достоверности результатов измерения [9]. Также на достоверность результатов измерения авторефрактометров влияет наличие аберраций оптической системы глаза [10]. Поэтому при проведении измерения рефракции в условиях медикаментозной циклоплегии или мидриаза чем шире будет зрачок пациента, тем менее достоверными будут результаты авторефрак-

тометрии [11]. Хочется подчеркнуть, что в клинической практике показания авторефрактометров используются в качестве предварительных данных для дальнейшего субъективного определения рефракции, но не в качестве единственных данных, согласно которым в дальнейшем будет назначена оптическая коррекция [6].

Ретиноскопия в условиях медикаментозной циклоплегии является единственным достоверным способом определения рефракции у младенцев и детей дошкольного возраста, у пациентов с затрудненной кооперацией [3, 12]. Для определения объективной рефракции у пациентов, имеющих в анамнезе аллергическую или токсическую реакцию на циклоплегические препараты или риск возникновения таковой, может применяться ретиноскопия по методу Мохиндра (Mohindra's Near Retinoscopy) [13]. Данная немедикаментозная техника расслабления аккомодации обеспечивает высокую достоверность измерений, сравнимую с результатами циклоплегической ретиноскопии [1].

Показания к медикаментозной рефракционной циклоплегии

Медикаментозная циклоплегия применяется для преодоления естественного напряжения и привычного парасимпатического тонуса аккомодации [12]. Наиболее широкое применение данная процедура получила для объективного определения рефракции в детской офтальмологической практике [14]. Определение рефракции в условиях медикаментозной циклоплегии показано в следующих случаях [1, 15]:

- у младенцев и детей дошкольного возраста;
- у детей школьного возраста при наличии косоглазия, амблиопии, анизометропии более 1,50 дптр и гиперметропии выше +5,00 дптр;
- при подозрении на эксцесс или спазм аккомодации;
- у пациентов любого возраста с отсутствием кооперации/ коммуникации;
- при подозрении на симуляцию и/или агрессию зрительного характера;
- перед проведением рефракционной хирургии.

Все ли мидриатики являются циклопегиками?

Прежде всего хочется остановиться на двух терминах — «мидриаз» и «циклоплегия», чтобы выяснить, являются ли они взаимозаменяемыми. Мидриаз (лат. *mydriasis*) — расширение зрачка, наиболее частыми показаниями к которому являются диагностический

осмотр глазного дна, профилактика образований синехий при переднем увеите, проведение операций на хрусталике, сетчатке и стекловидном теле [16].

Циклоплегия (лат. *cycloplegia*) — паралич цилиарной мышцы (лат. *musculus ciliaris*) глаза с целью расслабления аккомодации [16]. Чаще всего циклоплегия применяется для определения статической рефракции глаза, величины привычного тонуса аккомодации, создания функционального покоя при воспалительных заболеваниях глаза [17, 18]. Для медикаментозной циклоплегии применяются М-холинолитики, блокирующие мускариновые рецепторы в цилиарной мышце, за счет чего и возникает ее паралич. Также мускариновые рецепторы имеются в сфинктере зрачка (лат. *musculus sphincter pupillae*), поэтому при применении препаратов данной фармакологической группы одновременно возникает и мидриаз за счет собственно расслабления сфинктера зрачка и преобладания тонуса мышцы дилатора зрачка (лат. *musculus dilator pupillae*) [19].

Также мидриатическим действием обладает α_1 -адреномиметик (фенилэфрин), стимулирующий α_1 -адренорецепторы в дилаторе зрачка и вызывающий тем самым его расширение. В связи с тем, что α_1 -адренорецепторы почти полностью отсутствуют в цилиарной мышце, при использовании препаратов данной фармакологической группы мидриаз возникает без циклоплегического эффекта [20]. Как продемонстрировали Esteve-Taboada et al. [21], даже многократная инстиляция раствора фенилэфрина гидрохлорида 10% не способна вызвать клинически значимый циклоплегический эффект. Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что все циклопегики являются также и мидриатиками, но не все мидриатики являются циклопегиками.

Теперь более подробно остановимся на М-холинолитических средствах, используемых в рутинной офтальмологической практике. Различные препараты данной фармакологической группы имеют разный по продолжительности мидриатический и циклоплегический эффект (табл. 1), поэтому применение одних препаратов целесообразно для проведения медикаментозной циклоплегии, а других — для мидриаза, когда глубокий паралич цилиарной мышцы необязателен или нежелателен [22, 23].

Так, например, применять атропин в качестве мидриатика в целях рутинного диагностического обследования глазного дна нецелесообразно, потому что он имеет глубокий и очень продолжительный циклоплегический эффект [15]. В свою очередь, тропикамид, который иногда называют легким циклопегиком [24],

Таблица 1. Мидриатическая и циклоплегическая активность М-холинолитиков [19, 23]

Средство	Концентрация, %	Мидриаз		Циклоплегия	
		Максимальное действие, мин	Продолжительность действия, сут.	Максимальное действие, мин	Продолжительность действия, сут.
Атропин	0,5–3,0	30–60	7–10	60–180	7–12
Скополамин	0,25	20–30	3–7	30–60	5–7
Гоматропин	1,0–5,0	40–60	1–3	30–60	1–3
Циклопентолат	0,5–1,0	30–60	1/4–1	25–75	1/4–1
Тропикамид	0,5–1,0	20–40	1/4	20–35	≤ 1/4

не способен обеспечить достаточную глубину циклоплегии и имеет очень короткое время максимального действия [19]. Как показали новейшие клинические исследования [14, 25], средний остаточный тонус аккомодации после двукратной инстилляцией тропикамида 1% может превышать 1,50 дптр, поэтому к применению его в качестве циклоплегика следует относиться критично.

Yazdani et al. [12], основываясь на результатах метаанализа трех рандомизированных контролируемых исследований и трех исследований типа «случай — контроль», пришли к заключению, что двух- или трехкратные инстилляцией тропикамида 1% создают статистически менее значимый циклоплегический эффект по сравнению с аналогичной схемой инстилляцией циклопентолата гидрохлорида 1%, и его не следует применять в качестве единственного циклоплегического средства у младенцев, пациентов с высокой гиперметропией и косоглазием. Tarasova et al. [25], сравнивая глубину циклоплегии по величине остаточного аккомодационного ответа у 54 пациентов после двукратных инстилляций циклопентолата гидрохлорида 1% и тропикамида 1%, пришли к выводу, что тропикамид 1% не следует применять у пациентов при наличии подозрений на повышенный тонус цилиарной мышцы. Применение же в целях медикаментозной циклоплегии тропикамида 0,5% совершенно неприемлемо [23].

Сравнительная оценка различных циклоплегических агентов

В течение долгих лет для медикаментозной рефракционной циклоплегии применялись трехдневные инстилляцией раствора атропина сульфата [1, 26]. Однако, несмотря на то, что атропин является золотым стандартом медикаментозной циклоплегии [27], из-за токсичности данного препарата, а также его чрезмерно выраженного и излишне продолжительного холинолитического действия многие специалисты отдают предпочтение синтетическим антихолинергическим средствам [28]. На сегодняшний день самым популярным из таких средств, вызывающим кратковременную, но достаточно глубокую циклоплегию, является циклопентолата гидрохлорид 1,0% [28, 29].

Многочисленные сравнительные исследования глубины циклоплегии у пациентов с различными аномалиями рефракции на фоне инстилляций атропина сульфата 1% и циклопентолата гидрохлорида 1% показали, что двукратная инстилляцией циклопентолата 1% создает циклоплегический эффект, сравнимый по глубине с трехдневной атропинизацией [14, 26]. Так, Farhood [26], сравнивая данные ретиноскопии у 50 детей 3–8 лет с гиперметропией, заключил, что эффект глубины циклоплегии после двукратной инстилляцией циклопентолата гидрохлорида 1% у данной группы пациентов близок к таковому после трехдневных инстилляций атропина сульфата 1%, поэтому он является хорошей альтернативой атропину даже для детей с высокой степенью гиперметропии.

Ershova et al. [14] изучили влияние различных циклоплегических средств на аккомодацию у 184 детей с миопией в возрасте 7–18 лет по данным аккомодогра-

фии и пришли к заключению, что результаты инстилляцией циклопентолата и атропина по глубине циклоплегического действия статистически не отличались друг от друга. Авторы выявили статистически значимую меньшую разницу в глубине циклоплегического эффекта в ответ на двукратную инстилляцией тропикамида 1% по сравнению с двукратной инстилляцией циклопентолата гидрохлорида 1% и трехдневной — атропина сульфата 1%, что еще раз подтверждает непригодность использования данного препарата для достоверной медикаментозной циклоплегии.

Схемы медикаментозной рефракционной циклоплегии

Ниже будет рассмотрено применение М-холинолитиков короткого действия в схемах рефракционной циклоплегии. Как уже было продемонстрировано выше, некоторые синтетические М-холинолитики короткого действия по выраженности циклоплегического эффекта сравнимы с трехдневной атропинизацией, поэтому схемы непосредственно атропинизации в данной статье рассматриваться не будут.

Выбор подходящей схемы медикаментозной циклоплегии во многом зависит от возраста и состояния здоровья пациента [1, 15]. Следует помнить, что пациенты с пигментированной радужкой имеют менее выраженный мидриатический эффект после инстилляцией М-холинолитических средств, чем пациенты со светлой радужкой. Однако Laojaroenwanit et al. [29] продемонстрировали, что время достижения максимального циклоплегического эффекта при использовании циклопентолата гидрохлорида 1% у пациентов с пигментированной радужкой при любом виде и величине аномалий рефракции составляет 30 минут после первой инстилляцией препарата, что максимальная циклоплегия не зависит от полноты мидриаза и наступает в то время, пока даже присутствует реакция зрачков на свет.

Дети младенческого возраста — **до 1 года включительно**, в особенности с отягощенным анамнезом, нуждаются не столько в максимальной циклоплегии, сколько в максимальном мидриазе для диагностического осмотра заднего отрезка глаза и выявления возможных амблиогенных факторов, причин косоглазия и слабосвидения [13]. Для медикаментозной циклоплегии и мидриаза у младенцев с пигментированной радужкой лучше всего подойдет комбинация М-холинолитиков и α_1 -адреномиметика [15]. Добавление к схеме циклоплегии α_1 -адреномиметика позволяет не только достичь максимального мидриаза, так как происходит сокращение дилатора зрачка, но и уменьшить риск нежелательных системных побочных эффектов благодаря его вазоконстрикторному действию [18]. Также, чтобы предотвратить или минимизировать попадание препаратов в системный кровоток, рекомендуется зажимать *слезный мешок* на 1–2 минуты после каждой инстилляцией препаратов [30].

Для младенцев с нарушениями развития центральной нервной системы и низкой массой тела при рождении применение циклопентолата противопоказано, так как в данной группе пациентов резко увеличивается

Таблиця 2. Схеми циклоплегии у пацієнтів різного віксту [1, 15]

Віксту і особливості пацієнта	Схеми інстиляції препаратів; кратність	Віксту проведення рефрактометрії після першої інстиляції
Младенці до 3 місяців	Цикломидрил (циклопентолата гідрохлорид 0,2%/ фенілэфрина гідрохлорид 1%) двукратно	Через 20–30 минут
Младенці 3–12 місяців (пигментированная радужка)	Поочередно: — циклопентолата гідрохлорид 0,5% однократно; — тропикамид 0,5% однократно; — фенілэфрина гідрохлорид 2,5% однократно	Через 20–30 минут
Младенці 3–12 місяців (светлая радужка)	Циклопентолата гідрохлорид 0,5% двукратно	Через 30–40 минут
Младенці 3–12 місяців (противопоказания к циклопентолату, отсутствие явного косоглазия)	Тропикамид 1,0% двукратно	Через 20–30 минут
Дети старше 1 года и молодые взрослые	Циклопентолата гідрохлорид 1,0% двукратно	Через 30–40 минут
Дети старше 1 года и молодые взрослые (необходимость максимального мидриаза)	Последовательно: — циклопентолата гідрохлорид 1,0% однократно; — тропикамид 1,0% однократно или — фенілэфрина гідрохлорид 2,5% однократно	Через 30–40 минут

риск его токсического воздействия [23, 31]. У таких детей при отсутствии явного косоглазия допустимо применение двукратных инстиляций тропикамида 1%, который менее токсичен, чем циклопентолата гидрохлорид, и очень редко вызывает осложнения [13, 24].

Для детей старше 1 года и взрослых самым популярным и эффективным циклоплегическим препаратом короткого действия является циклопентолата гидрохлорид 1% [12, 28]. Если у пациентов данной возрастной группы помимо циклоплегического эффекта необходимо получить максимальный мидриаз, применяют последовательные инстиляции циклопентолата гидрохлорида 1% с тропикамидом 1% или фенілэфрина гидрохлоридом 2,5%. Однако многочисленные исследования [28, 30] демонстрируют, что выраженность циклоплегического эффекта таких схем ниже, чем при применении циклопентолата гидрохлорида 1% самого по себе.

В табл. 2 обобщены популярные схемы подготовки пациентов разного возраста к рефракционной циклоплегии при использовании М-холинолитиков короткого действия. Вне зависимости от возраста пациента инстиляцию препаратов проводят по одной капле в оба глаза с пятиминутными интервалами, что позволяет уменьшить их нежелательное токсическое воздействие [32]. Рефракцию пациентам определяют в рекомендованный промежуток времени после первой инстиляции препарата, когда достигается максимальная глубина циклоплегии [30].

Правильно выбирайте препараты для медикаментозной циклоплегии и остерегайтесь передозировок! Помните, что пациенты со светлой радужкой в большей степени подвержены токсическим реакциям на циклоплегические препараты, чем пациенты с пигментированной радужкой [1].

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

Список литературы

1. Elliott D.B. *Clinical Procedures in Primary Eye Care*. 5th ed. London: Elsevier Health Sciences, 2020.
2. Heus P., Verbeek J.H., Tikka C. *Optical correction of refractive error for preventing and treating eye symptoms in computer users*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. № 4. Article № CD009877.
3. Schnell P.H., Taub M.B., Duckman R.H. *Visual Development, Diagnosis, and Treatment of the Pediatric Patient*. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2019.
4. Yanoff M. *Advances in Ophthalmology and Optometry*. Vol. 4. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2019.
5. Elliott D.B. *What is the appropriate gold standard test for refractive error?* *Ophthalmic & Physiological Optics*. 2017. № 37. P. 115–117.
6. Otero C., Aldaba M., Pujol J. *Clinical evaluation of an automated subjective refraction method implemented in a computer-controlled motorized phoropter*. *Journal of Optometry*. 2019. № 12(2). P. 74–83.
7. Vasudevan B., Ciuffreda K.J., Meehan K., Grk D., Cox M. *Comparison of objective refraction in darkness to cycloplegic refraction: a pilot study*. *Clinical and Experimental Optometry*. 2016. № 99(2). P. 168–172.
8. Khandpur R.S. *Compendium of Biomedical Instrumentation*. Vol. 3. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2020.
9. Keirl A., Christie C. *Clinical Optics and Refraction: A Guide for Optometrists, Contact Lens Opticians and Dispensing Opticians*. London: Butterworth-Heinemann Ltd, 2007.
10. Bhootra A.K. *Clinical Refraction Guide*. 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2019.
11. Anderson H.A., Ravikumar A., Benoit J.S., Marsack J.D. *Impact of Pupil Diameter on Objective Refraction Determination and Predicted Visual Acuity*. *Translational Vision Science & Technology*. 2019. № 8(6). Article № 32.
12. Yazdani N., Sadeghi R., Momeni-Moghaddam H., Zarifmahmoudi L., Ehsaei A. *Comparison of cyclopentolate versus tropicamide cycloplegia: A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Optometry*. 2018. № 11(3). P. 135–143.
13. AOA *Evidence-Based Optometry Guideline Development Group*. *Evidence-Based Clinical Practice Guideline*. *Comprehensive*

Pediatric Eye and Vision Examination. St. Louis: American Optometric Association, 2017.

14. Ershova R.V., Brzheshkiy V.V., Sokolov V.O., Kravchenko E.A. Express-cycloplegia in children with myopia. Objectification of choice. *Russian Ophthalmology of Children*. 2016. № 2. P. 30-37.

15. Tasman W., Jaeger E.A. *Duane's Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

16. Millodot M. *Dictionary of Optometry and Vision Science*. 8th ed. London: Elsevier Health Sciences, 2017.

17. Bui-Quoc E., Guilmin-Crepon S., Tinguely S., Lavallee G., Busquet G., Angot M., Vera L. Comparison of Refraction With or Without Cycloplegia Using Retinomax® or Plusoptix® Devices. *French Journal of Ophthalmology*. 2017. № 40(3). P. 209-214.

18. Stringer J.L. *Basic Concepts in Pharmacology: What You Need to Know for Each Drug Class*. 5th ed. Ohio: McGraw-Hill Education, 2017.

19. Purviņš I., Purviņa S. *Praktiskā farmakoloģija*. Rīga: Zāļu infocentrs, 2011.

20. Del Águila-Carrasco A.J., Lara F., Bernal-Molina P., Riquelme-Nicolás R., Marin-Franch I., Esteve-Taboada J.J., Montés-Micó R., Kruger P.B., Lopez-Gil N. Effect of phenylephrine on static and dynamic accommodation. *Journal of Optometry*. 2019. № 12(1). P. 30-37.

21. Esteve-Taboada J.J., Del Águila-Carrasco A.J., Bernal-Molina P., Ferrer-Blasco T., López-Gil N., Montés-Micó R. Effect of Phenylephrine on the Accommodative System. *Journal of Ophthalmology*. 2016. № 6. Article ID 7968918.

22. Grosvenor T.P. *Primary Care Optometry*. 5th ed. London: Butterworth-Heinemann Ltd, 2006.

23. Rosenfield M., Logan N. *Optometry: Science, Techniques and Clinical Management*. 2nd ed. London: Butterworth-Heinemann Ltd, 2009.

24. Yoo S.G., Cho M.J., Kim U.S., Baek S.-H. Cycloplegic Refraction in Hyperopic Children: Effectiveness of a 0.5 % Tropicamide

and 0.5 % Phenylephrine Addition to 1 % Cyclopentolate Regimen. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2017. № 31(3). P. 249-256.

25. Tarasova N.A., Tarutta E.P., Markosian G.A., Maksimova M.V. Objective accommodation response value (completeness of cycloplegia) after diagnostic instillations of diverse medication. *Russian Ophthalmological Journal*. 2018. № 2. P. 22-26.

26. Farhood Q.K. Cycloplegic Refraction in Children with Cyclopentolate versus Atropine. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2012. № 3(7). Article № 1000239.

27. Sani R.Y., Hassan S., Habib S.G., Ifeanyiichukwu E.P. Cycloplegic effect of atropine compared with cyclopentolate-tropicamide combination in children with hypermetropia. *Nigerian Medical Journal*. 2016. № 57(3). P. 173-177.

28. Sherman A.E., Shaw M.M., Ralay-Ranaivo H., Rahmani B. Tropicamide has limited clinical effect on cycloplegia and mydriasis when combined with cyclopentolate and phenylephrine. *Journal of AAPOS*. 2019. № 23(1). Article No P30.E1-30.E5.

29. Laojaroenwanit S., Layanun V., Praneepachachon P., Pukrushpan P. Time of maximum cycloplegia after instillation of cyclopentolate 1 % in children with brown irises. *Clinical Ophthalmology*. 2016. № 10. P. 897-902.

30. Kyei S., Nketsiah A.A., Asiedu K., Awuah A., Owusu-Ansah A. Onset and duration of cycloplegic action of 1 % cyclopentolate — 1 % tropicamide combination. *African Health Sciences*. 2017. № 17(3). P. 923-932.

31. Rajeev A., Gupta G., Adhikari K.M., Yadav A.K., Sathyamoorthy M. Neurotoxic Effects of Topical Cyclopentolate. *Medical Journal Armed Forces India*. 2010. № 66(3). P. 288-289.

32. Bartlett J.D. & Jaanus. *Clinical Ocular Pharmacology*. London: Butterworth-Heinemann Ltd, 2008.

Получено/Received 23.05.2020

Рецензировано/Revised 10.06.2020

Принято в печать/Accepted 22.06.2020 ■

Слабцова О.О.

Латвійський університет, м. Рига, Латвія

Підготовка пацієнтів до медикаментозної рефракційної циклоплегії

Резюме. Однією з найважливіших процедур у роботі офтальмолога є визначення рефракції пацієнта. Дана процедура необхідна пацієнтам будь-якого віку, адже саме вона допомагає отримати інформацію про те, чи має пацієнт аномалії рефракції, чи можуть вони стати перешкодою для нормального формування зорової активності та бінокулярного зору в дітей дошкільного віку, чи є саме аномалії рефракції причиною скарг пацієнтів більш старшого віку на зниження зору і втрату зорової працездатності (астенопію). Правильне визначення статичної рефракції, коли акомодация пацієнта повністю розслаблена, не тіль-

ки має величезне значення в момент прийняття рішення про необхідність призначення оптичної корекції — отримані значення є підставою для самого клінічного призначення. В роботі подані сучасні методи визначення рефракції, визначені показання до медикаментозної рефракційної циклоплегії, показана мідриатична й циклоплегічна активність М-холінолітиків, проведена порівняльна оцінка різних циклоплегічних агентів, рекомендовані схеми медикаментозної рефракційної циклоплегії.

Ключові слова: рефракція; медикаментозна циклоплегія; М-холінолітики

E.A. Slabtsova

University of Latvia, Riga, Latvia

Preparing patients for drug refractive cycloplegia

Abstract. One of the most important procedures in the ophthalmologist's work is to determine the patient's refraction. This procedure is necessary for patients of any age, because it helps to obtain information about whether the patient has refractive errors, whether they can become an obstacle to the normal formation of visual activity and binocular vision in preschool children, whether refractive errors are the cause of complaints of decreased vision and loss of visual performance (asthenopia) in older patients. The correct determination of static refraction, when the patient's accom-

modation is completely relaxed, is not only of great importance at the time of deciding whether to prescribe optical correction — the obtained values are the basis for the clinical prescription itself. The paper presents modern methods for determining refraction, identifies indications for drug refractive cycloplegia, shows mydriatic and cycloplegic activity of M-cholinolytics, provides a comparative evaluation of different cycloplegic agents, recommended schemes of drug refractive cycloplegia.

Keywords: refraction; drug cycloplegia; M-cholinolytics

УДК 617.713-002.2

DOI: 10.22141/2309-8147.8.2.2020.209921

Дрожжина Г.И., Середа Е.В.

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

Периферические инфекционные кератиты

Резюме. Периферические кератиты (ПК) — это группа деструктивных воспалительных заболеваний стромы юксталимбальной роговицы, которые ассоциируются с дефектом эпителия, присутствием клеток воспаления в строме и прогрессирующим расплавлением стромы роговицы. Причинами развития ПК могут быть патология век и заболевания кожи, системные инфекционные заболевания, а также ряд неинфекционных иммунных расстройств и диффузных болезней соединительной ткани. Клиническая картина периферических инфекционных кератитов (ПИК) характеризуется формированием инфильтратов на периферии роговицы и образованием серповидных изъязвлений роговицы. ПИК наиболее часто встречаются при воспалительных заболеваниях конъюнктивы, краев век (при себорейных блефаритах, стафилококковых блефаритах, а также розацеа). Дифференциальную диагностику ПИК необходимо проводить с кератитами при системных заболеваниях соединительной ткани, краевым кератитом при лагофтальме, язвой Мурена, аутоиммунными заболеваниями организма с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек и поверхности глаза. Главными принципами лечения ПИК являются выяснение причины, контроль над воспалительным процессом и стимуляция регенерации роговицы. В комплексной терапии ПИК используют антибиотики, ингибиторы коллагеназы, репаративные, слезозаместительные препараты, мидриатики, а также комбинированные препараты, в состав которых входит бактерицидный антибиотик и кортикостероид. Для лечения ПК, ассоциированных с заболеванием краев век и кожи, необходима комбинация антибактериальных и глюкокортикоидных препаратов с контролем основного заболевания.

Ключевые слова: инфекционный периферический кератит; инфильтрат; фликтена; блефарит; язва роговицы; комбинированный препарат

Воспалительные заболевания роговицы являются одной из основных причин монокулярной слепоты. Периферические кератиты (ПК) — это группа деструктивных воспалительных заболеваний стромы юксталимбальной роговицы, которые ассоциируются с дефектом эпителия, присутствием клеток воспаления в строме и прогрессирующим расплавлением стромы роговицы [1].

По локализации патологических изменений кератиты и язвы роговицы подразделяются на центральные (парацентральные) и периферические, что имеет значение для определения этиологии заболевания, тактики лечебных мероприятий и прогноза течения.

Причинами развития ПК могут быть патология век и заболевания кожи, системные инфекционные заболевания [16], а также ряд неинфекционных иммунных расстройств (краевой кератит, язва Мурена) и диффузных болезней соединительной ткани [2–5]. Кроме того, периферическая локализация патологических изменений в роговице встречается при дегенеративных и трофических расстройствах, что требует проведения дифференциальной диагностики [6].

Локализация воспалительного очага в роговице определяется особенностями ее анатомического строения и иммунологического ответа [7]. Внедрение инфекционного агента, отложение иммунных комплексов

© «Архів офтальмології України» / «Архив офтальмологии Украины» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologijj Ukraini»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Дрожжина Галина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», Французский бульвар, 49/51, г. Одесса, 65082, Украина; e-mail: serp2002@ukr.net

For correspondence: G.I. Drozhzhyna, MD, PhD, Professor, State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Frantsuzskii boulevard, 49/51, Odesa, 65061, Ukraine; e-mail: serp2002@ukr.net

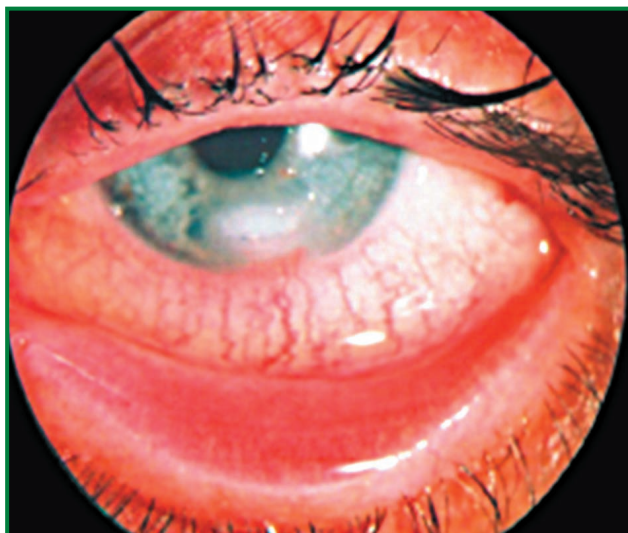


Рисунок 1. Краевой кератит при переднем стафилококковом блефарите

при иммунных расстройствах, травма, дерматологические заболевания могут инициировать локальный иммунный ответ, в результате чего из перилимбальных сосудов в роговицу мигрируют иммунокомпетентные клетки, происходит активация компонентов системы комплемента. Нейтрофилы инфильтрируют периферические отделы роговицы и выделяют протеолитические ферменты, в том числе коллагеназу, активные формы кислорода и провоспалительные факторы, что приводит к разрушению и деградации стромы роговицы [5, 7, 8]. Нарушается баланс ферментов с преобладанием активности коллагенолитических ферментов, что приводит к деструкции ткани роговицы. Особенности анатомии периферии роговицы, разнообразие этиологических факторов ее поражения, частота встречаемости ПК, связь с системными заболеваниями, угрожающими жизни, рецидивирующее течение, угроза зрению и сохранению органа обуславливают актуальность изучения проблемы.

Целью данной статьи явилось описание наиболее распространенных форм периферических инфекционных кератитов (ПИК), особенностей их клинической картины, дифференциальной диагностики и терапии.

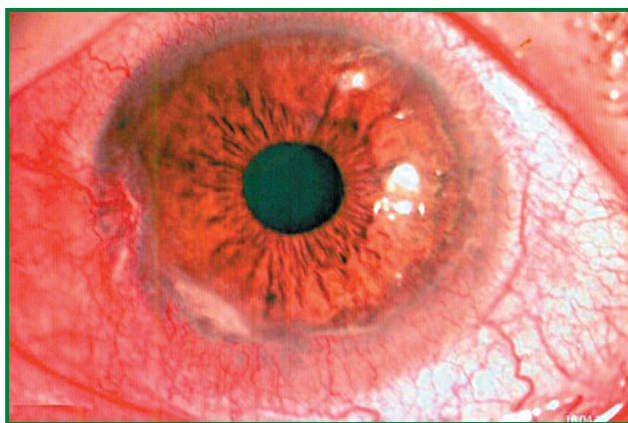


Рисунок 2. Розацеа-кератит, краевые инфильтраты, неоваскуляризация роговицы

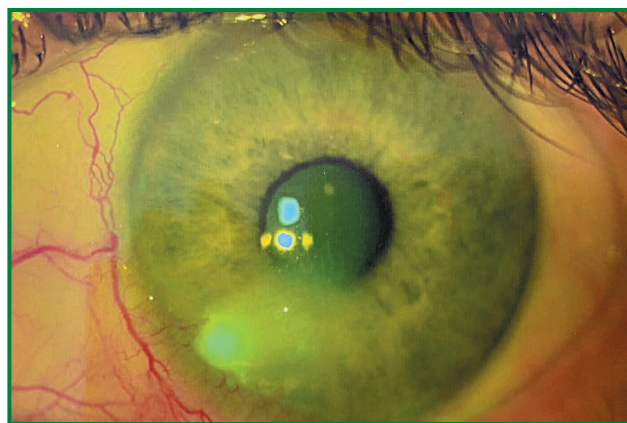


Рисунок 3. Периферический инфильтрат роговицы

Периферические инфекционные кератиты классифицируют на первичные (бактериальные, грибковые, вирусные, паразитарные) и ассоциированные с системным инфекционным заболеванием (туберкулез, сифилис, вирусные инфекции, гонококковый артрит), розацеа. Среди этиологических факторов первичных ПИК часто наблюдают ношение мягких контактных линз, травму роговицы, особенно у работников сельского хозяйства.

Диагностика ПИК включает соскоб с конъюнктивы и посев из конъюнктивальной полости для идентификации флоры, исследование ресниц на демодекс, рентген легких, квантифероновый тест для диагностики туберкулеза, кардиолипиновый тест для диагностики сифилиса, развернутый анализ крови IgM и G на вирус герпеса.

Клиническая картина ПИК характеризуется формированием инфильтратов на периферии роговицы и образованием серповидных изъязвлений роговицы. Инфильтраты, как правило, светло-серые, рыхлые, располагаются в 1–2 мм от лимба, иногда в виде цепочки, с перифокальным отеком стромы роговицы и поверхностной васкуляризацией. Периферические инфекционные кератиты наиболее часто встречаются при воспалительных заболеваниях конъюнктивы, краевек (при себорейных блефаритах, стафилококковых блефаритах, а также розацеа). Гораздо реже могут развиваться вследствие заболеваний слезных путей [13].

Себорейные блефариты могут встречаться как самостоятельное заболевание и в комбинации со стафилококковым блефаритом или дисфункцией мейбомиевых желез. В воспалительный процесс первично вовлекается передняя часть края века. Характерным клиническим признаком себорейного блефарита является наличие корок сальной консистенции, которые располагаются на краю века, ресницах, бровях и коже черепа. При себорейном блефарите, как правило, наблюдается повышенное количество секрета мейбомиевых желез. Другими клиническими признаками себорейного блефарита являются хроническая гиперемия века, жалобы на жжение, ощущение инородного тела. Примерно у 15 % пациентов развивается конъюнктивит или периферический кератит, который характе-

ризуется точечными эпителиальными эрозиями, локализующимися на периферии роговицы в ее нижней трети.

Наиболее частым возбудителем стафилококкового блефарита является *S.aureus*, реже *S.epidermidis* и другие микробы. Этот вид блефарита намного чаще наблюдается в молодом возрасте. Характерными клиническими признаками являются наличие гнойных корок, окружающих отдельные ресницы на переднем крае век, склеивание ресниц (рис. 1). При удалении корок могут наблюдаться изъязвления краев век. На поздних стадиях возможно появление телеангиэктазий, рубцевания края век, выпадения ресниц (мадароз), трихиаза. Довольно часто стафилококковый блефарит сопровождается конъюнктивитом, осложняющимся периферическим кератитом. Для последнего характерно наличие краевых инфильтратов, располагающихся в нижней, реже в верхней части роговицы в местах контакта с веками. Перикорнеальная инъекция более выражена на участках, соответствующих роговичной инфильтрации. Инфильтраты могут сливаться и изъязвляться [15].

Периферическое поражение роговицы возможно у пациентов с розацеа, оно чаще двустороннее, но асимметричное [17]. Для данной патологии характерно появление поверхностной точечной эпителиопатии либо краевых инфильтратов роговицы в нижнем или верхнем секторе с изъязвлением, поверхностной васкуляризации роговицы, сопровождающейся хроническим блефароконъюнктивитом, дисфункцией мейбомиевых желез и вторичным синдромом сухого глаза (рис. 2).

ПИК чаще протекают по типу краевого кератита, который развивается в результате иммунной реакции на микрофлору краев век по III типу гиперчувствительности, когда в роговице откладываются иммунные комплексы к стафилококку или другим бактериям [9, 10]. Такие кератиты являются результатом хронического упорно текущего блефароконъюнктивита. Развитию кератита предшествует гиперемия, отек и инфильтрация лимба. Один или несколько белесоватых, четко очерченных инфильтратов располагаются вблизи лимба, поверхность их изъязвляется постепенно, раздражение глаза умеренное (рис. 3). Отдельные инфильтраты

сливаются между собой. Воспалительный процесс начинается на ограниченном участке, затем распространяется концентрично лимбу [14].

Другой разновидностью краевого кератита является фликтенулезный кератит с характерным мигрирующим инфильтратом с васкуляризацией (рис. 4). Фликтена — локальное воспаление роговицы и/или конъюнктивы, обусловленное клеточной реакцией гиперчувствительности на микробный антиген или компоненты клеточной стенки стафилококка. Для фликтенулезного кератита типичной является односторонняя локализация вблизи лимба на бульбарной конъюнктиве или на роговице. Патогномоничным для фликтены является наличие одного или нескольких маленьких круглых воспалительных фокусов серого или желтого цвета, имеющих вид узелка, возвышающегося над поверхностью роговицы, рядом с которым есть зона полнокровных сосудов. После фликтен, локализовавшихся на конъюнктиве, могут оставаться клиновидные фиброваскулярные помутнения вблизи лимба. Фликтены, локализующиеся на роговице, характеризуются рецидивирующим течением с миграцией к центру и развитием воспалительного повреждения роговицы (фликтенулезного кератита). При отсутствии соответствующего лечения такой кератит ведет к снижению зрения. В некоторых случаях фликтенулезный кератит ведет к истончению, в редких случаях — к перфорации роговицы (рис. 5).

Дифференциальную диагностику ПИК необходимо проводить с кератитами при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, узелковый полиартериит), краевым кератитом при лагофтальме, язвой Мурена, аутоиммунными заболеваниями организма с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек и поверхности глаза (пемфигус, гранулематоз Вегенера, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, псориаз).

Краевой инфекционный кератит может быть результатом лекарственной аллергии, а также заболеваний желудочно-кишечного тракта (дисбактериоз, дискинезия желчных путей, гастрит, хронический колит).

Помочь в дифференциальной диагностике ПИК на фоне розацеа может внимательный осмотр кожи лица. Типичными признаками проявления розацеа на коже

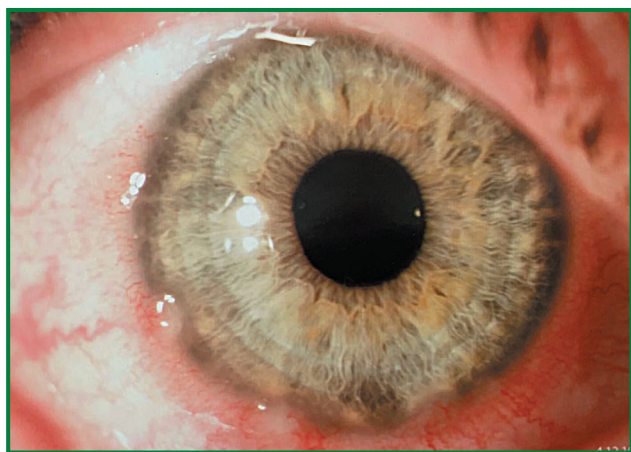


Рисунок 4. Фликтенулезный кератит

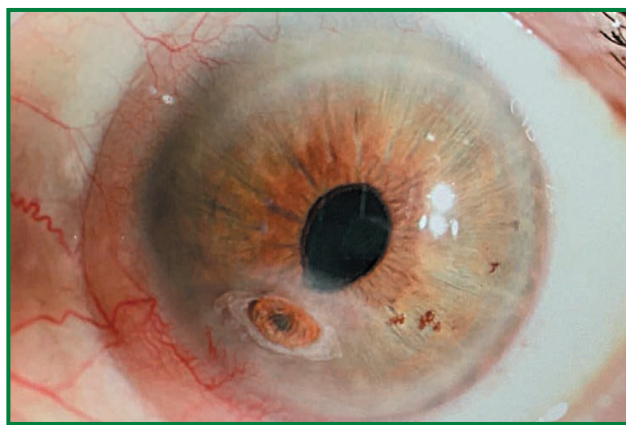


Рисунок 5. Периферическая язва роговицы с перфорацией

лица являются: эритема средней части лица (носа и щек), телеангиэктазии поверхностных сосудов лица, высыпания в виде папул и пустул, очаги гиперплазии сальных желез и соединительной ткани.

Для исключения аутоиммунной этиологии и наличия у пациентов заболеваний соединительной ткани первостепенное значение имеет лабораторная диагностика, а именно развернутый анализ крови для выявления тромбоцитопении, лейкопении, увеличения скорости оседания эритроцитов, антинейтрофильных цитоплазматических антител ANCA (маркеры васкулита), антинуклеарных антител ANA (маркеры СКВ). Важную роль играет тщательный сбор анамнеза. Как правило, у пациентов уже существует ревматоидный артрит около 10–20 лет. В случае гранулематоза Вегенера глазные проявления могут сопровождаться симптомами поражения верхних дыхательных путей [11, 12].

Для кератита вследствие лагофтальма характерно наличие ксероза, торпидной эрозии роговицы с тендацией к изъязвлению в проекции несмыкания век.

Язва Мурина характеризуется полулунным изъязвлением роговицы у лимба с медиальной либо латеральной стороны и прогрессирующим воспалением с истончением роговицы. Данный диагноз устанавливается после исключения системной патологии [18].

Главными принципами лечения ПИК являются выяснение причины (этиопатогенетическое лечение), контроль над воспалительным процессом (угнетение каскада воспаления) и стимуляция заживления роговицы (предотвращение развития перфорации). В первую очередь необходимо установить/исключить местную инфекцию. Независимо от этиологии процесса иммунный ответ в связи со спецификой морфологии периферической роговицы всегда ранний и очень сильный. Лечение следует начинать эмпирически как можно раньше и менять в зависимости от реакции роговицы на проводимую терапию. При наличии угрозы кератомалиции необходимо назначать системные ингибиторы коллагеназы (доксациклин, контривен, ацетилцистеин, витамин С). В комплексной терапии ПИК также используют репаративные, слезозаместительные препараты и мидриатики. Параллельно с проводимой терапией необходимо выяснять наличие системных поражений.

При ПИК, развивающихся вследствие блефарита, на первом месте стоит гигиена век с использованием специальных шампуней и салфеток, с помощью которых снижается микробная колонизация век, удаляются напластования из корок и чешуек на ресницах, а также избыточный секрет мейбомиевых желез. В конъюнктивальную полость инстиллируются антисептики, при наличии конъюнктивита — антибиотики. После ликвидации микробного агента используют слезозаместители, т.к. у большинства пациентов имеется дисфункция мейбомиевых желез, сопровождающаяся нарушением стабильности слезной пленки.

Кроме этого, у пациентов со стафилококковым блефаритом и блефароконъюнктивитом после ликвидации микробного агента для купирования симптомов

воспаления целесообразно местное использование кортикостероидов. Лучшие результаты в этом случае дают комбинированные препараты — антибиотик + кортикостероид, что позволяет контролировать активность воспаления и пролиферацию патогенной флоры.

Начинать терапию язвенного ПИК при стафилококковой этиологии процесса следует с форсированного режима инстилляций антибиотиков — каждые 15 мин первый час и затем ежечасные закапывания в течение суток. Отсутствие положительной динамики в течение 48 часов требует смены тактики лечения. Проведение системной антибиотикотерапии необходимо в случаях глубокого поражения ткани роговицы до 1/2 ее толщины, наличия гипопиона либо угрозы перфорации. Среди антибактериальных препаратов первой линии выбора следует выделить фторхинолоны III поколения (левофлоксацин), аминогликозиды II поколения (тобрамицин, гентамицин), гликопептид (ванкомицин).

При наличии периферических инфильтратов роговицы необходимо исследование мазков и санация патогенной флоры до применения кортикостероидов или комбинированных препаратов.

В случаях фликтенулезного кератита кортикостероиды необходимо включать уже в ранние сроки лечения. В этих случаях также показано применение препаратов, обладающих комбинированным действием — противомикробным и противовоспалительным. С этой целью хорошо себя зарекомендовали комбинированные препараты, в состав которых входит бактерицидный антибиотик с широким спектром действия как на грамположительную, так и на грамотрицательную флору — тобрамицин и кортикостероид (дексаметазон).

Если до настоящего времени в Украине препараты комбинированного действия были исключительно зарубежными, то сейчас появился препарат производства Киевского витаминного завода — Тобифламин. В состав глазных капель Тобифламин входит 3 мг тобрамицина и 1 мг дексаметазона. Режим применения данного препарата — 1–2 капли каждые 4–6 часов. Во время первых 24–48 часов дозу можно увеличивать до 1–2 капель каждые 2 часа.

Комбинированные глюкокортикоидные и антибактериальные препараты являются одной из наиболее эффективных комбинаций и широко применяются в послеоперационном периоде после различных оперативных вмешательств на глазу, в том числе после кератопластики.

Выводы

Наиболее типичными клиническими формами периферического поражения роговицы являются инфекционно-индуцированные краевые кератиты. Периферические кератиты ассоциированы с заболеванием краев век и кожи, для их лечения необходима комбинация антибактериальных и глюкокортикоидных препаратов с контролем основного заболевания.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Sharma N., Sinha G., Shekhar H., Titiyal J.S. et al. Demographic profile, clinical features and outcome of peripheral ulcerative keratitis: a prospective study. *Br. J. Ophthalmol.* 2015. 99 (11). 1503-1508.
2. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Клиническая диагностика и лечение больных с сухим кератоконъюнктивитом на почве синдрома Сьегрена. *Офтальмохирургия и терапия.* 2001. 1 (1). 42-46.
3. Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Абрамова Ю.В. Офтальмологические проявления гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера). *Терапевтический архив.* 2015. 87 (12). 111-116.
4. Тарасова Л.Н., Кудряшова Ю.И. Особенности клиники синдрома «сухого глаза» при системных аутоиммунных заболеваниях. *Офтальмология.* 2007. 4 (2). 52-58.
5. Gregory J.K., Foster C.S. Peripheral ulcerative keratitis in the collagen vascular diseases. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1996. 36 (1). 21-30.
6. Рикс И.А., Ткаченко Н.В. К вопросу о дифференциальной диагностике болезни Мурена и болезни Терриена. *Офтальмологические ведомости.* 2008. 1 (2). 77-83.
7. Smith V.A., Hoh H.B. Role of ocular matrix metalloproteinases in Peripheral Ulcerative Keratitis. *Br. J. Ophthalmol.* 1999. 83. 1376-1383.
8. Messmer E.M., Foster C.S. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv. Ophthalmol.* 1999. 43 (5). 379-396.
9. Uveitis and immunological disorders. Ed. Pleyer U., Foster C.S. Springer. 2007. 274 p.
10. Nakao S., Hafezi-Moghadam A., Ishibashi T. Lymphatics and lymphangiogenesis in the eye. *J. Ophthalmol.* 2012. 763-783.
11. Степанов В.К., Муриева И.В., Исаева О.В. Лечебная пересадка роговицы при деструктивной кератопатологии у больных ревматоидным полиартритом. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2015. 187. 231-233.
12. Knox Cartwright N.E., Tole D.M., Georgoudis P., Cook S.D. Peripheral ulcerative keratitis and corneal melt. a 10-year single center review with historical comparison. *Cornea.* 2014. 33 (1). 27-31.
13. Дроздова Е.А., Тимошевская Е.И. Дифференциальная диагностика и тактика лечения периферических поражений роговицы. *Точка зрения. Восток — Запад.* 2017. № 1. С. 57-60.
14. Lemp M.A., Nichols K.K. Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment. *Ocul. Surf.* 2009. 7 (suppl. 2). P1-S14.
15. Дрожжина Г.И. Воспалительные заболевания век. *Одесса: Астропринт,* 2011. 86 с.
16. Chranioti A., Malamas A. Bilateral Herpes Simplex Virus-related Peripheral Ulcerative Keratitis Leading to Corneal Perforation in a Patient with Primary Herpes Simplex Virus Infection. *J. Ophthalmic. Vis. Res.* 2019 Jan-Mar. 14 (1). 93-96.
17. Trufanov S.V., Krakhmaleva D.A. Mushroom keratoplasty in rosacea keratitis complicated by corneal perforation (a clinical case). *Vestn. Oftalmol.* 2019. 135 (5. Vyp. 2). 215-219.
18. Dong Y.L., Zhang Y.Y. Clinical features, treatment distribution and outcomes of Mooren's ulcer. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2019 Feb. 11. 55.(2). 127-133.

Получено/Received 03.06.2020

Рецензировано/Revised 22.06.2020

Принято в печать/Accepted 23.06.2020 ■



Дрожджина Г.І., Серєда О.В.

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

Периферичні інфекційні кератити

Резюме. Периферичні кератити (ПК) — це група деструктивних запальних захворювань стромы юксталимбальної рогівки, що асоціюються з дефектом епітелію, присутністю клітин запалення у стромі і прогресуючим розплавленням стромы рогівки. Причинами розвитку ПК можуть бути патологія повік і захворювання шкіри, системні інфекційні захворювання, а також низка неінфекційних імунних розладів і дифузних хвороб сполучної тканини. Клінічна картина периферичних інфекційних кератитів (ПІК) характеризується формуванням інфільтратів на периферії рогівки і утворенням серпоподібних виразок рогівки. ПІК найбільш часто зустрічаються при запальних захворюваннях кон'юнктиви, країв повік (при себорейних блефаритах, стафілококових блефаритах, а також розацеа). Диференційну діагностику ПІК необхідно проводити з кератитами при системних захворюваннях сполучної тканини,

крайовим кератитом при лагофтальмі, виразкою Мурена, автоімунними захворюваннями організму з залученням до патологічного процесу слизових оболонок і поверхні ока. Головними принципами лікування ПІК є з'ясування причини, контроль над запальним процесом і стимуляція регенерації рогівки. У комплексній терапії ПІК використовують антибіотики, інгібітори колагенази, репаративні, сльозозамісні препарати, мідріатики, а також комбіновані препарати, до складу яких входить бактерицидний антибіотик і кортикостероїд. Для лікування ПК, асоційованих із захворюванням країв повік і шкіри, необхідна комбінація антибактеріальних і глюкокортикоїдних препаратів із контролем основного захворювання.

Ключові слова: інфекційний периферичний кератит; інфільтрат; фліктена; блефарит; виразка рогівки; комбінований препарат

G.I. Drozhzhyna, K.V. Sereda

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

Peripheral infectious keratitis

Abstract. Peripheral keratitis (PK) is a group of destructive inflammatory diseases of the juxtalimbal corneal stroma that are associated with an epithelial defect, the presence of inflammatory cells in the stroma, and progressive destruction of the corneal stroma. The causes of PK may be as follows: pathology of the eyelids and skin diseases, systemic infectious diseases, as well as a number of non-infectious immune disorders and diffuse connective tissue diseases. The clinical picture of peripheral infectious keratitis (PIK) is characterized by the formation of infiltrates on the periphery of the cornea and the formation of crescent-shaped ulcerations of the cornea. PIK are most common in inflammatory diseases of the conjunctiva, the edges of the eyelids (in seborrheic blepharitis, staphylococcal blepharitis, and rosacea). Differential diagnosis of PIK must be performed with keratitis in case of systemic con-

nective tissue diseases, marginal keratitis in case of lagophthalmos, Mooren's ulcer, autoimmune diseases of the body involving the mucous membranes and surface of the eye in the pathological process. The main principles of PIC treatment are finding out the cause, controlling the inflammatory process and stimulating corneal regeneration. In the comprehensive therapy for PIK, antibiotics, collagenase inhibitors, reparative drugs, artificial tears, mydriatics are used, as well as combination drugs, which include a bactericidal antibiotic and a corticosteroid. For the treatment of PK associated with the disease of the edges of the eyelids and skin, a combination of antibacterial and glucocorticoid drugs is necessary with control of the underlying disease.

Keywords: infectious peripheral keratitis; infiltrate; phlycten; blepharitis; corneal ulcer; combination drug

УДК 617.7-002:616.441-008.63]:616-085](045)

DOI: 10.22141/2309-8147.8.2.2020.209922

Прусак О.І.¹, Іванюта Е.П.²¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Підходи до лікування орбітопатії Грейвса: вчора, сьогодні, завтра

Резюме. Актуальність. У статті висвітлено основні підходи до лікування пацієнтів з орбітопатією Грейвса, яка залишається актуальним питанням офтальмології та ендокринології, оскільки ця патологія впливає на якість життя, може призвести до втрати зору, що є медико-соціальною проблемою. **Мета.** Проаналізувати дані літератури відносно основних підходів до лікування пацієнтів з орбітопатією Грейвса, що були застосовані в минулому, та сучасні рекомендації European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy (EUGOGO) (2016) і перспективи нових досліджень; оцінити переваги й недоліки кожного методу лікування. **Результати.** Підходи до лікування орбітопатії Грейвса змінювались з часом завдяки розвитку науки і глибшому розумінню етіології і патогенезу цього захворювання. Застосування кортикостероїдів, променева терапія, хірургічне лікування — основні методи, які використовують для менеджменту хворих з орбітопатією Грейвса, проте кожен з них має свої переваги і недоліки. **Висновки.** EUGOGO (2016) рекомендує поетапний підхід до ведення пацієнтів з орбітопатією Грейвса, залежно від її активності й тяжкості та впливу на якість життя пацієнта. Нині оптимального конкретного методу лікування не визначено, проте вивчення ефекту нових лікарських засобів і застосування комп'ютерного 3D-моделювання на передопераційному етапі видаються досить перспективними.

Ключові слова: орбітопатія Грейвса; глюкокортикостероїди; променева терапія; декомпресія орбіти; тепротумумаб; комп'ютерне 3D-моделювання

Вступ

Хвороба Грейвса (ХГ) — це системне автоімунне захворювання, що характеризується інфільтрацією тиреоїдних антигенспецифічних Т-клітин у тканини, що експресують рецептори тиреотропного гормону (Thyroid Stimulating Hormone Receptor, TSH-R) [1].

Ця патологія є найпоширенішою причиною гіпертиреозу в США, частота якого становить приблизно 1,2 % (0,5 % явного і 0,7 % субклінічного); частіше зустрічається в жінок [2].

В Україні за 2007–2017 рр. поширеність тиреоїдів на 100 тис. населення збільшилась у 2,5 раза (від 209,8 до 520,7 ‰), гіпотиреозу — у 1,7 раза (від 170,4 до 282,3 ‰), гіпертиреозу — у 1,5 раза (від 106,2 до 154,4 ‰) [3]. Середній вік пацієнтів з ендокринною орбітопатією становить $46,0 \pm 13,8$ року, переважають жінки (75 %) [4].

Гіпертиреоз — це форма тиреотоксикозу, для якої характерні надто високий синтез і секреція тиреоїдних гормонів власною щитоподібною залозою. Адекватне лікування тиреотоксикозу вимагає точної діагностики з повним розумінням етіології і патогенезу [2].

Патогенез ХГ пов'язаний з ураженням органа зору, при якому орбітальні фібробласти, які експресують високі рівні рецептора тиреотропного гормону (TSH-R), стають центральною мішенню імунної реактивності [5, 6]. В недавніх опублікованих дослідженнях виявлено, що стимулюючі антитіла до TSH-R зв'язуються з TSH-R, який, у свою чергу, взаємодіє з рецепторами інсуліноподібного фактора росту (Insulin-like Growth Factor I receptor, IGF-IR) на поверхні тироцитів, орбітальних фібробластів [5–7]. Таким чином утворюється фізичний та функціональний сигнальний комплекс [5, 7]. Активовані фібробласти генерують багато проза-

Таблиця 1. Шкала клінічної активності ОГ (CAS)

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

пальних і протизапальних факторів, зокрема цитокіни: IL-1b, -6, -8, -10, -12 та -16; TNF- α ; хемокін і ліганд CD40 (CD40L; CD154). Цитокін-активовані фіброblastи синтезують гіалуронат та інші глікозаміноглікани, які збільшують об'єм орбітальних тканин [5, 6]. З часом зміни окорухових м'язів та орбітальної жирової клітковини минають стадії від набряку та інфільтрації до фіброзу і ремоделювання тканин, що клінічно проявляється проптозом та обмеженням рухів очного яблука [8].

Орбітопатія Грейвса (ОГ) — основний екстратиреоїдний прояв хвороби Грейвса, хоча тяжкі форми трапляються рідко (3–5 % випадків) [9]. Захворювання типово має дві фази: активну (запальну) і хронічну (фіброзну). В літературі наявні різні назви цієї патології: ендокринна орбітопатія, тиреотропний екзофтальм, тиреотропна офтальмопатія, тиреоїд-асоційована офтальмопатія, офтальмопатія Грейвса — Базедова, аутоімунна офтальмопатія.

У недавньому великому дослідженні пацієнтів із ХГ M.L. Tanda et al. спостерігали: в 73,7 % — відсутність очних уражень, 20,2 % — наявність легкої та неактивної ОГ, 5,8 % — середньотяжкої/тяжкої та активної ОГ, а в 0,3 % — дистиреоїдної оптичної нейропатії [10].

Часто пацієнти приходять зі скаргами з боку органа зору при ОГ, не знаючи про захворювання щитоподібної залози, й офтальмолог є першим, хто може

запідозрити зміни тиреоїдного статусу, рекомендувати консультацію ендокринолога для дообстеження і визначення діагнозу.

Згідно з рекомендаціями EUGOGO (2016), оптимальним є мультидисциплінарний підхід до лікування після ретельної оцінки активності й тяжкості ОГ та її впливу на якість життя пацієнта [9].

Клінічну активність ОГ визначають, користуючись спеціальною модифікованою шкалою Clinical Activity Score (CAS), запропонованою Mourits et al. [11]. Наявність у пацієнта трьох ознак із семи, CAS $\geq 3/7$, свідчить про активний процес (табл. 1).

За ступенем тяжкості розрізняють легку, середньої тяжкості та дуже тяжку (із загрозою для зору) орбітопатію Грейвса, згідно з критеріями, що подані в табл. 2, а також використовують шкалу NOSPECS [9].

ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Захворювання, що характеризується асоціацією зоба й екзофтальму, в 1835 р. описав у «Лондонському та хірургічному журналі» ірландець R. Graves. В молодій двадцятирічній жінки, крім татікардії, збільшеної щитоподібної залози і нервозності, «...очні яблука були помітно збільшені, до такої міри, що повіки не могли зімкнутися під час сну і при спробі закрити око; коли очі були відкриті, білок очей можна було бачити в ширині декількох ліній навколо всієї рогівки» [12].

К.А. von Basedow у 1840 р. опублікував випадки хворих із типовими симптомами гіпертиреозу, згодом визначив асоціацію екзофтальму, серцебиття і зоба як «мерзбургську тріаду». Він розглядав гіпертрофію тканини орбіти як причину екзофтальму [13]. К.А. von Basedow запропонував використовувати мінеральні води, що містили йод і бромід, у лікуванні цього стану [14].

Майже два століття тому лікування офтальмопатії окремо від ХГ не проводилось. У 1942 р. Hertz і Roberts вперше використали радіоїодотерапію при ХГ, а Astwood описав лікування захворювання тиреоїдним препаратом тіоурацил [14, 15].

Таблиця 2. Ступені тяжкості ОГ

Ступінь тяжкості	Критерії тяжкості
Легкий	Пацієнти з проявами ОГ, що незначно впливають на повсякденне життя і недостатні для обґрунтування імуносупресивного або хірургічного лікування. Зазвичай наявне одне або більше з наступного: — незначна ретракція повіки (< 2 мм) — легке ураження м'яких тканин — екзофтальм < 3 мм вище від норми для раси та статі — відсутність або непостійна диплопія — ураження рогівки, що реагують на лубриканти
Середньої тяжкості	Пацієнти, які не мають загрози зору, але захворювання очей має достатній вплив на повсякденне життя, щоб виправдати ризики імуносупресії (якщо ОГ активна) або хірургічного втручання (якщо ОГ неактивна). Зазвичай наявні два або більше з наступного: — ретракція повіки ≥ 2 мм — помірне або значне ураження м'яких тканин — екзофтальм на ≥ 3 мм вище від норми для раси та статі — непостійна або постійна диплопія
Дуже тяжкий	Пацієнти з дистиреоїдною оптичною нейропатією або ураженнями рогівки

Застосування кортикостероїдів при ОГ

У другій половині ХХ ст. з'являється чимало публікацій про застосування в пацієнтів із тяжкою ОГ кортикостероїдів [16–20]. Після проведеного лікування залежно від шляху введення (*per os*, в/в, субкон'юнктивально, ретробульбарно) спостерігали більшою чи меншою мірою виражені позитивні результати: зниження хемозу і запальних змін кон'юнктиви, зменшення проптозу, покращення очних рухів, зниження двоїння, підвищення гостроти зору.

Кортикостероїди ефективні при лікуванні ОГ через автоімунне походження процесу внаслідок проти-запальної та імуносупресивної дії, включаючи порушення функції Т- і В-лімфоцитів, пригнічення функції імунокомпетентних клітин та пригнічення вивільнення медіаторів, зокрема цитокінів [21], а також зниження синтезу і секреції глікозаміногліканів орбітальними фібробластами [22, 23]. Проте недоліками цього лікування є можливі системні побічні ефекти та ускладнення: кушингоїдні зміни, діабет, артеріальна гіпертензія, неврози, загострення хронічних захворювань, остеопороз, виразкова хвороба, гірсутизм, катаракта, печінкова недостатність, рецидив захворювання при зниженні дози препарату [24–26].

Місцеві ін'єкції кортикостероїдів мають менш виражений клінічний ефект порівняно з системним введенням, згідно з результатами дослідження С. Marcocci et al. (1987) (25 % порівняно з 60 %), але побічні ефекти також менш виражені та включають періокулярний біль або дискомфорт після введення ліків, поодинокі кон'юнктивальні крововиливи, підвищення внутрішньоочного тиску, фіброз сполучних тканин.

Частота і тяжкість вищезазначених ускладнень залежать від дози, шляху введення, тривалості лікування та ін. Тому в кожному конкретному випадку залежно від тяжкості й активності ОГ, а також анамнезу пацієнта і наявності супутньої патології необхідно індивідуально добирати схему лікування і шлях введення кортикостероїдів.

Променева терапія ОГ

Використання променевої терапії ОГ є ефективним завдяки неспецифічній протизапальній дії, пригніченню лімфоцитів, які інфільтрують орбіту, зміні співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів, зниженню вироблення глікозаміногліканів орбітальними фібробластами [28–30].

Donaldson et al. першими застосували опромінення лінійним 4–6 мВ прискорювачем у групі пацієнтів ($n = 23$) із тяжкою ОГ, після чого відзначили добрі та відмінні результати лікування в 15 пацієнтів (65 %) [31].

У низці досліджень кумулятивна доза становить 20 Gy, фракціонована на 10 доз протягом двотижневого періоду, щоб зменшити виникнення можливих ускладнень — радіаційно-індукованої катаракти, ретинопатії, ураження зорового нерва. Проте найнебезпечнішим є ризик канцерогенного ефекту, який, згідно з даними опублікованих досліджень, становить близько 0,3–1,2 % [30].

Хірургічне лікування ОГ

Хірургічне лікування включає реабілітаційну хірургію і декомпресію орбіти при дуже тяжкій ОГ, що супроводжується дистиреоїдною оптичною нейропатією або ураженнями рогики і стає загрозою втрати зору. Тому розвиток хірургічних методів декомпресії як невідкладної допомоги такій категорії хворих ішов паралельно з розвитком консервативних методів, що дозволяло досягти позитивних результатів значно швидше. В основі хірургічної декомпресії лежить принцип зменшення об'єму м'яких тканин орбіти (жирова декомпресія), збільшення доступного об'єму в орбіті (кісткова декомпресія стінок орбіти) або їх комбінація.

Загальний хірург Dollinger першим у 1890 р. провів декомпресію орбіти через боковий доступ, описаний Koenlein роком раніше. Проте ця операція не отримала значного поширення через косметичні аспекти — помітні шрами [33].

Майже через сорок років по тому, в 1929 р., віденський отоларинголог Hirsch описав 56 випадків видалення дна орбіти. Двома роками пізніше американський нейрохірург Howard C. Naffziger повідомив про видалення верхньої стінки орбіти транскраніальним доступом [34].

Медіальну стінку було вперше видалено після етмоїдектомії Kistner у 1939 р. Комбіновану двостінкову декомпресію (медіальна стінка + дно орбіти) трансантральним доступом здійснили наприкінці 50-х років ХХ ст. Walsh та Ogura, а Kennedy — у 1990 р. із застосуванням ендоскопічного обладнання.

Офтальмологи, починаючи з 80-х років ХХ ст., проводили декомпресію медіальної стінки та дна орбіти спочатку з використанням трансантрального доступу, а потім і трансорбітального.

У 1981 р. McCord запровадив підхід «розмахуючи повікою» з бічною кантотомією та кантолізом та подальшим вивертанням нижньої повіки, щоб розширити надріз у нижньому склепінні для двостінної (антрально-етмоїдальної) або тристінної (антрально-етмоїдально-бічної) декомпресії [34].

Чотиристинну декомпресію орбіти виконали Kennerdell і Maroon у 1982 р. в серії випадків, коли величина екзофтальму перевищувала 30 мм.

На початку 90-х років ХХ ст. популярною стала запропонована Goldberg трансорбітальна глибока латеральна декомпресія орбіти, в якій поєднувались трансорбітальний доступ зі сфеноїдальною декомпресією, описаною MacCarty.

У 1990 р. з метою декомпресії Olivari запропонував видалення параорбітальної жирової клітковини транспальпебральним доступом. Ця методика включає повне видалення позашкірної і часткове — внутрішньоорбітальної жирової клітковини. В описаних пацієнтів середній об'єм видаленої жирової клітковини становив 6,0 см³, при цьому величина екзофтальму зменшилась у середньому на 5,9 см³ [34].

Вищенаведені дані свідчать про пошуки оптимальних способів декомпресії орбіти і їх комбінацій, які б забезпечили максимальне зменшення екзофтальму,

зниження внутрішньоочного тиску при мінімальних інтра- та постопераційних ускладненнях.

Узагальнені літературні дані щодо зменшення екзофтальму, частоти появи диплопії та інших ускладнень при проведенні різних видів декомпресії орбіти представлено в табл. 3 [33–36].

Leong et al. у дослідженні 4176 випадків декомпресій орбіти повідомляє, що частота ускладнень хірургічної декомпресії орбіти становить близько 9,3 % [37]. Про-

те реальні цифри можуть бути й вищі, оскільки багато авторів не повідомляють про наявність ускладнень при публікації результатів своїх досліджень, що охоплюють невелику кількість випадків; хірурги найчастіше застосовують такі техніки декомпресії орбіти, якими найкраще володіють, використовуючи при цьому різні (зовнішні, внутрішні, комбіновані) доступи.

Грунтуючись на опублікованих результатах вищепописаних основних методів лікування, їх перевагах і

Таблиця 3. Особливості різних видів декомпресії орбіти

Оперативне втручання	Зменшення екзофтальму, мм	Частота виникнення вторинної диплопії, %	Ускладнення
Жирова декомпресія орбіти	3,5–5,9	0–25	Рідкісні (< 1 %) інфекційні ускладнення й геморагії, супраорбітальна анестезія (1,5–6,0 %), післяопераційні мальпозиції повік
Декомпресія дна орбіти	3,0–4,0	10–35	Рідкісні (< 1 %) витік спинномозкової рідини та епітаксис, набряк повік та кон'юнктиви, сенсорна анестезія, кровотечі в орбіті, інфекційні процеси, гайморит
Декомпресія латеральної стінки орбіти	2,7–4,2	0–6	Витік спинномозкової рідини (3–7 %), крововилив та інсульт часто описані при транскраніальних доступах, рідко менінгіт, супраорбітальна та інфраорбітальна анестезія (1–10 %), травма моторного нерва (3–6 %), атрофічні зміни скроневої кістки при бічному розсіченні в скроневій ямці (до 56 %), осцилопсія (до 35 %) — зорова ілюзія коливальних рухів оточуючих нерухомих предметів
Інферомедіальна декомпресія орбіти	3,5–5,0	10–35	Рідкісні: витік спинномозкової рідини, епітаксис, кровотечі в орбіті, інфекційні процеси, гайморит, менінгоенцефалоцеле, гіпосмія
Збалансована декомпресія латеральної і медіальної стінок орбіти + жирова декомпресія	4,0–5,5 До 6,5	11–30	Рідкісні: епітаксис, витік спинномозкової рідини, сліпота
Тристинкова (латеральна, медіальна стінки + дно) декомпресія орбіти	4,5–7,0	10–15	Рідкісні: кровотечі в орбіті, анестезія V2, кератит, епітаксис, епіфора, синусит, хемоз кон'юнктиви
Чотиристінна декомпресія орбіти	10,0–17,0	–	Витік спинномозкової рідини

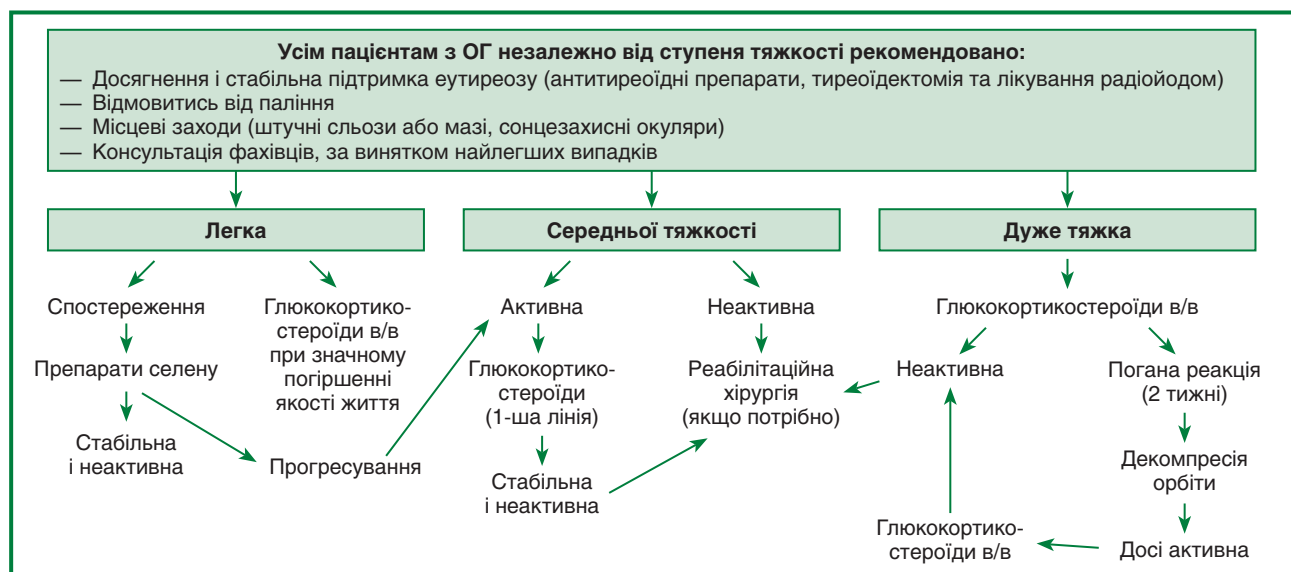


Рисунок 1. Схема менеджменту ОГ згідно з рекомендаціями EUGOGO (2016)

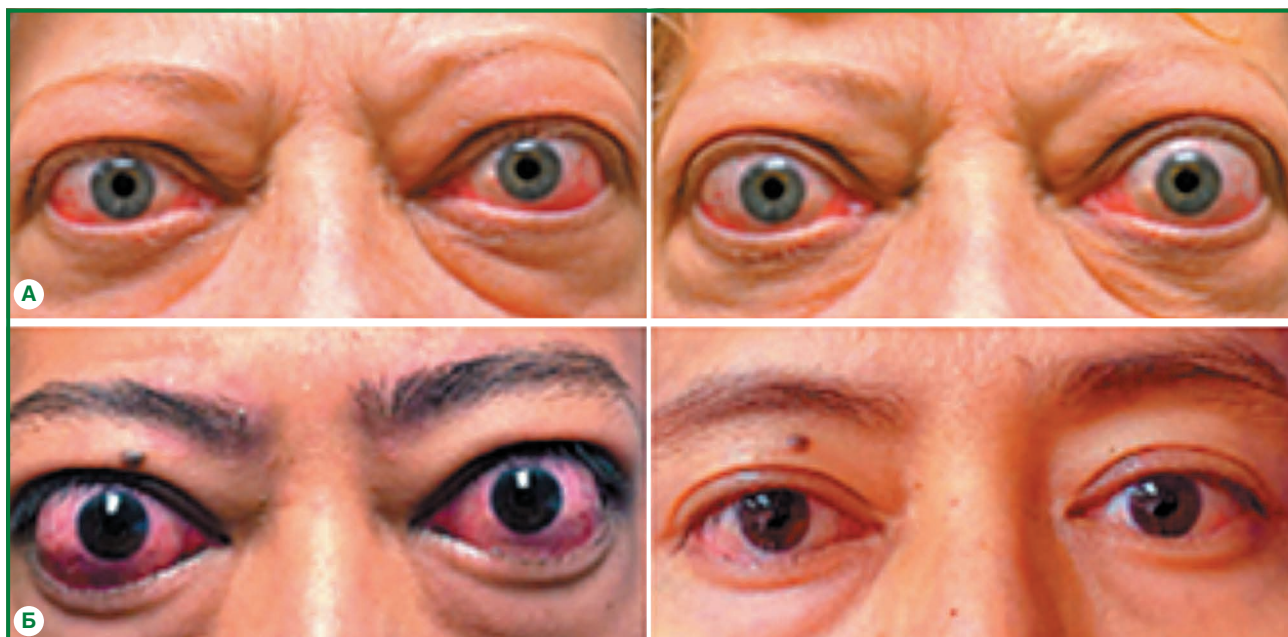


Рисунок 2. А — фото пацієнта до та після лікування з групи, яка отримувала плацебо; Б — фото пацієнта до та після лікування з групи, яка отримувала тепротумумаб

недоліках, а також беручи до уваги тяжкість та активність ОГ, на сьогодні EUGOGO (2016) визначає поетапний підхід до ведення цих пацієнтів, схематично поданий на рис. 1.

Перспективи в лікуванні

1. Медикаментозне лікування ОГ

Нові дослідження в розумінні патогенезу ОГ розширюють можливості консервативного лікування завдяки застосуванню моноклонального антагоніста IGF-IR тепротумумабу [38, 39].

Результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого багатоцентрового дослідження Douglas et al. (2020) продемонстрували зменшення проптозу (−2,82 мм) у 83,0 % пацієнтів, які отримували тепротумумаб (10 мг на кілограм маси тіла для першої ін'єкції і 20 мг на кілограм маси тіла для наступних), порівняно з 10 % пацієнтів (−0,54 мм), які отримували плацебо ($p < 0,001$), зменшення показника клінічної активності (CAS = 0 або 1) — 59 % в групі пацієнтів, які отримували тепротумумаб, проти 21 % в групі плацебо, а також зменшення диплопії — 68 % проти 19 % відповідно [39]. Зовнішній вигляд пацієнтів обох груп до та після лікування подано на рис. 2.

Швидке скорочення показника клінічної активності й екзофтальму позиціонує тепротумумаб як перспективний препарат для лікування активної ОГ, проте сьогодні немає доказової бази про наявність ускладнень і віддалені результати після лікування цим лікарським засобом.

2. Хірургічне лікування ОГ

Стрімкий сучасний розвиток цифрових технологій невід'ємний від сфери медицини, що відкриває нові перспективи в діагностиці та лікуванні багатьох патологій, зокрема ОГ. Використання комп'ютер-

ного 3D-моделювання на передопераційному етапі дозволяє вивчити морфологічні параметри орбіти, що потенційно можуть впливати на ефект декомпресійної хірургії і на зменшення екзофтальму, що зробить результати лікування більш передбачуваними [40, 41].

Kamer et al. у своєму дослідженні визначали морфометричні показники 140 орбіт за допомогою комп'ютерного 3D-моделювання на основі даних комп'ютерної томографії орбіт. Знайдено значне міжіндивідуальне коливання об'єму орбіти від 18,9 до 33,4 мл, об'єму очного яблука — від 6,0 до 10,1 мл, кута орбітального конуса — від 39,7° до 65,7°, тому при застосуванні стандартних підходів результати в різних пацієнтів можуть значно відрізнятись [41].

Отже, індивідуалізований підхід із попереднім вивченням морфології орбіти в кожному конкретному випадку може бути корисним для вибору методу оперативного втручання, доступу, а також планування необхідного зменшення екзофтальму.

Висновки

Підходи до лікування ОГ змінювались з часом завдяки розвитку науки і глибшому розумінню етіології і патогенезу цього захворювання. Нині оптимального конкретного методу лікування не визначено, проте вивчення ефекту нових лікарських засобів і застосування сучасних цифрових технологій у лікуванні ОГ видається досить перспективним. На сьогодні EUGOGO (2016) рекомендує поетапний підхід до ведення пацієнтів з ОГ залежно від її активності й тяжкості та впливу на якість життя пацієнта.

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

Список літератури

1. Kahaly et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur. Thyroid. J.* 2018. 7. 167-186. <https://doi.org/10.1159/000490384>.
2. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S. [et al.]. American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016. Vol. 26. № 10. P. 1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
3. Ткаченко В.І. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007–2017 рр. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018. Т. 14. № 3. С. 279-284. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2018_14_3_14
4. Черенько М.С. Безпечність пульс-терапії глюкокортикоїдними гормонами у лікуванні ендокринної орбітопатії. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2018. № 3(63). [https://doi.org/10.24026/1818-1384.3\(63\).2018.142675](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(63).2018.142675)
5. Smith T.J., Hegedüs L. Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 2016 Oct 20. 375(16). 1552-65.
6. Smith T.J., Janssen J.A.M.J.L. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr. Rev.* 2019 Feb 1. 40(1). 236-67.
7. Tsui S., Naik V., Hoa N. et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor I receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J. Immunol.* 2008. 181. 4397-4405.
8. Bahn R.S. Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* 2010. 362. 726-738.
9. Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K., Eckstein A., Kahaly G.J., Marcocci C. et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur. Thyroid. J.* 2016 Mar. 5(1). 9-26. doi: 10.1159/000443828.
10. Tanda M.L., Piantanida E., Liparulo L., Veronesi G., Lai A., Sassi L., Pariani N., Gallo D., Azzolini C., Ferrario M., Bartalena L. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98. 1443-1449.
11. Mourits M.P., Koornneef L., Wiersinga W.M., Prummel M.F., Berghout A., van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br. J. Ophthalmol.* 1989. 73. 639-644.
12. Graves R.J. Newly observed affection of the thyroid gland in females. *London Med. and Surg. J.* 1835. 7. 516-7.
13. Von Basedow K.A. Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. [Casper's] *Wochenschrift für die gesammte Heilkunde, Berlin*, 1840. 6. 197-204; 220-228. *Englische Übersetzung in: Ralph Hermon Major (1884–1970): Classic Descriptions of Disease.* Springfield, C.C. Thomas, 1932. 2nd edition, 1939; 3rd edition, 1945.
14. Gerabek W. *Enzyklopädie Medizingeschichte*, S. 152. 2005; zuletzt eingesehen am 24. März 2008.
15. Hertz S., Roberts A. Application of radioactive iodine in therapy of Grave's disease. *J. div.* 1942. 21(624); zuletzt eingesehen am 10. März 2008.
16. Bellows J.G. et al. Early clinical results of ACTH and cortisone in treatment of ocular diseases. *Arch. Ophthalm.* 1951. 45. 320.
17. Scheie H.G., Tyner G.S., Buessler J.A., Alfano J.E. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone in ophthalmology. *Arch. Ophthalm.* 1951. 45. 301.
18. Chandler G.N., Hartfall S.J. Cortisone and ACTH in exophthalmic ophthalmoplegia. *Lancet.* 1952. 1. 847.
19. Aterman K., Cope C.L. et al. Cortisone in exophthalmos: report on a therapeutic trial of cortisone and corticotrophin (ACTH) in exophthalmos and exophthalmic ophthalmoplegia, by a Panel Appointed by the Medical Research Council. 1955. 1. 6.
20. Bruwn J., Coburn J.W., Wigod R.A., Hiss J.M.Jr., Dowling J.T. Adrenal steroid therapy of severe infiltrative ophthalmopathy of Graves' disease. *Am. J. Med.* 1963 Jun. 34. 786-95. doi: 10.1016/0002-9343(63)90087-1.
21. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F., Bruno-Bossio G., Pinchera A. Glucocorticoid therapy of Graves' ophthalmopathy. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1991. 97. 320-328.
22. Smith T.J. Dexamethasone regulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured human fibroblasts: similar effects of glucocorticoid and thyroid hormone therapy. *J. Clin. Invest.* 1984. 64. 2157-2163.
23. Smith T.J., Bahn R.S., Gorman C.A. Hormonal regulation of hyaluronate synthesis in cultured fibroblasts; evidence for differences between retroocular and dermal fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989. 69. 1019-1023.
24. Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A. Treating severe Graves' ophthalmopathy. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. 11. 521-536.
25. Prummel M.F., Mourits M.P., Blank L., Berghout A., Koornneef L., Wiersinga W.M. Randomised double-blind trial of prednisone vs. radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet.* 1993. 342. 949-954.
26. Marino M., Morabito E., Brunetto M.R., Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2004. 14. 403-406.
27. Marcocci C., Bartalena L., Panicucci M. et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1987. 27. 33-42.
28. Pinchera A., Bartalena L., Chiovato L., Marcocci C. Radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. In: Gorman C.A., Waller R.R., Dyer J.A. (eds) *The Eye and Orbit in Thyroid Disease.* Raven Press, New York, 1984. P. 301-316 117.
29. Bartalena L., Marcocci C., Manetti L., Tanda M.L., Dell'Unto E., Rocchi R., Cartei F., Pinchera A. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 1998. 8. 439-441.
30. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' Ophthalmopathy. *Reality and Perspectives Endocrine Reviews.* 1 April 2000. Vol. 21. Is. 2. P. 168-199.
31. Donaldson S.S., Bagshaw M.A., Kriss J.P. Supravoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973. 37. 276-285.
32. Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy (Graves' disease) by removal of intraorbital fat: experience with 147 operations over 5 years. *Plast Reconstr. Surg.* 1991. 87. 627-41.
33. Rootman D.B. Orbital Decompression for Thyroid Eye Disease, *Survey of Ophthalmology.* 2017. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.03.007.
34. Tooley A.A., Godfrey K.J., Kazim M. Evolution of thyroid eye disease decompression-dysthyroid optic neuropathy. *Eye.* 2019. 33. 206-211.
35. Tyler M.A., Zhang C.C., Saini A.T., Yao W.C. Cutting-edge endonasal surgical approaches to thyroid ophthalmopathy. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2018. 3(2). 100-104. Published 2018 Feb 26. doi: 10.1002/liv.2.143.
36. Sellari-Franceschini S., Dallan I., Bajraktari A. et al. Surgical complications in orbital decompression for Graves' orbitopathy. *Complicanze chirurgiche in pazienti sottoposti a decompressione or-*

bitaria per oftalmopatia di Graves. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2016. 36(4). 265-274. doi: 10.14639/0392-100X-1082.

37. Leong S.C., Karkos P.D., Macewen C.J. et al. A systematic review of outcomes following surgical decompression for dysthyroid orbitopathy. *Laryngoscope.* 2009. 119. 1106-15.

38. Douglas R.S. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. *Eye (Lond).* 2019. 33(2). 183-190. doi: 10.1038/s41433-018-0321-y.

39. Douglas R.S., Kahaly G.J., Patel A. et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382(4). 341-352. doi: 10.1056/NEJMoa1910434.

40. Kamer L. et al. Anatomy-Based Surgical Concepts for Individualized Orbital Decompression Surgery in Graves Orbitopathy. I. Orbital Size and Geometry. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2010. Vol. 26. № 5. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181c9bb52.

41. Kamer L. et al. Anatomy-Based Surgical Concepts for Individualized Orbital Decompression Surgery in Graves Orbitopathy. II. Orbital Rim Position and Angulation. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2012. Vol. 28. № 4. doi: 10.1097/IOP.0b013e31824ddbdf.

Отримано/Received 18.05.2020

Рецензовано/Revised 28.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 15.06.2020 ■

Прусак О.І.¹, Іванюта Е.П.²

¹Національна медичинська академія последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

²Національний медичинський університет имени А.А. Богомольца, г. Київ, Україна

Подходы к лечению орбитопатии Грейвса: вчера, сегодня, завтра

Резюме. Актуальность. В статье представлены основные подходы к лечению пациентов с орбитопатией Грейвса, которая остается актуальным вопросом офтальмологии и эндокринологии, поскольку данная патология влияет на качество жизни, может привести к потере зрения, что является медико-социальной проблемой. **Цель.** Проанализировать данные литературы по основным подходам к лечению пациентов с орбитопатией Грейвса, которые применяли в прошлом, современные рекомендации European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy (EUGOGO) (2016) и перспективы новых исследований; оценить преимущества и недостатки каждого метода лечения. **Результаты.** Подходы к лечению орбитопатии Грейвса менялись со временем благодаря развитию науки и более глубокому пониманию этиологии и патогенеза этого за-

болевания. Применение кортикостероидов, лучевая терапия, хирургическое лечение — основные методы, которые применяются для менеджмента больных с орбитопатией Грейвса, однако каждый из них имеет свои преимущества и недостатки.

Выводы. EUGOGO (2016) рекомендует поэтапный подход к ведению пациентов с орбитопатией Грейвса в зависимости от ее активности и тяжести, а также влияния на качество жизни пациента. В настоящее время оптимальный конкретный метод лечения не определен, однако изучение эффекта новых лекарственных средств и применение компьютерного 3D-моделирования на предоперационном этапе представляются весьма перспективными.

Ключевые слова: орбитопатия Грейвса; глюкокортикостероиды; лучевая терапия; декомпрессия орбиты; тепротумумаб; компьютерное 3D-моделирование

O.I. Prusak¹, E.P. Ivaniuta²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Approaches to the treatment of Graves' orbitopathy: yesterday, today, tomorrow

Abstract. Background. The article highlights the main approaches to the treatment of patients with Graves' orbitopathy (GO), which remains a topical issue in ophthalmology and endocrinology, as this pathology affects the quality of life, can lead to vision loss, which is a medical and social problem. The purpose of our work was to analyze the literature data on the main approaches to the treatment of patients with Graves' orbitopathy, which were used in the past, the current guidelines of European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) 2016 and prospects for new researches, to evaluate advantages and disadvantages of each method of treatment. **Results.** Approaches to the treatment of GO have changed over time due to the development of science and a deeper understanding of the etiology and pathogenesis of

this disease. The use of corticosteroids, radiation therapy, surgical treatment are main methods used for the management of patients with GO, but each of them has advantages and disadvantages. **Conclusions.** EUGOGO 2016 recommends a step-by-step approach to the management of patients with GO, depending on its activity and severity and impact on the quality of life of the patient. At present, the optimal specific method of treatment has not been determined, but the study of the effect of new drugs and the use of computer 3D modeling in the preoperative phase seems quite promising.

Keywords: Graves' orbitopathy; glucocorticosteroids; radiation therapy; orbital decompression; teprotumumab; computer 3D modeling

УДК 616.126-089:617.7

DOI: 10.22141/2309-8147.8.2.2020.209923

Риков С.О.¹, Петренко О.В.¹, Ковальчук Н.Я.²¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ, Україна

Офтальмологічні втрати при хірургічній корекції клапанної хвороби серця

Резюме. Клапанна патологія серця за поширеністю серед серцево-судинних захворювань посідає третє місце після ішемічної хвороби серця й артеріальної гіпертензії. В Україні близько 0,4 % населення мають набуті вади серця. Основним методом лікування набутих вад серця є оперативне втручання. Своєчасне кардіохірургічне втручання дозволяє продовжити життя на десятки років у 75–80 % пацієнтів. Тенденцією сучасної кардіохірургії є мініінвазивність, що дає кращий косметичний ефект і забезпечує швидшу реабілітацію для пацієнтів, проте передбачає більш ємку й складну хірургічну техніку, децю подовжує час штучного кровообігу, перетискання аорти і, відповідно, збільшує ризики ускладнень. У роботі проаналізовані основні можливі ускладнення зі сторони органа зору при хірургічній корекції клапанної хвороби серця. Виявлено, що офтальмологічні ускладнення в більшості літературних джерел розглядаються в складі неврологічних порушень після операцій на серці. На сьогодні існує потреба у вивченні особливостей перебігу й профілактики офтальмологічних ускладнень у групі пацієнтів із найвищим рівнем ризику мікроемболічних та ішемічних змін сітківки й зорового нерва на фоні клапанної патології серця, структуризації матеріалу, виділенні груп ризику серед пацієнтів, які готуються до кардіохірургічних втручань.

Ключові слова: офтальмологічні ускладнення; клапанна патологія серця; кардіохірургічні втручання; огляд

За поширеністю серед серцево-судинних захворювань клапанні вади посідають третє місце після ішемічної хвороби серця й артеріальної гіпертензії [10]. Огляд останніх літературних даних свідчить про зміну етіології клапанних вад. Близько 50 років тому основною причиною набутих вад серця був ревматизм, сьогодні ж більшу частину хворих становлять особи з вадами дегенеративної етіології [10, 15]. В Україні близько 0,4 % населення мають набуті вади серця [32]. За даними EuroHeart Survey, серед набутих вад переважає патологія аортального (44,3 %) і мітрального (34,3 %) клапанів, комбіновані аортально-мітральні вади трапляються у 20,2 % випадків, вади тристулкового клапана — в 1,2 % [15]. Основним методом ліку-

вання набутих вад є оперативне втручання: своєчасна кардіохірургія дозволяє продовжити життя на десятки років у 75–80 % пацієнтів [11].

Сучасною тенденцією, зокрема в Україні, є зростання хірургічної активності щодо кардіопатології, тепер практично всі форми ураження клапанів можуть бути хірургічно кориговані. Переважна більшість таких операцій проводиться в умовах штучного кровообігу (ШК) і відкритим шляхом — через серединний розріз грудни. Результати досліджень останніх років додають нове бачення проблеми ускладнень зі сторони центральної нервової системи (ЦНС) у разі використання штучного кровообігу. Окрім того, розширюється вікова категорія оперованих пацієнтів [32, 35].

© «Архів офтальмології України» / «Архив офтальмологии Украины» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Архив офтальмології України»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Петренко Оксана Василівна, доктор медичних наук, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: visionpetrenko@gmail.com

For correspondence: Oksana Petrenko, MD, PhD, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: visionpetrenko@gmail.com

Штучний кровообіг — це метод, що дозволяє тимчасово замінювати функцію серця і легень, підтримує системну й церебральну гемодинаміку. Його проводять у режимі нормо- чи гіпотермії. А. Lamb та інші дослідники вважають гіпотермію ефективним методом профілактики гіпоксичного ураження головного мозку під час ШК, оскільки зниження температури тіла на 1 % зменшує метаболічні потреби на 7 %.

Хірургічні втручання часто проводяться на фоні ішемічної хвороби серця, фібриляції передсердь, стенозу сонних артерій, а пацієнти із цими захворюваннями мають підвищений ризик ускладнень, серед них і офтальмологічних. В умовах штучного кровообігу порушується саморегуляція ретинального й мозкового кровотоку, який стає залежним від об'ємної швидкості перфузії, неппульсуючого характеру кровотоку, дії лікарських засобів, що може провокувати церебральну гіперперфузію. Вагомим є доопераційне зниження реактивності інтракраніальних судин, сонних артерій на фоні соматичної патології. Поєднане атеросклеротичне ураження сонних і вінцевих артерій зустрічається в 5,9–22 % кардіохірургічних хворих [37].

Оскільки очна артерія є першою внутрішньочерепною гілкою внутрішньої сонної артерії, слід мати на увазі, що гострі порушення мозкового кровообігу, втрата зору внаслідок оклюзій артерій сітківки й ішемічні ураження зорового нерва будуть поєднуватись у пацієнтів із високим ризиком ускладнень.

До основних інтраопераційних факторів, що сприяють розвитку післяопераційної мозкової дисфункції і змінам сітківки й зорового нерва при кардіохірургічних операціях в умовах ШК, відносять гіперперфузію і емболію. До додаткових — неппульсуючий характер мозкового кровотоку, артеріовенозний дисбаланс, ішемічні і реперфузійні пошкодження, системну запальну відповідь, пошкодження гематоенцефалічного бар'єра, генетичну схильність.

Церебральна гіперперфузія може спостерігатися вже на перших етапах операції, особливо в пацієнтів із вадами клапанів із низьким серцевим викидом. Хірургічна корекція вад кількох клапанів супроводжується збільшенням часу оперативного втручання, перетискання аорти, штучного кровообігу і, як результат, більш вираженим перфузійним пошкодженням і збільшенням вірогідності розвитку мозкової дисфункції [13, 34].

Ретинальна й церебральна емболія в пацієнтів із вадами серця може відбуватись в до-, інтра- і постопераційному періодах. У доопераційному періоді основним джерелом емболії є зруйновані клапани. В інтраопераційному періоді емболія має змішаний характер. Субстратом для емболів можуть бути мікротромби, що сформувались у результаті контакту з матеріалами апарату ШК, газові міхурці, краплі жиру, денатурований білок, частини пластичного матеріалу. У післяопераційному періоді основним джерелом емболії є протези клапанів серця [6].

Ранній післяопераційний період у пацієнтів, прооперованих на відкритому серці з ШК, супроводжу-

ється системною запальною реакцією, яка в 5–16 % ускладнюється поліорганною недостатністю, вторинними ішемічними й емболічними пошкодженнями головного мозку й сітківки [34].

Основними причинами гострого порушення ішемічного кровообігу, а отже, і ретинальних оклюзій та ішемічних нейропатій у клапанній хірургії вважають високий ризик повітряної емболії в інтраопераційному періоді й високу вірогідність розвитку фібриляції передсердь у післяопераційному періоді. Післяопераційний період характеризується високими (близько 75 %) ризиками ускладнень у випадку протезування клапанів [20, 21].

На сьогодні використовують механічні й біологічні протези. Механічні протези мають перевагу тривалого використання, проте потребують постійного прийому оральних антикоагулянтів й обов'язкового лабораторного контролю показників крові. Біоклапани більш фізіологічні, не потребують призначення антикоагулянтів, проте мають менший період ефективності, потребують репротезування. Сучасний етап біопротезування пов'язаний із TAVI (трансаортальною імплантацією клапана), що полягає в мініінвазивній доставці в аортальну позицію безстентового біологічного протеза. Активно розвиваються й інші альтернативні підходи до удосконалення біопротезів. У шоденну практику з 2016 року в ДУ «Інститут серця» введено операцію Озакі з використанням власного перикарда для біопротезування, що є безумовною альтернативою механічним клапанам і не вимагає постійного довічного прийому антикоагулянтів.

Тенденцією сучасної кардіохірургії є мініінвазивність, що дає кращий косметичний ефект і забезпечує швидшу реабілітацію для пацієнтів, проте передбачає більш ємку та складну хірургічну техніку, дещо подовжує час ШК, перетискання аорти та, відповідно, збільшує ризики ускладнень.

За статистичними даними ДУ «Інститут серця МОЗ України», тільки за 2017 рік проведено 1946 операцій в умовах штучного кровообігу, з них 21,7 % — із приводу набутих вад серця. Хірургічне лікування набутих вад серця є життєво необхідним, проте ефективність методу оцінюється не тільки за результатами хірургічних корекцій, а й за відсутністю ускладнень [28].

За даними літератури, частота ускладнень після кардіохірургічних оперативних втручань у середньому становить 18,4 %, з них 2,7 % — зі сторони ЦНС [13]. Слід зазначити, що частота ускладнень у групі пацієнтів, яким виконувалась хірургічна корекція вад серця, є вищою, вона становить 3,5–8,1 % [27].

Згідно із класифікацією Р. Shaw (1993), ускладнення при операціях на серці поділяють на 2 типи:

1. Пошкодження головного мозку, несумісне з життям:
 - 1.1. Порушення свідомості (сопор, кома).
 - 1.2. Вогнищеві порушення головного мозку (інсульт).
2. Нейропсихологічні (пам'ять, концентрація уваги, когнітивні порушення):
 - 2.1. Психіатрична патологія.

- 2.2. Неврологічні симптоми малої вираженості.
- 2.3. Офтальмологічні порушення.
- 2.4. Судомний синдром.

Після кардіохірургічних оперативних втручань гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) розвиваються в 1–3 % випадків, делірій — у 7–10 %, порушення вищих коркових функцій — у 10–80 % [11, 13, 16]. При операціях на клапанах серця ГПМК виникає в 3–5 % випадків, делірій — у 3–12 %, когнітивна дисфункція — у 56–69 % пацієнтів (у 36 % порушення зберігаються після виписки із стаціонару) [11, 13, 16].

Офтальмологічні ускладнення в більшості літературних джерел розглядаються у складі неврологічних порушень після операцій на серці. Існує потреба узагальнення такого досвіду, структуризації матеріалу, виділення груп ризику серед пацієнтів, які готуються до операцій на серці. З огляду на високий відсоток ускладнень неврологічного характеру в пацієнтів із клапанними вадами серця й ішемічною хворобою вважаємо за доцільне провести аналіз офтальмологічних змін саме в групі таких пацієнтів.

За даними ретроспективного аналізу офтальмологічних ускладнень на фоні кардіохірургії, переважають періопераційні ретинальні оклюзії артерій сітківки (1998–2013, США), що становлять 7,77 випадку на 10 000 процедур [5], а в загальній популяції — 1 на 100 000. Ішемічні оптичні нейропатії (1998–2013, США) становлять 1,43 на 10 000 процедур [23], а в загальній популяції — 2–10 на 100 000 [14, 16].

Згідно зі статистикою дослідження ретинальних мікрооклюзій, вони зустрічались частіше при хірургічній корекції перетинки серця (міжпередсердної і міжшлуночнової), операціях на аорті й мітральному клапані, при періопераційних кровотечах [2].

Факторами ризику для оклюзій ретинальних судин у кардіохірургії є гігантоклітинний артеріїт, каротидний стеноз, інсульт, міксома, гіперкоагуляційний стан і діабетична ретинопатія. Для ішемічних нейропатій виділяють чіткий зв'язок зі стенозом сонних артерій, інсультами, дегенеративною патологією очного дна [23]. Частина факторів ризику, що характерні для ГПМК (артеріальна гіпертензія, діабет без діабетичної ретинопатії, цереброваскулярна патологія, хвороби периферичних судин, попередні кардіохірургічні втручання, час штучного кровообігу понад 2 години), за даними авторів огляду, не є настільки визначальними для виникнення артеріальних ретинальних оклюзій. Зазначають, що важливим є поєднання періопераційної артеріальної гіпотензії і вираженого стенозу каротидів. Обов'язкова корекція анемії для підтримки мікроциркуляції, особливо коли наявні постопераційні кровотечі. Для ішемічних нейропатій фактори ризику дещо відмінні: захворювання периферичних судин, тяжкий перебіг, час штучного кровообігу, низький гемоглобін і проведення ангиографії менше ніж за 48 годин перед процедурою [17, 19, 28]. Kalyani et al. виявили залежність періопераційних змін від рівня гемоглобіну й ризику

виникнення ішемічних нейропатій [17]. Nuttall et al. [19], Shapira et al. [19, 28] розглянули у своїх роботах низький рівень гемоглобіну в постопераційному періоді як чіткий фактор ризику ішемічної нейропатії, однак не підтвердили таку залежність.

Частота ГПМК вища при корекції аортального чи мітрального клапана, ніж при аортокоронарному шунтуванні [16]. Згідно з результатами аналізу огляду періопераційної оклюзії артерій сітківки, емболія рідше супроводжує стани при поєднанні атероматозної бляшки й оперативному втручанні на аортальному клапані [3, 18]. Автори також погоджуються з положенням, що стан гіперкоагуляції збільшує частоту ретинальних оклюзій [7, 8, 21].

Васкуліти, що включають гігантоклітинний артеріїт, найбільше підвищують ризики оклюзії центральної артерії сітківки. Також підтверджуються більш низька частота ретинальних оклюзій у жінок [23] і при гострому коронарному синдромі [24].

Хронічні офтальмологічні захворювання (глаукома, вікова макулодистрофія, діабетична ретинопатія) є можливими факторами ризику локальних гемодинамічних порушень, зокрема ішемічних нейропатій [4, 9]. Глаукома й вікова макулодистрофія виступають факторами, що визначають схильність зорового нерва до ішемічних уражень, оскільки вже наявне порушення авторегуляції кровообігу [9, 20, 25]. Автори підкреслюють, що наявність гіпертонічної і діабетичної ретинопатії характеризує ендотеліальні ураження, знижений гематоретинальний бар'єр, ішемію і схильність до неоваскуляризації [12].

Ізольоване аортокоронарне шунтування супроводжувалось найвищою частотою розвитку ішемічної нейропатії (у 78 % випадків ішемічної нейропатії в обстеженій групі, частіше двосудинна корекція). На поєднання аортокоронарного шунтування і клапанних втручань припало 11 % аналізованих випадків ішемії, на ізольовані клапанні втручання — 10 %. Аналіз причин періопераційних ішемічних нейропатій на фоні кардіохірургічних втручань показав зв'язок із каротидним стенозом, інсультом, діабетичною ретинопатією, гіпертонічною ретинопатією, глаукомою, віковою макулодистрофією, катарактою [23].

Отже, клапанні вади серця значно підвищують ризики виникнення мікроемболій сітківки, а поєднання хірургічної корекції вад серця та аортокоронарного шунтування збільшує ризики ішемічних уражень зорового нерва. Ускладнений каротидним стенозом, інсультами в анамнезі, діабетичною і гіпертонічною ангиопатією, дегенеративними захворюваннями очного дна, статус кардіологічного пацієнта з клапанною патологією на фоні ішемічної хвороби серця значно впливає на розвиток офтальмологічних ускладнень на фоні кардіохірургії.

Отже, огляд літератури з указаної проблеми підтверджує актуальність обраної теми, оскільки кількість кардіохірургічних втручань стрімко зростає, а відповідно збільшується й число ускладнень. Тому, на нашу думку, доцільним є узагальнення світового досвіду й вивчення особливостей перебігу та профілактики

офтальмологічних ускладнень у групі пацієнтів із найвищим рівнем ризику мікроемболічних та ішемічних змін сітківки й зорового нерва на фоні клапанної патології серця.

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

Список літератури

- Atanassova P.A. Antiphospholipid syndrome and vascular ischemic (occlusive) diseases: an overview. *Yonsei Med. J.* 2007. 48(6). 901-926. doi:10.3349/ymj.2007.48.6.901.
- Barbut D., Hinton R.B., Sztatowski T.P. et al. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke.* 1994. 25(12). 2398-2402. doi:10.1161/01.str.25.12.2398.
- Beach J.M., Mihaljevic T., Svensson L.G. et al. Coronary artery disease and outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. 61(8). 837-848. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.049.
- Bojikian K.D., Chen C.L., Wen J.C. et al. Optic Disc Perfusion in Primary Open Angle and Normal Tension Glaucoma Eyes Using Optical Coherence Tomography-Based Microangiography. *PLoS One.* 2016. 11(5). e0154691. Published 2016 May 5. doi:10.1371/journal.pone.0154691.
- Calway T., Rubin D.S., Moss H.E., Joslin C.E., Beckmann K., Roth S. Perioperative Retinal Artery Occlusion: Risk Factors in Cardiac Surgery from the United States National Inpatient Sample 1998–2013. *Ophthalmology.* 2017. 124(2). 189-196. doi:10.1016/j.optha.2016.10.025.
- Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Wintzen A.R., van der Meer F.J., Vandenbroucke J.P., Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N. Engl. J. Med.* 1995. 333(1). 11-17. doi:10.1056/NEJM199507063330103.
- Chapin J., Carlson K., Christos P.J., DeSancho M.T. Risk Factors and Treatment Strategies in Patients With Retinal Vascular Occlusions. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2013. 21(7). 672-677. URL: <https://doi.org/10.1177/1076029613513320>.
- Chua B., Kifley A., Wong T.Y., Mitchell P. Homocysteine and retinal vein occlusion: a population-based study. *American Journal of Ophthalmology.* 2005 Jan. 139(1). 181-182. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.06.084.
- Ciulla T.A., Harris A., Kagemann L., Danis R.P., Pratt L.M., Chung H.S., Weinberger D., Garzosi H.J. Choroidal perfusion perturbations in non-neovascular age related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2002. 86. 209-13.
- d'Arcy J.L., Prendergast B.D., Chambers J.B., Ray S.G., Bridgewater B. Valvular heart disease: the next cardiac epidemic [published correction appears in *Heart.* 2011 Jul. 97(13). 1112]. *Heart.* 2011. 97(2). 91-93. doi:10.1136/hrt.2010.205096.
- Falk V., Baumgartner H., Bax J.J. et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [published correction appears in *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017 Oct 1. 52(4). 832]. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017. 52(4). 616-664. doi:10.1093/ejcts/ezx324.
- Fleming A.D., Goatman K.A., Philip S., Williams G.J., Prescott G.J., Scotland G.S., McNamee P., Leese G.P., Wykes W.N., Sharp P.F., Olson J.A., Scottish Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. The role of haemorrhage and exudate detection in automated grading of diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology.* 2010. 94(6). 706-711. URL: <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.149807>.
- Floyd T.F., Shah P.N., Price C.C. et al. Clinically silent cerebral ischemic events after cardiac surgery: their incidence, regional vascular occurrence, and procedural dependence. *Ann. Thorac. Surg.* 2006. 81(6). 2160-2166. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.01.080.
- Hattenhauer M.G., Leavitt J.A., Hodge D.O., Grill R., Gray D.T. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1997. 123(1). 103-107. doi:10.1016/s0002-9394(14)70999-7.
- Iung B., Baron G., Butchart E.G. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 2003. 24(13). 1231-1243. doi:10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
- Johnson L.N., Arnold A.C. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. *J. Neuro-ophthalmol.* 1994. 14(1). 38-44.
- Kalyani S.D., Miller N.R., Dong L.M., Baumgartner W.A., Alejo D.E., Gilbert T.B. Incidence of and risk factors for perioperative optic neuropathy after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2004. 78. 34-7.
- Massaro A., Messé S.R., Acker M.A. et al. Pathogenesis and Risk Factors for Cerebral Infarct After Surgical Aortic Valve Replacement. *Stroke.* 2016. 47(8). 2130-2132. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013970.
- Messé S.R., Acker M.A., Kasner S.E. et al. Stroke after aortic valve surgery: results from a prospective cohort. *Circulation.* 2014. 129(22). 2253-2261. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005084.
- Nuttall G.A., Garrity J.A., Dearani J.A., Abel M.D., Schroeder D.R., Mullany C.J. Risk factors for ischemic optic neuropathy after cardiopulmonary bypass: a matched case/control study. *Anesth. Analg.* 2001. 93(6). doi:10.1097/00000539-200112000-00012.
- Ohtake H., Misaki T., Matsunaga Y., Tubota M., Watanabe Y., Shirao Y. Open heart surgery under total extracorporeal circulation in a patient with advanced glaucoma. *Cardiovasc. Surg.* 1993. 1. 190-1.
- Palmowski A.M., Denninger E., Geisel J., Pindur G., Ruprecht K.W. Antiphospholipid antibodies in ocular arterial and venous occlusive disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004. 45(13). 1587.
- Ramakrishna G., Malouf J.F., Younge B.R., Connolly H.M., Miller F.A. Calcific retinal embolism as an indicator of severe unrecognized cardiovascular disease. *Heart.* 2005. 91(9). 1154-1157. doi:10.1136/hrt.2004.041814.
- Rubin D.S., Matsumoto M.M., Moss H.E., Joslin C.E., Tung A., Roth S. Ischemic Optic Neuropathy in Cardiac Surgery: Incidence and Risk Factors in the United States from the National Inpatient Sample 1998 to 2013. *Anesthesiology.* 2017. 126(5). 810-821. doi:10.1097/ALN.0000000000001533.
- Rudkin A.K., Lee A.W., Chen C.S. Vascular risk factors for central retinal artery occlusion. *Eye (Lond).* 2010. 24(4). 678-681. doi:10.1038/eye.2009.142.
- Sakata R., Aihara M., Murata H. et al. Contributing factors for progression of visual field loss in normal-tension glaucoma patients with medical treatment. *J. Glaucoma.* 2013. 22(3). 250-254. doi:10.1097/IJG.0b013e31823298fb.
- Schmidt D., Hetzel A., Geibel-Zehender A., Schulte-Mönting J. Systemic diseases in non-inflammatory branch and central retinal artery occlusion — an overview of 416 patients. *Eur. J. Med. Res.* 2007. 12(12). 595-603.

28. Selim M. Perioperative stroke. *N. Engl. J. Med.* 2007. 356(7). 706-713. doi:10.1056/NEJMra062668.
29. Shapira O.M., Kimmel W.A., Lindsey P.S., Shahian D.M. Anterior ischemic optic neuropathy after open heart operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1996. 61. 660-6.
30. Shaw P.J. The incidence and nature of neurological morbidity following cardiac surgery: a review. *Perfusion.* 1989. 4(2). 83-91. URL: <https://doi.org/10.1177/026765918900400202>.
31. Varma D.D., Cugati S., Lee A.W., Chen C.S. A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management. *Eye (Lond).* 2013. 27(6). 688-697. doi:10.1038/eye.2013.25.
32. Бураковський В.И., Рапопорт Я.Л., Гельштейн Г.Г. и др. Осложнения при операциях на открытом сердце. М.: Медицина, 1972. 304 с.
33. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Український кардіологічний журнал.* 2014. 3. 45-52.
34. Гогаєва О.К., Руденко А.В., Лазоришинець В.В. Неврологічні ускладнення після вінцевого шунтування пацієнтів високого ризику: сучасний стан проблеми. *Український журнал серцево-судинної хірургії.* 2020. 2(39), 15-17. URL: <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.3905/022015-017>.
35. Орлов В.И., Мурзабекова Л.И. Кардиохирургическое лечение пациентов с приобретенными пороками сердца: отдаленные результаты и клинические факторы, влияющие на них. *Российский кардиологический журнал.* 2005. (5). 87-94. URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2005-5-87-94>.
36. Пастухова А.А., Котвицкая А.А. Анализ показателей заболеваемости и распространенности болезней глаза и его придаткового аппарата среди пожилого населения Украины. *Материалы IX годичной научно-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки», 25 апреля 2014 г., Душанбе. Душанбе, 2014. С. 269.*
37. Усенко О.Ю., Габрієлян А.В., Нікульников П.І., Белейович В.В., Ратушнюк А.В., Пилипас О.Ю. Діагностично-лікувальний алгоритм у хворих з поєднаними атеросклеротичними ураженнями вінцевих та брахіоцефальних артерій. *Вісник серцево-судинної хірургії.* 2017. № 1. С. 42-46. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/shnp_2017_1_12.

Отримано/Received 13.05.2020

Рецензовано/Revised 25.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.06.2020 ■

Рыков С.О.¹, Петренко О.В.¹, Ковальчук Н.Я.²

¹ Національна медична академія післядипломного освіти імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

² ГУ «Інститут серця МЗ України», г. Київ, Україна

Офтальмологические потери при хирургической коррекции клапанной болезни сердца

Резюме. Клапанная патология сердца по распространенности среди сердечно-сосудистых заболеваний занимает третье место после ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. В Украине около 0,4 % населения страдают приобретенными пороками сердца. Основным методом лечения приобретенных пороков сердца является оперативное вмешательство. Своевременное кардиохирургическое вмешательство позволяет продлить жизнь на десятилетия у 75–80 % пациентов. Тенденцией современной кардиохирургии является мини-инвазивность, что дает лучший косметический эффект и обеспечивает быструю реабилитацию для пациента, но предполагает более емкую и сложную хирургическую технику, продлевает время искусственного кровообращения, время пережатия аорты и, соответственно, увеличивает риски осложнений. В работе проанализированы основные возмож-

ные осложнения со стороны органа зрения при хирургической коррекции клапанной болезни сердца. Выявлено, что в большинстве литературных источников офтальмологические осложнения рассматриваются в составе неврологических нарушений после операций на сердце. К настоящему времени существует необходимость изучения особенностей течения и профилактики офтальмологических осложнений в группе пациентов с наиболее высоким риском микроэмболических и ишемических изменений сетчатки и зрительного нерва на фоне клапанной патологии сердца, структуризации материала, выделения групп риска среди пациентов, которые готовятся к кардиохирургическим операциям.

Ключевые слова: офтальмологические осложнения; клапанная патология сердца; кардиохирургические вмешательства; обзор

S.O. Rykov¹, O.V. Petrenko¹, N.Ya. Kovalchuk²

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² SI "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Ophthalmic losses during surgical correction of valvular heart disease

Abstract. Valve pathology of the heart is the third most common cardiovascular disease after coronary heart disease and hypertension. In Ukraine, about 0.4 % of the population has acquired heart disease. The main method of treatment of acquired defects is surgery. Timely cardiac surgery can prolong life for decades in 75–80 % of patients. The trend of modern cardiac surgery is minimally invasive. This gives a better cosmetic effect and faster rehabilitation for patients, but it is a more capacious and complex technique for the surgeon, slightly prolongs the time of artificial circulation, aortic compression, and accordingly, the risk of complications. The article analyzes the main possible complications from the organ of

vision during surgical corrections of valvular heart disease. It was found that ophthalmic complications in most literature sources are considered as part of neurological disorders after heart surgery. Today we have a need to study the features of the course and prevention of ophthalmic complications among the group of patients with the highest risk of microembolic and ischemic changes of the retina and optic nerve on the background of valvular heart disease, structuring of material, selection of risk groups preparing for cardiac surgery.

Keywords: ophthalmic complications; valve pathology of the heart; cardiac surgery; review

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2020 році», затвердженого НАМН та МОЗ України.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

За підтримки:



Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування



Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Організатори:



Генеральний партнер:



Офіційний партнер:



**16–18 вересня
2020 року**

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ



Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б,
ст. метро «Шулявська»

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ
ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН



25

40



НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



250



500



ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



8 000

80



ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA



ХІ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

16–18 вересня 2020 року

Виставковий центр ASCO International
Україна, м. Київ, проспект Перемоги, 40-БІХ МІЖНАРОДНИЙ
МЕДИЧНИЙ КОНГРЕСВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИХІ Міжнародний медичний форум
«Інновації в медицині — здоров'я нації»16–18 вересня 2020 року відбудеться довгоочікувана подія у сфері
охорони здоров'я України — ХІ Міжнародний медичний форум
«Інновації в медицині — здоров'я нації».*Відтепер зустрічаємося у виставковому центрі ASCO International,
м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б, ст. метро «Шулявська», парк ім. О.С. Пушкіна*

Форум — визнаний діловий майданчик, який щороку є місцем зустрічі керівників закладів охорони здоров'я всіх форм власності, директорів і їх заступників, вчених і лікарів різних спеціальностей, розробників нових технологій і ІТ-програм, виробників і постачальників обладнання, інструментарію, товарів медичного призначення, фармацевтичної продукції для медичних закладів.

Насичена наукова програма та спеціалізовані виставки Форуму — це можливість обмінятися досвідом і підвищити кваліфікацію; почути про новинки й побачити їх на власні очі, протестувати й ознайомитися з особливостями їх практичного застосування в роботі.

За 10 років Форум відвідало понад **100 000 фахівців** з усіх куточків України та зарубіжних країн. Відбулося понад **700 конференцій**, симпозіумів, семінарів, майстер-класів. Власним досвідом і цінними порадами з учасниками поділилися понад **5000 авторитетних спікерів**.

Організують Міжнародний медичний форум Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, група компаній LMT, ТОВ «Експофорум». **Співорганізатор:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. Захід проводиться за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

До підготовки й інформаційного наповнення заходу також долучилися медичні асоціації, громадські об'єднання, вищі медичні навчальні заклади, ЗМІ України та зарубіжжя.

Генеральний партнер Форуму — CANON.

Офіційний партнер Форуму — Український медичний клуб.

Партнери-учасники: Amed, Heaco, ISTL, Philips, Protech Solution Ukraine, RH, «Амбулаторія.com», «Віола Медтехніка», компанія «Кінд», «Мед Ексім», «Модем 1», «УКРОРГСИНТЕЗ», «ХЛР» та інші.

Експозиційна частина Форуму буде представлена провідними компаніями ринку охорони здоров'я України та зарубіжжя. За 10 років у Форумі взяли участь понад 2400 експонентів.

Міжнародна виставка охорони здоров'я
MEDICAЕХРО

Буде представлено повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній, а саме:

- медична техніка, лікувальне й діагностичне обладнання;
- обладнання, технології і витратні матеріали для радіології та ультразвукової діагностики;
- обладнання та технології для медичної і фізичної реабілітації;
- медичні меблі, інжинірингові та комплексні рішення, технології чистих приміщень для медичних закладів;
- клінінг, стерилізація і дезінфекція;
- спецодя і засоби індивідуального захисту;
- витратні матеріали, медичні вироби одноразового використання;
- інформаційні й телекомунікаційні технології для медичних закладів.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO

На цьому майданчику презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби. Також відвідувачі отримають можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Форум на три дні перетвориться на захід, де відбудеться все найцікавіше, що стосується медицини. Традиційно під час Форуму налагоджуються бізнес-зв'язки, формуються спільноти за інтересами, проводяться експертні консультації щодо використання обладнання в практиці.

IX Міжнародний медичний конгрес: актуальні питання сьогодення

У рамках IX Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики й лікування, що найближчим часом посядуть гідне місце у вітчизняній медичній практиці.

Конгрес — це міжнародна міждисциплінарна платформа для підвищення кваліфікації, навчання, де використовуються різні формати: симпозиуми, конференції, круглі столи, семінари, майстер-класи.

Організатори, співорганізатори та партнери Конгресу: медичні установи МОЗ України, науково-дослідні інститути НАМН України, кафедри НМАПО імені П.Л. Шупика, авторитетні асоціації та об'єднання, медичні установи Міністерства оборони України, вищі медичні навчальні заклади, установи післядипломної освіти та багато інших.

Тематичні напрями Конгресу:

- організація і управління охороною здоров'я;
- приватна медицина;
- радіологія: ультразвукова діагностика, конвенціональна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека;
- загальна практика — сімейна медицина;
- терапія, кардіологія, неврологія, гастроентерологія;
- медицина невідкладних станів і медицина катастроф;
- військова медицина;
- хірургія, нейрохірургія, кардіохірургія;
- травматологія та ортопедія;

- фізична терапія та медична реабілітація;
- медичні інформаційні системи і технології;
- функціональна діагностика;
- онкологія;
- акушерство і гінекологія, репродуктологія;
- сестринська справа;
- організація і управління фармацією.

MEDZOOM: акцент на досвід і професіоналізм

Традиційно під час Форуму працюватимуть освітні школи та майстер-класи, які передбачають тестування обладнання й консультації з перших вуст, а саме:

- школа керівника закладу охорони здоров'я;
- Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики;
- терапевтична школа;
- школа екстреної медичної допомоги;
- школа реабілітаційної терапії;
- школа медсестринства.

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2020 році», затвердженого НАМН і МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації, які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Паралельно з Форумом відбуватимуться:

Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я». На цьому майданчику зустрінуться представники органів влади, керівники державних і приватних медичних закладів, головні лікарі та їх заступники, власники й представники бізнесу, міжнародні експерти. Вони обговорюватимуть новачки, обмінюватимуться досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. Буде гаряче, цікаво й конструктивно.

IX Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo — виставка медичного туризму України, яка об'єднує лідерів галузі й дозволяє налагоджувати довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні, обмінюватися досвідом, підвищувати кваліфікацію фахівців за кордоном. У рамках виставки будуть представлені національні експозиції різних країн, провідні клініки, медичні й реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти.

Зареєструйтеся на сайті — отримайте безкоштовне запрошення на заходи Форуму!

<http://medforum.in.ua/zakazat-priglasitelnyj/>

Зустрічаємося 16–18 вересня 2020 року у виставковому центрі ACCO International, м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б, ст. метро «Шулявська», парк ім. О.С. Пушкіна.

3 питань участі у виставках:

Тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98
E-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

3 питань участі в Конгресі:

Тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-19
E-mail: marketing@medforum.in.ua, info@lmt.kiev.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

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

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 вклучені 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 російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» 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 (титульний 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 розмір 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 РУКОПИСУ

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, російською 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 <http://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 (російською/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 трьома мовами (українською, російською, 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 вдаючись до дослівного перекладу російськомовного (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 російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»;

«Висновок» — і 4 рубрики в англomовному: «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, PИHЦ 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 англomовному 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 загальноприйнятних (наприклад, ДНК), виноску 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, російською 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 загальноприйнятному 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 <http://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 зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, 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. Пристайний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://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 самоцитування 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 <http://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 пристайного 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 <http://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 сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати на електронну адресу редакції:

archivophthalmukr@gmail.com ■

**Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення:
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.**

Книги можна придбати у фірмовому магазині медичної літератури «БУКВАМЕД»:

Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П.Л. Шупика.
Телефони: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Офтальмологія		
T01280	Актуальні питання офтальмології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Риков С.О. — 258 с.	180,00
O04007	Анестезія в офтальмології: Руководство / Х.П. Тахчиди, С.Н. Сахнов, В.В. Мясникова, П.А. Галенко-Ярошевский. — 552 с.	296,00
O04016	Атлас глазных болезней / Б.М. Могутин. — 168 с.	364,00
O04018	Атлас по ангиографии глазного дна / Х. Хайман. — 192 с.	672,00
O04077	Атлас по гониоскопии+DVD / Уоллес Л.М. Олвэрд, Рейд А. Логмуа. — 120 с.	342,00
O04019	Атлас по клинической офтальмологии (3-е изд.) / Д.Дж. Спэлтон, Р.А. Хитчинг, П.А. Хантер. — 724 с.	1232,00
O04083	Атлас по офтальмологии / Шлоте Т. — 264 с.	594,00
O04008	Атлас по офтальмологии. Гриф УМО / Г.К. Криглстайн, К.П. Ионеску-Сайперс, М. Северин. — 432 с.	407,00
O04009	Болезни орбиты: руководство для врачей (2-е изд.) / А.Ф. Бровкина. — 256 с.	347,00
O04044	Болезни слезных органов и способы их лечения: руководство для врача / Н.И. Бастриков. — 256 с.	123,00
O04010	Внутриглазная раневая инфекция: Руководство для врачей / А.М. Южаков. — 240 с.	116,00
O04090	Возрастная катаракта. Современные аспекты патогенеза: монография. Корсакова Н.В. — 88 с.	186,00
O04056	Возрастная макулярная дегенерация: руководство / Алпатов С.А., Щуко А.Г., Урнева Е.М., Малышев В.В. — 112 с.	95,00
O04065	Воспалительные заболевания век. Монография / Г.И. Дрожжина. — 86 с.	140,00
O04052	Глаз и побочное действие лекарств. Справочное пособие / И.Л. Ферфильфайн, Т.Д. Числова. — 240 с.	50,00
O04060	Глазные болезни: учебник для медицинских училищ и колледжей / Егоров Е.А., Епифанова Л.М. — 160 с.	165,00
O04001	Глазные болезни: учебник / Э.Д. Рубан. 7-е изд. — 432 с.	75,00
O04049	Глазодвижения и взор (паралич, акинез, насильственность) / Я.Ю. Попелянский. — 184 с.	50,00

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

004012	Глаукома (2-е изд.) / А.П. Нестеров. — 360 с.	462,00
004028	Глаукома / Дуглас Дж. Ри. Пер. с англ. под ред. С.Э. Аветисова, В.П. Еричева. — 472 с.	772,00
004047	Глаукома. Посібник для пацієнтів. Вступний матеріал для лікарів та медичного персоналу. Реферативно-інформаційний довідник / Фламмер Й. — 464 с.	170,00
004011	Глаукома открытоугольная / В.В. Волков. — 352 с.	296,00
004071	Глаукома. Иллюстрированное руководство / Чоплин Н.Т.	1018,00
004020	Глаукома: Информация для пациентов; Руководство для мед. работников / Дж. Фламмер. — 448 с.	364,00
004021	Глаукомная оптическая нейропатия / Н.И. Курышева.	290,00
004043	Детская офтальмология / Д. Тейлор, К. Хойт. — 248 с.	193,00
004101	Диабетическая глаукома. Практическое руководство для врачей / Д.В. Липатов. — 192 с.	300,00
004054	Діабетична ретинопатія. Патогенез, клініка, лікування / М.В. Сидорова. — 156 с.	60,00
004050	Заболевания глазного дна - 2-е изд. / Джек Дж. Кански и др. — 424 с.	1290,00
004062	Заболевания зрительного пути: Клиника. Диагностика. Лечение / Морозов В.И., Яковлев А.А.	419,00
004055	Заболевания слезного аппарата: пособие для практикующих врачей (2-е изд., исправ. и доп.) / В.В. Бржеский. — 108 с.	216,00
004110	Зрение человека: проблемы и их решение / Коваленко В.В. — 100 с.	80,00
004029	Избранные лекции по детской офтальмологии / Под ред. В.В. Нероева. — 184 с.	117,00
004097	Избранные лекции по офтальмологии / Е.И. Сидоренко. — 192 с.	294,00
004051	Катаракта / Под ред. З.Ф. Веселовской. — 208 с.	270,00
004022	Клиническая анатомия органа зрения человека. 3-е изд., перераб. и доп. / Е.Е. Сомов. — 136 с.	140,00
004023	Клиническая офтальмология (2-е изд.) / Е.Е. Сомов. — 400 с.	594,00
004002	Клиническая офтальмология: учеб. пособие для вузов / Под ред. Е.Н. Комаровских. — 176 с.	50,00
004072	Клиническая офтальмология. Глаукома / Джек Кански.	218,00
004073	Клиническая офтальмология. Систематизированный подход / Джек Кански.	2040,00
004046	Клинические задачи по офтальмологии: Учебное пособие для интернов / В.М. Малов, Е.С. Пшеницына. — 64 с.	50,00
004030	Клинический атлас патологии глазного дна / Л.А. Кацнельсон. — 120 с.	464,00
004053	Клінічна офтальмологія. Кольоровий атлас / М.В. Сидорова. — 192 с.	300,00
004103	Лекарственные средства, применяемые в офтальмологии. Методическое пособие для врачей / Токинова Р.Н. — 82 с.	120,00
004102	Медикаментозное лечение глаукомы / под ред. Ю.С. Астахова. — 384 с.	285,00
004078	Микроинвазивная хирургия переднего отрезка глаза: руководство / Шантурова М.А., Сташкевич С.В., Щуко А.Г., Малышев В.В. — 128 с.	312,00
004084	Микрохирургия стекловидного тела и сетчатки / Чарльз С. — 400 с.	1040,00

004045	Мой ребенок носит очки! Профилактика и коррекция зрения у детей / Э.Д. Рубан, Л.Г. Шереминская. — 288 с.	50,00
004036	Наглядная офтальмология / Д. Олвер, Л. Кессиди. Пер. с англ. Т.Е. Егоровой. Под ред. Е.А. Егорова. — 128 с.	234,00
004066	Национальное руководство по глаукоме: руководство (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко. — 280 с.	264,00
004037	Нейроофтальмология: руководство / А.С. Никифоров, М.Р. Гусева. — 624 с.	438,00
004105	Новые стандарты оказания офтальмологической помощи амбулаторно, ч. 3 / Токинова Р.Н. — 84 с.	112,00
004106	Новые стандарты оказания офтальмологической помощи стационарно, ч. 4 / Токинова Р.Н. — 88 с.	112,00
004098	Ожоги глаз: руководство / Нероев В.В., Гундорова Р.А., Макаров П.В. и др. — 224 с.	420,00
004092	Окклюзии вен сетчатки / С.Н. Тульцева. — 112 с.	105,00
004031	Окулопластика / Роберт Б. Пенн. — 288 с.	438,00
004093	Орбитальные переломы. Руководство для врачей / В.П. Николаенко. — 436 с.	210,00
004079	Офтальмологические проявления общих заболеваний: руководство для врачей / Егоров Е.А., Ставицкая Т.В., Тутаева Е.С. — 592 с.	318,00
004085	Офтальмология / Элерс Дж.П. — 544 с.	965,00
004081	Офтальмология в вопросах и ответах: учебное пособие / Гаврилова Н.А., Гаджиева Н.С., Иванова З.Г. и др. — 336 с.	202,00
004013	Офтальмология, гриф УМО / Е.Е. Сомов. — 376 с.	162,00
004061	Офтальмология. Атлас-справочник / Д.Д. Кански, Б. Боулинг. — 178 с.	300,00
004017	Офтальмология. Карманный справочник-атлас. Пер. с англ. / Г.К. Ланг. — 837 с.	554,00
004024	Офтальмология. Справочник практического врача (2-е изд.) / В. Хаппе. — 352 с.	220,00
004087	Офтальмология: иллюстрированный словарь-справочник терминов офтальмопластической хирургии. Пособие для высших учебных заведений / Г.Д. Жабоедов, О.В. Петренко. — 168 с.	160,00
004032	Офтальмология: клинические рекомендации / Под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. — 352 с.	204,00
004063	Офтальмология: национальное руководство / Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. — 944 с.	825,00
004107	Офтальмология: национальное руководство, краткое издание / Под ред. С.Э. Аветисова. — 736 с.	640,00
004003	Офтальмология: пособие для офтальмологов / Г.И. Должич, Р.Р. Должич. — 288 с.	50,00
004004	Офтальмология: придаточные образования глаза / О.А. Короев. — 424 с.	96,00
004038	Офтальмология: учебник (2-е изд., испр.) / Гундорова Р.А., Гусева М.Р., Джамирзе Ш.Х., Дубовская Л.А. и др. — 408 с.	350,00
004080	Офтальмология: учебник / Под ред. Е.А. Егорова. — 240 с.	413,00
004091	Офтальмология: учебник / Под ред. Е.И. Сидоренко. — 640 с.	358,00
004068	Офтальмология: учебник / Тахчиди Х.П., Ярцева Н.С. и др. — 544 с.	736,00

004108	Офтальмологія: Учебник для мед. вузов IV ур. аккред. Жабоедов Г.Д. — 448 с.	256,00
004089	Офтальмологія: практикум / Г.Д. Жабоедов, В.В. Кіреєв. — 280 с.	152,00
004074	Офтальмологія: признаки, причины, дифференциальная диагностика / Джек Кански.	761,00
004040	Офтальмопатология при общих заболеваниях: руководство / Х.П. Тахчиди, Н.С. Ярцева, Н.А. Гаврилова и др. — 240 с.	235,00
004094	Офтальмоскопия. Пособие для врачей-интернов и клинических ординаторов / Ю.С. Астахов. — 48 с.	84,00
004039	Офтальмофармакология: руководство для врачей (3-е изд., испр. и доп.) / Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. — 592 с.	467,00
004064	Офтальмохирургия с использованием полимеров / В.В. Волков. — 568 с.	377,00
004070	Очний ішемічний синдром. Сучасні принципи діагностики та лікування / навчально-методичний посібник / Н.Г. Завгородня. — 240 с.	140,00
004048	Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему. Монография / Н.Г. Завгородня, Н.В. Пасечникова. — 192 с.	200,00
004057	Пигментная абитрофия сетчатки: руководство / Жукова С.И., Щуко А.Г., Малышев В.В. — 112 с.	155,00
004104	Порядок и стандарты оказания офтальмологической помощи детям / Токинова Р.Н. — 96 с.	96,00
004109	Практическая оптометрия для офтальмологов / Коваленко В.В. — 124 с.	50,00
004041	Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Рук-во для практикующих врачей / Под ред. Е.А. Егорова. — 954 с.	668,00
004075	Роговица. Атлас / Джей Крачмер.	440,00
004058	Роговица: атлас / Рапуано К. Дж., Хенг В. — 320 с.	540,00
004025	Секреты офтальмологии (2-е изд.) / Дж.Ф. Вэндер.	258,00
004005	Сестринское дело в офтальмологии / Э.Д. Рубан, И.К. Гайнутдинов. — 352 с.	58,00
004033	Сетчатка / Аллен К. — 352 с.	393,00
004082	Сетчатка / Хо А.К. — 352 с.	393,00
004069	Сліпота та слабкозорість: шляхи профілактики в Україні / За редакцією С.О. Рикова. — 268 с.	99,00
004015	Словарь офтальмологических терминов и понятий / Е.Н. Байдо. — 96 с.	51,00
004042	Способы повышения эффективности лечения глазных заболеваний: экстраокулярная ирригационная терапия, инфразвук / Е.И. Сидоренко. — 128 с.	67,00
004099	Травма глаза / Банта Дж.Т.	870,00
004076	Травматология глазного яблока / Ф. Кун.	440,00
004034	Травмы глаза / Под общей ред. Р.А. Гундоровой. — 560 с.	350,00
004095	Туберкулез глаз и сходные с ним заболевания. Руководство для врачей / Е.И. Устинова. — 420 с.	210,00
004026	Тупые травмы органа зрения / Е.Е. Сомов.	193,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті:
WWW.BOOKVAMED.COM.UA**

Тобіфламін ^{5 мл}

Комбінований препарат з подвійною дією

Тобраміцин – 3 мг
Дексаметазон – 1 мг

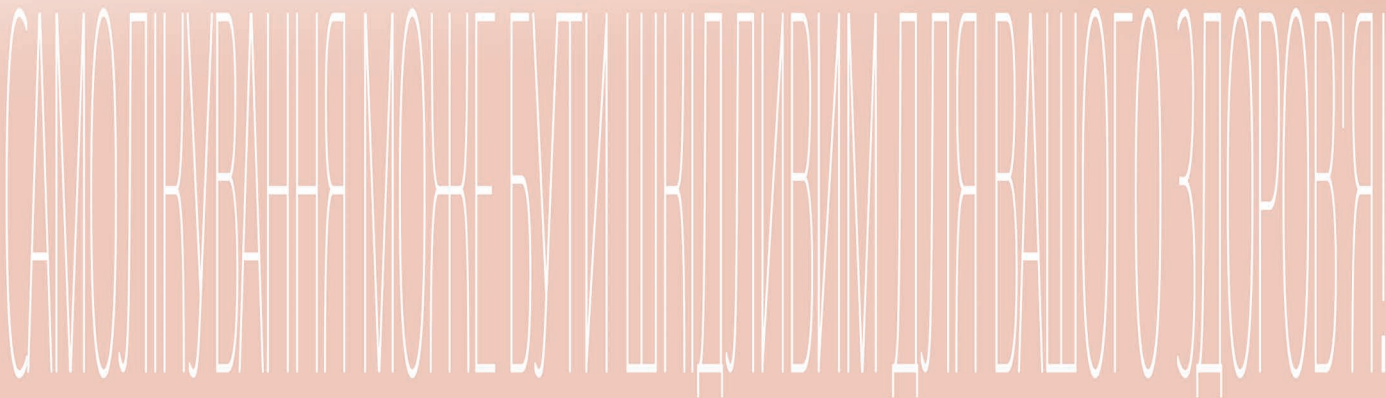


- Усуває інфекцію
- Зменшує запалення



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням обов'язково ознайомитися з інструкцією із застосування препарату та проконсультуватися з лікарем. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. РП МОЗ України № UA/17663/01/01 від 13.09.2019.





ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР НІМЕЦЬКИХ ОФТАЛЬМОЛОГІВ

ПРОБЛЕМИ З ЗОРОМ?

Доппельгерц® актив

Вітаміни для очей з Лютеїном

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



ВСЬОГО
1 КАПСУЛА
НА ДОБУ



ОЧІ ВТОМИЛИСЯ ТА БОЛЯТЬ?

Доппельгерц® актив

Вітаміни для очей чорниця

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



ВСЬОГО
1 КАПСУЛА
НА ДОБУ



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

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



НОВИНКА!

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

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

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

www.queisser.ua