

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

Том 12,
№ 2,
2024

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

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ



www.mif-ua.com

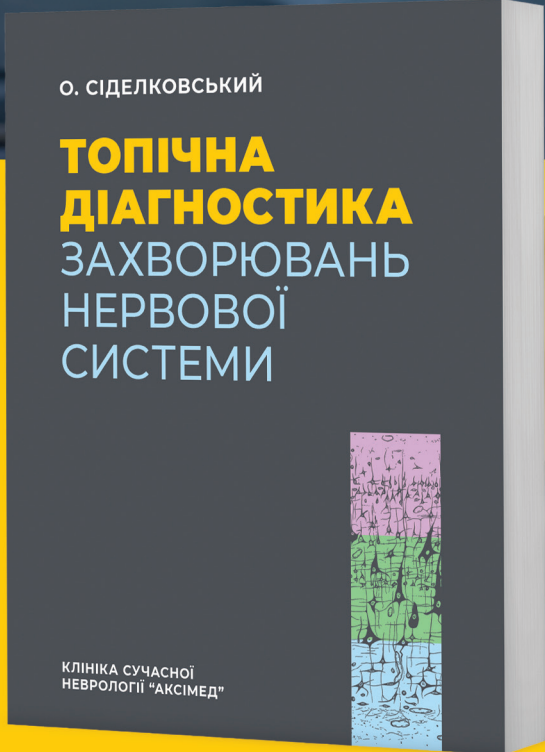


**ТИРАЖ
ОБМЕЖЕНИЙ**

СКОРО У ПРОДАЖУ!
Більше 200 унікальних
ілюстрацій.



AKSIMED.UA
(044) 390-0055



О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

**ТОПІЧНА
ДІАГНОСТИКА**
ЗАХВОРЮВАНЬ
НЕРВОВОЇ
СИСТЕМИ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

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

**АРХІВ
ОФТАЛЬМОЛОГІЇ
УКРАЇНИ**

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

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у лютому 2013 року

Періодичність виходу: до 4 разів на рік

Том 12, № 2, 2024

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

Журнал реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України



АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 12, № 2, 2024

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Передплатний індекс: 98063



Засновник

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

Адреса редакції:

пр. Любомира Гузара, 3, м.Київ, 03126, Україна,
Київськи міська клінічна офтальмологічна лікарня
«Центр мікрохірургії ока» МОЗ України,
кафедра офтальмології НУОЗУ імені П.Л.Шупика,
тел. +38 (044) 408-05-36, моб. +38 (063) 414-89-83
(Гуліда Анастасія Олегівна)

<https://ophthalm.zaslavsky.com.ua>
www.mif-ua.com

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей
archivophthalmukr@gmail.com

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

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

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

*Рекомендується до друку вченою радою НУОЗУ імені П.Л. Шупика
від 11.09.2024 року, протокол № 3*

Підписано до друку 07.10.2024

*Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04995. Рішення Націо-
нальної ради України з питань телебачення та радіомовлення
№ 1336 від 25.04.2024*

Українською та англійською мовами

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 7,67
Тираж 2000 прим. Зам. 2024-аоу-29.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор
**Путієнко
Олексій Олексійович**
(Київ, Україна)

Заступник головного редактора
**Могілевський
Сергій Юрійович**
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Бездітко П.А.
(Харків, Україна)

Веселовська З.Ф.
(Київ, Україна)

Веселовська Н.М.
(Київ, Україна)

Варивончик Д.В.
(Київ, Україна)

Венгер Л.В.
(Одеса, Україна)

Гудзь А.С.
(Львів, Україна)

Денисюк Л.І.
(Київ, Україна)

Лаврик Н.С.
(Київ, Україна)

Панченко Ю.О.
(Київ, Україна)

Сердюк В. М.
(Дніпро, Україна)

Улянова Н.А.
(Одеса, Україна)

Sudi Patel
(Edinburgh, United Kingdom)

Harasymowycz Paul J.
(Montreal, Canada)

Stefan Seregard
(Stockholm, Sweden)

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

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2024
© Заславський О.Ю., 2024

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Arhiv oftal'mologii Ukraïni
Archive Of Ukrainian Ophthalmology
*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 12, № 2, 2024

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



Founders

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Editorial office address:

av. Liubomir Husar, 3, Kyiv, 03126, Ukraine,
Kyiv Municipal Clinical Ophthalmology Hospital
“Center of Eye Microsurgery” MH of Ukraine,
Department of ophthalmology, Shupyk NHUU,
tel. +38 (044) 408-05-36, mob. +38 (063) 414-89-83
(Gulida Anastasiia Olehivna)

<https://ophthalm.zaslavsky.com.ua>
www.mif-ua.com

Correspondence e-mails:

Department of publishing article
archivophthalmukr@gmail.com

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

Advertising and Drug Promotion Department
v_ilijna@ukr.net

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Shupyk National Healthcare University of Ukraine dated 11.09.2024, Protocol № 3

Signed for print 07.10.2024

Registration: Media identifier R30-04995. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 1336 dated 25.04.2024

In Ukrainian and English

Folio 60×84/8. Printer's sheet 7,67
Circulation 2000. Order 2024-aou-29.

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Putienko Oleksii

(Kyiv, Ukraine)

Vice-Chief

Mogilevskyy Sergiy

(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Bezditko Pavel

(Kharkiv, Ukraine)

Denysiuk Lubov

(Kyiv, Ukraine)

Hudz Andrii

(Lviv, Ukraine)

Lavryk Natalya

(Kyiv Ukraine)

Panchenko Iuliia

(Kyiv, Ukraine)

Serdiuk Valerii

(Dnipro, Ukraine)

Varyvonchuk Denys

(Kyiv Ukraine)

Venger Ludmila

(Odesa, Ukraine)

Veselovska Nataliya

(Kyiv Ukraine)

Veselovska Zoya

(Kyiv Ukraine)

Ulyanova, Nadiia

(Odesa, Ukraine)

Harasymowycz Paul J.

(Montreal, Canada)

Seregard Stefan

(Stockholm, Sweden)

Sudi Patel

(Edinburgh, United Kingdom)

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Contents

Клінічна офтальмологія

Clinical Ophthalmology

<p>Венедіктова О.А., Могилевський С.Ю., Путієнко О.О., Туманова О.В. Нові фактори ризику і прогнозування розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу: заключне повідомлення 6</p>	<p>O.A. Venediktova, S.Yu. Mogilevskyy, O.O. Putienko, O.V. Tumanova New risk factors and predictions of the development of retinal vein occlusion after cardiac surgeries with the use of artificial circulation 6</p>
<p>Гребень Н.К., Скрипниченко І.Д., Тихончук Н.А., Царик В.В. Системний профіль прозапальних і протизапальних цитокінів та його зміни у пацієнтів з катарактою після оперативного лікування 13</p>	<p>N.K. Greben, I.D. Skrypnychenko, N.A. Tykhonchuk, V.V. Tsaryk Systemic profile of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and its changes in patients with cataract after surgery 13</p>
<p>Могилевський С.Ю., Васюта В.А., Мойсеєнко Н.М. Диференціальна діагностика невриту зорового нерва і передньої ішемічної оптичної нейропатії 20</p>	<p>S.Yu. Mogilevskyy, V.A. Vasyuta, N.M. Moysyenko Differential diagnosis of optic neuritis and anterior ischemic optic neuropathy 20</p>
<p>Сердюк А.В. Глікований гемоглобін як прогностичний фактор прогресування непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу 26</p>	<p>A. V. Serdiuk Glycated hemoglobin as a prognostic factor for the progression of non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes 26</p>
<p>Сук С.А. Особливості розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу 31</p>	<p>S.A. Suk Features of the development and progression of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes 31</p>
<p>Храменко Н.І. Особливості стану регіонарної гемодинаміки у хворих на моно- та білатеральний стромальний герпетичний кератит 37</p>	<p>N.I. Khramenko Peculiarities of the regional hemodynamics in patients with mono- and bilateral herpes simplex virus stromal keratitis 37</p>

Офтальмохірургія**Ophthalmosurgery**

<i>Могілевський С.Ю., Лисенко Н.Р.</i> До питання ускладнень після ексимерлазерної корекції аметропії	44
<i>Могілевський С.Ю., Романюк А.В.</i> Ефективність нових двохетапних методів хірургічного і лазерного лікування первинної відкритокутової глаукоми в поєднанні з катарактою	52

<i>S.Yu. Mogilevskyy, N.R. Lysenko</i> On the issue of complications following excimer laser correction of ametropia	44
<i>S.Yu. Mogilevskyy, A.V. Romaniuk</i> Efficacy of new two-stage methods of surgical and laser treatment for primary open-angle glaucoma combined with cataract	52

Огляд літератури, дискусії**Literature Review, Discussions**

<i>Путієнко О.О., Венедіктова О.А., Могілевський С.Ю., Туманова О.В.</i> Оклюдійні ураження судин сітківки: етіологічні та патогенетичні фактори	59
---	----

<i>O.O. Putienko, O.A. Venediktova, S.Yu. Mogilevskyy, O.V. Tumanova</i> Occlusive lesions of retinal vessels: etiologial and patogenetic factors	59
--	----

Венедіктова О.А.¹, Могилевський С.Ю.², Путієнко О.О.², Туманова О.В.²¹ Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», м. Київ, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Нові фактори ризику і прогнозування розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу: заключне повідомлення

Резюме. Актуальність. Серцево-судинні захворювання є одним з факторів ризику розвитку оклюзії вен сітківки (ОВС). Кардіохірургічні операції з використанням штучного кровообігу (ШК) можуть супроводжуватися періопераційними ускладненнями з боку органа зору, у тому числі оклюзіями судин сітківки. Визначення частоти виникнення оклюзій судин сітківки, особливостей клініки, факторів ризику, ролі маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції при ОВС у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу є актуальним завданням сучасної офтальмології. **Мета:** дослідити нові фактори ризику і прогнозування розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. **Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилися 394 пацієнти (638 очей), з них — 220 пацієнтів (405 очей) із серцево-судинними захворюваннями, яким виконувалися кардіохірургічні втручання із застосуванням ШК. У цих пацієнтів було вивчено характер, частоту й особливості розвитку і клінічного перебігу оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу в ранні та пізні терміни спостереження. Також проведені дослідження 174 пацієнтів (233 ока) із серцево-судинними захворюваннями, яким виконувалися кардіохірургічні втручання із застосуванням ШК і проводилося визначення рівня маркерів запалення (IL-6 та IL-8) і ендотеліальної дисфункції (VE-кадгерину (VE-C)) у сироватці крові до проведення хірургічної операції та після неї залежно від терміну виникнення ОВС. Основна група — 126 пацієнтів (137 очей), у яких була діагностована оклюзія центральної вени сітківки (ЦВС) або її гілок після операції із ШК; група порівняння — 43 пацієнти (86 очей), які протягом усього терміну спостереження не мали оклюзій вен сітківки; група контролю — 5 пацієнтів (10 очей), які мали той самий ступінь і тривалість основного захворювання, показання до операції із ШК, але були обстежені до операції та протягом 180 діб після операції, у цих пацієнтів ОВС не було виявлено. Пацієнти оглядалися офтальмологом через 2, 7, 30, 60, 90 і 180 діб після кардіохірургічного втручання. Вміст IL-6, IL-8 і VE-C у сироватці крові визначали імуноферментним методом (Bender Medsystems, Австрія). Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Statistica 10 (StatSoft Inc., USA), регресійний аналіз — з використанням програмного пакета GLZ. **Результати.** У результаті досліджень було встановлено, що частота оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу на 2-гу добу становила 0,99 %, на 7-му добу — 3,95 %, через 3 місяці — 10,2 %, через 6 місяців — 1,4 %. Проведений дискримінантний аналіз показав, що тип оклюзії визначали вік, нижча гострота зору і порядок оклюзії гілок ЦВС. Значення мало також і збільшення макулярного об'єму сітківки, що відображало розвиток макулярного набряку. Регресійна модель прогнозу типу оклюзії за гостротою зору, порядком оклюзії гілок ЦВС і віком мала точність прогнозу 82,5 %.

Проведення кардіохірургічних операцій з використанням ШК викликало підвищення вмісту інтерлейкінів у ранньому періоді (ІЛ-6 — на 2-гу і 7-му добу, ІЛ-8 — до 30-ї доби), тоді як вміст VE-кадгерину був незначно підвищений протягом майже всього періоду спостереження. За наявності ОВС вміст ІЛ-6 на всіх термінах виникнення оклюзії був значно вищим, вміст ІЛ-6 — до 30-ї доби, а вміст VE-C — більшою мірою після 7-ї доби. Регресійний аналіз показав, що через 1–2 доби виникнення ОВС було прямо пов'язане з вмістом у крові ІЛ-6 і ІЛ-8, на 3-тю — 7-му добу — тільки ІЛ-8, на 8-му — 30-ту добу — з усіма маркерами, а згодом — з вмістом ІЛ-6 і VE-C. Точність прогнозу наявності або відсутності ОВС на відповідному терміні за розрахованими регресійними моделями становить не менше ніж 78 % ($p < 0,001$), що доводить вплив маркерів на розвиток ОВС. **Висновки.** Проведене дослідження показує значення гострого запалення й ендотеліальної дисфункції у виникненні ОВС при використанні ШК, що обґрунтовує застосування профілактичних засобів на ранніх термінах для обмеження активності запального процесу, а на пізніх — для запобігання розвитку ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: оклюзія вен сітківки; штучний кровообіг; ІЛ-6; ІЛ-8; VE-кадгерин

Вступ

Оклюзія вен сітківки (ОВС) посідає одну з провідних позицій серед причин сліпоти внаслідок розвитку інфаркту сітківки та вторинних ускладнень — макулярного набряку, неоваскуляризації сітківки і переднього сегмента ока (з розвитком неоваскулярної глаукоми) [1–3].

Серцево-судинні захворювання, у тому числі артеріальна гіпертензія, атеросклеротичне пошкодження судин сітківки, цукровий діабет, куріння, метаболічні порушення тощо, є факторами ризику розвитку оклюзій вен сітківки [4, 5]. Лікування хворих з ішемічною хворобою серця, вродженими й набутими вадами серця неможливе без хірургічних втручань, які в більшості випадків потребують використання штучного кровообігу (ШК). Хоча сучасні методи аортокоронарного шунтування з використанням штучного кровообігу здаються безпечними й ефективними, не можна недооцінювати ускладнення з боку центральної нервової системи й органа зору [6–8]. Це пов'язано з пролонгованою гіпотензією під час операції ШК, тривалою гіпотермією, гіповолемією, гемодилуцією, перерозподілом кровообігу, вторинним вазоспазмом, анемією тощо [7].

Основними причинами розвитку оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних операцій з використанням ШК є системна запальна відповідь, що виникає під час і безпосередньо після операції, та ендотеліальна дисфункція. Пошкодження ендотеліальних клітин при цьому можуть також спричинити порушення молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) і лейкостаз, що призводить до тромбозу [8, 9]. В Україні раніше не проводилося вивчення судинних змін сітківки та хоріоїдеї, частоти виникнення оклюзій судин сітківки, особливостей клініки, факторів ризику, ролі маркерів запалення й ендотеліальної дисфункції при ОВС у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу.

Мета: дослідити нові фактори ризику та прогнозування розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.

Матеріали та методи

Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведен-

ня наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включно з версією 2000 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009.

Усі пацієнти надавали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Кардіохірургічні операції виконувалися в спеціалізованих закладах м. Києва, які проводять хірургічні втручання з використанням апарату ШК (Національному інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, ДУ «Інститут серця МОЗ України», Національному інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України). Офтальмологічні дослідження проводилися з 2016 по 2020 роки на базі поліклінічного відділення «Центр лазерних методів лікування ока» КМКОЛ «Центр мікрохірургії ока», що є клінічною базою кафедри офтальмології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, і на базі офтальмологічного кабінету консультативно-діагностичної поліклініки для дорослих ДУ «Інститут серця МОЗ України».

Під нашим спостереженням перебували 394 пацієнти (638 очей):

— 220 пацієнтів (405 очей) із серцево-судинними захворюваннями, яким виконувалися кардіохірургічні втручання із застосуванням ШК. У цих пацієнтів було вивчено характер, частоту й особливості розвитку та клінічного перебігу оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу в ранні та пізні терміни спостереження;

— 174 пацієнти (233 ока) із серцево-судинними захворюваннями з оклюзіями вен сітківки, без оклюзій судин сітківки до і після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу в ранні та пізні терміни спостереження. Їм проводили визначення вмісту маркерів запалення (ІЛ-6 та ІЛ-8) та ендотеліальної дисфункції (VE-C) у сироватці крові та їх впливу на формування оклюзій вен сітківки. Пацієнти були розділені на три групи. Основна група — 126 пацієнтів (137 очей), у яких була діагностована оклюзія центральної вени сітківки (ЦВС) або її гілок після операції із ШК. Імунологічні обстеження з визначення інтерлейкінів ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-C у пацієнтів основної групи проводилися на момент встановлення діагнозу

ретиальної венозної оклюзії. Група порівняння — 43 пацієнти (86 очей), які протягом всього терміну спостереження не мали оклюзій вен сітківки, імунологічні обстеження проводилося на 2-гу добу після кардіохірургічної операції зі штучним кровообігом у 14 пацієнтів, на 7-му добу — у 15 пацієнтів, на 30-й день — у 15 (17,4 %), на 60-й день — у 17 пацієнтів, на 90-й день — у 12 пацієнтів, на 180-й день — у 13 осіб. Якщо протягом цього періоду спостереження в пацієнта діагностувалася оклюзія судин сітківки, даний пацієнт переходив в основну групу. Група контролю — 5 пацієнтів (10 очей), які мали той самий ступінь і тривалість основного захворювання, показання до операції з ШК, але були обстежені до операції та протягом 180 діб після операції, у цих пацієнтів ОВС не було виявлено. Імунологічні обстеження з визначенням ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-C проводилися за 1–2 дні до кардіохірургічної операції з ШК.

Офтальмологічні обстеження виконували до кардіохірургічного втручання і через 2, 7, 30, 60, 90 і 180 діб після нього. Усім хворим проводили такі обстеження: візометрія, тонометрія, статична периметрія Humphrey, біомікроскопія, офтальмоскопія, спектральна оптична когерентна томографія (ОКТ), ОКТ-ангіографія. Оптичну когерентну томографію та ОКТ-ангіографію виконували за допомогою спектрального оптичного томографа Revo Nx Optopol. Типи оклюзій вен сітківки (неішемічний та ішемічний) оцінювалися згідно з міжнародною класифікацією S. Bloom і A. Brucker (1991).

Вміст ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-C у сироватці крові визначали імуноферментним методом, набори реактивів Bender Medsystems (Австрія). Лабораторні дослідження проведені на базі НДІ експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Оцінювали характер розподілу даних вибірки за тестами Колмогорова — Смирнова і хі-квадрат (χ^2). Нормальність розподілу підтверджували при $p > 0,05$. Дві незалежні вибірки даних порівнювали із застосуванням критерію Манна — Уїтні (U) і критерію Крускала — Уолліса (H), залежні — із застосуванням критерію Вілкоксона (W). Для порівняння частот категоріальних змінних використовували непараметричні критерії χ^2 Пірсона в модифікації Етса. З метою відбору маркерів, що визначають розвиток оклюзії та її типів, проведено інтелектуальний аналіз даних (DataMining) за допомогою модуля FSL з пакета програми Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Унікальні алгоритми, реалізовані в модулі, відбирають безперервні й категоріальні предиктори з огляду на їхній вплив на незалежні змінні. При цьому залежність від типу моделі (лінійна, нелінійна, біноміальна тощо) не враховується.

Результати

У результаті наших досліджень було встановлено, що частота оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу на 2-гу

добу становила 0,99 %, на 7-му добу — 3,95 %, через 3 місяці — 10,2 %, через 6 місяців — 1,4 %.

Було встановлено, що після кардіохірургічних втручань на 7-му добу спостерігається переважно ураження гілок ЦВС 1-го порядку у 2,22 % випадків, через 3 місяці розвивалися оклюзії гілок центральної вени сітківки першого і другого порядків у 5,4 і 3,5 % відповідно з оклюзією переважно верхньотемпоральної гілки ЦВС у 7,3 % випадків ($p < 0,05$), через 6 місяців — оклюзії гілок центральної вени сітківки першого порядку в 0,56 %, з оклюзією переважно верхньотемпоральної гілки ЦВС — у 0,84 % випадків, але отримані дані були статистично не значущі ($p > 0,05$). Серед всіх ускладнень через 3 місяці найчастіше розвивався макулярний набряк, його частота становила 73 % ($p < 0,05$). За віком і статтю різниць між цими пацієнтами не було, а співвідношення чоловіків і жінок становило 1 : 1. Співвідношення частоти оклюзій гілок ЦВС і частоти оклюзій ЦВС становило 5 : 1.

При визначенні типу оклюзії неішемічний тип був встановлений у 70,0 %, ішемічний — у 30,0 % випадків. Щодо термінів виникнення різниця між типами оклюзії спостерігалася в період 3–7 діб ($p = 0,013$) і 31–60 діб ($p = 0,040$), коли оклюзії виникали частіше при неішемічному типі (у 4,5 і 2,7 рази відповідно).

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

Регресійне рівняння прогнозу ймовірності розвитку неішемічного чи ішемічного типів оклюзії (P(TO)) мало такий вигляд:

$$P(TO) = 1/(1 + e^{-(79,111 - 0,067 \times B - 0,7231 \times ПО - 6,036 \times ГЗ)}),$$

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

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

При подальшому дослідженні рівня маркерів запалення (ІЛ-6 та ІЛ-8) та ендотеліальної дисфункції (VE-C) у сироватці крові 174 пацієнтів були отримані такі дані.

Проведення кардіохірургічної операції з використанням ШК сприяло збільшенню вмісту в крові ІЛ-6 і VE-C у 1,1–1,2 рази ($p < 0,05$) порівняно з рівнем до операції. За наявності оклюзії вен сітківки вміст цих маркерів був збільшений більш суттєво (у 1,7–2,6 рази; $p < 0,001$). Вміст VE-C суттєво (у 2,0–2,2 рази; $p < 0,001$) перевищував контроль на пізніх термінах (після 30-ї доби). Вміст ІЛ-8 суттєво не відрізнявся від контролю в обох групах, але був більшим при виникненні оклюзії в термін до 30-ї доби.

У табл. 1 наведено результати визначення інтерлейкінів і VE-C у групах пацієнтів.

Як видно з табл. 1, в основній групі вміст у крові IL-6, IL-8 і VE-C був максимальним. Вміст IL-6 перевищував показник у контрольній групі у 2,6 раза ($p < 0,001$) і в групі порівняння — у 2,1 раза ($p < 0,001$). Також він був хоч і не значно, але статистично значуще вищим за контрольний у групі порівняння (у 1,2 раза; $p = 0,006$). Вміст IL-8 у основній групі також був найвищим по групах, але він статистично значуще не відрізнявся при порівнянні основної групи і групи порівняння ($p = 0,057$) і групи порівняння і контролю ($p = 0,280$). Статистично значуща різниця відмічена тільки при порівнянні основної групи і контрольної ($p < 0,001$). Необхідно зазначити, що за вмістом IL-8 варіаційні ряди суттєво перекривалися, отже, вочевидь, необхідна була додаткова стратифікація пацієнтів. Вміст VE-C також був більшим в основній групі (у 1,9 раза — за контроль і в 1,7 раза — за показник у групі порівняння; $p < 0,001$). Його вміст у групі порівняння значуще перевищував показник контрольної групи в 1,1 раза ($p = 0,002$).

Далі було проведено стратифікацію пацієнтів по групах залежно від вмісту IL-6, IL-8 і VE-C за термінами спостереження і порівняння відповідних маркерів при ішемічному й неішемічному типі ОВС в пацієнтів основної групи і групи порівняння за термінами спостереження.

Отримані дані, що вміст IL-6 в основній групі на всіх термінах спостереження був значуще більшим за

такий у групі порівняння та контролі (у 1,6–3,5 раза; $p < 0,001$), що максимально було виражено на 7-му добу, а мінімально — на 30-ту добу. Щодо групи порівняння, то вміст IL-6 вірогідно перевищував контрольний тільки в ранні терміни — на 2-гу і 7-му добу. При порівнянні вмісту IL-6 у пацієнтів основної групи залежно від типу оклюзії різниці між неішемічним і ішемічним типами в усі терміни спостереження встановлено не було.

Вміст IL-8 в основній групі на ранніх термінах спостереження (до 30 діб) значуще перевищував такий у контролі та групі порівняння (у 1,4–1,8 раза; $p < 0,01$). У групі порівняння вміст IL-8 перевищував контрольний меншою мірою і тільки на 2-гу і 7-му добу (у 1,2 раза; $p < 0,05$). У терміни 60–180 діб фактичної різниці між групами встановлено не було. При порівнянні вмісту IL-8 у пацієнтів основної групи залежно від типу оклюзії було встановлено, що при ішемічному типі значення були дещо вищими (у 1,2 раза) через 7 діб, але ця різниця не набувала статистичної значущості ($p = 0,173$).

Вміст VE-C в основній групі в усі терміни спостереження вірогідно перевищував контрольний, що максимально було виражено після 30-ї доби спостереження (у 2,0–2,2 раза; $p < 0,001$). У групі порівняння вміст VE-C також перевищував контрольний, але меншою мірою — у 1,1–1,3 раза ($p < 0,05$, крім 30-ї і 90-ї діб). При порівнянні вмісту VE-C у пацієнтів основної групи залежно від типу оклюзії було встановлено, що

Таблиця 1. Вміст у крові IL-6, IL-8 і VE-C по групах

Групи	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	VE-C, нг/мл
Основна (n = 137)	39,68 (32,50; 47,11)	48,40 (31,80; 55,08)	1,580 (1,170; 1,832)
Порівняння (n = 86)	18,80 (15,96; 22,06)	40,19 (34,99; 44,58)	0,944 (0,858; 1,042)
Контрольна (n = 10)	15,10 (11,30; 17,70)	36,90 (29,40; 41,80)	0,838 (0,811; 0,881)
Порівняння між групами	H = 142,13; $p < 0,001$	H = 18,16; $p < 0,001$	H = 109,68; $p < 0,001$

Примітки: формат відображення даних: Me (Q_1 ; Q_3) — медіана, 1-й і 3-й квартилі; H — критерій Крускала — Уолліса; p — вірогідність міжгрупових порівнянь.

Таблиця 2. Інтелектуальний аналіз вірогідних маркерів впливу на виникнення оклюзій вен сітківки по термінах спостереження

Термін (діб)	IL-6		IL-8		VE-C	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
2	22,67	0,002	21,47	0,003	7,68	0,263
7	38,00	< 0,001	35,21	< 0,001	9,82	0,200
30	23,80	0,002	26,80	< 0,001	30,00	< 0,001
60	47,00	< 0,001	25,57	0,001	39,54	< 0,001
90	51,00	< 0,001	6,37	0,497	36,61	< 0,001
180	30,00	< 0,001	4,21	0,648	30,00	< 0,001

Примітки: χ^2 — критерій Пірсона; p — вірогідність відмінності від нульової гіпотези ($p < 0,05$).

при ішемічному типі значення були дещо вищими (в 1,1 раза) тільки через 90 діб ($p = 0,037$). В інші терміни спостереження різниці між типами оклюзії встановлено не було.

Було встановлено, що вміст досліджуваних речовин був у цілому вищим у пацієнтів основної групи, що більшою мірою стосувалося ІЛ-6. При цьому вміст обох інтерлейкінів переважав на ранніх термінах, а вміст VE-C — на пізніх.

Для подальшого вирішення питання про значення маркерів для формування оклюзії вен сітківки був проведений інтелектуальний аналіз, який показав наявність вірогідного впливу ($p < 0,001$) вмісту ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-C у сироватці крові на виникнення оклюзій вен сітківки і продиктував необхідність більш ретельного визначення впливу окремих маркерів на виникнення оклюзії вен сітківки залежно від терміну.

Як видно з табл. 2, проведення аналізу дозволило розподілити маркери за їх значущістю за термінами виникнення оклюзії. Так, ІЛ-6 мав значення на всіх термінах, ІЛ-8 — з 2-ї до 60-ї доби, а VE-C — з 30-ї доби. Такі результати показали певну спадкоємність впливу маркерів: ІЛ-8 — на початкових термінах, а VE-C — на пізніх за наявності постійного впливу ІЛ-6. У терміни 30 і 60 діб усі маркери мали значення.

Регресійні рівняння прогнозу імовірності розвитку ОВС по термінах після операції мають такий вигляд:

— для 1–2-ї доби:

$$P_{(1-2)} = 1/(1+e^{-(19,007 + 0,286 \times \text{IL-6} + 0,163 \times \text{IL-8})});$$

— для 3–7-ї доби:

$$P_{(3-7)} = 1/(1+e^{-(16,342 + 0,277 \times \text{IL-8})});$$

— для 8–30-ї доби:

$$P_{(8-30)} = 1/(1+e^{-(35,452 + 0,580 \times \text{IL-6} + 0,190 \times \text{IL-8} + 11,660 \times \text{VE-C})});$$

— для 31–60-ї доби:

$$P_{(31-60)} = 1/(1+e^{-(0,299 \times \text{IL-6} + 5,757 \times \text{VE-C})});$$

— для 61–90-ї доби:

$$P_{(61-90)} = 1/(1+e^{-(0,206 \times \text{IL-6} - 3,966 \times \text{VE-C})});$$

— для 91–180-ї доби:

$$P_{(91-180)} = 1/(1+e^{-(0,493 \times \text{IL-6} - 8,786 \times \text{VE-C})});$$

де (для всіх формул) $P_{(1-2)}$; $P_{(3-7)}$; $P_{(8-30)}$; $P_{(31-60)}$; $P_{(61-90)}$; $P_{(91-180)}$ — імовірність розвитку ОВС у відповідні терміни; ІЛ-6 — вміст у крові ІЛ-6, пг/мл; ІЛ-8 — вміст у крові ІЛ-8, пг/мл; VE-C — вміст у крові VE-C, нг/мл.

Регресійний аналіз показав, що через 1–2 доби виникнення ОВС було прямо пов'язане з вмістом у крові ІЛ-6 і ІЛ-8, на 3-тю — 7-му добу — з вмістом тільки ІЛ-8, на 8-му — 30-ту добу — з вмістом усіх маркерів, а згодом — з вмістом ІЛ-6 і VE-C. Точність прогнозу наявності або відсутності ОВС на відповідному терміні за розрахованими регресійними моделями становить не менше ніж 78 % ($p < 0,001$), що доводить вплив маркерів на розвиток ОВС.

Обговорення

Встановлений нами факт розвитку оклюзій судин сітківки після ШК узгоджувався з даними закордонної літератури [10, 11]. Автори вважають, що причина цього — розвиток ішемії сітківки й ішемічної зорової нейропатії, які є можливими ускладненнями ШК, що розвиваються внаслідок погіршення гемодинаміки в судинному руслі сітківки й зорового нерва [10].

Виявлене збільшення в крові вмісту прозапальних цитокінів після операції з використанням ШК відзначено багатьма авторами, що відображає гостре запалення, яке розвивається відразу після операції [9, 12, 13]. Залучення до запального інтерлейкінового каскаду ІЛ-6 має значення для збільшення проникності судин і рекрутування нейтрофілів, а сироватковий рівень ІЛ-6, виміряний через три години після операції, був пов'язаний з 30-денною і 5-річною смертністю, а отже, може розглядатися як маркер післяопераційного перебігу. Це підтверджують і наші результати: у групі порівняння (без оклюзії) рівень ІЛ-6 значуще перевищував контроль на 2-гу і 7-му добу спостереження [12].

На думку деяких авторів, штучний кровообіг активує запалення, нетоз та ендотеліальну дисфункцію, що призводить до пошкодження органів і збільшення смертності [9].

Нами показана роль підвищення вмісту ІЛ-6 і ІЛ-8 у виникненні оклюзії вен сітківки після ШК. Математично доведено, що їх приріст у крові мав значення на ранніх термінах після операції, що дозволяло розглядати їх як маркери гострого запалення і було доказом його патогенного впливу на розвиток оклюзій судин сітківки. Особливо це стосувалося ІЛ-6, вплив якого на розвиток оклюзії тривав і на ранніх, і на пізніх термінах (до 180 діб).

У пацієнтів після ШК суттєво збільшується рівень у крові фосфорильованого білка міжклітинної адгезії — VE-C [14].

Аналіз наших і літературних даних дозволяє припустити, що після 30-ї доби починає проявлятися ендотеліальна дисфункція [9, 14, 15]. На це вказує збільшення вмісту і патогенне значення VE-C, що було показано в даному дослідженні. Також мають значення дані про наявність впливу VE-C на розвиток ішемічного типу оклюзії на пізніх термінах (90–180 діб).

Отже, можна вважати, що використання ШК запускає в ранні терміни після операції гостре запалення, яке згодом сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції. ІЛ-6 збільшує проникність капілярів і завдяки активації Src-кінази активує експресію VE-C, тоді як ІЛ-8 активує швидку трансміграцію нейтрофілів; ці процеси запускають розвиток ендотеліальної дисфункції. Виникнення оклюзій вен сітківки пов'язане зі значною активацією зазначених патологічних процесів.

Проведене дослідження показує значення гострого запалення та ендотеліальної дисфункції у виникненні ОВС при використанні ШК, що обґрунтовує застосування профілактичних засобів на ранніх термінах для обмеження активності запального процесу, на пізніх — для запобігання розвитку ендотеліальної дисфункції.

Висновки

1. Частота ОВС після кардіохірургічних втручань з ШК на 2-гу добу становила 0,99 %, на 7-му добу — 3,95 %, через 3 місяці — 10,2 %, через 6 місяців — 1,4 %.

2. Проведення кардіохірургічних операцій з використанням ШК сприяло збільшенню вмісту в крові ІЛ-6 і VE-C (в 1,1–1,2 раза; $p < 0,05$) порівняно з рівнем до операції, а за наявності ОВС вміст маркерів був суттєво збільшений (у 1,7–2,6 раза; $p < 0,001$).

3. На виникнення ОВС на всіх термінах спостереження мав вплив ІЛ-6, ІЛ-8 — з 2-ї до 60-ї доби, а VE-C — з 30-ї доби, що відображає первинний пошкоджуючий вплив запалення і приєднання на пізніх термінах ендотеліальної дисфункції.

4. Точність прогнозу наявності або відсутності ОВС на відповідному терміні за розрахованими регресійними моделями становить не менше ніж 78 % ($p < 0,001$), що доводить вплив маркерів на розвиток ОВС.

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

Інформація про фінансування. Немає.

Внесок авторів. Венедиктова О.А. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Могилевський С.Ю. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Путієнко О.О. — концепція дослідження; Туманова О.В. — написання тексту.

Список літератури

1. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:726–732.
2. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence based systematic review. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1094–1101.
3. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н. Окклюзии вен сетчатки: методические рекомендации. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 82 с.
4. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1993;116:286–296.
5. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 2013;34(38):2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi296>.

6. Журба О.О. Операції аортокоронарного шунтування на працюючому серці в умовах штучного кровообігу [дисертація]. Нац. акад. мед. наук України, Держ. установа «Нац. ін-т серцево-судин. хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України». Київ, 2019. 154 с.

7. Аверина Т.Б. Искусственное кровообращение. *Анналы хирургии.* 2013. № 2. С. 5–12.

8. Raphael J, Moss HE, Roth S. Perioperative Visual Loss in Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2019;33(5):1420–1429. doi: <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.11.035>.

9. Paunel-Görgülü A, Wacker M., El Aita M, Hassan S, Schlachtenberger G, Deppe A et al. cfDNA correlates with endothelial damage after cardiac surgery with prolonged cardiopulmonary bypass and amplifies NETosis in an intracellular TLR9-independent manner. *Scientific Reports.* 2017;7(1). doi: <http://doi.org/10.1038/s41598-017-17561-1>.

10. Nenekidis I, Pournaras C, Tsironi E, Tsilimngas N. Vision impairment during cardiac surgery and extracorporeal circulation: current understanding and the need for further investigation. *Acta Ophthalmologica.* 2012;90(3):168–172.

11. Rainio A, Hautala N, Pelkonen O. Risk of retinal microembolism after off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2007;48:773–9.

12. Kowalik MM, Lango R, Siondalski P, Chmara M, Brzeziński M, Lewandowski K et al. Clinical, biochemical and genetic risk factors for 30-day and 5-year mortality in 518 adult patients subjected to cardiopulmonary bypass during cardiac surgery — the INFLACOR study. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(2):241–50. doi: [10.18388/abp.2017_2361](https://doi.org/10.18388/abp.2017_2361).

13. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, Darzi AW, Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 — mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 Apr;23(2):223–31. doi: [10.1053/j.jvca.2008.08.007](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2008.08.007).

14. Венедиктова О.А. Influence of acute inflammation and endothelial dysfunction on the retinal vein occlusion formation after cardio-surgical interferences with the use of cardiopulmonary bypass. *Eureka: Health Sciences.* 2020;2:32–39.

15. Brettner F, Chappell D, Schwartz L, Lukasz A, Kümpers P, Becker BF et al. Vascular Endothelial Dysfunction during Cardiac Surgery: On-Pump versus Off-Pump Coronary Surgery. *Eur Surg Res.* 2017;58(5–6):354–68. doi: [10.1159/000480431](https://doi.org/10.1159/000480431).

Отримано/Received 01.03.2024

Рецензовано/Revised 12.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.03.2024 ■

Information about authors

Olga Venediktova, PhD in Medicine, Ophthalmologist, Department of Lens Pathology, Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine; e-mail: olga.eyeb7@gmail.com; phone: +380 (97) 885-88-57; <https://orcid.org/0000-0002-1849-2360>

Sergey Mogilevskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com; phone: +380 (50) 368-25-58; <https://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

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

Oksana Tumanova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: oksana.tumanova3@gmail.com; phone: +380 (66) 723-88-73; <https://orcid.org/0000-0001-6546-2503>

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

Information about funding. No financial exposure.

Authors' contribution. O.A. Venediktova — collection and processing of materials, analysis of received data, writing of the text; S.Yu. Mogilevskyy — research concept and design, data analysis; O.O. Putienko — research concept; O.V. Tumanova — writing text.

O.A. Venediktova¹, S.Yu. Mogilevskyy², O.O. Putienko², O.V. Tumanova²

¹ Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

New risk factors and predictions of the development of retinal vein occlusion after cardiac surgeries with the use of artificial circulation

Abstract. Background. Cardiovascular diseases are one of the risk factors for the development of retinal vein occlusion (RVO). Cardiac interventions with artificial circulation (AC) can be associated with perioperative complications, including retinal vessel occlusion. The actual task of modern ophthalmology is to determine the frequency of retinal vessel occlusions, clinical features, risk factors, the role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in RVO in patients with cardiovascular diseases after surgeries with artificial circulation. The purpose of the study was to investigate new risk factors and predict the development of retinal vein occlusions after cardiac surgeries using artificial circulation. **Materials and methods.** Three hundred and ninety-four patients (638 eyes) were under observation. Of them, 220 people (405 eyes) had cardiovascular diseases and underwent heart surgeries with the use of AC. In these patients, we determined the nature, frequency and features of the development and clinical course of RVO after cardiac surgery with AC in the early and late periods of observation (3 and 6 months). Also, a study was conducted of 174 patients (233 eyes) with cardiovascular diseases who underwent cardiac surgeries with AC, and the serum levels of markers of inflammation (IL-6 and IL-8) and endothelial dysfunction (VE-cadherin) were determined before and after operations depending on the time of RVO occurrence. The main group included 126 patients (137 eyes) who were diagnosed with occlusion of the central retinal vein (CRV) or its branches after surgery with AC; the comparison group — 43 patients (86 eyes) who did not have retinal vein occlusion during the entire observation period; the control group — 5 patients (10 eyes) who had the same degree and duration of the underlying disease, indications for surgery with AC, but were examined before the operation, and within 180 days after it, and did not have RVO. The patients were examined by an ophthalmologist 2, 7, 30, 60, 90 and 180 days after cardiac surgery. The content of IL-6, IL-8 and VE-cadherin in blood serum was determined by the enzyme immunoassay (Bender MedSystems, Austria). Statistical data were processed using the

Statistica 10 program (StatSoft Inc., USA), regression analysis was performed with the help of the GLZ software package. **Results.** As a result of the research, it was found that the frequency of retinal vein occlusions after cardiac surgeries with the use of artificial circulation was 0.99 % on the 2nd day, 3.95 % on the 7th day, 10.2 % after 3 months, 1.4 % after 6 months. The conducted discriminant analysis showed that the type of occlusion was determined by age, lower visual acuity, and the order of occlusion of the CRV branches. An increase in the macular volume of the retina was also significant, reflecting the development of macular edema. The regression model for predicting the type of occlusion based on visual acuity, the order of occlusion of the CRV branches and age had a prediction accuracy of 82.5 %. Cardiac surgeries with the use of AC caused an increase in interleukin content in the early period (IL-6 on days 2 and 7, and IL-8 — up to day 30), while the content of VE-cadherin was slightly increased during almost the entire observation period. In the presence of RVO, IL-6 content was significantly higher at all stages of occlusion development, IL-8 content — up to 30 days, and VE-cadherin content — mostly after 7 days. Regression analysis showed that after 1–2 days, the occurrence of RVO was directly related to the content of IL-6 and IL-8 in the blood, on days 3–7 — to the content of only IL-8, on days 8–30 — to the content of all markers, and later — to the content of IL-6 and VE-cadherin. The prediction accuracy for the presence or absence of RVO in the corresponding term according to the calculated regression models is at least 78 % ($p < 0.001$), which proves the influence of markers on the development of RVO. **Conclusions.** The conducted study shows the importance of acute inflammation and endothelial dysfunction in the occurrence of RVO when using AC, which justifies the use of preventive measures in the early stages of limiting the activity of the inflammatory process, in the later stages — preventing the development of endothelial dysfunction.

Keywords: retinal vein occlusion; artificial circulation; IL-6; IL-8; VE-cadherin

Гребень Н.К., Скрипниченко І.Д., Тихончук Н.А., Царик В.В.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Системний профіль прозапальних і протизапальних цитокінів та його зміни у пацієнтів з катарактою після оперативного лікування

Резюме. Актуальність. Унаслідок значної поширеності та захворюваності катаракта є актуальною медико-соціальною проблемою. Останніми роками у патогенезі очних захворювань значна увага приділяється імунному запаленню, зокрема імунній регуляції дистрофічних процесів. Імунологічні порушення відіграють важливу роль у розвитку очних захворювань, пов'язаних із віком (катаракта, дистрофії рогівки, глаукома, вікова макулярна дегенерація). Вплив прозапальних і протизапальних цитокінів на розвиток вікової катаракти залишається до кінця не вивченим, як і роль цих цитокінів у прогнозуванні перебігу післяопераційного періоду після екстракції вікової катаракти, що й зумовлює актуальність проведеного дослідження. **Мета:** оцінити стан цитокінового профілю у пацієнтів із віковою катарактою шляхом визначення вмісту прозапальних (IL-1 β , IL-6) і протизапальних (IL-4, IL-10) інтерлейкінів у сироватці крові до та після хірургічного лікування катаракти. **Матеріали та методи.** Проведено вивчення рівня прозапальних (IL-1 β , IL-6) і протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) до та після хірургічного лікування у 28 пацієнтів із віковою катарактою (56 очей) віком від 42 до 82 років, з них чоловіків 8, жінок 20. Середній вік пацієнтів становив $71,79 \pm 1,9$ року. Вміст цитокінів у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-систем «ВЕКТОР-БЕСТ Україна». **Результати.** Перевищення референсних значень рівнів IL-1 β і IL-6 у сироватці крові у пацієнтів із віковою катарактою до хірургічного лікування не відзначалося. Аналіз вмісту прозапального інтерлейкіну IL-6 у сироватці крові цих пацієнтів залежно від статі виявив вірогідне збільшення його рівня в 1,3 раза у чоловіків і вірогідне зниження його рівня в 1,1 раза у жінок порівняно з його середнім показником ($p < 0,06$ і $p < 0,01$ відповідно). Рівень протизапальних інтерлейкінів IL-4 та IL-10 у сироватці крові обстежуваних пацієнтів був у межах референсних значень. Під час вивчення вмісту прозапальних та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові залежно від статі та віку у пацієнтів із віковою катарактою віком від 75 років відзначалося статистично значуще підвищення вмісту IL-6 і IL-10. У цій віковій групі рівень IL-6 був у 1,4 раза вищим у чоловіків порівняно з жінками, а рівень IL-10 був у 1,8 раза вищим у жінок порівняно з чоловіками. У пацієнтів з віковою катарактою після хірургічного лікування рівні прозапальних інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 та протизапальних інтерлейкінів IL-4, IL-10 у сироватці крові були вищими порівняно з їх рівнями до операції. Найвищими рівні інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 були у сироватці крові пацієнтів з післяопераційним набряком рогівки. Рівень інтерлейкіну IL-6 у сироватці крові пацієнтів з післяопераційним набряком рогівки був вищим за рівень інтерлейкіну IL-1 β . Рівні інтерлейкінів IL-4, IL-10 були вищими у пацієнтів з післяопераційним набряком рогівки, рівень інтерлейкіну IL-10 у цих пацієнтів превалював над рівнем інтерлейкіну IL-4. **Висновки.** У пацієнтів із віковою катарактою рівень прозапальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові відповідає референсним значенням і не має вірогідних відмінностей із контрольною групою пацієнтів. Однак визначення цитокінового профілю у пацієнтів із віковою катарактою виявило порушення системного імунологічного статусу залежно від віку та статі. Згідно з нашими результатами, у пацієнтів з віковою катарактою старших за 75 років

відзначалося вірогідне підвищення в сироватці крові рівня прозапального цитокіну IL-6 і протизапального цитокіну IL-10. У цій віковій групі рівень IL-6 був вищим у чоловіків, а рівень IL-10 був вищим у жінок. Також нами відзначено відсутність вірогідних відмінностей у вмісті IL-1 β , що може свідчити про більш специфічне значення рівнів IL-6 для розвитку катаракти. У пацієнтів з віковою катарактою після хірургічного лікування рівні прозапальних IL-1 β , IL-6 та протизапальних IL-4, IL-10 у сироватці крові були вищими порівняно з їх рівнями до операції. Найвищими рівні інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 були у сироватці крові пацієнтів з післяопераційним набряком рогівки, а також відмічалось зниження рівня інтерлейкінів IL-4, IL-10 при набряку рогівки. Рівень інтерлейкіну IL-6 у сироватці крові пацієнтів з післяопераційним набряком рогівки був вищим за рівень інтерлейкіну IL-1 β , а рівень інтерлейкіну IL-10 превалював над рівнем інтерлейкіну IL-4.

Ключові слова: катаракта; цитокіни; прозапальні інтерлейкіни; протизапальні інтерлейкіни; факоемальсифікація з імплантацією інтраокулярної лінзи; післяопераційні ускладнення

Вступ

Останніми роками у патогенезі очних захворювань значна увага приділяється імунному запаленню, зокрема імунній регуляції дистрофічних процесів. Імунологічні порушення відіграють важливу роль у розвитку очних захворювань, у першу чергу — пов'язаних із віком (дистрофії рогівки, катаракта, глаукома, вікова макулярна дегенерація). Вважають, що загальний баланс прозапальних і протизапальних цитокінів відіграє вирішальну роль у процесах старіння [2–6].

Цитокіни — це своєрідні регулятори імунної відповіді. Визначення їх вмісту в крові дає інформацію про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин, тяжкість процесу і прогноз захворювання. Цитокіни діють як багатофакторний механізм, що забезпечує міжклітинні взаємодії, необхідні для регуляції гемопоєзу, репаративних і запальних процесів [2–6].

Відомо, що цитокіни беруть участь у всіх фазах регенерації рогівки [11, 12]. Цитокіни також відіграють ключову роль у пусковому механізмі реакції загоєння рани, зокрема IL-1 та IL-6. Так, IL-1 не тільки опосередковує різні аспекти реакції загоєння ран, включно з неоваскуляризацією, хемотаксисом і стимуляцією імунних клітин, але й модулює апоптоз кератоцитів. Вміст цитокінів у сльозі, насамперед IL-4, IL-6, IL-10, і фактор некрозу пухлини α (TNF- α) значно підвищуються при різноманітних захворюваннях рогівки, катаракті, глаукомі. Виявлені зміни прозапальних цитокінів при запальних захворюваннях рогівки, зокрема IL-1 β й IL-6, та протизапальних цитокінів IL-10 у хворих на бактеріальний кератит і цукровий діабет. Також низка робіт присвячена вивченню змін імунологічного статусу при герпетичному ураженні рогівки та впливу комплексного лікування на ці зміни при кератоконусі [13].

У тканинах кришталика до і під час екстракції катаракти за допомогою імуногістохімічних методів виявлено цілу низку цитокінів, а саме трансформувальний фактор росту β (ТФР- β), фактор некрозу пухлини, фактор росту фібробластів та інтерлейкін IL-6. Також встановлено, що інтерлейкін IL-6 бере участь у розвитку ядерної катаракти [8].

В експерименті на культурі клітин епітелію кришталика було показано вплив інтерферону γ (ІФН- γ) на вільнорадикальне ушкодження клітин. ТФР- β і фактор росту фібробластів також впливають на помутніння кришталика [8–10].

У зв'язку зі старінням населення планети поширеність катаракти продовжує зростати. Внаслідок значної поширеності та захворюваності катаракти є актуальною медико-соціальною проблемою. За метааналізом 2017 року, який об'єднав дані 288 епідеміологічних досліджень, катаракта посідає друге місце у світі серед причин слабкості (від 18,2 до 109,6 млн осіб) і перше місце серед причин абсолютної сліпоти (від 3,4 до 28,7 млн осіб) [7, 8].

Незважаючи на те, що хірургічне лікування вікової катаракти, зокрема факоемальсифікація з імплантацією інтраокулярної лінзи (ІОЛ), є поширеною та безпечною процедурою, після операції може виникнути низка післяопераційних ускладнень. Найчастіше в ранньому післяопераційному періоді розвивається набряк рогівки, який у подальшому в деяких випадках може призвести до розвитку дистрофічних змін у рогівці. Вплив прозапальних і протизапальних цитокінів на розвиток вікової катаракти залишається до кінця не вивченим, як і роль цих цитокінів у прогнозуванні перебігу післяопераційного періоду після екстракції вікової катаракти, що й зумовлює актуальність проведеного дослідження.

Мета дослідження: оцінити стан цитокінового профілю у пацієнтів із віковою катарактою шляхом визначення вмісту прозапальних (IL-1 β , IL-6) і протизапальних (IL-4, IL-10) інтерлейкінів у сироватці крові до та після хірургічного лікування катаракти.

Матеріали та методи

Нами обстежено 28 пацієнтів із віковою катарактою (56 очей) віком від 42 до 82 років, із них чоловіків 8, а жінок 20. Середній вік пацієнтів становив $71,79 \pm 1,9$ року. Критеріями виключення були: тяжка супутня очна патологія (дегенеративні захворювання сітківки, увеїти, глаукома, атрофія зорового нерва тощо), псевдоексfolіативний синдром, гострі інфекційні захворювання, хронічний гепатит С, гепатит В, сифіліс, ВІЛ-інфекція, соматичні захворювання (цукровий діабет, бронхіальна астма, автоімунні, онкологічні захворювання, гостре порушення мозкового кровообігу й інфаркт міокарда в анамнезі тощо), відсутність яких підтверджували опитуванням і аналізом даних медичної документації. Контрольну групу становили 20 пацієнтів (40 очей), 6 чоловіків і 14 жінок, середній вік $69,5 \pm 1,8$ року, без наявності катаракти

і супутніх соматичних захворювань. Групи були однорідні та порівнянні за статтю та віком. Стан цитокінового профілю у пацієнтів із віковою катарактою оцінювали перед та після оперативного втручання (факоемультіфікації з імплантацією ІОЛ) шляхом визначення вмісту прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6) і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) інтерлейкінів у сироватці крові методом твердофазного імуоферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-систем «ВЕКТОР-БЕСТ Україна». Забір крові проводили з ліктьової вени у стерильні пробірки Valette з EDTA безпосередньо перед оперативним втручанням, потім проводили центрифугування за 3000 об/хв. Зразки отриманої сироватки крові негайно заморожували при температурі -20°C і зберігали до моменту проведення дослідження. Концентрацію цитокінів аналізували в пг/мл. Референсні значення для інтерлейкінів у сироватці крові наступні: ІЛ-1 β < 5 пг/мл; ІЛ-4 < 7 пг/мл; ІЛ-6 < 9,1 пг/мл; ІЛ-10 < 10 пг/мл.

Усім пацієнтам проводилося стандартне офтальмологічне обстеження: візометрія, периметрія, тонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, ехобіометрія, кераторефрактометрія. Проведені дослідження повністю відповідають законодавству України та принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Союзу Європи щодо прав людини та біомедицину, а також етичним і морально-правовим вимогам згідно з чинним законодавством України.

Обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакета програм Statistica 10. Отримані дані було перевірено на нормальність розподілу за допомогою тесту Шапіро — Вілка, надалі проводили аналіз даних за допомогою методів непараметричної статистики, а саме для порівняння двох кількісних рядів застосовували тест Манна — Уїтні, для порівняння більшої кількості рядів — тест Краскела — Волліса, кореляцію Спірмена використовували для оцінки взаємозв'язку між різними варіаційними рядами. Вірогідною вважали відмінність між порівнюваними рядами з рівнем вірогідної ймовірності 95 % ($p < 0,05$).

Результати

Проведено вивчення вмісту прозапальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою до та після хірургічного лікування (факоемультіфікації з імплантацією ІОЛ).

Розподіл пацієнтів у групах за віком і статтю подано у табл. 1.

Таблиця 1. Соціально-демографічна характеристика пацієнтів із віковою катарактою

Параметр	Вікова катаракта n = 28
Вік, роки M \pm m Me	71,79 \pm 1,9 74 (42–82)
Вікові групи, n (%) До 60 років 61–74 роки 75 і більше років	2 (7,14) 13 (46,43) 13 (46,43)
Стать, n (%) Чоловіки Жінки	8 (28,57) 20 (71,43)

Примітка: * — вірогідність за критерієм тесту Манна — Уїтні

Таблиця 2. Уміст прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 (пг/мл) у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою до хірургічного лікування

Показник	Група спостереження	
	Контрольна n = 20	Вікова катаракта n = 28
ІЛ-1 β	3,40 \pm 0,13	3,67 \pm 0,27
ІЛ-6	4,42 \pm 0,92	5,43 \pm 0,96

Середні показники рівня прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою до хірургічного лікування наведено у табл. 2.

Середні показники рівня прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою залежно від статі до хірургічного лікування подано у табл. 3.

У пацієнтів із віковою катарактою до хірургічного лікування перевищення референсних значень рівня інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-10 у сироватці крові не визначалося. Змін рівня інтерлейкіну ІЛ-1 β залежно від статі у пацієнтів не виявлено. Аналіз вмісту прозапального інтерлейкіну ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів виявив вірогідне збільшення його рівня в 1,3 раза у чоловіків і зниження в 1,1 раза у жінок порівняно з його середнім показником ($p < 0,06$ і $p < 0,01$ відповідно).

Середні показники рівня протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10 у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою до хірургічного лікування подано у табл. 4.

Таблиця 3. Уміст прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 (пг/мл) у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою залежно від статі до хірургічного лікування

Показник		Усього n = 28	Чоловіки n = 8	Жінки n = 20	Вірогідність
ІЛ-1 β	M \pm m	3,67 \pm 0,27	3,22 \pm 0,41	3,79 \pm 0,32	$\geq 0,05$
	Me	3,4328	2,8731	3,47	
	Min — max	2,04–8,02	2,04–4,47	2,04–8,02	
ІЛ-6	M \pm m	5,43 \pm 0,96	7,03 \pm 3,10	4,90 \pm 0,86	0,006
	Me	3,108	3,7039	3,108	
	Min — max	1,14–22,6	1,7–22,6	1,14–14,8	

Примітки: вірогідність за Краскелом — Воллісом; вірогідність між групами чоловіків і жінок.

Таблиця 4. Уміст протизапальних інтерлейкінів IL-4, IL-10 (пг/мл) у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою до хірургічного лікування

Показник	Група спостереження	
	Контрольна n = 20	Вікова катаракта n = 28
IL-4	0,41 ± 0,04	0,39 ± 0,04
IL-10	6,13 ± 0,71	5,43 ± 0,96

Середні показники рівня протизапальних інтерлейкінів IL-4, IL-10 у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою залежно від статі до хірургічного лікування наведено у табл. 5.

У сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою до хірургічного лікування показники протизапальних інтерлейкінів IL-4 та IL-10 були в межах референсних значень.

Вивчення вмісту прозапальних інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 та протизапальних інтерлейкінів IL-4, IL-10 у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою залежно від статі та віку до хірургічного лікування наведено у табл. 6.

Як видно з наведеної таблиці, у пацієнтів віком понад 75 років, як у чоловіків, так і у жінок, відмічалось статистично значуще підвищення вмісту інтерлейкінів IL-6 і IL-10. У цій віковій групі рівень IL-6 був у 1,4 раза вищим у чоловіків порівняно з жінками, а рівень IL-10 був у 1,8 раза вищим у жінок порівняно з чоловіками.

Пацієнтам із віковою катарактою була проведена операція факоемульсифікації з імплантацією ІОЛ на одному оці. У 18 пацієнтів (18 очей) із 28 пацієнтів із віковою катарактою в ранньому післяопераційному періоді відмічений післяопераційний набряк рогівки. Розвиток набряку рогівки після операції не залежав від віку та статі прооперованих пацієнтів.

Середні показники рівня прозапальних інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою після хірургічного лікування наведено у табл. 7.

Середні показники рівня протизапальних цитокінів IL-4, IL-10 у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою після хірургічного лікування подано у табл. 8.

У пацієнтів після хірургічного лікування рівні прозапальних інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 у сироватці крові були вищими, ніж до операції.

Таблиця 5. Уміст протизапальних інтерлейкінів IL-4, IL-10 (пг/мл) у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою залежно від статі до хірургічного лікування

Показник		Усього n = 28	Чоловіки n = 8	Жінки n = 20
IL-4	M ± m	0,39 ± 0,04	0,31 ± 0,08	0,41 ± 0,05
	Me	0,356	0,409	0,343
	Min — max	0,09–0,88	0,09–0,43	0,17–0,88
IL-10	M ± m	5,91 ± 0,63	4,52 ± 0,60	6,29 ± 0,77
	Me	5,014	3,826	5,16
	Min — max	3,62–20,148	3,62–6,826	3,82–20,148

Таблиця 6. Уміст прозапальних інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 (пг/мл) та протизапальних інтерлейкінів IL-4, IL-10 (пг/мл) у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою залежно від віку та статі до хірургічного лікування

Група		Вік, роки	
		42–74	75–82
IL-1 β	Усього, n = 28	3,00 ± 0,53	3,6 ± 0,2
	Чоловіки, n = 8	2,37 ± 0,30	3,28 ± 0,39
	Жінки, n = 20	3,4 ± 0,1; P ₁ = 0,3	3,96 ± 0,50; P ₁ = 0,7
IL-6	Усього, n = 28	4,06 ± 1,30	6,50 ± 1,67
	Чоловіки, n = 8	3,77 ± 1,80	7,72 ± 1,50
	Жінки, n = 20	4,35 ± 0,90; P ₁ = 0,03	5,28 ± 1,50; P ₁ = 0,7
IL-4	Усього, n = 28	0,38 ± 0,05	0,30 ± 0,07
	Чоловіки, n = 8	0,29 ± 0,06	0,18 ± 0,07
	Жінки, n = 20	0,36 ± 0,07; P ₁ = 0,03	0,42 ± 0,15; P ₁ = 0,07
IL-10	Усього, n = 28	4,60 ± 0,39	5,57 ± 1,26
	Чоловіки, n = 8	3,49 ± 0,15	4,17 ± 0,04
	Жінки, n = 20	5,69 ± 0,60; P ₁ = 0,03	6,34 ± 1,39; P ₁ = 0,07

Примітки: вірогідність за Краскелом — Воллісом; P₁ — порівняно з чоловіками.

Таблиця 7. Уміст прозапальних інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 (пг/мл) у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою після хірургічного лікування

Показник	Група спостереження		
	Вікова катаракта n = 28	Післяопераційний набряк рогівки відсутній n = 10	Післяопераційний набряк рогівки n = 18
IL-1 β	3,67 \pm 0,27	5,8 \pm 0,5	13,0 \pm 2,7
IL-6	5,43 \pm 0,96	8,7 \pm 2,1	23,80 \pm 4,78

Таблиця 8. Уміст протизапальних інтерлейкінів IL-4, IL-10 (пг/мл) у сироватці крові пацієнтів із віковою катарактою після хірургічного лікування

Показник	Група спостереження		
	Вікова катаракта n = 28	Післяопераційний набряк рогівки відсутній n = 10	Післяопераційний набряк рогівки n = 18
IL-4	0,39 \pm 0,04	3,9 \pm 0,4	4,39 \pm 1,17
IL-10	5,43 \pm 0,96	10,2 \pm 1,8	6,40 \pm 3,08

Найвищими рівні інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 були у сироватці крові пацієнтів з набряком рогівки, що виник внаслідок оперативного втручання з приводу вікової катаракти. Причому рівень інтерлейкіну IL-6 в сироватці крові пацієнтів з післяопераційним набряком рогівки був вищим за рівень інтерлейкіну IL-1 β .

У пацієнтів після хірургічного лікування рівні протизапальних інтерлейкінів IL-4, IL-10 у сироватці крові також були вищими, ніж до операції. Рівні інтерлейкінів IL-4, IL-10 були нижчими у пацієнтів з післяопераційним набряком рогівки, рівень інтерлейкіну IL-10 у цих пацієнтів превалював над рівнем інтерлейкіну IL-4.

Обговорення

У наших дослідженнях виявлено, що в пацієнтів із віковою катарактою рівень прозапальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові до хірургічного лікування (факоемультсифікації з імплантацією ІОЛ) не має вірогідних відмінностей із контрольною групою пацієнтів. Однак визначення цитокінового профілю у пацієнтів із віковою катарактою виявило порушення системного імунологічного статусу залежно від віку та статі. Згідно з нашими результатами, у чоловіків усіх вікових груп і в пацієнтів віком понад 75 років відзначалося вірогідне підвищення прозапального IL-6 і відсутність вірогідних відмінностей у концентрації IL-1 β , що може свідчити про специфічніше значення рівнів IL-6 для розвитку катаракти у цих групах пацієнтів. Підвищення рівня прозапального цитокіну IL-6 у пацієнтів з віковою катарактою — чоловіків і жінок віком понад 75 років може свідчити про наявність і вплив системної запальної імунної відповіді на розвиток катаракти у пацієнтів цієї вікової групи незалежно від статі. У цій віковій групі рівень IL-6 був у 1,4 раза вищим у чоловіків порівняно з жінками. Також у чоловіків і жінок віком понад 75 років виявлено підвищення і рівня протизапального цитокіну IL-10. У цій віковій групі рівень IL-10 був у 1,8 раза вищим у жінок порівняно з чоловіками.

У процесах запалення, яке супроводжує старіння, особливе значення мають прозапальні цитокіни. Інтерлейкін IL-6 є одним із найважливіших медіаторів гострої фази запалення. Це багатофункціональний цитокін, що бере участь у регуляції рівня запалення, у процесах кровотворення, відіграє значущу роль у процесах старіння та патогенезі різних захворювань, пов'язаних із віком. Вміст IL-6 у крові підвищується з віком у міру старіння організму як здорових чоловіків, так і жінок [2–6, 9], що може свідчити про втрату нормальної регуляції експресії генів цього цитокіна з віком [2–6]. Інтерлейкін IL-10, навпаки, є протизапальним цитокіном, антагоністом практично всіх цитокінів, що опосередковують розвиток запалення, він відіграє головну роль у гальмуванні розвитку запалення та сприяє процесам регенерації, зокрема гальмує розвиток нейрозапалення при нейродегенерації, що сприяє запобіганню розвитку нейродегенеративних змін [10].

Наші дані збігаються з результатами згаданих вище авторів, проте мають деякі відмінності, вказуючи на підвищення системного запалення та прозапальних цитокінів в осіб віком понад 75 років незалежно від статі, а також серед чоловіків усіх вікових груп.

У пацієнтів з віковою катарактою після хірургічного лікування рівні прозапальних інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 у сироватці крові були вищими, ніж до операції.

Найвищими рівні інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 були у сироватці крові пацієнтів з набряком рогівки, що виник внаслідок оперативного втручання з приводу вікової катаракти. Причому рівень інтерлейкіну IL-6 у сироватці крові пацієнтів з післяопераційним набряком рогівки був вищим за рівень інтерлейкіну IL-1 β .

У пацієнтів після хірургічного лікування рівні протизапальних інтерлейкінів IL-4, IL-10 у сироватці крові також були вищими, ніж до операції. Рівні інтерлейкінів IL-4, IL-10 були нижчими у пацієнтів з післяопераційним набряком рогівки, рівень інтерлейкіну IL-10 у цих

пацієнтів превалював над рівнем інтерлейкіну ІЛ-4. Отримані нами дані збігаються з даними літератури [9–13].

З огляду на вищевикладене, питання дослідження цитокінового профілю у пацієнтів із віковою катарактою є перспективним сучасним напрямом у розумінні та прогнозуванні перебігу відновлення ока після хірургічного лікування катаракти.

Висновки

Середній рівень прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у всіх обстежених пацієнтів із віковою катарактою відповідав референтним значенням і не мав вірогідних відмінностей порівняно з пацієнтами контрольної групи.

Виявлено різницю у вмісті прозапального інтерлейкіну ІЛ-6 і протизапального інтерлейкіну ІЛ-10 у пацієнтів із віковою катарактою залежно від віку, причому в чоловіків і жінок вікової групи понад 75 років виявлено вищий рівень як ІЛ-6, так і ІЛ-10. У чоловіків цієї групи був підвищений рівень ІЛ-6 і знижений рівень ІЛ-10 порівняно з жінками; у жінок рівень ІЛ-10 був вищим, ніж у чоловіків, а рівень ІЛ-6 був знижений.

У пацієнтів з віковою катарактою після хірургічного лікування рівні прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 у сироватці крові були вищими, ніж до операції. Найвищими рівні інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 були у сироватці крові пацієнтів з набряком рогівки, що виник внаслідок оперативного втручання з приводу вікової катаракти. Причому рівень інтерлейкіну ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів з післяопераційним набряком рогівки був вищим, ніж рівень інтерлейкіну ІЛ-1 β .

У пацієнтів з віковою катарактою після хірургічного лікування рівні протизапальних інтерлейкінів ІЛ-4, ІЛ-10 у сироватці крові також були вищими, ніж до операції. Рівні інтерлейкінів ІЛ-4, ІЛ-10 були нижчими у пацієнтів з післяопераційним набряком рогівки, рівень інтерлейкіну ІЛ-10 у цих пацієнтів превалював над рівнем інтерлейкіну ІЛ-4.

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

Внесок авторів. Гребень Н.К. — концепція і дизайн дослідження, збір і аналіз даних; Скрипниченко І.Д. — збір і аналіз даних, написання статті; Тихончук Н.А. — збір і аналіз даних; Царик В.В. — аналіз даних.

Список літератури

- Xia S., Zhang X., Zheng S. et al. An update on inflammation: mechanisms, prevention, and treatment. *J Immunol Res.* 2016;8:8426874. DOI: 10.1155/2016/8426874.
- Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):505–22. DOI: 10.1038/S41569-018-0064-2.
- Brüünsgaard H., Pedersen B.K. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2003;23(1):15–39. DOI: 10.1016/S0889-8561(02)00056-5.
- Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V. et al. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol.* 2018;9(9):586. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00586.
- Mikó A., Póto L., Márai P. et al. Gender difference in the effects of interleukin-6 on grip strength — a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):107. DOI: 10.1186/s12877-018-0798-z.
- Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol. Rev.* 2003;83(3):835–870.
- Wang L., Zhang Z., Koch D.D., Jia Y., Cao W., Zhang S. Anterior chamber interleukin 1 β , interleukin 6 and prostaglandin E2 in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Brit J Ophthalmol.* 2016;100(4):579–582.
- Zhou Z., He S., Cheng X. An experimental study of tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) in aqueous humor after intraocular lens implantation. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 1996;32(4):301–303.
- Shigemitsu T., Ishiguro K., Shimizu Y., Horiguchi M., Kasahara M., Arakaki S. Immunocytochemical features of lens after cataract tissue-signalling molecules (growth factors, cytokines, other signalling molecules), cytoskeleton proteins, cellular and extracellular matrix proteins. *International Ophthalmology.* 1999;23(3):137–144.
- Klein B.E., Klein R., Lee K.E., Knudtson M.D., Tsai M.Y. Markers of inflammation, vascular endothelial dysfunction, and age-related cataract. *Am. J Ophthalmol.* 2006;141(1):116–122.
- Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6008. DOI: 10.3390/ijms20236008.
- Narazaki M., Kishimoto T. The Two-Faced Cytokine IL-6 in host defense and diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3528. DOI: 10.3390/ijms19113528.
- Robert P.L. Wisse, Jonas J.W. Kuiper, et al. Cytokine Expression in Keratoconus and its Corneal Microenvironment: A Systematic Review, *The Ocular Surface.* 2015;13(4):272–283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.04.006>.

Отримано/Received 07.03.2024

Рецензовано/Revised 18.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.03.2024 ■

Information about authors

Natalia Greben, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nkgreden@ukr.net; phone: +380 (67) 527-33-11; <https://orcid.org/0009-0001-9049-6374>

Inna Skrypnuchenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: inna_rakit@ukr.net; phone: +380 (68) 943-37-10; <https://orcid.org/0009-0001-3749-7474>

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

Vladyslav Tsaryk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Clinical and Laboratory Immunology, Allergology and Medical Genetics, Educational and Scientific Institute of Public Health and Preventive Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tsarykv@me.com; <https://orcid.org/0000-0002-5658-9737>

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

Authors' contribution. N.K. Greben — study conception and design, data collection and analysis; I.D. Skrypnuchenko — data collection and analysis, article writing; N.A. Tykhonchuk — data collection and analysis; V.V. Tsaryk — data analysis.

N.K. Greben, I.D. Skrypnychenko, N.A. Tykhonchuk, V.V. Tsaryk
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Systemic profile of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and its changes in patients with cataract after surgery

Abstract. Background. Due to its high prevalence and morbidity, cataract is an urgent medical and social problem. In recent years, immune inflammation, in particular the immune regulation of dystrophic processes, has been of great importance in the pathogenesis of eye diseases. Immunological disorders play a crucial role in the development of age-related eye diseases (cataract, corneal dystrophy, glaucoma, age-related macular degeneration). The effect of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the development of age-related cataract remains understudied, as well as their role in predicting the course of the postoperative period after extraction of age-related cataract has not been fully studied, which determines the relevance of the study. The objective: to assess the state of cytokine profile in patients with age-related cataract by determining the content of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) interleukins in blood serum before and after surgical treatment of cataract. **Materials and methods.** The level of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) was studied before and after surgical treatment in 28 patients with age-related cataract (56 eyes), 8 men and 20 women aged 42 to 82 years. The average age of the patients was 71.79 ± 1.90 years. Serum content of cytokines was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay using test systems Vector-Best-Ukraine. **Results.** There was no excess of IL-1 β and IL-6 reference values in the blood serum of patients with age-related cataract prior to surgical treatment. Analysis of the pro-inflammatory IL-6 in these patients depending on sex revealed a significant increase in its level by 1.3 times in men and a significant decrease by 1.1 times in women compared to its average content ($p < 0.06$ and $p < 0.01$, respectively). The level of anti-inflammatory IL-4 and IL-10 in the blood serum of the examined patients was within the reference values. When studying the content of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins in serum depending on sex and age in patients with age-related cataract aged 75 years and older, there was a statistically significant increase in

IL-6 and IL-10. In this age group, the level of IL-6 was 1.4 times higher in men compared to women, and IL-10 was 1.8 times higher in women than in men. In patients with age-related cataract after surgical treatment, serum content of pro-inflammatory IL-1 β , IL-6 and anti-inflammatory IL-4, IL-10 was higher than levels before surgery. The highest levels of IL-1 β , IL-6 were in patients with postoperative corneal edema. Serum content of IL-6 in patients with postoperative corneal edema was higher compared to that of IL-1 β . Levels of IL-4, IL-10 were higher in patients with postoperative corneal edema, IL-10 in these patients prevailed over IL-4. **Conclusions.** In patients with age-related cataract, the content of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the blood serum corresponds to reference values and has no significant differences from the control group. However, determination of the cytokine profile in people with age-related cataract revealed a violation of the systemic immunological status depending on age and gender. According to our results, patients with age-related cataract over 75 years of age had a significant increase in the level of pro-inflammatory cytokine IL-6 and anti-inflammatory cytokine IL-10 in blood serum. In this age group, IL-6 was higher in men and IL-10 was higher in women. We also noted the absence of significant differences in the content of IL-1 β , which may indicate a more specific value of IL-6 levels for the development of cataract. In patients with age-related cataract after surgical treatment, serum levels of pro-inflammatory IL-1 β , IL-6 and anti-inflammatory IL-4, IL-10 were higher than preoperative ones. The highest levels of IL-1 β , IL-6 were in the blood serum of patients with postoperative corneal edema, and a decrease in the level of IL-4, IL-10 was also noted in cases of corneal edema. Serum content of IL-6 in patients with postoperative corneal edema was higher than that of IL-1 β , and IL-10 prevailed over IL-4 levels.

Keywords: cataract; cytokines; pro-inflammatory interleukins; anti-inflammatory interleukins; phacoemulsification with intraocular lens implantation; postoperative complications

Могілевський С.Ю.¹, Васюта В.А.², Мойсеєнко Н.М.³¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна³ Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Диференціальна діагностика невриту зорового нерва і передньої ішемічної оптичної нейропатії

Резюме. Актуальність. Одними з найпоширеніших захворювань, що є найчастішою причиною як оборотного, так і стійкого зниження гостроти зору, є гостра передня ішемічна нейропатія та неврит зорового нерва. Відбувається раптова втрата зору, клінічна картина часто буває схожою, і від правильно встановленого діагнозу і своєчасно призначеної терапії залежить відновлення зорових функцій і запобігання виникненню ускладнень у вигляді атрофії зорового нерва і рецидивів захворювання. Значний рівень медико-соціальних та економічних втрат для суспільства в усіх регіонах світу пов'язаний саме з ускладненнями, тобто з виникненням атрофії зорового нерва внаслідок як запалення зорового нерва (неврит), так і оптичної ішемічної нейропатії зорового нерва. **Мета:** визначити диференціальні ознаки невриту зорового нерва і передньої ішемічної оптичної нейропатії. **Матеріали та методи.** Були обстежені 85 хворих з монолатеральним процесом, із них 52 (61,2 %) жінки, 33 (39 %) чоловіки. Працевлаштований 71 (83,5 %) хворий. Хворих розподілили на дві групи: перша — 38 пацієнтів з невритом зорового нерва (напалітом); друга — 47 осіб з оптичною ішемічною нейропатією зорового нерва. Проводились загальні офтальмологічні обстеження. **Результати.** Комп'ютерна периметрія показала наявність скотом і квадрантних випадів поля зору як при передній оптичній нейропатії (типів альтитудинальні скотоми), так і при невриті зорового нерва (периферичні й центральні скотоми). Різниця в показниках електричної активності зорового аналізатора за фосфеном між групами становила 15,8 % ($p < 0,05$), що свідчить про більш значне підвищення функціональної активності зорового аналізатора в групі з передньою оптичною судинною нейропатією. Витончення шару перипапільярних нервових волокон і часткова атрофія зорового нерва відзначалися у 2 рази рідше у хворих на передню судинну ішемічну нейропатію — 7 (16,3 %) пацієнтів, ніж у хворих з частковою атрофією зорового нерва — 14 (33,3 %) (критерій χ^2 Пірсона = 22,59; $p = 0,00001$). **Висновки.** Актуальним є питання ранньої диференціальної діагностики передньої оптичної ішемічної нейропатії та невриту зорового нерва, що визначає прогноз захворювання, дозволяє підвищити ефективність лікування і запобігти необоротним наслідкам. Терапевтичний ефект лікування наслідків ураження зорового нерва нестійкий і слабкий, успіх досягається не завжди. Насамперед показане лікування основного захворювання. Комп'ютерна периметрія показала наявність скотом і квадрантних випадів поля зору як при передній оптичній нейропатії (типів альтитудинальні скотоми), так і при невриті зорового нерва (периферичні й центральні скотоми).

Ключові слова: передня ішемічна оптична нейропатія; неврит зорового нерва; атрофія зорового нерва; діагностика; оптична когерентна томографія

Вступ

Раптова втрата зору, пов'язана з ураженням зорового нерва, може бути обумовлена досить великою кількістю нозологій. Найчастіше в клінічній практиці зустрічаються запальні ураження зорового нерва (неврити) й оптична ішемічна нейропатія. Причини ураження зорового нерва різноманітні, а клінічні симптоми часом бувають схожі, і найчастіше їх виявлення в офтальмологічній практиці становить великі труднощі, у зв'язку з чим актуальним є питання ранньої диференціальної діагностики невриту зорового нерва й оптичної нейропатії, що визначає прогноз захворювання, дозволяє підвищити ефективність лікування і запобігти необоротним наслідкам. Волокна зорового нерва починаються з гангліозних клітин сітківки і продовжуються до зорового перехрестя. Результатом будь-якого пошкодження або захворювання зорового нерва є атрофія зорового нерва, яка призводить до необоротної втрати зору в результаті патологічного процесу [1, 2].

Неврит зорового нерва — гостре запалення зорового нерва, що може призвести до повної або часткової втрати зору внаслідок атрофії зорового нерва. В основному виникнення захворювання може бути пов'язане з аутоімунними розладами й інфекційними, запальними й демієлінізуючими захворюваннями, особливо розсіяним склерозом. Класична тріада для його клінічної діагностики — втрата зору, періокулярний біль і дисхроматопсія. Зазвичай зустрічається в молодих людей зі співвідношенням жінок і чоловіків приблизно 3 : 1. За даними низки авторів, гострий однобічний неврит зорового нерва пов'язаний з потовщенням ретробульбарної частини зорового нерва, що виявляється за допомогою трансорбітальної сонографії, було визначено збільшення діаметра зорового нерва в пацієнтів з гострим невритом зорового нерва порівняно зі здоровим оком. У хворих на неврит зорового нерва з обох сторін діаметр ретробульбарної частини був більшим, ніж у контрольній групі здорових осіб [3]. Крім того, страждає кровопостачання зорового нерва, наслідком чого є процес часткової атрофії зорового нерва [4].

Набряк диска зорового нерва виникає в результаті передачі підвищеного внутрішньочерепного тиску в супрахоріоїдальний простір зорового нерва з компресією нерва, застоєм аксонального транспорту і наступним набряком аксонів зорового нерва, особливо в пацієнтів з вузьким зоровим каналом [5, 6].

При лікуванні пацієнтів з невритом зорового нерва на тлі переднього увеїту визначене вірогідне зменшення діаметра зорового нерва на 37,2 і 49,1 % через три і шість місяців відповідно. У цих пацієнтів діагностовано часткову атрофію зорового нерва [7].

Передня ішемічна оптична нейропатія — гостра ішемія переднього відділу зорового нерва, характеризується швидким і стійким зниженням зорових функцій з подальшим розвитком повної або часткової атрофії зорового нерва. Передня ішемічна оптична нейропатія відзначається переважно в осіб середнього і похилого віку (старші від 40 років) і виникає в результаті порушення кровопостачання в системі задніх коротких циліарних артерій, що живлять зоровий нерв. До найчастіших при-

чин ішемічної нейропатії належать атеросклероз, артеріальна гіпертензія, оклюзії сонних артерій, цукровий діабет, васкуліт [8]. Початок захворювання безболісний, гострий: одностороннє раптове зниження зору, набряк диска зорового нерва з поверхневими крововиливами або без них, ішемічний набряк біля диска зорового нерва і за ходом судин.

Передня оптична ішемічна нейропатія і неврит зорового нерва можуть мати схожу клінічну картину, проблемами диференціальної діагностики виникають переважно в осіб середнього віку. У вітчизняній і зарубіжній літературі наявні відомості про використання для диференціальної діагностики різноманітних інструментальних методів, що включають електрофізіологічні дослідження, комп'ютерну периметрію, оптичну когерентну томографію (ОКТ), комп'ютерну, магнітно-резонансну томографію, флуоресцентну ангиографію, доплерографію судин головного мозку.

Мета роботи: визначити диференціальні ознаки невриту зорового нерва і передньої ішемічної оптичної нейропатії.

Матеріали та методи

Були обстежені 85 хворих з монологічним процесом, із них 52 (61,2 %) жінки, 33 (39 %) чоловіки. Працевлаштований 71 (83,5 %) хворий. Хворих розподілили на дві групи: перша — 38 пацієнтів з невритом зорового нерва (папілітом); друга — 47 осіб з оптичною ішемічною нейропатією зорового нерва.

Середній вік хворих з невритом зорового нерва становив $34,6 \pm 3,5$ року, а з оптичною ішемічною нейропатією зорового нерва — $38,6 \pm 4,7$ року. Строк захворювання від появи перших симптомів в обох групах за показниками медіани і міжквартильного інтервалу (Median (Q-Q)) у середньому становив 7 (4–15) дб. Серед обстежених SARS-CoV-2 різного ступеня тяжкості перенесли 69 (81 %) пацієнтів, цукровий діабет 2-го типу діагностовано у 8 (9,4 %) осіб в обох групах хворих. Хворіли на гайморит і фронтит 16 (42,1 %) пацієнтів з невритом зорового нерва. Крім того, неврит може бути наслідком системних хронічних захворювань унаслідок хронічної інфекції, викликані різноманітними збудниками. Регулярно контролювали артеріальний тиск і приймали гіпотензивну терапію 32 (38 %) особи обох груп, інші 53 (62 %) пацієнти періодично зверталися до сімейного лікаря зі скаргами на головний біль, але не вважали за потрібне регулярно виконувати призначення лікаря. Серед пацієнтів обох груп у 22 (25,8 %) хворих зареєстровано паління. Показники максимально коригованої гостроти зору в пацієнтів обох груп були порівнянні й варіювали від 0,14 до 0,6.

У роботі були передбачені заходи щодо забезпечення безпеки і здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та моральних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і відповідних законів України. Письмова інформована згода була отримана від кожного учасника після докладного пояснення характеру дослідження. Вжили всіх необхідних заходів щодо забезпечення анонімності даних після

залучення індивідуальної згоди, використання особистих даних з історії хвороби. Термін спостереження становив 3 місяці.

Критерії виключення: пацієнти з ознаками глаукомної оптичної нейропатії, ретробульбарного неврити зорового нерва, гострої оптичної задньої нейропатії. Внутрішньоочний тиск знаходився в межах нормальних значень.

Усім пацієнтам проводилась візометрія, тонометрія, офтальмоскопія, біомікроскопія, периметрія на комп'ютерному аналізаторі полів зору Хамфрі (тест 24-2), дослідження електричної чутливості й лабільності зорового нерва за фосфеном, ОКТ, флюоресцентна ангиографія ока за необхідності. Виконували ОКТ диска зорового нерва і перипапільарної сітківки, фотореєстрацію очного дна в динаміці. ОКТ-обстеження були проведені впродовж 4 візитів: V_0 — при надходженні; V_1 — при виписці; V_2 — через 1 місяць після виписки; V_3 — через 3 місяці після лікування. Курс протизапальної терапії включав антибактеріальну терапію залежно від етіології процесу, нестероїдну протизапальну терапію, кортикостероїдні, сечогінні, антигістамінні препарати. Курс лікування при передній ішемічній оптичній нейропатії включав метаболічні, сечогінні, розсмоктувальні, судинорозширювальні, антиоксидантні препарати.

Статистичний аналіз. Статистичний аналіз проводився в електронних таблицях з використанням програми Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Номінальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і відсоткових часток за допомогою двохвідних таблиць і рівня значущості за критерієм Пірсона χ^2 . Кількісні показники оцінювалися відповідно до нормального розподілу за тестами Шапіро — Вілка. При нормальному розподілі дані об'єднувалися у варіаційні ряди, у яких проводився розрахунок середніх арифметичних величин (M) і стандартних відхилень (SD), меж 95% довірчого інтервалу. При порівнянні середніх величин нормально розподілених сукупностей розраховувався t -критерій Стьюдента. Відмінності показників вважалися статистично значущими при рівні значущості $p \leq 0,05$. Сукупності кількісних показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, описувалися за допомогою значень медіани (M_e) та інтерквартильного розмаху (IP). Для їх порівняння використовувався U -критерій Манна — Вітні. Відмінності показників вважалися статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$. Силу кореляційних зв'язків досліджували за коефіцієнтами Спірмена. Для виявлення факторів, що характеризують зв'язок між групами ознак, використовувався дисперсійний одно- і багатофакторний аналіз (ANOVA), основні результати якого подані графічно і в прояві ефекту впливу за значенням F -критерію і рівня значущості.

Результати

Загалом проходили лікування й обстеження 85 пацієнтів обох груп, але 3 особи 1-ї групи та 4 особи 2-ї групи були виключені з остаточних результатів дослідження через неявку на другий або третій контрольний огляд. Дані динаміки гостроти зору за літерними опто-типами, що були отримані в результаті спостереження, подано на рис. 1.

Показник гостроти зору через 3 місяці спостереження покращився в усіх хворих, однак у 1-й групі (що отримували протизапальну терапію) — на $0,40 \pm 0,12$, що було в 1,6 раза більше, ніж у 2-й групі — на $0,25 \pm 0,11$ на тлі судинної терапії (рис. 1). У 1-й групі, що отримувала протизапальну терапію, був виявлений значний прямий помірний зв'язок з показником поліпшення гостроти зору ($r_s = 0,66$; $p < 0,05$). Виражене поліпшення зору досягалося в ранні терміни розвитку захворювання при своєчасно початій терапії, крім того, вдалося запобігти ускладненням (появи крововиливів і поширенню ішемічного набряку) в обох групах спостереження.

При обстеженні поля зору найбільш частим патерном поля зору при набряку диска зорового нерва була збільшена сліпа пляма — 78,8 % (67 із 85) в обох групах. Дослідження поля зору в 1-й групі показало центральний дефект, у 2-й групі переважно спостерігався сектор-подібний дефект з відносною центральною скотоною. Під впливом лікування відбулося розширення сумарного поля зору в 1-й групі (до $538 \pm 41,19^\circ$) спостереження через 3 місяці від початку лікування — в 1,9 раза більше, ніж у 2-й групі (до $517 \pm 37,69^\circ$) ($p < 0,05$). У більшості хворих з передньою ішемічною оптичною нейропатією спостерігалися типові альтитудинальні скототи.

За даними оптичної когерентної томографії, показник шару перипапільарних нервових волокон (RNFL) в обох групах пацієнтів суттєво не відрізнявся як до лікування, так і через 1 місяць спостереження ($p > 0,05$). У подальшому, при зменшенні набряку, у 1-й групі показник RNFL зменшився з 170 до $87,0 \pm 8,5$ (IP 17–31) мкм, у 2-й групі — з 151 до $89,0 \pm 9,8$ (IP 13–38) мкм. Витончення шару RNFL і часткова атрофія зорового нерва були відзначені у 2 рази рідше у хворих 2-ї групи — 7 (16,3 %) пацієнтів, ніж у 1-й групі — 14 (33,3 %) (критерій χ^2 Пірсона = 22,59; $p = 0,00001$).

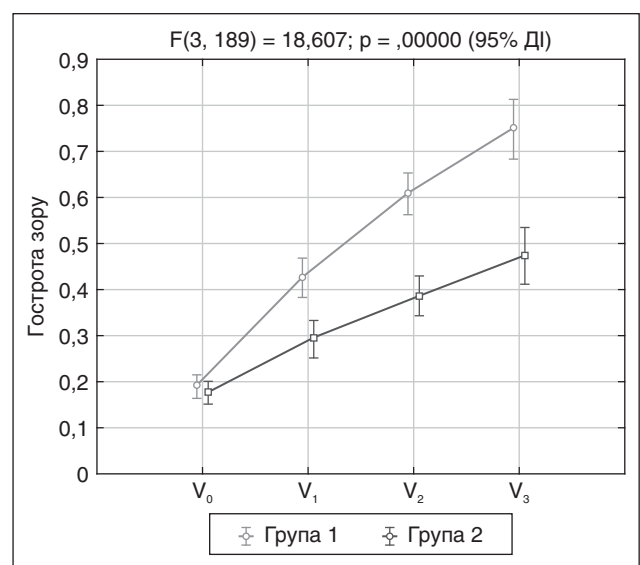


Рисунок 1. Динаміка гостроти зору за період спостереження (V_0 — при надходженні; V_1 — при виписці; V_2 — через 1 місяць після виписки; V_3 — через 3 місяці після лікування)

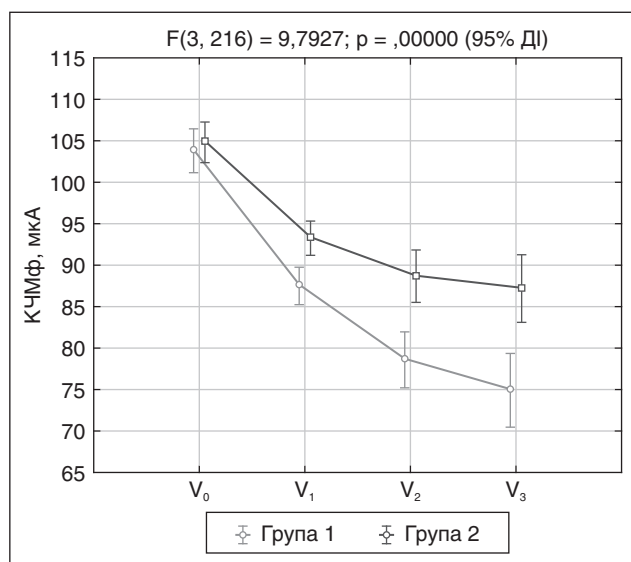


Рисунок 2. Динаміка показника електричної чутливості за фосфеном за період спостереження (V₀ — при надходженні; V₁ — при виписці; V₂ — через 1 місяць після виписки; V₃ — через 3 місяці після лікування)

За період спостереження було проаналізовано динаміку електричної чутливості за фосфеном (рис. 2).

На початку лікування поріг електричної чутливості за фосфеном (ПЕЧФ) у 1-й групі становив 109,0 ± 7,4 (ІР 88–120) мкА, у 2-й групі — 105,00 ± 8,29 (ІР 90–120) мкА. Через 3 місяці після курсу лікування в 1-й групі показник ПЕЧФ покращився до 74,00 ± 8,18 (ІР 60–100) мкА, у 2-й групі хворих — до 80 ± 15 (ІР 60–120) мкА. Різниця в показниках між групами становила 15,8 % (p < 0,05), що свідчить про більш значне підвищення функціональної активності зорового аналізатора в групі з передньою оптичною судинною нейропатією.

Офтальмоскопічне дослідження при невриті (папіліті) зорового нерва показало в усіх випадках (38 очей) набряк диска зорового нерва, одиничні геморагії юкстапапілярно спостерігалися в 9 (23,6 %) випадках, а в перипапільярній зоні — на 6 очах (15,7 %), у 7 (18,4 %) хворих відзначалося збліднення диска зі зміною калібру і перегину ретинальних судин, тобто з'явилися ознаки часткової атрофії зорового нерва, у решті випадків, крім набряку диска, змін кольору зорового нерва не було. У гострому періоді передньої оптичної ішемічної нейропатії диск зорового нерва набряклий, межі розмиті, спостерігається промінення диска. Набряк поширюється на перипапільярні нервові волокна. На поверхні диска і в перипапільярній зоні — геморагії у вигляді невеликих стрій, розташованих у шарі нервових волокон у за типом «м'якого ексудату».

Обговорення

Діагностичні проблеми можуть виникати в таких випадках: молодий або середній вік хворого, відсутність відповідного анамнезу щодо інфекційних або судинних захворювань [9]. Усі хворі, за якими ми спостерігали, були середнього віку і були впевнені у відсутності будь-якої патології. Клінічна картина як при невриті

зорового нерва, так і при передній оптичній ішемічній нейропатії зорового нерва часто буває схожою, характеризується набряком зорового нерва, в міру перебігу захворювання спостерігається збліднення диска зі зміною калібру судин, що в результаті закінчується атрофією зорового нерва [1, 10–13].

В анамнезі в багатьох хворих як на неврит зорового нерва, так і на оптичну ішемічну нейропатію був перенесений COVID-19, який міг відігравати роль тригера в запуску патологічного процесу, що відповідає даним низки дослідників [14–16].

Ішемічна нейропатія характеризується набряком диска зорового нерва і різким безболісним зниженням зору одного або двох очей, у той час як неврит зорового нерва частіше виникає монолатерально, що підтверджується даними інших дослідників [17, 18].

Аналіз літератури демонструє високу інформативність змін поля зору. Комп'ютерна периметрія показала наявність скотом і квадрантних випадіннь поля зору як при передній оптичній нейропатії (типів альтитудинальних скотоми), так і при невриті зорового нерва (периферичні й центральні скотоми) [19].

На користь передньої ішемічної оптичної нейропатії свідчать характерні зміни на очному дні: набряк, згасання меж диска зорового нерва, що особливо важливо — висновок лікаря МРТ про ймовірне ішемічне походження процесу. При ішемічній невротії набряк зорового нерва служить фактором вторинного пошкодження нервового волокна [13, 20]. У той час як при запаленні зорового нерва (папіліті) набряк зорового нерва виникає впродовж перших годин після пошкодження при демієлінізації чи внаслідок бактеріально-вірусних уражень і швидко прогресує [21, 22].

Паралельно з атрофією нервових волокон у зоровому нерві відбувається вторинне розростання сполучної тканини, що повільно прогресує. Рубцеві ділянки в зоровому нерві, що утворилися внаслідок часткової або повної облітерації судин, найчастіше спостерігаються у відрізка нерва, розташованого поблизу очного яблука. Найбільш тяжкі склеротичні зміни стінки центральної артерії сітківки відзначаються на місці входження артерії через тверду мозкову оболонку в стовбур зорового нерва. Останнім часом з'явилися роботи, присвячені вивченню перфузії в очах з атрофією зорового нерва після неартеріїтної передньої ішемічної оптичної нейропатії [23, 24], що свідчать про зниження щільності судин перипапільярної зони в таких пацієнтів на відміну від парафовеальної зони. Крім того, існує кореляція між зниженою щільністю судин у перипапільярній і макулярній зоні з витонченням шару нервових волокон і комплексу гангліозних клітин сітківки [25]. При дослідженні пацієнтів виявлено, що витончення шару RNFL і часткова атрофія зорового нерва відзначалися у 2 рази рідше у хворих на передню оптичну судинну нейропатію — 7 (16,3 %) пацієнтів, ніж у групі хворих на неврит зорового нерва — у 14 (33,3 %) (критерій χ^2 Пірсона = 22,59; p = 0,00001).

Лікування атрофії зорового нерва направлене на зменшення набряку й запальної інфільтрації, посилення кровообігу і поліпшення трофіки нерва, стимулювання

життєдіяльності збережених і таких, що знаходяться в стадії парабіозу, нервових волокон. Терапевтичний ефект лікування нестійкий і слабкий, успіх досягається не завжди. Насамперед показане лікування основного захворювання. З метою профілактики виникнення гострої судинної оптичної нейропатії на здоровому оці слід проводити профілактичне лікування один раз на 7 місяців.

Висновки

1. Актуальним є питання ранньої диференціальної діагностики передньої оптичної ішемічної нейропатії та неврити зорового нерва, що визначає прогноз захворювання, дозволяє підвищити ефективність лікування і запобігти необоротним наслідкам.

2. Поліпшення гостроти зору прямо корелювало з поліпшенням показників поля зору як при невриті, так і при передній ішемічній нейропатії, відновленням поля зору через 3 місяці спостереження, але в усіх пацієнтів спостерігалася часткова атрофія зорового нерва.

3. Комп'ютерна периметрія показала наявність скотом і квадрантних випадів поля зору як при передній оптичній нейропатії (типів альгітудинальні скотоми), так і при невриті зорового нерва (периферичні й центральні скотоми).

4. Різниця в показниках електричної активності зорового аналізатора за фосфеном між групами становила 15,8 % ($p < 0,05$), що свідчить про більш значне підвищення функціональної активності зорового аналізатора в групі з передньою оптичною судинною нейропатією.

5. Витончення шару RNFL і часткова атрофія зорового нерва відзначалися у 2 рази рідше у хворих на передню судинну ішемічну нейропатію — 7 (16,3 %) пацієнтів, ніж у хворих з частковою атрофією зорового нерва — 14 (33,3 %) (критерій χ^2 Пірсона = 22,59; $p = 0,00001$).

6. Терапевтичний ефект лікування наслідків ураження зорового нерва нестійкий і слабкий, успіх досягається не завжди. Насамперед показане лікування основного захворювання. З метою профілактики виникнення гострої судинної оптичної нейропатії на здоровому оці слід проводити профілактичне лікування один раз на 7 місяців.

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

Список літератури

- Hayreh S. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it — Myth and Reality. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20:563-93.
- Hayreh SS. Management of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathies. *Ischemic Optic Neuropathies.* 2011:389-415. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11852-4_17.
- Lochner P, Cantello R, Brigo F. Transorbital sonography in acute optic neuritis: a case-control. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Dec;35(12):2371-5. doi: 10.3174/ajnr.A4051. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25034772; PMCID: PMC7965319.

- Храменко Н.І., Коновалова Н.В., Серебряна Т.М., Іваницька О.В. Регіонарна гемодинаміка ока при невриті зорового нерва. *Офтальмологічний журнал.* 2023. № 2(511). С. 3-10.
- Boynnton JR, Pheasant TR, Johnson BL, Levin DB, Streeten BW. Ocular Findings in Kenny's Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(5):896-900. doi: 10.1001/archoph.1979.01020010454012.
- Xie JS, Donaldson L, Margolin E. A review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management Papilledema. *Surv Ophthalmol.* 2022 Jul-Aug;67(4):1135-1159. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.11.007. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34813854.
- Венгер Л.В., Ковтун О.В., Савко В.В. Прогнозування розвитку атрофії зорового нерва у хворих на передній увеїт визначенням діаметра зорового нерва методом комп'ютерної томографії. *Офтальмол. журн.* 2023. № 3. С. 38-41.
- Adzhemian NA, Neroev V, Kiseleva T et al. Retinal vascular caliber, ocular blood flow and endothelin-1 level in blood serum in patients with subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2016;252:194. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.891>.
- Hayreh SS. Ischemic optic neuropathies — where are we now? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251:1873-1884.
- Biousse V, Newman NJ. Ischemic optic neuropathies. *Engl J Med.* 2015;372(25):2428-2436.
- Kumar A, Narayan RK, Kumaria C et al. SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients. *Med Hypotheses.* 2020;145:110320. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110320.
- Agsai Fard M., Ohravi S, Mogimi S, Subramanyan PS. Optic Disk and Macular OCT Measurements in Optic Disk Edema Versus Pseudopapill edema. [Posted online February 22, 2018]. *J Neuroophthalmol.* <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000641>.
- Petroulia VD, Brügger D, Hoepner R, Vicini R, Winkler A, Abegg M, Wagner F. MRI signs helpful in the differentiation of patients with anterior ischaemic optic neuropathy and optic neuritis. *Br J Ophthalmol.* 2023 Jan;107(1):121-126. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319537. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34281903.
- Benussi A, Pilotto A, Premi E et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia. Lombardy, Italy. *Neurology.* 2020;95(7):e910-20.
- Aggarwal G, Lippi G, Henry BM. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke.* 2020;15(4):385-389. doi: 10.1177/1747493020921664.
- Chung JE, Singaravelu J, Wilson BS. Bilateral Simultaneous Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: Demographics, Risk Factors, and Visual Outcomes. *J Neuroophthalmol.* 2023 Mar 1;43(1):86-90. doi: 10.1097/WNO.0000000000001642. Epub 2022 Jul 8. PMID: 36166810.
- Fontal MR, Kerrison JB, Garcia R, Oria V. Ischemic optic neuropathy. *Semin Neurol.* 2007 Jul;27(3):221-32.
- Rath EZ, Rehany U, Linn S, Rumelt S. Correlation between optic disc atrophy and aetiology: anterior ischaemic optic neuropathy vs optic neuritis. *Eye (Lond).* 2003 Nov;17(9):1019-24.
- Salazar JJ, Ramírez AI, De Hoz R et al. Anatomy of the human optic nerve: Structure and function. *Optic nerve.* 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79827>.
- Lin S, Sadaka WV, Lee AG. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: cause, effect, and management. *Eye Brain.* 2017 Sep 27;9:23-28.
- Chan JW. Optic neuritis in multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002;10:161-86.

22. Cavuoto KM, Markatia Z, Patel A, Osigian CJ. Trends and Clinical Characteristics of Pediatric Patients Presenting to an Ophthalmology Emergency Department with an Initial Diagnosis of Optic Nerve Head Elevation. *Clin Ophthalmol.* 2022 May 18;16:1525-1528.

23. Baldacci N, Morara M, Veronese S et al. Optical coherence tomographic angiography in acute arteritic and non-arterial anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255:2255-2261.

24. Chun-Hsiu L, Ling-Yuh K, Ming-Hui S et al. Retinal Vessel Density in Optical Coherence Tomography Angiography in Op-

tic Atrophy after Non arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *J. Ophthalmol.* 2017. 9632647. Published online 2017 Feb 19. doi: 10.1155/2017/9632647.

25. Higashiyama T, Ichiyama Y, Muraki S, Nishida Y, Ohji M. Optical Coherence Tomography Angiography in a Patient with Optic Atrophy After Non-arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy. *Neuro ophthalmology.* 2016 Apr 4;40(3):146-149.

Отримано/Received 02.03.2024

Рецензовано/Revised 13.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.03.2024 ■

Information about authors

Sergey Mogilevskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com; phone: +380 (50) 368-25-58; <https://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

Vira Vasyuta, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Professor, Neuroophthalmologist, Head of the Scientific and Organizational Department, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: vasyuta.v@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-8490-6704>

Nataliya Moiseyenko, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: natalymoiseenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5488-1390>

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

S.Yu. Mogilevskyy¹, V.A. Vasyuta², N.M. Moiseyenko³

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³ Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Differential diagnosis of optic neuritis and anterior ischemic optic neuropathy

Abstract. Background. Acute anterior ischemic neuropathy and optic neuritis are among the most common diseases that are the most frequent cause of both reversible and persistent visual acuity reduction. There is a sudden loss of vision, the clinical picture is often similar, and the restoration of visual functions and the prevention of complications in the form of optic nerve atrophy and disease relapses depend on a correct diagnosis and timely prescribed therapy. A significant level of medico-social and economic losses for society in all regions of the world is related to complications, namely the occurrence of optic nerve atrophy due to both optic nerve inflammation (neuritis) and ischemic optic neuropathy. The purpose was to determine the differential signs of optic neuritis and anterior ischemic optic neuropathy. **Materials and methods.** Eighty-five patients were examined, 52 (61.2 %) women and 33 (38.8 %) men. Seventy-one (83.5 %) participants were employed. The patients were divided into two groups: the first one — 38 patients with optic neuritis (papillitis); the second one — 47 people with ischemic optic neuropathy. General ophthalmological examinations were carried out. **Results.** Computed perimetry showed the presence of scotoma and quadrantanopia, both in anterior optic neuropathy (typical altitudinal scotomas) and optic neuritis (peripheral and

central scotomas). The difference in the indicators of the electrical activity of the visual analyzer according to phosphene between the groups was 15.8 % ($p < 0.05$), which indicates a more significant increase in the functional activity of the visual analyzer in the group with anterior optic vascular neuropathy. Thinning of the peripapillary nerve fiber layer and partial atrophy of the optic nerve were noted 2 times less often in patients with anterior vascular ischemic neuropathy — 7 (16.3 %) vs. 14 (33.3 %) in those with partial atrophy of the optic nerve (Pearson's $\chi^2 = 22.59$, $p = 0.00001$). **Conclusions.** The issue of early differential diagnosis of anterior optic ischemic neuropathy and optic neuritis is relevant, which determines the prognosis of the disease, allows increasing the effectiveness of treatment and preventing irreversible consequences. The therapeutic effect of treating the consequences of damage to the optic nerve is not stable and is weak, and success is not always achieved. First of all, the treatment of the underlying disease is indicated. Computed perimetry showed the presence of scotoma and quadrantanopia in both anterior optic neuropathy (typical altitudinal scotomas) and optic neuritis (peripheral and central scotomas).

Keywords: anterior ischemic optic neuropathy; optic neuritis; optic nerve atrophy; diagnosis; optical coherence tomography

Сердюк А.В.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Глікований гемоглобін як прогностичний фактор прогресування непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Актуальність. Перспективним напрямком сучасної медицини є підвищення точності прогнозу можливих результатів захворювання, його ускладнень або рецидивів. Для прогресування діабетичної ретинопатії (ДР) при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу мають значення декілька факторів, серед яких обговорюються глікований гемоглобін, тривалість ЦД 2-го типу та інші. **Мета:** визначити можливості прогнозу прогресування початкової непроліферативної ДР на підставі показників у крові глюкози, глікованого гемоглобіну та холестерину. **Матеріали та методи.** Обстежено 358 пацієнтів (358 очей) з ЦД 2-го типу та ДР, яких було розподілено на групи: 1-ша — з непроліферативною ДР (НПДР; 189 очей), 2-га — з препроліферативною ДР (ППДР, 96 очей) та 3-тя — з проліферативною ДР (ПДР; 73 ока). Пацієнти протягом 2 років були обстежені із застосуванням офтальмологічних методів, у сироватці крові визначали глюкозу натще, глікований гемоглобін та загальний холестерин колориметричним методом. Аналіз результатів дослідження проводився в пакеті EZR v.1.54 (Австрія). **Результати.** За віком та стажем ЦД 2-го типу суттєвої різниці між групами пацієнтів на початку дослідження виявлено не було, також і з прогресуванням ДР ці показники не мали зв'язку ($p = 0,512$ і $p = 0,339$ відповідно). Незалежними факторами ризику прогресування НПДР в однофакторному аналізі були вміст у крові глюкози ($p = 0,002$; ВШ = 1,08; 95% ВІ 1,03–1,13) та загального холестерину ($p < 0,001$; ВШ = 2,02; 95% ВІ 1,53–2,6). За вмістом у крові глікованого гемоглобіну була побудована логістична модель прогресування НПДР. Площа під кривою операційних характеристик AUC = 0,84 (95% ВІ 0,80–0,88), що свідчило про сильний зв'язок із прогресуванням НПДР. Поріг прогнозування вмісту глікованого гемоглобіну становив 8,9 % з чутливістю 75,6 % (95% ВІ 68,6–82 %) і специфічністю 79,9 % (95% ВІ 73,5–85,4 %). **Висновки.** Встановлено, що вміст у крові глікованого гемоглобіну, вищий за 8,9 %, є незалежним фактором прогресування НПДР, що дозволило побудувати прогностичну модель з дуже доброю якістю прогнозу.

Ключові слова: непроліферативна діабетична ретинопатія; прогноз; прогресування; глікований гемоглобін; холестерин

Вступ

Одним із напрямків сучасної медицини є прогнозування, метою якого є підвищення точності та вірогідності результатів лікування, можливих ускладнень та рецидивів. При цукровому діабеті (ЦД) прогностична медицина включає адаптацію методів діагностики та лікування до підгруп населення зі схожими характеристиками, мінімізуючи при цьому помилки та ризики при максимальній ефективності [1]. Прогностичні моделі ґрунтуються на результатах лонгitudinalних спо-

стережень, безпосередньо пов'язуючи дані про фактори ризику з розвитком ускладнень [2]. Прогностичні моделі використовуються для оцінки індивідуального ризику відповідних ускладнень на основі індивідуальних профілів ризику, такі моделі надають інформацію про потенційні підгрупи пацієнтів та їх потреби у лікуванні [2].

Більшість моделей як предиктори включають такі демографічні характеристики, як вік, стать, етнічна приналежність, а також змінні, що пов'язані зі спосо-

бом життя (тютюнопаління), історію хвороби, вміст у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) або тривалість ЦД [1, 2]. Встановлено, що збільшення віку пацієнтів, тривалість ЦД та супутня артеріальна гіпертензія є незалежними предикторами мікросудинних ускладнень при ЦД 2-го типу [3].

Вважається, що ризик розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії (ДР) при ЦД 2-го типу здебільшого пов'язаний з рівнем HbA1c та тривалістю ЦД, проте ДР може виникнути навіть за умов жорсткого контролю вмісту глюкози, що підтверджує участь і інших факторів ризику в патофізіології ДР [4]. Більшість існуючих моделей засновані на статистичних вибірках з Європи, США або Канади, як предиктори більшість з них включали HbA1c, холестерин і тривалість ЦД [5, 6].

Мета: визначити можливості прогнозу прогресування непроліферативної ДР на підставі показників у крові глюкози, глікованого гемоглобіну та холестерину.

Матеріали та методи

Усі дослідження проводились відповідно до міжнародних біоетичних норм та законодавства України. За дизайном дослідження було когортним, проспективним та рандомізованим. Усі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь.

У нашому дослідженні ми застосовували класифікацію ДР, розроблену у 1991 році Е. Kohner та М. Porta, погоджену ВООЗ і рекомендовану МОЗ України (Наказ від 21.12.2012 № 1118, додаток 11).

Було обстежено 358 пацієнтів (358 очей) з ЦД 2-го типу та ДР, яких згідно до стадії ДР було розподілено на групи: 1-ша — з непроліферативною ДР (НПДР; 189 очей), 2-га — з препроліферативною ДР (ППДР; 96 очей) та 3-тя — з проліферативною ДР (ПДР; 73 ока). Вік пацієнтів за стадіями ДР суттєво не відрізнявся і становив у 1-й групі 65 (59–72) років, у 2-й — 64,5 (59–71) року і у 3-й групі — 66 (61,75–71,25) років; різниця за критерієм Крускала — Уолліса незначуща ($p = 0,245$). Чоловіків було 185 (51,7 %), жінок — 173 (48,3 %); по групах різниці у розподілі пацієнтів за статтю виявлено не було ($p = 0,685$).

Усім пацієнтам були виконані загальноприйнятні офтальмологічні обстеження: візометрія на проекторі тестових знаків Huvitz ССР-3100 та цифровому фороптері HDR 7000 Huvitz, статична периметрія на приладі Humphrey Field Analyzer model 740i фірми Carl Zeiss Meditec; рефрактометрія на авторефрактометрії

HRK-7000 Huvitz, тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі Huvitz HNT-7000, кератопахиметрія на приладі OculusPentacam AXL; біомікроскопія на щільній лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; оптична когерентна томографія на приладі Optoview RTVue RT-100, 100-2; за необхідності — фотографування очного дна за допомогою фундус-камери TOPCON TRS-NW7SF, за показаннями проводили флуоресцентну ангиографію.

Обстеження повторно проводили через 1 і 2 роки.

У плазмі венозної крові проводили визначення вмісту глюкози натще, HbA1c та загального холестерину колориметричним методом за допомогою реактивів Roshe Diagnostics (США) та біохімічного аналізатора Cobas c311 (Німеччина).

Аналіз результатів дослідження проводили в пакеті EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [7]. Закон розподілу відрізнявся від нормального, тому для подання даних наведено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (QI–QIII). При проведенні статистичного аналізу порівняння проведені за критерієм Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння — за критерієм Данна, критичний рівень значимості прийнятий рівним 0,05. Для аналізу факторних ознак, пов'язаних з ризиком прогресування НПДР, використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Адекватність логістичних моделей оцінювали за площею під ROC-кривою моделі (AUC — Area under the ROC curve). Модель вважали адекватною при статистично значимій відмінності величини AUC від 0,5. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% вірогідні інтервали (ВІ). Для графічного відображення використано скрипковий графік (Violin plot with a box-and-whisker plot), який показує щільність отриманих даних [8].

Результати

За віком та стажем ЦД суттєвої різниці між групами пацієнтів виявлено не було (табл. 1; $p = 0,245$ та $p = 0,365$ відповідно).

Уміст глюкози (рис. 1а) при НПДР та ППДР не відрізнявся ($p > 0,05$), тоді як при ПДР був вірогідно вищий, ніж при НПДР ($p < 0,001$).

Таблиця 1. Досліджені показники на різних стадіях діабетичної ретинопатії (Me; QI–QIII)

Показник	Стадії діабетичної ретинопатії			p
	НПДР	ППДР	ПДР	
Вік, років	65 (59–72)	64,5 (59–71)	66 (61,75–71,25)	0,245
Стаж ЦД, років	14 (9–18)	14 (10,5–18)	15 (12–19)	0,365
Глюкоза, ммоль/л	10,25 (7,8–14,1) ³	10,7 (8,86–14,94)	13,5 (8,915–18,1) ¹	0,004
HbA1c, %	7,9 (7,3–8,8) ^{2,3}	9,5 (8,4–10,9) ^{1,3}	11,2 (10,1–11,5) ^{1,2}	< 0,001
Загальний холестерин, ммоль/л	5,71 (5,18–6,18) ^{2,3}	6,055 (5,46–6,72) ¹	6,27 (5,49–7,15) ¹	< 0,001

Примітки: порівняння проведено за критерієм Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння — за критерієм Данна: ¹ — відмінність від НПДР статистично значуща, $p < 0,05$; ² — відмінність від ППДР статистично значуща, $p < 0,05$; ³ — відмінність від ПДР статистично значуща, $p < 0,05$.

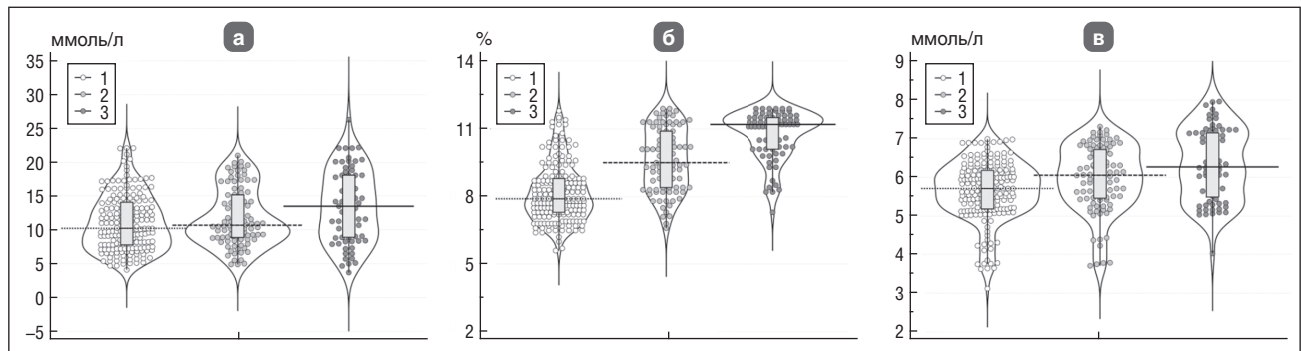


Рисунок 1. Уміст у крові глюкози (а), HbA1c (б) та загального холестерину (в) у пацієнтів з різними стадіями ДР; 1 — НПДР, 2 — ППДР, 3 — ПДР; вказано медіанне значення (Me), міжквартильний інтервал (QI–QIII), мінімальне та максимальне значення, наведено функцію щільності розподілу показника (violin plot)

Таблиця 2. Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозу прогресування непроліферативної діабетичної ретинопатії

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ)	Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% ВІ)
Вік	0,015 ± 0,012	0,512	–	–
Стаж ЦД	0,015 ± 0,016	0,339	–	–
Глюкоза	0,074 ± 0,024	0,002	1,08 (1,03–1,13)	0,59 (0,53–0,64)
HbA1c	0,96 ± 0,10	< 0,001	2,61 (2,15–3,16)	0,84 (0,80–0,88)
Загальний холестерин	0,70 ± 0,14	< 0,001	2,02 (1,53–2,6)	0,66 (0,60–0,70)

Вміст HbA1c збільшувався паралельно до розвитку ДР за стадіями (табл. 1, рис. 1б), що мало статистичну значущість як при порівнянні окремих показників ($p < 0,05$), так і у цілому ($p < 0,001$). При цьому привертало увагу, що вміст як глюкози, так і HbA1c у всіх пацієнтів з ДР був значуще більшим від показників норми [9].

Уміст загального холестерину (табл. 1, рис. 1в) при НПДР відповідав значенням вікової норми [9], тоді як при ППДР та ПДР був вищим ($p < 0,001$).

Для аналізу зв'язку стадії ДР із факторними ознаками використано метод побудови моделей логістичної регресії [10]. Результуюча ознака $Y = 1$ у випадках ППДР або ПДР (169 пацієнтів), $Y = 0$ у випадку НПДР (189 пацієнтів). У табл. 2 наведено результати однофакторного регресійного аналізу.

У нашому дослідженні вік і стаж ЦД 2-го типу зв'язку з прогресуванням ДР не мали ($p = 0,512$ і $p = 0,339$ відповідно). Ризик прогресування ДР збільшувався при збільшенні вмісту в крові глюкози ($p = 0,002$; ВШ = 1,08; 95% ВІ 1,03–1,13) та загального холестерину ($p < 0,001$; ВШ = 2,02; 95% ВІ 1,53–2,6).

Більшою мірою (ВШ = 2,61; 95% ВІ 2,15–3,16) прогресуванню ДР відповідало збільшення у крові вмісту HbA1c (табл. 2). Побудова моделі багатофакторної логістичної регресії показала статистичну значущість відмінності ВШ від 1 тільки для HbA1c ($p < 0,001$) та її відсутність для інших показників ($p > 0,05$). Також включення показників вмісту у крові глюкози і загального холестерину у багатофакторну модель не поліпшувало якість прогнозу. Отже, для остаточного прогнозу прогресування ДР було залишено однофакторну модель за вмістом у крові HbA1c (табл. 2).

На рис. 2 наведено криву операційних характеристик прогнозування стадії ДР за рівнем HbA1c. Площа під кривою операційних характеристик прогнозу прогресування НПДР AUC = 0,84 (95% ВІ 0,80–0,88), що свідчило про сильний зв'язок рівня HbA1c із прогресуванням ДР. При виборі (за Youden Index) порогу прогнозування було визначено межовий вміст показника — вище за 8,9 %. Чутливість моделі становила 75,6 % (95% ВІ 68,6–82 %), специфічність — 79,9 % (95% ВІ 73,5–85,4 %).

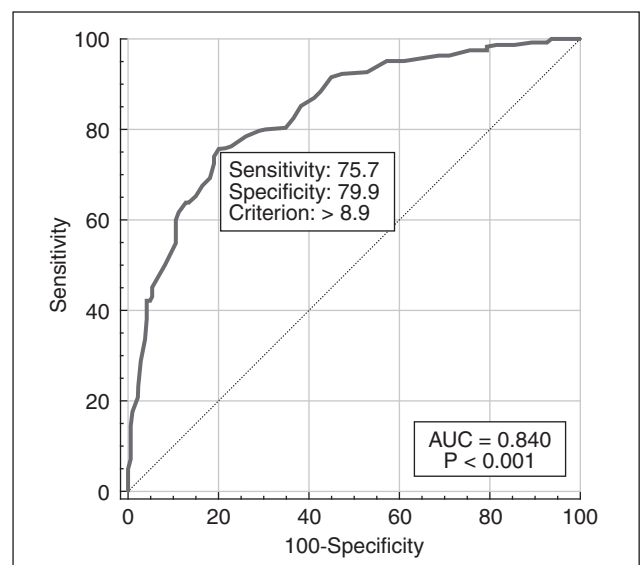


Рисунок 2. ROC-крива прогнозу прогресування НПДР за рівнем HbA1c, оптимальний поріг (Criterion) указано за Youden Index (> 8,9 %)

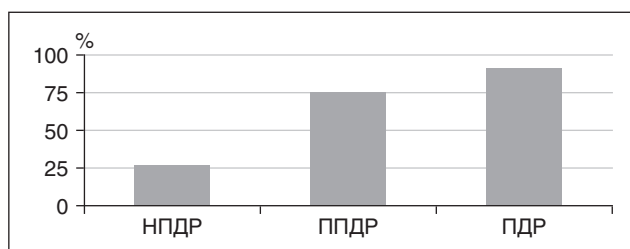


Рисунок 3. Частка пацієнтів з вмістом HbA1c, більшим за 8,9 %, при різних стадіях ДР; $\chi^2 < 0,05$

Аналіз статистичної бази пацієнтів показав, що вміст у крові HbA1c, більший за 8,9 %, спостерігався у 90,4 % (95% ВІ 81,2–96,1 %) пацієнтів з ПДР, у 64,6 % (95% ВІ 54,2–74,1 %) пацієнтів з ППДР і лише у 20,1 % (95% ВІ 14,6–26,5 %) пацієнтів з НПДР (рис. 3).

Обговорення

Порівнюючи отримані дані із наявними у літературі, треба зазначити, що більшість існуючих прогностичних досліджень виявили позитивну кореляцію між підвищеним рівнем HbA1c і частотою виникнення та прогресування ДР, зокрема НПДР [11, 12]. Наші результати на досить численній вибірці пацієнтів з ДР підтвердили цю тенденцію.

Довгострокові дослідження рекомендували для запобігання прогресуванню НПДР до ПДР підтримку цільового рівня HbA1c нижче за 7,6 %, оскільки в жодного з 451 учасника дослідження з таким рівнем HbA1c не розвинулася ПДР протягом 22-річного періоду спостережень [13]. Так звана метаболічна пам'ять, яка безпосередньо пов'язана з глюкозотоксичністю і від якої значною мірою залежить приріст HbA1c, відіграє важливу роль у контролі діабетичних ускладнень, зокрема ДР [14]. Доведено, що тканинами, вразливими до ефектів «метаболічної пам'яті», є сітківка, периферичні нерви та артерії, у зв'язку з чим адекватний контроль цього параметра забезпечує захист від прогресування ДР [14, 15]. У наших дослідженнях встановлено дещо більший рівень HbA1c — 8,9 %, при якому ймовірно прогресування НПДР. Частка таких пацієнтів при НПДР становила 20,1 %.

Тривалість ЦД є найчастіше оцінюваним прогностичним фактором ДР, але дані суперечливі [16]. Так, зв'язок між більшою тривалістю ЦД 2-го типу і підвищеним ризиком ПДР був виявлений тільки в дослідженнях, де вихідний рівень HbA1c не враховувався [17]. В іншій роботі стверджують, що тривалість ЦД 2-го типу все ж таки є незалежним предиктором розвитку ДР [18].

Також у низці досліджень встановлено, що в осіб з НПДР інтенсивний глікемічний контроль може не давати жодних переваг з погляду на її прогресування [19, 20]. Хоча тривалість ЦД, гіперглікемія та інші фактори можуть мати значення для визначення ризику розвитку ДР, це не може повністю пояснити вкрай варіабельне прогресування НПДР у ПДР [21].

Вплив холестерину на прогресування ДР також залишається до кінця не визначеним, хоча й існують підтвердження того, що недостатній контроль загального холестерину був пов'язаний з більш високою частотою загрози зору при ДР [22, 23]. Суперечливі дані про

вплив показників ліпідного обміну, зокрема загального холестерину, на розвиток та прогресування ДР при ЦД 2-го типу ставить під питання, чи є ці показники незалежними предикторами [12]. У наших дослідженнях не було істотної різниці вмісту холестерину у пацієнтів з ППДР та ПДР, тоді як у пацієнтів з НПДР його вміст був суттєво нижчим. Також однофакторний регресійний аналіз показав його незалежний вплив на прогресування саме НПДР з ВШ = 2,02 ($p < 0,001$). Таким чином, наші результати уточнюють значення холестерину для прогресування тільки НПДР.

Висновки

1. У результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що вік і тривалість ЦД 2-го типу зв'язку з прогресуванням ДР не мали ($p = 0,512$ і $p = 0,339$ відповідно). Незалежними факторами ризику прогресування НПДР були вміст у крові глюкози ($p = 0,002$; ВШ = 1,08; 95% ВІ 1,03–1,13) та загального холестерину ($p < 0,001$; ВШ = 2,02; 95% ВІ 1,53–2,6).

2. Логістична модель прогресування НПДР була побудована за вмістом у крові глікованого гемоглобіну ($p < 0,001$; ВШ = 2,61; 95% ВІ 2,15–3,16). Площа під кривою операційних характеристик AUC = 0,84 (95% ВІ 0,80–0,88), що свідчило про сильний зв'язок його рівня із прогресуванням НПДР. Поріг прогнозування вмісту глікованого гемоглобіну становив 8,9 % з чутливістю 75,6 % (95% ВІ 68,6–82 %) і специфічністю 79,9 % (95% ВІ 73,5–85,4 %).

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

Список літератури

1. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020 Sep;63(9):1671–1693. doi: 10.1007/s00125-020-05181-w.
2. Schiborn C, Schulze MB. Precision prognostics for the development of complications in diabetes. *Diabetologia*. 2022 Nov;65(11):1867–1882. doi: 10.1007/s00125-022-05731-4.
3. Seid MA, Akalu Y, Gela YY, Belsti Y, Diress M, Fekadu SA, et al. Microvascular complications and its predictors among type 2 diabetes mellitus patients at Dessie town hospitals, Ethiopia. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Aug 17;13(1):86. doi: 10.1186/s13098-021-00704-w.
4. Cardoso CRL, Leite NC, Dib E, Salles GF. Predictors of Development and Progression of Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes: Importance of Blood Pressure Parameters. *Sci Rep*. 2017 Jul 7;7(1):4867. doi: 10.1038/s41598-017-05159-6.
5. Dagliati A, Marini S, Sacchi L, Cogni G, Teliti M, Tibollo V, et al. Machine Learning Methods to Predict Diabetes Complications. *J Diabetes Sci Technol*. 2018 Mar;12(2):295–302. doi: 10.1177/1932296817706375.
6. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernandez R, Oke J, Sivaprasad S, et al. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess*. 2015 Sep;19(74):1–116. doi: 10.3310/hta19740.
7. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452–8.

8. Hintze JL, Nelson RD. Violin Plots: A Box Plot-Density Trace Synergism. *The American Statistician*. 1998;52(2):181–184. doi: 10.1080/00031305.1998.10480559.
9. Schade DS, Shey L, Eaton RP. Cholesterol Review: A Metabolically Important Molecule. *Endocr Pract*. 2020 Dec;26(12):1514–1523. doi: 10.4158/EP-2020-0347.
10. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Парій В.Д., Короткий О.В., Чалий О.В., Чалий К.О. та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics). Київ: Віска, 2018. 208 с.
11. Cho A, Park HC, Lee YK, Shin YJ, Bae SH, Kim H. Progression of Diabetic Retinopathy and Declining Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2020 Jul 26;2020:8784139. doi: 10.1155/2020/8784139.
12. Lee CC, Hsing SC, Lin YT, Lin C, Chen JT, Chen YH, et al. The Importance of Close Follow-Up in Patients with Early-Grade Diabetic Retinopathy: A Taiwan Population-Based Study Grading via Deep Learning Model. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 16;18(18):9768. doi: 10.3390/ijerph18189768.
13. Nordwall M, Abrahamsson M, Dhir M, Fredrikson M, Ludvigsson J, Arnqvist HJ. Impact of HbA1c, followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: the VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes Care*. 2015 Feb;38(2):308–15. doi: 10.2337/dc14-1203.
14. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in diabetic retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):159–95. doi: 10.1900/RDS.2015.12.159.
15. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The “Metabolic Memory” Theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications. *Nutrients*. 2017 Apr 28;9(5):437. doi: 10.3390/nu9050437.
16. Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Feb 22;2(2):CD013775. doi: 10.1002/14651858.CD013775.pub2.
17. Gui YM, Guo J. The clinical significance of C-peptide for assessing the prognosis of non-proliferative diabetic retinopathy. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*. 2013;31(8):775–8.
18. Kim YJ, Kim JG, Lee JY, Lee KS, Joe SG, Park JY, et al. Development and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in Korean patients with type 2 diabetes: the experience of a tertiary center. *J Korean Med Sci*. 2014 Dec;29(12):1699–705. doi: 10.3346/jkms.2014.29.12.1699.
19. Liu Y, Li J, Ma J, Tong N. The Threshold of the Severity of Diabetic Retinopathy below Which Intensive Glycemic Control Is Beneficial in Diabetic Patients: Estimation Using Data from Large Randomized Clinical Trials. *J Diabetes Res*. 2020 Jan 17;2020:8765139. doi: 10.1155/2020/8765139.
20. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 14;2014(2):CD009122. doi: 10.1002/14651858.CD009122.pub2.
21. Sivaprasad S, Pearce E. The unmet need for better risk stratification of non-proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 2019 Apr;36(4):424–433. doi: 10.1111/dme.13868.
22. Kataoka SY, Lois N, Kawano S, Kataoka Y, Inoue K, Watanabe N. Fenofibrate for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jun 13;6(6):CD013318. doi: 10.1002/14651858.CD013318.pub2.
23. Srinivasan S, Raman R, Kulothungan V, Swaminathan G, Sharma T. Influence of serum lipids on the incidence and progression of diabetic retinopathy and macular oedema: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular genetics Study-II. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Dec;45(9):894–900. doi: 10.1111/ceo.12990.

Отримано/Received 05.03.2024

Рецензовано/Revised 16.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2024

Information about author

Anton Serdiuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anton777serdiuk@gmail.com, anton777serdiuk@icloud.com; phone: +380 (96) 314-45-19; <https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

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

A.V. Serdiuk

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Glycated hemoglobin as a prognostic factor for the progression of non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes

Abstract. Background. A promising direction of modern medicine is to increase the accuracy of predicting the possible outcomes of the disease, its complications or relapses. Several factors are important for the progression of diabetic retinopathy (DR) in type 2 diabetes (T2D), among which glycated hemoglobin, duration of T2D and others are discussed. The purpose was to determine the possibilities of predicting the progression of initial non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) based on the blood glucose, glycated hemoglobin and cholesterol indicators. **Materials and methods.** Three hundred and fifty-eight patients (358 eyes) with T2D and DR were examined and divided into groups: the first one — with NPDR (189 eyes), the second one — with pre-proliferative DR (96 eyes) and the third one — with proliferative DR (73 eyes). Patients were examined for 2 years using ophthalmological methods; serum fasting glucose, glycated hemoglobin and total cholesterol were determined by colorimetric method. The analysis of the research results was carried out in the EZR v. 1.54 package (Austria). **Results.** There was no significant difference between the groups at baseline in terms of

age and T2D duration; these indicators were not associated with the DR progression ($p = 0.512$ and $p = 0.339$, respectively) as well. The independent risk factors for the NPDR progression in the univariate analysis were the content of blood glucose ($p = 0.002$; odds ratio (OR) = 1.08; 95% confidence interval (CI) 1.03–1.13) and total cholesterol ($p < 0.001$; OR = 2.02; 95% CI 1.53–2.6 %). Based on the glycated hemoglobin blood level, a logistic model of the NPDR progression was constructed. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.84 (95% CI 0.80–0.88), which indicated a strong association with the NPDR progression. The threshold for predicting the glycated hemoglobin level was 8.9 % with a sensitivity of 75.6 % (95% CI 68.6–82 %) and a specificity of 79.9 % (95% CI 73.5–85.4 %). **Conclusions.** It was found that the content of glycated hemoglobin in the blood above 8.9 % is an independent factor for the NPDR progression, which allowed to build a prognostic model with a very good quality of prognosis.

Keywords: non-proliferative diabetic retinopathy; prognosis; progression; glycated hemoglobin; cholesterol

Сук С.А.

Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», м. Київ, Україна

Особливості розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. У розвинутих країнах світу поширеність цукрового діабету (ЦД) 2-го типу у населення віком 65 років і старше становить 33 %, а предіабету — 50 %. Макулярний набряк може бути першим симптомом діабетичної ретинопатії (ДР) або виникати на будь-якій стадії її розвитку. У розвинених країнах найбільш поширеною причиною втрати центрального зору в людей віком до 50 років є діабетичний макулярний набряк (ДМН). Багаторічними дослідженнями встановлено, що ризик розвитку ДМН вищий у пацієнтів із ЦД 2-го типу. **Мета:** дослідити особливості розвитку та прогресування ДМН у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. **Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилося 180 пацієнтів (360 очей) з непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР) та ЦД 2-го типу. У цих пацієнтів досліджували характер, частоту і особливості розвитку та прогресування ДМН. У всіх пацієнтів досліджувалася некоригована гострота зору, максимально коригована гострота зору, рівень внутрішньоочного тиску, статична комп'ютерна периметрія, показники оптичної когерентної томографії (ОКТ) та ОКТ-ангіографії. Для визначення статистичної значущості відмінностей середніх значень у двох незалежних групах використовували t-критерій Стьюдента. Нульову гіпотезу про відсутність ефекту відкидали і відмінності між показниками вважали статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$. **Результати.** У пацієнтів української популяції з НПДР та ЦД 2-го типу частота ДМН 0 в середньому становила 55,56 %, ДМН 1 — 15,0 %, ДМН 2 — 15,56 %, ДМН 3 — 13,89 %. Був встановлений статистично значущий зв'язок частоти ДМН різних стадій та тривалості ЦД 2-го типу. При зверненні частота ДМН 0 в середньому становила 55,56 %, при тривалості ЦД 2-го типу до 10 років була на 3 та 24 % статистично значуще вища ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та більше ніж 20 років відповідно. Частота ДМН 1 становила 15,0 %, ДМН 2 — 15,56 %, при тривалості ЦД 2-го типу до 10 років була в 2 рази нижча ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та більше ніж 20 років. Частота ДМН 3 становила 13,89 %, при тривалості ЦД 2-го типу до 10 років була в 3 рази нижча ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та більше 20 років. Встановлено статистично значущу залежність частоти діабетичного макулярного набряку від лікування діабету у пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу. При прийомі цукрознижувальних препаратів статистично значуще підвищується частота ДМН 0, а при застосуванні інсулінотерапії збільшується частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3. **Висновки.** Встановлено статистично значущий зв'язок частоти ДМН різних стадій та тривалості ЦД 2-го типу. Чим більша тривалість ЦД 2-го типу, тим більша частота ДМН 1, 2 та 3-ї стадій. Частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 у пацієнтів на інсулінотерапії в 2 рази вища порівняно з пацієнтами, які приймали цукрознижувальні препарати ($p < 0,01$).

Ключові слова: діабетична ретинопатія; діабетичний макулярний набряк; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

У розвинутих країнах світу поширеність цукрово-го діабету (ЦД) 2-го типу у населення віком 65 років і старше становить 33 %, а предіабету — 50 %. Первинна захворюваність на ЦД 2-го типу досягає максимальних показників в осіб віком від 65 до 79 років [1]. Діабетична ретинопатія (ДР) — неспецифічне судинне ускладнення ЦД як 1-го, так і 2-го типу, яке нерідко призводить до слабкості зору і сліпоти. За даними ВООЗ, серед основних причин слабкості зору ДР становить 1 %, серед причин сліпоти — також 1 %. У світі серед основних причин сліпоти в людей віком понад 50 років ДР становить 13 % [2].

Однією з основних причин зниження центрально-го зору в пацієнтів із ДР і ЦД 2-го типу є діабетична макулопатія (ДМП), яка проявляється у вигляді діабетичного макулярного набряку (ДМН), мікроаневризми, інтратретинальних мікросудинних аномалій (ІРМА), твердих ексудатів, ішемії і заднього відшарування склоподібного тіла в макулі. Є дані про те, що ДМП як одна з форм ДР може проявлятися на будь-якій стадії ДР та характеризується загалом тими самими клінічними ознаками [3]. ДМП з можливим розвитком ДМН може бути у пацієнтів з початковими змінами на очному дні [4]. Основним симптомом ДМП є ДМН, який розвивається у 20 % пацієнтів після 10 років захворювання. Макулярний набряк може бути першим симптомом ДР або виникати на будь-якій стадії її розвитку. У розвинутих країнах найбільш поширеною причиною втрати центрального зору в людей віком до 50 років є ДМН. Багаторічними дослідженнями встановлено, що ризик розвитку ДМН вищий у пацієнтів із ЦД 2-го типу [5].

Мета: дослідити особливості розвитку та прогресування ДМН у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало 180 пацієнтів (360 очей) з непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР) та ЦД 2-го типу. У цих пацієнтів досліджували характер, частоту і особливості розвитку та прогресування ДМН.

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

Пацієнти, дані яких використовували у цьому дослідженні, давали інформовану згоду.

У всіх пацієнтів досліджувалася некоригована гострота зору, максимально коригована гострота зору, рівень внутрішньоочного тиску, статична комп'ютерна периметрія, показники оптичної когерентної томографії (ОКТ) та ОКТ-ангіографії.

Для подання кількісних показників розраховувалося середнє значення змінної (М), стандартна помилка ($\pm m$). Для визначення статистичної значущості від-

мінностей середніх значень у двох незалежних групах використовували t-критерій Стьюдента. Нульову гіпотезу про відсутність ефекту відкидали і відмінності між показниками вважали статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати

При огляді 180 пацієнтів (360 очей) з НПДР та ЦД 2-го типу при зверненні середній рівень глюкози венозної плазми натще коливався від 5,5 до 13,0 ммоль/л і в середньому становив $8,18 \pm 0,10$ ммоль/л. При дослідженні вмісту глікованого гемоглобіну в крові було встановлено, що він коливався від 6,7 до 10,2 % і в середньому становив $8,28 \pm 0,05$ %. Індекс маси тіла (ІМТ) в середньому був $30,12 \pm 0,20$ кг/м². Приймали цукрознижувальні препарати 112 пацієнтів (224 ока, 62,22 %), 68 пацієнтів (136 очей, 37,78 %) застосовували інсулінотерапію. Некоригована гострота зору в середньому становила $0,44 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому була $0,56 \pm 0,01$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $16,63 \pm 0,14$ мм рт.ст. Середній показник світлочутливості сітківки (MD), за даними статичної периметрії Humphrey, становив $-1,02 \pm 0,04$ dB. Показник суми локальних дефектів полів зору (PSD) — $2,33 \pm 0,04$.

При проведенні біомікроскопії переднього відрізка ока — слизова оболонка без змін, рогівка прозора на всіх очах. Передня камера середньої глибини, волога прозора. Райдужка структурна. Кристалик був прозорий на 234 очах (65,0 %), помутніння різного ступеня — на 126 очах (35,0 %).

При біомікроскопії заднього відрізка ока склоподібне тіло без грубої патології. На 200 очах (55,56 %) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій і вен 2 : 3, хід і калібр судин не змінені, вени повнокровні, одиничні точкові інтратретинальні крововиливи над судинними аркадами, фовеолярний рефлекс в макулярній ділянці збережений, відсутнє потовщення сітківки чи тверді ексудати в задньому полюсі ока. На цих очах діабетичний макулярний набряк був відсутній.

На 54 очах (15,0 %) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій і вен 2 : 3, хід дещо звивистий нерівномірно і асиметрично, незначне звуження артерій, вени повнокровні, в задньому полюсі ока визначаються зони інтратретинальних мікросудинних аномалій (мікроаневризми), зони потовщення сітківки або локальні тверді ексудати, віддалені від центра макули, фовеолярний рефлекс в макулярній ділянці збережений або дещо сплющений. Зміни сітківки на цих очах відповідали легкому діабетичному макулярному набряку (ДМН І-ї стадії).

На 56 очах (15,56 %) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій і вен 2 : 3, хід судин дещо звивистий нерівномірно, незначне звуження артерій, вени повнокровні, у двох чи більше квадрантах інтратретинальні крововиливи, м'які ексудати, мікроаневризми, згладжений фовеолярний рефлекс в макулярній ділянці, ексудативні зміни макулярної ділянки або тверді ексудати знаходилися поблизу від центра макули без

залучення зони фовеа. Зміни сітківки на цих очах відповідали помірному діабетичному макулярному набряку (ДМН 2-ї стадії).

На 50 очах (13,89 %) ДЗН блідо-рожевого кольору, співвідношення артерій і вен 2 : 3, хід судин дещо звивистий нерівномірно, незначне звуження артерій, вени повнокровні, у всіх квадрантах інтраретинальні крововиливи, м'які ексудати, мікроаневризми, відсутній фовеолярний рефлекс в макулярній ділянці, ексудативні зміни макулярної ділянки або тверді ексудати знаходилися поблизу від центра макули із залученням зони фовеа. Зміни сітківки на цих очах відповідали тяжкому діабетичному макулярному набряку (ДМН 3-ї стадії).

За даними оптичної когерентної томографії, середня товщина центральної ділянки сітківки в квадранті 6 × 6 (Area thickness) становила $287,57 \pm 2,00$ мкм, мінімальна товщина сітківки у фовеа (Min in fovea) — $192,97 \pm 3,80$ мкм, середня товщина сітківки у центрі макули (Central sector) — $243,75 \pm 3,40$ мкм, середній об'єм сітківки в квадранті 6 × 6 (Volume) — $8,36 \pm 0,06$ мм³, середня товщина шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (NFL+GCL+IPL average) — $120,43 \pm 0,50$ мкм, мінімальна товщина шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (NFL+GCL+IPL min) — $109,06 \pm 0,40$ мкм, середня товщина шару гангліонарних клітин (GCL) — $88,23 \pm 0,30$ мкм, середня товщина шару нервових волокон (NFL) — $31,16 \pm 0,30$ мкм.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 200 очах (55,56 %) безсудинна зона центральної ямки в межах норми. Поверхнє судинне сплетення: візуалізуються множинні лінійні судини, що сходяться до центральної ямки від аркад. Вторинні судини відходять від основних судинних стовбурів, формуючи судинну сітку. Товщина судин незмінна на всій площині скану. Судинна сітка характеризується правильним рисунком, незначною звивистістю судин і судинних петель. Навколо безсудинної зони капіляри через однакові проміжки формують безперервні перифовеальні аркади. Глибоке сплетення: по всій площині сканування товщина судин і інтенсивність кровообігу однакова. Судини, що формують глибоке сплетення, формують навколо безсудинної зони центральної ямки концентричний рисунок.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 54 очах (15,0 %) безсудинна зона центральної ямки на межі норми. Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки

макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетенні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в нижньому сегменті макулярної ділянки, наявні дрібні зони неперфузії, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетенні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, що формують глибоке сплетення, формують навколо безсудинної зони центральної ямки дещо нерівномірний рисунок.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 56 очах (15,56 %) безсудинна зона центральної ямки розширена. Спостерігається підвищення контрастності капілярної сітки макулярної ділянки, розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетенні, поява капілярних петель та артеріовенозних анастомозів, зниження кровотоку парафовеально та особливо в назальному сегменті макулярної ділянки, наявні обширні зони капілярної неперфузії в назальних сегментах, оклюзія дрібних гілок, мікроаневризми. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетенні візуалізується зменшення інтенсивності кровотоку парафовеально в нижньому та назальному сегменті. Судини, що формують глибоке сплетення, формують навколо безсудинної зони центральної ямки нерівномірний рисунок.

При проведенні ОКТ-ангіографії на 50 очах (13,89 %) безсудинна зона центральної ямки значно розширена. Спостерігається значне розрідження капілярної сітки в поверхневому капілярному сплетенні з появою обширних зон капілярної неперфузії в назальному, нижньому сегментах, оклюзія дрібних та середніх гілок, значна кількість мікроаневризм, артеріовенозних шунтів. Фіксується зниження кровотоку в усіх сегментах макулярної ділянки. Візуалізуються з'єднання між поверхневою і глибокою судинними сітками. У глибокому капілярному сплетенні часткова закупорка капілярів.

У табл. 1 наведено частоту діабетичного макулярного набряку різних стадій при зверненні.

Як видно із табл. 1, при проведенні статистичного загального аналізу розвитку діабетичного макулярного набряку не було виявлено статистично значущих коливань частоти ДМН різних стадій. Проте було встановлено, що частота ДМН 0 при зверненні була статистично значуще більша в 4 рази ($\chi^2 = 239,3$, $p < 0,001$), ніж ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3.

Таблиця 1. Частота діабетичного макулярного набряку різних стадій при зверненні у пацієнтів з НГДР та ЦД 2-го типу (у відсотках, $P \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Частота діабетичного макулярного набряку			
	ДМН 0	ДМН 1	ДМН 2	ДМН 3
При зверненні (n = 360)	$55,56 \pm 2,60$	$15,0 \pm 1,9^*$	$15,56 \pm 1,90^*$	$13,89 \pm 1,80^*$
χ^2	5,142			
Рівень значущості розбіжностей	$p > 0,05$			

Примітки: рівень значущості відмінностей між всіма групами спостереження розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона); * — рівень значущості відмінностей $p < 0,01$ порівняно з групою ДМН 0 розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона).

У табл. 2 наведено залежність частоти діабетичного макулярного набряку від статі у пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу.

Як видно із табл. 2, у процесі досліджень не встановлено статистично значущої залежності частоти діабетичного макулярного набряку від статі пацієнтів.

У табл. 3 наведено залежність частоти діабетичного макулярного набряку та віку пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу.

Як видно із табл. 3, у процесі досліджень не встановлено статистично значущого зв'язку частоти діабетичного макулярного набряку та віку пацієнтів.

У табл. 4 наведено залежність частоти діабетичного макулярного набряку від тривалості цукрового діабету у пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу.

Як видно із табл. 4, у процесі досліджень був встановлений статистично значущий зв'язок частоти ДМН різних стадій та тривалості ЦД 2-го типу. При зверненні частота ДМН 0 у середньому становила 55,56 %, при тривалості ЦД 2-го типу до 10 років була на 3 та 24 % статистично значуще вища ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та більше ніж 20 років відповідно. Частота ДМН 1 становила 15,0 %, ДМН 2 —

15,56 %, при тривалості ЦД 2-го типу до 10 років була в 2 рази нижча ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та більше ніж 20 років. Частота ДМН 3 становила 13,89 %, при тривалості ЦД 2-го типу до 10 років була в 3 рази нижча ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю від 11 до 20 років та більше ніж 20 років.

У табл. 5 наведено залежність частоти діабетичного макулярного набряку від ІМТ пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу.

Як видно із табл. 5, у процесі досліджень встановлено статистично значущу залежність частоти діабетичного макулярного набряку від ІМТ пацієнтів. Частота ДМН 0 у пацієнтів з ІМТ менше за 25 кг/м² та з ІМТ 25–29 кг/м² — 20,0 %, з ІМТ вище за 30 кг/м² — 15,56 %. Частота ДМН 1 у пацієнтів з ІМТ менше за 25 кг/м² — 2,78 %, з ІМТ 25–29 кг/м² та з ІМТ вище за 30 кг/м² — 6,11 %. Частота ДМН 2 у пацієнтів з ІМТ менше за 25 кг/м² — 2,78 %, з ІМТ 25–29 кг/м² — 6,11 %, з ІМТ вище за 30 кг/м² — 6,67 %. Частота ДМН 3 у пацієнтів з ІМТ менше за 25 кг/м² — 2,22 %, з ІМТ 25–29 кг/м² — 5,56 %, з ІМТ вище за 30 кг/м² — 6,11 %. При підвищенні ІМТ зменшується частота ДМН 0 та збільшується частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3.

Таблиця 2. Залежність частоти діабетичного макулярного набряку від статі у пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу (у відсотках, $P \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Стать	Частота діабетичного макулярного набряку			
		ДМН 0	ДМН 1	ДМН 2	ДМН 3
При зверненні (n = 360)	Чол. (n = 184)	28,33 ± 2,40	7,78 ± 1,40	8,06 ± 1,40	7,22 ± 1,40
	Жін. (n = 176)	27,22 ± 2,40	7,22 ± 1,40	7,5 ± 1,4	6,67 ± 1,30
$\chi^2 = 0,03, p = 0,99$					

Примітка: рівень значущості відмінностей між всіма групами спостереження розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона).

Таблиця 3. Залежність частоти діабетичного макулярного набряку від віку пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу (у відсотках, $P \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Вік пацієнтів	Частота діабетичного макулярного набряку			
		ДМН 0	ДМН 1	ДМН 2	ДМН 3
При зверненні (n = 360)	40–49 (n = 86)	13,33 ± 1,80	3,61 ± 1,00	3,61 ± 1,00	3,33 ± 0,90
	50–59 (n = 92)	13,89 ± 1,80	3,89 ± 1,00	4,17 ± 1,10	3,61 ± 1,00
	60–69 (n = 92)	13,89 ± 1,80	4,17 ± 1,10	4,44 ± 1,10	3,89 ± 1,00
	70 і старше (n = 90)	14,44 ± 1,90	3,33 ± 0,90	3,33 ± 0,90	3,06 ± 0,90
$\chi^2 = 1,05; p > 0,05$					

Примітка: рівень значущості відмінностей між всіма групами спостереження розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона).

Таблиця 4. Залежність частоти діабетичного макулярного набряку від тривалості цукрового діабету у пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу (у відсотках, $P \pm m$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Тривалість ЦД	Частота діабетичного макулярного набряку			
		ДМН 0	ДМН 1	ДМН 2	ДМН 3
При зверненні (n = 360)	До 10 років (n = 122)	20,0 ± 2,1	2,78 ± 0,90	2,78 ± 0,90	2,22 ± 0,08
	11–20 років (n = 118)	19,44 ± 2,10	6,11 ± 1,30	6,11 ± 1,30	5,56 ± 1,20
	Більше ніж 20 років (n = 120)	16,11 ± 1,90	6,11 ± 1,30	6,67 ± 1,30	6,11 ± 1,30
$\chi^2 = 15,17, p < 0,05$					

Примітка: рівень значущості відмінностей між всіма групами спостереження розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона).

Таблиця 5. Залежність частоти діабетичного макулярного набряку від ІМТ пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу (у відсотках, $P \pm t$)

Терміни спостереження (кількість очей)	ІМТ (кг/м ²)	Частота діабетичного макулярного набряку			
		ДМН 0	ДМН 1	ДМН 2	ДМН 3
При зверненні (n = 360)	< 25 (n = 122)	20,0 ± 2,1	2,78 ± 0,90	2,78 ± 0,90	2,22 ± 0,80
	25–29 (n = 118)	20,0 ± 2,1	6,11 ± 1,30	6,11 ± 1,30	5,56 ± 1,20
	30 і вище (n = 120)	15,56 ± 1,90	6,11 ± 1,30	6,67 ± 1,30	6,11 ± 1,30
	$\chi^2 = 16,92; p < 0,01$				

Примітка: рівень значущості відмінностей між всіма групами спостереження розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона).

Таблиця 6. Залежність частоти діабетичного макулярного набряку від виду лікування діабету у пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу (у відсотках, $P \pm t$)

Терміни спостереження (кількість очей)	Вид терапії ЦД2	Частота діабетичного макулярного набряку			
		ДМН 0	ДМН 1	ДМН 2	ДМН 3
При зверненні (n = 360)	Цукрознижувальні препарати (n = 224)	38,89 ± 2,70	3,89 ± 1,00	6,11 ± 1,30	5,0 ± 1,1
	Інсулінотерапія (n = 136)	16,67 ± 2,00	11,11 ± 1,70	9,44 ± 1,50	8,89 ± 1,50
	$\chi^2 = 49,13, p < 0,01$				

Примітка: рівень значущості відмінностей між всіма групами спостереження розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона).

У табл. 6 наведено залежність частоти діабетичного макулярного набряку від лікування діабету у пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу.

Як видно із табл. 6, у процесі досліджень встановлено статистично значущу залежність частоти діабетичного макулярного набряку від лікування діабету у пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу.

Отже, при прийомі цукрознижувальних препаратів статистично значуще підвищується частота ДМН 0, а при застосуванні інсулінотерапії збільшується частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3. Частота ДМН 0 у пацієнтів при прийомі цукрознижувальних препаратів статистично значуще вища в 3 рази, ніж у пацієнтів з використанням інсулінотерапії. Частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 у пацієнтів на інсулінотерапії в 2 рази вища порівняно з пацієнтами, які приймали цукрознижувальні препарати ($p < 0,01$).

Обговорення

Діабетичний макулярний набряк є серйозним ускладненням ЦД і провідною причиною втрати зору у працездатного населення більшості розвинених країн [6]. Дані Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) показали, що після 15 років відомої тривалості ЦД поширеність ДМН становить 20 % у пацієнтів з ЦД 1-го типу, 25 % у пацієнтів з ЦД 2-го типу, які отримували інсулінотерапію, і 14 % у пацієнтів з ЦД 2-го типу, які не отримували інсулінотерапію. Показано, що 53 % очей з ДМН із залученням центру макули втратили дві або три лінії гостроти зору протягом 2-річного періоду. Макулярний набряк, наявний у цілому у 25 % хворих на ЦД, залишається клінічною ознакою, найбільш тісно асоційованою із втратою зору, потовщенням центральної ямки (визначається на оптичній когерентній томографії) і просочуванням

флуоресцеїну (виявляється при ангіографічних дослідженнях). Частота ДМН збільшується з прогресуванням ДР і може сягати 70 % при проліферативній ДР [7].

Розуміння патогенезу ДМН активно розвивається, і це має важливі клінічні наслідки, на які слід звертати підвищену увагу, оскільки це дає офтальмологам можливість адаптувати терапію ДМН, що існує (лазеротерапія, препарати антитіл до VEGF, стероїди), згідно з індивідуальними потребами конкретного пацієнта [8, 9].

Отже, при проведенні досліджень ми встановили, що частота ДМН 0 у середньому становила 55,56 %, ДМН 1 — 15,0 %, ДМН 2 — 15,56 %, ДМН 3 — 13,89 %.

При проведенні статистичного загального аналізу розвитку діабетичного макулярного набряку не було виявлено статистично значущих коливань частоти ДМН різних стадій. При аналізі окремих термінів спостереження було встановлено, що частота ДМН 0 при зверненні була статистично значуще більшою в 4 рази ($\chi^2 = 239,3, p < 0,001$), ніж ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3. У процесі досліджень не встановлено статистично значущої залежності частоти діабетичного макулярного набряку від статі та віку пацієнтів. Статистично значущий зв'язок було встановлено між частотою ДМН різних стадій і тривалістю ЦД 2-го типу, ІМТ та видом лікування діабету ($p < 0,01$).

Висновки

— У пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу частота ДМН 0 в середньому становила 55,56 %, ДМН 1 — 15,0 %, ДМН 2 — 15,56 %, ДМН 3 — 13,89 %.

— Частота ДМН 0 була статистично значуще більшою в 4 рази ($\chi^2 = 239,3, p < 0,001$), ніж ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3.

— Встановлено статистично значущий зв'язок частоти ДМН різних стадій та тривалості ЦД 2-го типу.

Чим більша тривалість ЦД 2-го типу, тим більша частота ДМН 1, 2 та 3-ї стадій.

— Частота ДМН 0 у пацієнтів при прийомі цукро-знижувальних препаратів статистично значуще вища в 3 рази, ніж у пацієнтів, які отримували інсулінотерапію. Частота ДМН 1, ДМН 2 та ДМН 3 у пацієнтів на інсулінотерапії в 2 рази вища порівняно з пацієнтами, які приймали цукрознижувальні препарати ($p < 0,01$).

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

Інформація про фінансування. Немає фінансування.

Список літератури

1. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104 (5):1520–1574.
2. Варивончик Д.В. Світові епідеміологічні характеристики поширеності порушень зору. *Офтальмологія.* 2016. 1(03). Інтернет-ресурс: <https://oculist.in.ua/number3/105-svitovi-epidemiologichni-kharakteristiki-poshirenosti-porushen-zoru.html>.

3. Walker J., Рыков С.А., Сук С.А., Саксонов С.Г. *Диабетическая ретинопатия. Просто о сложном.* Киев: ООО «Бизнес-Логика», 2013. 320 с.

4. Simó R, Hernández C. Advances in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2009;32:1556–62.

5. Antonetti DA, Klein R, Gardner W. Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med.* 2012;366:1227–39.

6. Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrlich JS. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrin Metab.* 2013;4:151–69.

7. ААО. *Diabetic Retinopathy 2014.* © 2014 American Academy of Ophthalmology® Updated January 2016, December 2017. www.aaao.org/ppp.

8. Sohn HJ, Han DH, Kim IT, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:686–94.

9. Wenick AS, Bressler NM. Diabetic macular edema: current and emerging therapies. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012;19:4–12.

Отримано/Received 06.03.2024

Рецензовано/Revised 17.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.03.2024 ■

Information about authors

Sviatoslav Suk, PhD in Medicine, Head of Outpatient Polyclinic Department "Center for Laser Eye Treatment Methods", Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine; e-mail: sasuk1972@gmail.com; phone: +380 (67) 501-98-89; <https://orcid.org/0000-0002-3472-2859>

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

Information about funding. No financial exposure.

S.A. Suk

Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine

Features of the development and progression of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes

Abstract. Background. In the developed world, the prevalence of type 2 diabetes in the population aged 65 years and older is 33 %, and prediabetes is 50 %. Macular edema can be the first symptom of diabetic retinopathy or occur at any stage of its development. In developed countries, the most common cause of central vision loss in people under the age of 50 is diabetic macular edema (DME). Long-term studies have found that the risk of developing DME is higher in patients with type 2 diabetes. The purpose was to investigate the features of the development and progression of DME in patients with type 2 diabetes. **Materials and methods.** A total of 180 patients (360 eyes) with non-proliferative diabetic retinopathy and type 2 diabetes were examined. The nature, frequency, and features of the development and progression of DME were evaluated. All patients were examined for uncorrected visual acuity, best corrected visual acuity, intraocular pressure, static computed perimetry, optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography. We used the Student's t-test to determine the statistical significance of the mean differences in two independent groups. The null hypothesis was rejected and the differences between indicators were considered statistically significant at a significance level of $p < 0.05$. **Results.** In patients of the Ukrainian population with non-proliferative diabetic retinopathy and type 2 diabetes, the incidence of DME 0 averaged 55.56 %, DME 1 — 15.0 %, DME 2 — 15.56 %, DME 3 — 13.89 %. There was a statistically significant relationship between the frequency

of DME of different stages and the duration of type 2 diabetes. At presentation, the frequency of DME 0 was on average 55.56 %; with the duration of type 2 diabetes of up to 10 years, it was 3 and 24 % statistically significantly higher ($p < 0.05$) than in patients with duration from 11 to 20 and above 20 years, respectively. The incidence of DME 1 was 15.0 %, DME 2 was 15.56 %; with the duration of type 2 diabetes of up to 10 years, it was 2 times lower ($p < 0.05$) than in patients with duration of 11 to 20 years and more than 20 years, respectively. The incidence of DME 3 was 13.89 %; with the duration of type 2 diabetes of up to 10 years, it was 3 times lower ($p < 0.05$) than in patients with duration of 11 to 20 years and above 20 years, respectively. A statistically significant dependence of the incidence of diabetic macular edema on treatment in patients with non-proliferative diabetic retinopathy and type 2 diabetes has been found. When taking hypoglycemic drugs, the incidence of DME 0 increases statistically significantly, and when insulin therapy is used, the incidence of DME 1–3 increases. **Conclusions.** A statistically significant relationship was found between the frequency of DME of different stages and the duration of type 2 diabetes. The longer the duration of type 2 diabetes, the higher the frequency of DME stages 1, 2 and 3. The incidence of DME 1–3 in patients on insulin therapy is 2 times higher compared to patients taking hypoglycemic drugs ($p < 0.01$).

Keywords: diabetic retinopathy; diabetic macular edema; type 2 diabetes

Храменко Н.І.

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

Особливості стану регіонарної гемодинаміки у хворих на моно- та білатеральний стромальний герпетичний кератит

Резюме. Актуальність. Герпетичний кератит (ГК) — основна причина сліпоти у світі, яка викликана патологією рогової оболонки. В ефективній реалізації імунної відповіді система кровообігу ока відіграє важливу роль. **Мета:** визначити вплив фактора латеральності стромального ГК (СГК) на гемодинаміку ока та частоту ускладнень. **Матеріали та методи.** Первинний СГК (виник уперше та тривав не більше ніж 3 місяці) — у 32 осіб (35 очей), рецидивуючий СГК — у 205 хворих (226 очей). Серед цих хворих СГК був як на одному оці — монолатеральний, так і на двох очах — білатеральний. Ускладнення перебігу СГК: наявність прозорого трансплантата — на 23 очах та його помутніння — на 10 очах, вторинна глаукома — на 6 очах, наслідок виразки рогівки — на 16 очах. Середній вік хворих ($M \pm SD$) — $42,2 \pm 15,0$ року. Контрольну групу становили 16 здорових волонтерів (32 ока) аналогічного віку. Використовували стандартну методику проведення реоофтальмограми на комп'ютерному реографі РеоСот (Харків, Україна). Аналізували показники: реографічний коефіцієнт (RQ , %) (пульсове об'ємне кровонаповнення); α/T (%) — тонус великих судин ока; швидкість кровонаповнення V (Ом/с). **Результати.** У хворих на СГК переважало монолатеральне ураження ока — 89,8 %, а білатеральне ураження відзначалося у 10,2 % хворих. Значущих відмінностей за частотою латеральності між первинним та рецидивуючим СГК не визначено. При рецидиві ускладненого монолатерального та білатерального СГК об'ємне пульсове кровонаповнення відповідно нижче на 17,6 та 30,3 %, ніж при неускладненому СГК, що визначає недостатність кровонаповнення ока при ускладненому перебігу СГК. Швидкість кровонаповнення при ускладненому СГК була нижчою, ніж при неускладненому СГК, на 23 %. При рецидиві білатерального СГК RQ був вищий на 26,4 %, а швидкість кровонаповнення — вища на 36,3 % порівняно з монолатеральним. При ремісії відмінностей не відзначалося. Тонус великих судин ока при білатеральному СГК нижче на 14 %, ніж при монолатеральному СГК. **Висновки.** При рецидиві білатерального СГК об'ємне пульсове кровонаповнення ока та його швидкість вищі, а тонус судин нижче, ніж при монолатеральному СГК, як неускладненому, так і ускладненому. Передбачається, що така значна активація гемодинаміки ока є компенсаторною та сприяє більшій локальній імунній відповіді та поліпшенню трофіки.

Ключові слова: герпетичний кератит; виразка рогівки; трансплантат; гемодинаміка ока; білатеральне запалення

Вступ

Герпетичний кератит (ГК) — основна причина сліпоти у світі, яка викликана патологією рогової оболонки [1, 2]. Вірус простого герпесу (ВПГ) є однією з найпоширеніших інфекцій у людей, яка вражає 60–95 % дорослого населення в усьому світі. Після проникнення в організм хазяїна вірус постійно та латентно перебуває в нейрональних гангліях, з яких він може

періодично реактивуватися, викликаючи рецидив захворювання [3].

ВПГ викликає цілий спектр змін в оці, починаючи з кон'юнктивіту, епітеліопатії рогівки до стромального кератиту, ендотеліту, кератоувеїту, нейротрофічного кератиту, гострого некрозу сітківки [1, 4]. Найчастішою причиною кератиту (78–98 % випадків) є ВПГ 1-го типу [5].

Вважається, що імунна система відіграє важливу роль при інфікуванні ВПГ. Ефективне інгібування та усунення інфекції ВПГ 1-го типу залежать як від вроджених, так і від адаптивних імунних реакцій [6]. В ефективній реалізації імунної відповіді система кровообігу ока відіграє важливу роль. Унікальні анатомічні особливості ока, зокрема наявність двох великих судинних систем — ретинальної та увеальної, наявність гематоретинального бар'єра багато в чому визначають особливості перебігу запального процесу. Дослідженню гемодинаміки при ГК присвячені поодинокі роботи. Так, у роботах спільно з Т.Б. Гайдамакою (2011) [7, 8] за допомогою методу реоофтальмографії було показано різницю у кровообігу ока залежно від періоду рецидиву чи ремісії, залежно від наявності морфологічно виражених дегенеративних змін роگیвки, а також порівняно з парним оком. Первинний стромальний ГК (СГК) характеризувався підвищенням об'ємного кровотоку ока на 21 %. У середньому в період ремісії СГК кровонаповнення хворого ока було нижче, ніж у парному, на 11 %, недостатність кровонаповнення більше проявлялася при часто рецидивуючому СГК. Встановлено, що за наявності дегенеративних змін роگیвки кровонаповнення ока суттєво зменшувалося [7].

Відомо, що ГК найчастіше зустрічається на одному оці, але вважається, що бінокулярне ураження має більш тяжкий перебіг на тлі порушення регуляції імунної системи або інших супутніх захворювань [2, 9, 10]. У сучасних оглядах згадуються випадки двостороннього ГК в імунокомпетентних пацієнтів [9].

Аналіз кровообігу залежно від того, монолатеральним чи білатеральним був СГК, не проводився. Тобто не з'ясовано, які зміни гемодинаміки відбуваються при збільшенні площі запалення, а саме — на обидва ока, як змінюється імунологічний статус, яка частота у таких випадках ускладненого перебігу СГК. Значимість фактора латеральності було нами показано у попередньому дослідженні при первинному передньому ідіопатичному увеїті. Так, його ускладнений перебіг, а саме набряк макули, зустрічався статистично частіше (у 37,5 % випадків) при запаленні на обох очах, ніж тільки на одному оці [11].

Мета: визначити вплив фактора латеральності СГК на гемодинаміку ока та частоту ускладнень.

Матеріали та методи

На базі відділу функціональних методів дослідження ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» обстеження пройшли хворі на СГК. Первинний СГК (захворювання реєструється вперше та триває не більше ніж 3 місяці) був у 32 осіб (35 очей), з них СГК був з монолатеральним ураженням у 29 осіб (29 очей) та у 3 осіб — білатеральний СГК (6 очей).

Часто рецидивуючий СГК (більше ніж 1 рецидив на рік) був у 107 осіб (120 очей), з них у 94 осіб (94 ока) з монолатеральним ураженням та у 13 хворих з білатеральним СГК (26 очей). Рідко рецидивуючий СГК (рецидив 1 раз на рік та менше) був у 69 осіб, з них у 66 осіб (66 очей) з монолатеральним ураженням та у 3 хворих (6 очей) з білатеральним СГК. Невстановлений характер рецидивування СГК (пацієнту складно фіксувати

частоту запалень, відсутні відомості з інших медустанов) був у 29 хворих, з них 24 особи (24 ока) з монолатеральним ураженням та 5 осіб з білатеральним ураженням (10 очей). Затяжним вважали перебіг рецидиву при клінічній картині запалення понад 3 місяці. Серед цих хворих ускладнення перебігу СГК включали: наявність прозорого трансплантата — на 23 очах та його помутніння — на 10 очах, вторинну глаукому — на 6 очах, наслідок виразки роگیвки — на 16 очах. Усі хворі були без супутньої соматичної патології. Середній вік хворих ($M \pm SD$) — $42,2 \pm 15,0$ року. Контрольну групу становили 16 здорових волонтерів (32 ока) аналогічного віку.

У роботі були передбачені заходи щодо безпеки та здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та моральних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних законів України. Письмова інформована згода була отримана від кожного хворого після докладного пояснення характеру дослідження. Були вжиті всі необхідні заходи для забезпечення анонімності даних після отримання індивідуальної згоди пацієнта щодо використання даних з історії хвороби. Протокол лабораторних досліджень затверджений комітетом з етики ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (протокол № 1 від 09.07.2024 р.).

Усім пацієнтам проводилось стандартне офтальмологічне обстеження: візометрія, периметрія, тонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія. Для дослідження гемодинаміки ока використовували метод реоофтальмографії. Використовували стандартну методику проведення реоофтальмограми на комп'ютерному реографі ReoCom (Харків, Україна), на якому можливо автоматично виміряти та розрахувати за програмним забезпеченням показники регіонарної та центральної гемодинаміки. Були проаналізовані такі показники:

1) реографічний коефіцієнт (RQ, %) (за Yantsch) — визначає кількість крові (%), яка надходить в око протягом одного серцевого циклу (пульсове об'ємне кровонаповнення);

2) для характеристики тонічних властивостей великих судин ока використано співвідношення α_1/T , де α_1 (мс) — час реограм до піку першої похідної реокривої, T (мс) — час реокривої протягом одного серцевого циклу;

3) швидкість кровонаповнення V (Ом/с) — визначається за швидкістю зміни імпедансу (Ом) в одиницю часу (с) висхідної частини реоофтальмограми. Точка максимальної швидкості кровонаповнення визначається за тимчасовим положенням максимуму першої похідної реосигналу.

Робота була ретроспективною, аналізували результати досліджень реоофтальмограм у базах даних.

Статистичний аналіз проводився в електронних таблицях з використанням програми Statistica 8.0 (StatSoft Inc). Кількісні показники оцінювалися відповідно до нормального розподілу за Shapiro-Wilk's тестом та критерієм Колмогорова — Смирнова. При нормальному розподілі дані об'єднувалися у варіаційні ряди, у яких проводився розрахунок середніх арифметичних величин (M), стандартних відхилень (SD). При порівнянні

середніх величин нормально розподілених сукупностей розраховувався t-критерій Стьюдента. За допомогою критерію χ^2 Пірсона оцінювали значущість відмінностей між кількістю результатів, що потрапляють у кожну категорію (категорії: моно- та білатеральний СГК, наявність ускладнення або ні). У разі аналізу чотирипільних таблиць за наявності хоча б в одному полі значення менше 10 розраховувався критерій χ^2 з поправкою Єйтса, що дозволяє зменшити ймовірність помилки.

Результати

Первинний СГК характеризувався здебільшого значним переважанням ураження одного ока: монолатеральний СГК був у 90,6 % випадків, білатеральний — у 9,4 % випадків. У цілому по групі рецидивуючого СГК монолатеральне ураження було у 184 хворих (88,4 % випадків), а білатеральне — в 7,6 раза рідше, у 24 хворих (11,6 % випадків) (табл. 1). Статистично значущих відмінностей за частотою латеральності між первинним і рецидивуючим СГК не було.

Таким чином, загалом у всіх хворих на СГК переважало монолатеральне ураження ока, яке було у 239 (89,8 %) хворих, а білатеральне ураження очей зустрічалося у 8,9 раза рідше — у 27 хворих (10,2 %).

Такі ускладнення перебігу СГК (усього 55 очей) по всій групі (267 очей), як наявність прозорого трансплантата, зустрічалися на 23 очах (8,6 %), а його помутніння — на 10 очах (3,7 %), вторинна глаукома — на 6 очах (2,2 %), наслідок виразки рогівки — на 16 очах (6,0 %).

У цілому ускладнення по групі СГК були на 20,5 % очей (табл. 2). Очі з більш тяжкими ускладненнями не були досліджені через технічну неможливість проведення реоофтальмографії.

При порівняльному аналізі частоти ускладнень залежно від частоти рецидивування з'ясувалося, що ці ускладнення зустрічаються як при монолатеральному, так і при білатеральному СГК. Монолатеральне ураження без ускладнень було на 172 очах, з ускладненнями — на 41 оці. Білатеральне ураження: без ускладнень — на 40 очах, з ускладненнями — на 14 очах. Статистично значимих відмінностей за наявності ускладнень залежно від латеральності та частоти рецидивів не встановлено ($\chi^2 = 1,1$, $p = 0,2$). Це дозволило розглядати наявність ускладнень загалом по всій групі.

У групі первинного СГК об'ємне пульсове кровонаповнення ока за показником RQ не відрізнялося від контрольної групи незалежно від латеральності (табл. 3). При білатеральному процесі первинного

Таблиця 1. Кількість хворих на СГК залежно від частоти рецидивування та латеральності ураження ока

Латеральність	Первинний	Рецидивуючий часто	Рецидивуючий рідко	Невстановлений характер рецидивування
	N = 32	N = 107	N = 72	N = 29
Монолатеральний	29	94	66	24
Білатеральний	3	13	6	5

Примітка: N — кількість хворих.

Таблиця 2. Кількість очей з СГК з ускладненням залежно від частоти рецидивування та латеральності ураження

Латеральність	Первинний		Рецидивуючий часто		Рецидивуючий рідко		Невстановлений характер рецидивування	
	N = 35		N = 120		N = 78		N = 34	
	Загальна к-сть очей	К-сть очей з ускладненням	Загальна к-сть очей	К-сть очей з ускладненням	Загальна к-сть очей	К-сть очей з ускладненням	Загальна к-сть очей	К-сть очей з ускладненням
Монолатеральний	29	2	94	22	66	11	24	6
Білатеральний	6	—	26	6	12	4	10	4

Примітка: N — кількість очей.

Таблиця 3. Показники реоофтальмограми при неускладненому первинному СГК залежно від латеральності ураження

Латеральність		RQ (%)	V (Ом/с)	$\alpha 1/T$ (%)
Монолатеральний (м)	M \pm SD	3,4 \pm 1,5	1,1 \pm 0,6	22,7 \pm 3,5
	N	27	27	27
Білатеральний (б)	M \pm SD	3,5 \pm 2,0	2,0 \pm 1,4*	25,4 \pm 2,2*
	N	6	6	6
Контрольна група (к)	M \pm SD	3,5 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1	20,0 \pm 1,1
	N	32	32	32
Рівень значущості відмінностей		—	$P_{м-б} = 0,007$; $P_{б-к} = 0,001$	$P_{м-б} = 0,04$; $P_{м-к} = 0,0001$; $P_{б-к} = 0,0001$

Примітки: RQ (%) — об'ємне пульсове кровонаповнення ока; V (Ом/с) — швидкість кровонаповнення ока; $\alpha 1/T$ (%) — тону великих судин ока; M — середнє арифметичне; SD — стандартне відхилення; рівень значущості відмінностей між групами $p < 0,05$.

СГК була більш висока швидкість кровонаповнення (в 2 рази, $p = 0,007$) та вищий (на 12 %, $p = 0,04$) тонус судин ока (табл. 3), ніж при монолатеральному СГК, що характеризує більшу активацію регіонарної гемодинаміки за більшою площею запалення. У групах рецидивуючого СГК показник RQ мав значні зміни залежно від періоду захворювання та латеральності.

При рецидиві білатерального СГК підвищення RQ було більш значним порівняно з монолатеральним — на 26,4 % ($p = 0,02$), а при ремісії відмінностей не відзначалося (табл. 4). Це передбачає активнішу судинну реакцію при одночасному запаленні обох очей за монолатерального запалення.

Швидкість кровонаповнення за показником V при рецидиві монолатерального СГК не залежала від частоти рецидивування та статистично не відрізнялася від норми. При ремісії цей показник не мав істотних відмінностей від рецидиву (табл. 5). При білатеральному СГК показник V був вищим за норму в 1,5 рази ($p = 0,002$), а також був вищим за показник монолатерального СГК на 26,6 % ($p = 0,03$) (табл. 5).

За наявності ускладненого перебігу СГК визначили, що при його монолатеральному рецидиві середнє значення RQ було $2,8 \pm 1,3$ ‰, що на 17,6 % ($p = 0,05$) нижче, ніж при монолатеральному рецидиві неускладненого СГК. У рецидиві білатерального ускладненого СГК RQ

Таблиця 4. Об'ємне пульсове кровонаповнення за показником RQ (‰) у хворих на СГК з неускладненим перебігом хвороби в період рецидиву та ремісії

Латеральність	Група	Перебіг		Рецидивуючий часто	Рецидивуючий рідко	Невстановлений характер рецидивування
Монолатеральний	1	Рецидив	M ± SD	3,7 ± 1,4	3,3 ± 1,5	3,2 ± 1,0
			N	31	19	7
	2	Затяжний рецидив	M ± SD	4,6 ± 1,8	4,9 ± 1,8	4,6 ± 2,1
			N	10	7	4
	3	Ремісія	M ± SD	2,4 ± 1,3	2,7 ± 1,1	3,2 ± 1,3
			N	31	29	7
Білатеральний	4	Рецидив	M ± SD	4,2 ± 1,2	5,2 ± 1,5	4,7 ± 1,8
			N	9	4	4
	5	Ремісія	M ± SD	2,6 ± 1,2	2,9 ± 1,0	2,5 ± 0,8
			N	11	5	5
Контрольна група	6	–	M ± SD	3,5 ± 0,1	3,5 ± 0,1	3,5 ± 0,1
			N	32	32	32
Рівень значущості відмінностей				$P_{2-6} = 0,007; P_{1-2} = 0,05; P_{3-6} = 0,002; P_{4-6} = 0,04; P_{5-6} = 0,009; P_{1-3} = 0,001; P_{2-3} = 0,001; P_{4-5} = 0,006$	$P_{1-2} = 0,02; P_{2-6} = 0,003; P_{3-6} = 0,002; P_{2-3} = 0,001; P_{4-5} = 0,01$	$P_{1-6} = 0,04; P_{2-6} = 0,001; P_{3-6} = 0,001; P_{4-6} = 0,001; P_{5-6} = 0,000$

Примітки: N — кількість очей; M — середнє арифметичне; SD — стандартне відхилення; рівень значущості відмінностей між групами $p < 0,05$.

Таблиця 5. Швидкість кровонаповнення за показником V (Ом/с) у хворих на СГК з неускладненим перебігом хвороби в період рецидиву

Латеральність	Група	Перебіг		Рецидивуючий часто	Рецидивуючий рідко	Невстановлений характер рецидивування
Монолатеральний	1	Рецидив	M ± SD	1,3 ± 1,0	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,4
			N	31	19	7
	2	Затяжний рецидив	M ± SD	2,4 ± 1,0	1,6 ± 1,4	1,9 ± 0,9
			N	10	7	4
	3	Ремісія	M ± SD	0,9 ± 0,6	1,0 ± 0,6	1,0 ± 0,5
			N	30	29	7
Білатеральний	4	Рецидив	M ± SD	1,2 ± 0,5	1,4 ± 0,5	2,3 ± 1,9
			N	9	4	4
	5	Ремісія	M ± SD	0,9 ± 0,4	1,2 ± 0,3	0,7 ± 0,1
			N	11	5	5
Контрольна група	6	–	M ± SD	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1
			N	32	32	32
Рівень значущості відмінностей				$P_{1-6} = 0,04; P_{1-2} = 0,002; P_{2-6} = 0,000; P_{4-6} = 0,02$	$P_{2-6} = 0,008; P_{4-6} = 0,001; P_{5-6} = 0,002$	$P_{2-6} = 0,000; P_{4-6} = 0,001; P_{5-6} = 0,000$

Примітки: N — кількість очей; M — середнє арифметичне; SD — стандартне відхилення; рівень значущості відмінностей між групами $p < 0,05$.

був $3,3 \pm 1,3 \%$, що на $30,3 \%$ ($p = 0,04$) нижче, ніж при рецидиві білатерального неускладненого СГК (табл. 6). Таким чином, визначається недостатність кровонаповнення ока при ускладненому перебігу СГК.

Швидкість кровонаповнення ока за показником V по всій групі ускладненого СГК у середньому була нижче, ніж у середньому по всій групі неускладненого СГК, на 23% ($p = 0,03$) (табл. 7).

Загалом у всіх хворих при рецидиві білатерального СГК RQ дорівнює $4,1 \pm 1,5 \%$, що вище на $20,5 \%$ ($p = 0,04$), ніж при рецидиві монолатерального СГК, при якому RQ дорівнює $3,4 \pm 1,5 \%$. Це передбачає більшу активацію гемодинаміки при білатеральному процесі, ймовірно, у зв'язку з більшою площею запалення (обидва ока).

У всіх групах монолатерального СГК швидкість кровонаповнення ока в середньому дорівнювала $1,1 \pm 0,7$ Ом/с, а білатерального СГК — $1,5 \pm 0,8$ Ом/с, що вище на $36,3 \%$ ($p = 0,02$).

У період рецидиву ускладненого СГК тону великих судин ока за показником $\alpha 1/T$ на $14,3 \%$ ($p = 0,001$) вище, ніж тону судин при неускладненому СГК, який у середньому становив $23,4 \pm 4,4 \%$. У всіх групах монолатерального СГК тону великих судин ока за показником $\alpha 1/T$ був $24,3 \pm 4,1 \%$, у всіх групах білатерального СГК — нижче на 14% ($p = 0,001$) — $20,9 \pm 4,2 \%$.

Обговорення

СГК є причиною $20\text{--}48 \%$ рецидивуючих випадків ураження ока ВПГ і є формою кератиту, яка пов'язана з тривалою втратою зору внаслідок рубцювання і стоншення рогівки та її неоваскуляризації [12]. Відомо, що

найчастіше ГК — стан монолатеральний [13]. Огляд А.М. Lobo та співавт. 2019 р. [2] підтвердив, що ГК найчастіше є одностороннім захворюванням, але двостороннє захворювання було зареєстровано у $2\text{--}19 \%$ випадків, особливо у пацієнтів із ослабленим імунітетом. За даними огляду S.K. Chaloulis та співавт. 2022 р. [9], більш високі показники двостороннього ураження були зареєстровані у дітей та пацієнтів з імуносупресією або іншими супутніми захворюваннями. Двосторонній ГК був описаний у пацієнтів з вродженим імунodefіцитом, атопією, аутоімунними захворюваннями, очною розацеа, тривалою імуносупресією, застосуванням кортикостероїдів та трансплантацією органів. Також виявлено, що стійкий до ацикловіру варіант ГК викликає множинні епізоди рецидивуючого двостороннього ГК в імунокомпетентного пацієнта [14]. Двосторонній ГК повинен бути диференційований з такими станами, як інфекційний кератит, викликаний іншими патогенами, посттравматичні ерозії рогівки, хімічне пошкодження, дистрофія та дегенерація рогівки, синдром сухого ока, порушення сполучної тканини та дефіцит трофіки рогівки, що також можуть призвести до ураження одночасно обох очей [9]. Одними з маркерів, які можуть входити в комплекс діагностики ГК, є маркери регіонарної гемодинаміки.

У літературі не було зазначено, первинний чи рецидивуючий СГК буває найчастіше при ураженні обох очей, не з'ясовано, які ускладнення супроводжують випадки білатерального СГК.

За нашими даними, білатеральне ураження очей СГК зустрічалось у $10,2 \%$ хворих без супутньої соматичної патології, що відповідає світовій літературі. Від-

Таблиця 6. Об'ємне пульсове кровонаповнення за показником RQ у хворих на СГК з ускладненим перебігом хвороби

Латеральність	Перебіг		Рецидивуючий часто	Рецидивуючий рідко	Невстановлений характер рецидивування
Монолатеральний	Рецидив	M \pm SD	$3,2 \pm 1,4$	$2,7 \pm 0,9$	$2,5 \pm 1,4$
		N	11	4	4
	Ремісія	M \pm SD	$2,6 \pm 1,5$	$1,5 \pm 0,9$	$2,2 \pm 0,5$
		N	11	8	4
Білатеральний	Рецидив	M \pm SD	$3,7 \pm 1,6$	$2,9 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,8$
		N	5	3	5

Примітки: N — кількість очей; M — середнє арифметичне; SD — стандартне відхилення; рівень значущості відмінностей між групами $p < 0,05$.

Таблиця 7. Швидкість кровонаповнення за показником V (Ом/с) у хворих на СГК з ускладненим перебігом хвороби в період рецидиву

Латеральність	Перебіг		Рецидивуючий часто	Рецидивуючий рідко	Невстановлений характер рецидивування
Монолатеральний	Рецидив	M \pm SD	$1,0 \pm 0,6$	$0,7 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,2$
		N	11	4	4
	Ремісія	M \pm SD	$1,3 \pm 0,7$	$0,6 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,2$
		N	11	8	4
Білатеральний	Рецидив	M \pm SD	$1,4 \pm 0,7$	$0,8 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$
		N	5	3	5

Примітки: N — кількість очей; M — середнє арифметичне; SD — стандартне відхилення; рівень значущості відмінностей між групами $p < 0,05$.

мінностей між частотою його зустрічальності для первинного та рецидивуючого СГК не було. Статистично значимих відмінностей частоти таких ускладнень, як наявність прозорого або непрозорого трансплантата, вторинна глаукома, стан після виразки рогівки, щодо латеральності та частоти рецидивів не встановлено.

Зміни центральної і регіонарної гемодинаміки для підтримки гомеостазу є одними з ланок типової запальної реакції. Було відмічено зміни кровонаповнення, що відповідає теорії запалення, згідно з якою в гострій фазі судинна система залучена до патологічного процесу. Так, у роботах Т.Б. Гайдамака та співавт. (2011) [7, 8] було показано, що кровообіг ока при ГК залежить від перебігу захворювання та частоти рецидивів. Так, під час ремісії кровонаповнення хворого ока було суттєво нижчим від здорового парного ока, що особливо характерно при частих рецидивах ГК. Серед особливостей гемодинаміки було відзначено підвищення тонузу внутрішньоочних судин як за рецидиву, так і в ремісії. Також було виявлено, що при дистрофічних змінах рогівки кровонаповнення ока було зниженим [7]. Це підтверджується і нашими дослідженнями: при рецидиві ускладненого монолатерального та білатерального СГК об'ємне пульсове кровонаповнення відповідно на 17,6 та 30,3 % нижче, ніж при неускладненому СГК. У цій роботі вперше показано, що швидкість кровонаповнення при ускладненому СГК була нижчою на 23 %, ніж при неускладненому СГК. Ці дані показують страждання трофіки ока за наявності ускладнень при СГК. За даними літератури було вивчено кровообіг ока з ГК та парного ока, але щодо латеральності СГК не було досліджень.

У зв'язку з наявністю більшої площі запалення при білатеральному СГК важливим було вивчити ймовірність ускладненого перебігу такого СГК, особливостей показників гемодинаміки як можливих біомаркерів активності запалення.

Методом реоофтальмографії нами виявлено характерні зміни гемодинаміки ока при білатеральному СГК, при рецидиві якого об'ємне пульсове кровонаповнення ока, швидкість його максимального кровонаповнення значно вищі, а тонуз судин нижчий за аналогічні показники при монолатеральному СГК. Це стосувалося як неускладненого, так і ускладненого СГК. Усе це є адаптаційно-компенсаторною реакцією на велику площу запалення. На нашу думку, ці характерні зміни кровонаповнення очей при білатеральному ураженні, а саме — його значна активація, сприяють більшій локальній імунній відповіді, насиченню тканин киснем і поліпшенню трофіки. На наш погляд, потребує подальшого вивчення взаємозв'язок показників імунного статусу та регіонарної гемодинаміки при білатеральному ГК.

Висновки

1. У хворих на СГК переважало монолатеральне ураження ока, яке було у 89,8 % хворих, а білатеральне ураження очей зустрічалося у 8,9 раза рідше — у 10,2 % хворих. Значущих відмінностей за частотою латеральності між первинним і рецидивуючим СГК не відзначено.

2. При рецидиві ускладненого монолатерального та білатерального СГК об'ємне пульсове кровонаповнення відповідно на 17,6 та 30,3 % нижче, ніж при неускладненому СГК, що визначає недостатність кровонаповнення ока при ускладненому перебігу СГК. Швидкість кровонаповнення при ускладненому СГК була нижчою на 23 %, ніж при неускладненому СГК.

3. При рецидиві білатерального СГК підвищення RQ було більш значним порівняно з монолатеральним — на 26,4 %, а при ремісії відмінностей не відзначалося. Швидкість кровонаповнення при білатеральному СГК на 36,3 % вища, ніж при монолатеральному СГК. Тонуз великих судин ока при білатеральному СГК нижчий на 14 %, ніж при монолатеральному СГК.

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

Інформація про фінансування. У рамках НДР № 0119U103094 «Частота, особливості патогенезу та клінічного перебігу, лікування первинного та рецидивуючого герпетичного кератиту, що розвинувся після перенесеного захворювання COVID-19».

Внесок авторів. Храменко Н.І. — концепція та дизайн дослідження, збір та аналіз даних, написання статті.

Подяка: д.м.н., проф. Г.І. Дрожжиній за консультації при роботі.

Список літератури

1. Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update. *Surv Ophthalmol.* 2012 Sep;57(5):448-62. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.01.005.
2. Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *Ocul Surf.* 2019 Jan;17(1):40-49. doi: 10.1016/j.jtos.2018.10.002.
3. Marchi S, Trombetta CM, Gasparini R, Temperton N, Montomali E. Epidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Italy: a seroprevalence study from 2000 to 2014. *J Prev Med Hyg.* 2017 Mar;58(1):E27-E33.
4. Tsatsos M, MacGregor C, Athanasiadis I, Moschos MM, Hosain P, Anderson D. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016 Dec; 44(9):824-837.
5. Pepose JS, Keadle TL, Morrison L.A. Ocular herpes simplex: changing epidemiology, emerging disease patterns, and the potential of vaccine prevention and therapy. *Am J Ophthalmol.* 2006 Mar;141(3):547-557. doi: 10.1016/j.ajo.2005.
6. Zhang J, Liu H, Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017 Apr;18(4):277-288. doi: 10.1631/jzus.B1600460.
7. Гайдамака Т.Б. Рецидивуючий герпетичний кератит. Патогенез. Діагностика, лікування. Профілактика [дисертація]. Одеса: ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», 2011. 40 с.
8. Гайдамака Т.Б., Дрожжина Г.І., Храменко Н.І., Думброва Н.Є. Взаємозв'язок клініко-функціональних проявів та патоморфологічних змін рогівки у хворих на герпетичний кератит. *Офтальм. журн.* 2010. № 5. С. 12-16.

9. Chaloulis SK, Moustakis G, Tsaousis KT. Incidence and Risk Factors of Bilateral Herpetic Keratitis: 2022 Update. *Trop Med Infect Dis.* 2022 Jun 7;7(6):92. doi: 10.3390/tropicalmed7060092.

10. Larrañaga Frago P, Boto de Los Bueis A, Bravo Ljubetic L, Del Hierro Zarzuelo A, et al. Herpes Simplex Keratitis in Rheumatoid Arthritis Patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016 Jun;24(3):282-7. doi: 10.3109/09273948.2014.945600.

11. Храменко Н.І., Коновалова Н.В.. Особливості гемодинаміки ока та мозку у хворих на передній увеїт, ускладнений набряком макули. *Офтальмол. журн.* 2020. № 4. С. 14-22.

12. Remeijer L, Osterhaus A, Verjans G. Human herpes simplex virus keratitis: the pathogenesis revisited. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004 Dec;12(4):255-85.

13. Marlene L Durand. *Introduction to Eye Infections*, Editor(s): John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J Blaser Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition). W.B. Saunders, 2015. P. 1388-1391.

14. Pan D, Kaye S.B., Hopkins M, Kirwan R, Hart I.J., Coen D.M. Common and new acyclovir resistant herpes simplex virus-1 mutants causing bilateral recurrent herpetic keratitis in an immunocompetent patient. *J Infect Dis.* 2014 Feb 1;209(3):345-9. doi: 10.1093/infdis/jit437. Epub 2013 Aug 14.

Отримано/Received 09.03.2024

Рецензовано/Revised 20.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.03.2024 ■

Information about author

Natalia Khramenko, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Associate Professor, Acting Head of the Department of Functional and Diagnostic Study, State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine; e-mail: Khramenkong@gmail.com; phone: +380 (67) 280-40-89; https://orcid.org/0009-0000-2777-037X

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

Information about funding. Within the framework of GDR No. 0119U103094 "Frequency, features of pathogenesis and clinical course, treatment of primary and recurrent herpetic keratitis, which developed after the transferred disease of COVID-19".

Authors' contribution. N.I. Khramenko — research conception and design, data collection and analysis, writing of the article.

Acknowledgments: Doctor of Medicine, Prof. G.I. Drozhzhina for consultations at work.

N.I. Khramenko

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

Peculiarities of the regional hemodynamics in patients with mono- and bilateral herpes simplex virus stromal keratitis

Abstract. Background. Herpes simplex virus keratitis (HSVK) is the main cause of blindness in the world resulted from corneal pathology. The blood circulation system of the eye plays an important role in the effective implementation of the immune response. The purpose of the study: to determine the influence of the factor of laterality of the stromal HSVK on the ocular hemodynamics and the frequency of complications. **Material and methods.** Primary stromal HSVK (was registered for the first time and lasted no more than 3 months) was diagnosed in 32 people (35 eyes), 205 patients (226 eyes) had recurrent stromal HSVK. Among these patients, stromal HSVK was detected both in one eye — unilateral, and in two eyes — bilateral. Complications of stromal HSVK includes: the presence of a transparent graft — in 23 eyes and its opacity — in 10 eyes, secondary glaucoma — in 6 eyes, condition after corneal ulcer — in 16 eyes. The average age of the patients ($M \pm SD$) is 42.2 ± 15.0 years. The control group consisted of 16 healthy volunteers (32 eyes) of similar age. The standard technique of rheoophthalmogram on the ReoCom computer rheograph (Kharkiv, Ukraine) was used. The following indicators were analyzed: rheographic quotient (RQ, %) (pulse volumetric blood filling); α_r/T (%) — the tone of the large vessels of the eye; velocity of blood filling V (Ohm/s). **Results.** Patients with

stromal HSVK had mainly monolateral eye lesion — 89.8 %, and bilateral lesion was present in 10.2 % of cases. There were no significant differences in the frequency of laterality between primary and recurrent stromal HSVK. In case of recurrence of complicated unilateral and bilateral stromal HSVK, the volumetric pulse blood filling was 17.6 and 30.3 % lower, respectively, than in uncomplicated course, which determines the insufficiency of blood supply to the eye. The rate of blood filling in complicated stromal HSVK was lower than in uncomplicated one by 23 %. At the recurrence of bilateral stromal HSVK, the RQ was higher by 26.4 %, and the rate of blood filling was higher by 36.3 % compared to unilateral one. There were no differences in remission. The tone of the large vessels of the eye with bilateral stromal HSVK is 14 % lower than with unilateral course. **Conclusions.** In case of recurrent stromal HSVK, the volume pulse blood filling of the eye and its velocity are higher, and the vascular tone is lower than in case of unilateral one, both uncomplicated and complicated. It is assumed that such a significant activation of the ocular hemodynamics is compensatory and contributes to a greater local immune response and improvement of trophism. **Keywords:** herpes simplex virus keratitis; corneal ulcer; transplant; eye hemodynamics; bilateral inflammation

УДК 617.753-089.882:615.849.19

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.2.2024.380>

Могілевський С.Ю., Лисенко Н.Р.

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

До питання ускладнень після ексимерлазерної корекції аметропії

Резюме. Актуальність. Дисемінований ламелярний кератит (ДЛК) є рідкісним, але тяжким післяопераційним ускладненням, що може виникнути після ексимерлазерної корекції короткозорості. За даними досліджень М. Moshirfar, К.М. Durnford, А.Л. Lewis (2021), частота ДЛК після LASIK становить 4,3 % та 18,9 % — за даними Pranita Sahay, Rahul Kumar Vafna (2021). Частота ДЛК після FemtoLASIK (фемтосекундної ексимерлазерної корекції зору) становить від 0,5 до 37,5 % і більше за даними А. Leccisotti, S.V. Fields (2021). З огляду на зростаючу популярність технологій LASIK та FemtoLASIK, дослідження частоти і клінічних особливостей цього ускладнення є критично важливим для поліпшення результатів лікування і безпеки пацієнтів. **Мета:** дослідити особливості клінічного перебігу та частоту дисемінованого ламелярного кератиту після різних технологій ексимерлазерної корекції (ЕЛК) міопії. **Матеріали та методи.** За своїм дизайном це дослідження було проспективним, когортним, неінтервенційним. У дослідження було включено 180 пацієнтів (360 очей), які отримали корекцію короткозорості методом LASIK (182 ока) або FemtoLASIK (178 очей). Після операції проводився моніторинг, що включав візіометрію, рефрактометрію та біомікроскопію, для виявлення можливих ускладнень, зокрема ДЛК. Вивчали частоту та особливості клінічного перебігу після різних видів ЕЛК. Термін спостереження — 1 рік. **Результати.** При обстеженні через 1 тиждень після ЕЛК у пацієнтів першої групи спостереження частота ДЛК становила 4,95 %, у пацієнтів другої групи — 6,74 %. Через 1 місяць після ЕЛК було відмічено зменшення частоти ДЛК: у першій групі до 3,30 %, у другій групі — до 2,81 %. При обстеженні пацієнтів через 3 місяці після ЕЛК у першій групі спостереження проявів ДЛК не було, у другій групі спостереження його частота становила 0,56 %. При огляді через 6 місяців після ЕЛК в першій групі спостереження частота ДЛК становила 0,55 %, у другій групі клінічних проявів ДЛК не було. При огляді через 1 рік у пацієнтів першої та другої груп спостереження клінічних проявів ДЛК не було. Клінічний перебіг та прояви ДЛК після LASIK та FemtoLASIK не відрізнялись упродовж всього терміну спостереження. Також було встановлено, що 38,46 % пацієнтів мали в анамнезі SARS-CoV-2. **Висновки.** У результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що частота ДЛК після LASIK була 6,3 %, а після FemtoLASIK — 6,6 %, при терміні спостереження 1 рік. Клінічний перебіг та прояви ДЛК після LASIK та FemtoLASIK не відрізнялись на всіх термінах спостереження. Було встановлено, що 38,46 % пацієнтів, яким була виконана ЕЛК за різними технологіями і у яких потім розвинувся ДЛК, мали в анамнезі SARS-CoV-2 (від 2 тижнів до 2 місяців). Подальшими перспективами нашого дослідження ми вважаємо вивчення нових місцевих (з боку органа зору) та загальних (з боку всього організму) патогенетичних чинників ДЛК після сучасних методів ексимерлазерної корекції аметропії.

Ключові слова: аномалії рефракції; ексимерлазерна корекція зору; ускладнення; дисемінований ламелярний кератит

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

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

Для кореспонденції: Лисенко Надія Русланівна, аспірант, кафедра офтальмології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: nadia.live.u@gmail.com; тел.: +380 (93) 261-21-84For correspondence: Nadia Lysenko, PhD-student, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: nadia.live.u@gmail.com; phone: +380 (93) 261-21-84**Full list of authors information is available at the end of the article.**

Вступ

З літератури відомо, що порушення рефракції спостерігаються у більше ніж половини дорослих європейців. Найбільший тягар аномалії рефракції пов'язаний з короткозорістю, з її високим рівнем поширеності серед молодих людей. Аномалії рефракції, як-от міопія, гіперметропія та астигматизм, становлять 42 %. У загальній структурі інвалідності пов'язані з зором аномалії рефракції становлять 6 %. У сучасному світі, з розвитком технологій передачі інформації та збільшенням її обсягу, висуваються більш високі вимоги до якості зору людини. Щорічне навантаження на зоровий апарат, яке зростає в кілька разів, сприяє розвитку дефектів зорового апарату та аномалій рефракції, що призводить до збільшення попиту на оптичні послуги [1, 2].

Для зниження прогресування короткозорості важливо правильно коригувати її оптично. Серед методів оптичної корекції короткозорості виділяються окуляри, прогресивні лінзи та м'які контактні лінзи (сферичні, біфокальні або мультифокальні), а також ортокератологічні лінзи [3, 4]. Наукова спільнота визнає, що ефективним та відносно безпечним методом повернення гостроти зору пацієнтам є не тільки окулярна та контактна корекція, а й ексимерлазерна корекція зору (ЕЛК) [5, 6]. Однак, попри багаторічний світовий досвід фахівців та неспинний розвиток апаратури і вдосконалення методів ексимерлазерної корекції, спостерігається певна кількість різноманітних інтра- та післяопераційних ускладнень. Наприклад, відомо, що частота інтраопераційних ускладнень LASIK становить 0,7–6,6 %, найчастіше вони пов'язані з клаптом, сформованим мікрокератомом або фемтосекундним лазером [7–12].

Серед можливих післяопераційних ускладнень методом фоторефрактивної кератектомії (PRK) визначають такі: дефекти епітелію (1–2 %), децентрована абляція (< 1 %), помутніння рогівки (\approx 1–2 %), інфекція (< 0,1 %), недостатня або надмірна корекція (5–10 %), сухість очей (< 30 %), регрес (\approx 1–2 %), рубці (< 1 %), повільне загоєння епітелію (1–2 %), світлобоязнь (< 20 %), відблиски та ореоли (< 10 %), ектазія рогівки (< 0,1 %), ускладнення, викликані тривалим застосуванням стероїдів (< 1 %). Також пацієнти відмічають біль і дискомфорт, частіше в перші кілька днів після втручання [13–15].

Відомими інтра- та післяопераційними ускладненнями ЕЛК методами LASIK та FemtoLASIK є ускладнення клаптів — неповні або неправильні клапті (0,3–5 %), децентрована абляція (< 1 %), Buttonhole Flap (< 1 %), хвороба сухого ока (< 30 %), відблиски та ореоли (< 20 %), інфекції (< 0,1 %), вrostання епітелію (1–2 %), недостатня або надмірна корекція (5–10 %), регрес рефракційного ефекту (1–2 %), ектазія рогівки (< 0,1 %), дифузний ламелярний кератит (ДЛК) (2–4 %), дислокація клаптя (< 1 %), проблеми із нічним баченням (< 10 %) [15–19].

Навіть найновіші методи лазерної корекції, як-от технологія SMILE, можуть супроводжуватися певними ускладненнями: ускладнення клаптів — неповні або неправильні клапті (0,5–1,5 %), проблеми з видаленням лентикули (0,2–1 %), сухість очей (< 20 %), відблиски та ореоли (10–15 %), інфекція (< 0,1 %), вrostання епіте-

лію (0,5–1 %), гіперкорекція або недокорекція (3–5 %), регрес рефракційного ефекту (1–2 %), ектазія рогівки (0,1 %), ДЛК (1–2 %), проблеми із нічним баченням (< 5–10 %) та іноді залишки лентикули в рогівковому просторі [20, 21].

Одним із рідкісних, але достатньо тяжких післяопераційних ускладнень ЕЛК є дисемінований ламелярний кератит, також відомий як дифузний ламелярний кератит. За даними досліджень М. Moshirfar, К.М. Durnford, А.Л. Lewis (2021), частота ДЛК після LASIK становить 4,3 % та 18,9 % — за даними Pranita Sahay, Rahul Kumar Vafna (2021) [22]. Частота ДЛК після FemtoLASIK (фемтосекундної ексимерлазерної корекції зору) становить від 0,5 до 37,5 % і більше за даними А. Leccisotti, S.V. Fields (2021) [23]. ДЛК — це ідіопатичне запалення рогівки, яке зазвичай виникає впродовж першого післяопераційного тижня, але може виникати і через багато місяців, а іноді і років після виконання ЕЛК [24–27]. ДЛК характеризується запальними інфільтратами під лоскутом рогівки. Клінічно це проявляється у вигляді зернистого помутніння рогівки, що призвело до назви «синдром піску Сахари». Характерна картина ДЛК розвивається через 1–2 дні після рефракційної хірургії та в кращому випадку зникає через 5–8 днів після початку відповідної терапії. Післяопераційне помутніння рогівки, яке супроводжує ДЛК, зазвичай є нелокалізованим і субепітеліальним [23, 29]. На превеликий жаль, ДЛК має затяжний клінічний перебіг, може тривати декілька місяців та впливати на якість зорових функцій, а іноді на якість життя, що абсолютно очевидно викликає незадоволення пацієнтів результатами лікування [21–23, 29].

Останніми роками в спеціальній літературі, присвяченій ускладненням ЕЛК, з'явилися повідомлення про негативний вплив коронавірусної інфекції на стан рогівки [30, 31]. Також є повідомлення про зв'язок SARS-CoV-2 та післяопераційних ускладнень після ексимерлазерної корекції аметропії [32–34]. Автори повідомляють про зв'язок коронавірусної інфекції з розвитком ДЛК після LASIK та FemtoLASIK у тривалих післяопераційних періодах [25, 28]. Також є повідомлення про випадки ДЛК із пізнім початком, що пов'язані з COVID-19 [35].

Мета дослідження: дослідити особливості клінічного перебігу та частоту дисемінованого ламелярного кератиту після різних технологій ексимерлазерної корекції міопії.

Матеріали та методи

За своїм дизайном це дослідження було проспективним, когортним, неінтервенційним.

Усі дослідження були проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., а також з дозволу комісії з питань етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 1/2024-19).

Всі пацієнти, які були залучені в дослідження, дали інформовану згоду на участь.

Усі дослідження були проведені на клінічних базах кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Дослідження були проведені по зверненню пацієнтів, оперованих в різних медичних центрах. Дослідження проводились протягом 2021–2024 років.

Під нашим спостереженням було 180 пацієнтів (360 очей), які становили дві групи спостереження. Жінок було 83 (46,11 %), чоловіків — 97 (53,89 %). Вік пацієнтів був від 18 до 45 років. У всіх пацієнтів була міопія або міопія з міопічним астигматизмом. Міопія слабкого ступеня була на 105 очах (29,16 %), середнього ступеня — на 169 очах (46,94 %), високого ступеня — на 86 очах (23,9 %), з них міопія з астигматизмом до $-3,0$ дптр — на 18 очах (5 %).

У процесі дослідження була сформована база даних пацієнтів. Об'єктивний опис стану пацієнтів ґрунтувався на аналізі відповідних показників виконаних методів обстеження.

Критеріями включення в дослідження були чоловіки і жінки віком від 18 до 45 років, з міопією від $-1,0$ до $-10,0$ D, зі складним міопічним астигматизмом до 3 D, які мали стабільні показники рефракції впродовж року в межах $0,5$ D та не мали соціальних і професійних протипоказань для застосування даних технологій ЕЛК (LASIK та FemtoLASIK), а також пацієнти, що обирали ексимерлазерну корекцію.

Критеріями виключення із дослідження були пацієнти віком менше від 18 років, віком старше за 45 років, вагітні жінки, жінки в період лактації, пацієнти з діагностованим ЦД, захворюваннями сполучної тканини, клінічно значущими атопічними захворюваннями, з хронічними інфекційними хворобами, ВІЛ та СНІД. Також пацієнти, що проходили лікування одним або декількома препаратами із зазначених груп: препарати для гормонозамісної терапії (естроген), системні ретиноїди, антигістамінні препарати, деконгестанти, антидепресанти, нестероїдні протизапальні препарати, системні кортикостероїди, інгаляційні кортикостероїди, цитостатики, анальгетики, петльові діуретики, антигіпертензивні препарати (адреноблокатори), холінолітики, а також пацієнти з максимальною коригованою гостротою зору нижче ніж $0,1$, з єдиним зрячим оком, пацієнти, у яких діагностовано кератоконус або субклінічний кератоконус, з товщиною рогівки, меншою ніж 450 мкм, пацієнти з катарактою, зі значенням внутрішньоочного тиску, що перевищує 21 мм рт.ст., ті що перенесли офтальмологічне хірургічне втручання, з хронічними запальними процесами повік, рубцевими деформаціями повік. Також у дослідження не включали людей з перенесеними травмами поверхні ока в анамнезі, перенесеними герпетичними кератитами в анамнезі (Herpes simplex/Herpes zoster), дистрофіями рогівки, пацієнти, у яких передбачалася ексимерлазерна абляція та які після корекції міопії можуть мати залишкову товщину рогівки менше 300 мкм після попередніх розрахунків, а також зі значеннями кератометрії $> 47,2$ D.

Пацієнтам першої групи спостереження (182 ока) було виконано ЕЛК методом LASIK (laser-assisted in situ keratomileusis) за загальноприйнятою методикою.

Пацієнтам другої групи (178 очей) було виконано ЕЛК методом FemtoLASIK (фемтосекундної ексимерлазерної корекції зору) за загальноприйнятою технологією.

Усім пацієнтам проводили в динаміці візіометрію за допомогою проектора тестових знаків. Також виконували рефрактометрію та кератометрію на авторефрактометрі. Оцінювали нескориговану гостроту зору вдаль та максимально кориговану гостроту зору вдаль, а також визначали маніфестну рефракцію та рефракцію в умовах циклоплегії. Усім пацієнтам виконували пневмотонометрію, ультразвукову пахіметрію та біометрію, а також кератотопографію та пупілометрію. Виконували оптичну когерентну томографію рогівки, переднього відрізка ока та за необхідності і заднього відрізка, біомікроскопію переднього відрізка ока. Проводили дослідження очного дна за допомогою щілинної лампи та лінз для офтальмоскопії.

Обидві групи спостереження були статистично порівнянні за статтю, віком, ступенем міопії та астигматизму. Загальною для обох груп спостереження була наявність розвитку дисемінованого ламелярного кератиту після різних технологій ексимерлазерної корекції.

У період післяопераційного лікування призначали інстиляції антибіотика фторхінолонового ряду впродовж 1 тижня і дексаметазону впродовж 1 місяця за схемою: по 1 краплі кожні 2 години в день операції, з наступного дня по 1 краплі 4 рази на день 5 днів, по 1 краплі 3 рази на день 5 днів, по 1 краплі 2 рази на день 5 днів, по 1 краплі 1 раз на день 5 днів. Також призначали інстиляцію безконсервантних сльозозамінників. Під час динамічного післяопераційного спостереження проводили візіометрію, біомікроскопію, тонометрію та за необхідності додаткові обстеження.

Пацієнтам із ДЛК призначали кортикостероїди за низхідною схемою. Частота і дозування залежали від тяжкості ДЛК. У більш легких випадках їх застосовували кожні 1–2 години, тоді як у більш тяжких випадках їх використовували частіше. Дозу поступово зменшували у міру зникнення запалення. Також застосовували місцеві антибіотики на додаток до кортикостероїдів. Антибіотики широкого спектра дії, у формі крапель, були призначені для запобігання або лікування будь-якої потенційної інфекції. Запорукою оцінки результатів ефективності лікування були регулярні післяопераційні спостереження для моніторингу прогресування ДЛК. У разі, якщо лікування не давало результатів або прогресував ступінь ДЛК, збільшення кількості запальних клітин, збільшення набряку були призначені пероральні кортикостероїди, і їх застосування ретельно контролювалося через можливі побічні ефекти. З метою профілактики транзиторної гіпертензії цим пацієнтам призначали місцеві гіпотензивні препарати у вигляді селективних бета-адреноблокаторів та більш частий контроль внутрішньоочного тиску.

При аналізі міжгрупових розбіжностей у двох групах використовували метод кутового перетворення Фішера (для порівняння частоти якісних ознак).

Термін спостереження — 1 рік.

Результати

На всіх 182 очах у пацієнтів першої групи спостереження ЕЛК методом LASIK минула без ускладнень.

Пацієнтам другої групи спостереження (178 очей) була виконана ЕЛК методом FemtoLASIK. У всіх очах втручання пройшло без ускладнень.

При огляді пацієнтів першої групи спостереження через 1–3 доби після ЕЛК гострота зору становила 0,9–1,0. При біомікроскопії переднього відрізка ока на 16 очах (8,8 %) був помірний субкон'юнктивальний крововилив, рогівка прозора, рогівковий клапоть адаптований, волога передньої камери прозора, зіничні реакції виражені, кришталик та склоподібне тіло без змін, картина очного дна без динаміки. На 9 очах (4,95 %) було виявлено некориговану гостроту зору до 0,8. При біомікроскопії переднього відрізка ока спостерігали субкон'юнктивальний крововилив. Рогівка прозора, рогівковий клапоть адаптований, інтерфейс із запальними інфільтратами по периферії клаптя, без ураження центральної частини рогівки. Волога передньої камери прозора, зіничні реакції виражені, кришталик та склоподібне тіло без змін, картина очного дна без динаміки. Їм було призначено лікування, що описано вище.

У пацієнтів другої групи при огляді через 1–3 доби після втручання на 12 очах (6,74 %) некоригована гострота зору була 0,8. При біомікроскопії переднього відрізка ока спостерігався субкон'юнктивальний крововилив. Рогівка прозора, рогівковий клапоть адаптований, інтерфейс із запальними інфільтратами по периферії клаптя, без ураження центральної частини рогівки. Волога передньої камери прозора, зіничні реакції виражені, кришталик та склоподібне тіло без змін, картина очного дна без динаміки. Їм також було призначено додаткове лікування.

Під час огляду пацієнтів першої групи на 5-ту добу після ЕЛК спостерігався ДЛК І стадії на 5 очах (2,75 %). У цих пацієнтів з'явилися скарги на світлочутливість, зниження гостроти зору. При проведенні біомікроскопії відмічали, що рогівка була прозора, наявна епітеліопатія, рогівковий клапоть адаптований, включення ближче до центральної частини рогівки, зернисті мікровключення в підклаптевому просторі, що помірно впливали на гостроту зору. Волога передньої камери прозора, зіничні реакції виражені, кришталик та склоподібне тіло без змін, картина очного дна без динаміки. Гострота зору становила від 0,7 до 0,9.

Під час огляду пацієнтів другої групи на 5-ту добу після ЕЛК на 4 очах (2,25 %) була картина ДЛК І ступеня. У них теж з'явилися скарги на світлочутливість, зниження гостроти зору. При біомікроскопії рогівка була прозора, але відзначалась епітеліопатія, рогівковий клапоть адаптований, були виявлені включення ближче до центральної частини рогівки. Ці мікровключення були зернисті та виявлялись у підклаптевому просторі, помірно впливали на гостроту зору. Волога передньої камери прозора, зіничні реакції виражені, кришталик та склоподібне тіло без змін, картина очного дна без динаміки. Гострота зору становила від 0,7 до 0,8.

При обстеженні пацієнтів першої групи спостереження через 1 тиждень після ЕЛК на 5 (55,5 %) із

9 очей була картина ДЛК з наявністю рогівкового синдрому. У них з'явилися скарги на легкий біль, помірний туман та зниження гостроти зору. При проведенні біомікроскопії відмітили, що наявний помірний субкон'юнктивальний крововилив, відмічали посилення епітеліопатії, спостерігали гранули та включення ближче до центральної зони рогівки, які стали хмароподібними, реєстрували зернисті включення по всьому інтерфейсу. Гострота зору пацієнтів коливалась від 0,7 до 0,9. Внутрішньоочний тиск в межах норми, від 9 до 15 мм рт.ст. Таким чином, на 5 очах (55,55 %) ДЛК прогресував до II ступеня. На 4 очах (44,4 %) ДЛК регресував.

При обстеженні пацієнтів другої групи через 1 тиждень після ЕЛК ДЛК залишався на 5 (41,7 %) із 12 очей. На цих очах посилювався рогівковий синдром, з'явилися скарги на легкий біль, помірний туман та зниження гостроти зору. При проведенні біомікроскопії кон'юнктива була без змін, зберігався помірний субкон'юнктивальний крововилив, посилення епітеліопатії. Виявлялись гранули та включення ближче до центральної зони рогівки, які стали хмароподібними, а також зернисті включення по всьому інтерфейсу. Гострота зору коливалась від 0,7 до 0,8. Внутрішньоочний тиск у межах норми, від 10 до 14 мм рт.ст. На 5 очах (41,7 %) було прогресування ДЛК до II ступеня. На інших 7 очах (58,3 %) ДЛК регресував.

При обстеженні пацієнтів першої групи через 1 місяць після ЕЛК ми спостерігали ДЛК на 4 очах (44,4 %). Прогресування клінічної картини ДЛК у них не спостерігалось. Гострота зору у всіх пацієнтів становила 1,0.

При огляді пацієнтів другої групи через 1 місяць після ЕЛК було встановлено, що на всіх очах ДЛК регресував. Гострота зору становила 1,0.

При огляді пацієнтів першої групи через 3 місяці з моменту виконання ЕЛК було встановлено повне регресування ДЛК. Гострота зору становила 1,0. Внутрішньоочний тиск у межах норми, від 11 до 14 мм рт.ст.

При обстеженні пацієнтів другої групи через 3 місяці після виконання ЕЛК встановлено, що на 1 оці (0,56 %) був ДЛК III ступеня. На цьому оці в ранньому післяопераційному періоді вже був ДЛК, який потім регресував. ДЛК проявлявся у вигляді слабко вираженого рогівкового синдрому, вираженого відчуття туману та погіршення гостроти зору. Під час проведеної біомікроскопії виявлялись помірна кон'юнктивальна ін'єкція, з боку рогівки спостерігалась епітеліопатія, гранули та зернисті включення у центральній зоні рогівки, доцентрова міграція мікровключень і розвиток помірного рубцювання рогівки на периферії, край рогівкового клаптя був адаптований. На авторефрактометрії було зафіксовано гіперметропічне зміщення до +2,0 діоптрії. При кератопахіметрії виявлялась зміна товщини рогівки, вона становила 520 мкм з допустимим відхиленням ± 15 мкм. Некоригована гострота зору сягала 0,5. Внутрішньоочний тиск був у межах від 18 до 21 мм рт.ст. Було призначено консервативне лікування ДЛК.

При огляді пацієнтів першої групи через 6 місяців після ЕЛК на 1 оці (0,56 %) була клінічна картина ДЛК III ступеня. На цьому оці ДЛК був у ранньому післяопераційному періоді, а потім регресував. Прояви були

у вигляді рогівкового синдрому, вираженого відчуття туману та погіршення гостроти зору. При біомікроскопії виявлялась незначна кон'юнктивальна ін'єкція, з боку рогівки спостерігалась епітеліопатія, гранули та зернисті включення у центральній зоні рогівки, доцентрова міграція мікрровключень і помірний розвиток рубцювання рогівки на периферії, краї рогівкового клаптя адаптовані. На авторефрактометрії було зафіксовано гіперметропічне зміщення до +2,5 діоптрії. При кератопахіметрії виявлялась зміна товщини рогівки, що становила 505 мкм з допустимим відхиленням ± 15 мкм. Некоригована гострота зору сягала 0,4. Внутрішньоочний тиск був у межах від 19 до 22 мм рт.ст. Було призначено консервативне лікування ДЛК.

При огляді через 1 рік у пацієнтів першої та другої групи клінічних проявів ДЛК не спостерігалось. Гострота зору у першій групі становила 1,0–1,2. У пацієнтів другої групи — 1,0–1,5. Внутрішньоочний тиск становив від 9 до 13 мм рт.ст.

У табл. 1 наведена динаміка частоти ДЛК після виконання різних технологій ЕЛК через 1 тиждень, 1 місяць, 3 місяці, 6 місяців, 1 рік (у відсотках, $P \pm m$).

Як видно із табл. 1, частота ДЛК у першій та другій групах спостереження статистично не відрізнялась при даному обсязі досліджень та термінах спостереження.

Обговорення

Це повідомлення є наступним етапом наших досліджень, присвячених операційним і післяопераційним ускладненням різних технологій ексимерлазерної корекції аметропії. Раніше ми повідомляли про встановлені нами нові фактори ризику, а також етіологічні та патогенні чинники таких ускладнень ЕЛК, як субепітеліальна фіброплазія (Haze) після ФПК (фоторефракційної кератектомії) та LASEK (лазерної субепітеліальної кератектомії), а також хвороба сухого ока [9, 36–38].

Абсолютно очевидно, що наукових досліджень, присвячених ускладненням ЕЛК, не дуже багато. Це пов'язано, на нашу думку, з небажанням лікарів — рефракційних хірургів дискредитувати методи ЕЛК, а також

клініки, де їх виконують. Крім того, публікація таких даних може викликати недовіру та страх пацієнтів перед рефракційними операціями, що врешті-решт негативно вплине на економічні показники. Ми вважаємо, що розвиток операційних та післяопераційних ускладнень ЕЛК набагато більшою мірою дискредитує і технології, і лікарів. Саме тому ми вже багато років проводимо дослідження, присвячені ускладненням таких найсучасніших методів корекції аметропії, як ЕЛК.

Отримані нами результати стосовно частоти ДЛК після традиційного LASIK та більш сучасної технології FemtoLASIK загалом збігаються з найсучаснішими даними літератури, що стосуються цієї проблеми. Також терміни розвитку ДЛК, встановлені нами, теж більш-менш збігаються з даними літератури, присвяченій цій проблемі.

Крім того, ми отримали достатньо цікаві дані, що клінічний перебіг та прояви ДЛК після LASIK та FemtoLASIK не відрізнялись на всіх термінах спостереження. Цей факт дозволяє нам припустити, що технологія ЕЛК, можливо, і впливає на розвиток ДЛК, але не є визначним фактором ризику.

Також нами був встановлений ще один факт. У 38,46 % пацієнтів з обох груп спостереження, у яких у різні терміни розвинувся ДЛК, в анамнезі був перенесений раніше (від 2 тижнів до 2 місяців) SARS-CoV-2, що також збігається з повідомленнями, хоч і поодинокими, у спеціальній літературі [32–34].

Узагалі однозначних та загальноприйнятих даних про фактори ризику, етіологію та патогенез ДЛК у доступній нам літературі ми не зустріли. Але є дані, що найчастіше при ДЛК розвивається пошкодження епітелію під час або після втручання, що призводить до вивільнення інтерлейкіну (IL) 1 α , IL-1 β та фактора некрозу пухлини α із епітелію в строму. Ці хемокіни безпосередньо залучають запальні клітини в рогівку з лімбальних кровеносних судин, а також зв'язуються з рецепторами на кератоцитах і фіброблестах рогівки, де активується безліч інших хемокінів, які також хемотаксично залучають моноцити, макрофаги, гранулоцити, лімфоцити та інші клітини в строму рогівки. Інші

Таблиця 1. Динаміка частоти ДЛК після виконання різних технологій ЕЛК через 1 тиждень, 1 місяць, 3 місяці, 6 місяців, 1 рік (у відсотках, $P \pm m$)

Термін спостереження	Частота ДЛК	
	Перша група спостереження (n = 182)	Друга група спостереження (n = 178)
1 тиждень після ЕЛК	4,95 \pm 1,60	6,74 \pm 1,80
	p = 0,23	
1 місяць після ЕЛК	3,3 \pm 1,3	2,81 \pm 1,20
	p = 0,39	
3 місяці після ЕЛК	0	0,56 \pm 0,50
	p = 0,16	
6 місяців після ЕЛК	0,55 \pm 0,50	0
	p = 0,16	
1 рік після ЕЛК	0	0
	p = 0,5	

Примітка: рівень значущості відмінностей при порівнянні між групами спостережень був розрахований за допомогою методу кутового перетворення Фішера. Вірогідних коливань зафіксовано не було ($p > 0,05$).

фактори, які можуть спровокувати ДЛК, включають затримку крові в поверхні розділу, ендотоксини та інші токсини, а також надмірний некроз кератоцитів, викликаний фемтосекундними лазерами. Інфільтруючі клітини віддають перевагу проникненню в будь-який пластинчастий інтерфейс рогівки, незалежно від часу після операції, через легкість руху до хемотаксичних атрактантів відносно навколишньої стромы з непошкодженими колагеновими ламелями та стромальними клітинами, які служать відносними бар'єрами, що перешкоджають рухливості [22, 23, 39].

Висновки

1. У результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що частота ДЛК після LASIK була 6,3 %, а після FemtoLASIK — 6,6 %, при терміні спостереження 1 рік.

2. Клінічний перебіг та прояви ДЛК після LASIK та FemtoLASIK не відрізнялись на всіх термінах спостереження.

3. Було встановлено, що 38,46 % пацієнтів, яким була виконана ЕЛК за різними технологіями і у яких потім розвинувся ДЛК, мали в анамнезі SARS-CoV-2 (від 2 тижнів до 2 місяців).

4. Подальшими перспективами нашого дослідження ми вважаємо вивчення нових місцевих (з боку органа зору) та загальних (з боку всього організму) патогенетичних чинників ДЛК після сучасних методів ексимер-лазерної корекції аметропії.

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

Інформація про фінансування. Зовнішні джерела фінансування відсутні.

Внесок авторів. Могілевський С.Ю. — концепція, рецензування та редагування; Лисенко Н.Р. — методологія, написання, рецензування та редагування.

Схвалення до публікації. Усі автори проаналізували результати та погодили кінцевий варіант рукопису.

Інформована згода. Усі учасники дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Етичні норми. Дослідження проведені з дотриманням вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., а також з дозволу комісії з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 11 від 16.11.2021 р.).

Список літератури

1. Al-Haddad C., Hoyeck S., Torbey J., Houry R., Boustany R.N. Eye Tracking Abnormalities in School-Aged Children With Strabismus and With and Without Amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019. 56(5): 297-304. DOI: 10.3928/01913913-20190726-01.

2. Burton M.J., Loughnan B., Ervin M., et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *The Lancet Global Health*. 2021. 9(4): e489-e551.

3. Mitchell G.L., Rosner B., Richdale K. The development of a scoring algorithm for the Contact lens Assessment and Risk CARE Report. *Optom Vis Sci*. 2018. 95(Eabstract 180032).

4. Rueff E.M., Wolfe J., Bailey M.D. A study of contact lens compliance in a nonclinical setting. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019. 42(5): 557-561. DOI: 10.1016/j.clae.2019.03.001.

5. Farooqui J.H., Acharya M., Kekan M. Current trends in surgical management of myopia. *Community Eye Health*. 2019. 32(105): S5-S6.

6. Price M.O., Price D.A., Bucci F.A. Jr., Durrie D.S., Bond W.I., Price F.W. Jr. Three-Year Longitudinal Survey Comparing Visual Satisfaction with LASIK and Contact Lenses. *Ophthalmology*. 2016. 123(8): 1659-1666. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.04.003.

7. Bowes Hamill M., Moshirfar M., Tarrant J., et al. AAO Refractive surgery BCSC 2019-2020. 2020. P. 130-147. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33209-4.

8. Xia L.K., Yu J., Chai G.R., Wang D., Li Y. Comparison of the femtosecond laser and mechanical microkeratome for flap cutting in LASIK. *Int J Ophthalmol*. 2015. 8(4): 784-790. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.04.25.

9. Mogilevskyy S.Yu., Zhovtoshtan M.Yu. Assessing the early and late impact of excimer laser correction for myopia on the development of dry eye syndrome. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2022. 5: 23-29. DOI: 10.31288/oftalmolzh202252329.

10. Pidro A., Bisevic A., Pjano M.A., Mravacic I., Bejdic N., Bohac M. Excimer Lasers in Refractive Surgery. *Acta Inform Med*. 2019. 27(4): 278-283. DOI: 10.5455/aim.2019.27.278-283.

11. Kuryan J., Cheema A., Chuck R.S. Laser-assisted subepithelial keratectomy (LASEK) versus laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) for correcting myopia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Issue 2: CD011080. DOI: 10.1002/14651858.CD011080.pub2.

12. Kahuam-López N., Navas A., Castillo-Salgado C., Graue-Hernandez E.O., Jimenez-Corona A., Ibarra A. Laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) with a mechanical microkeratome compared to LASIK with a femtosecond laser for LASIK in adults with myopia or myopic astigmatism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. Issue 4: CD012946. DOI: 10.1002/14651858.CD012946.pub2.

13. Spadea L., Giovannetti F. Main Complications of Photorefractive Keratectomy and their Management. *Clin Ophthalmol*. 2019. 13: 2305-2315. DOI: 10.2147/OPHT.S233125.

14. Gaeckle H.C. Early clinical outcomes and comparison between trans-PRK and PRK, regarding refractive outcome, wound healing, pain intensity and visual recovery time in a real-world setup. *BMC Ophthalmol*. 2021. 21: 181. DOI: 10.1186/s12886-021-01941-3.

15. Chang J.Y., Lin P.Y., Hsu C.C., Liu C.J. Comparison of clinical outcomes of LASIK, Trans-PRK, and SMILE for correction of myopia. *J Chin Med Assoc*. 2022. 85(2): 145-151. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000674.

16. Wallerstein A., Kam J.W.K., Gauvin M., et al. Refractive, visual, and subjective quality of vision outcomes for very high myopia LASIK from -10.00 to -13.50 diopters. *BMC Ophthalmol*. 2020. 20: 234. DOI: 10.1186/s12886-020-01481-2.

17. Saad A., Narr J., Frings A., et al. Surgical outcomes of laser in situ keratomileusis (LASIK) in patients with stable systemic disease. *Int Ophthalmol*. 2024. 44: 119. DOI: 10.1007/s10792-024-02956-7.

18. Alió J.L., Toprak I., Alrabiah H. Intraoperative Complications of LASIK and SMILE. In: Albert D.M., Miller J.W., Azar D.T., Young L.H. (eds). *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. Springer, Cham. 2022. DOI: 10.1007/978-3-030-42634-7_228.
19. Tamimi A., Sheikhzadeh F., Ezabadi S.G., Islampanah M., Parhiz P., Fathabadi A., et al. Post-LASIK dry eye disease: A comprehensive review of management and current treatment options. *Front Med*. 2023. 10: 1057685. DOI: 10.3389/fmed.2023.1057685.
20. Ivarsen A., Hjortdal J. Complications and Management of SMILE. In: Linke S., Katz T. (eds). *Complications in Corneal Laser Surgery*. Springer, Cham. 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-41496-6_10.
21. Han T., Zhao L., Shen Y., Chen Z., Yang D., Zhang J., et al. Twelve-year global publications on small incision lenticule extraction: A bibliometric analysis. *Front Med*. 2022. 9: 990657.
22. Moshirfar M., Durnford K.M., Lewis A.L., Miller C.M., West D.G., Sperry R.A., et al. Five-Year Incidence, Management, and Visual Outcomes of Diffuse Lamellar Keratitis after Femtosecond-Assisted LASIK. *J Clin Med*. 2021. 10: 3067. DOI: 10.3390/jcm10143067.
23. Diffuse lamellar keratitis after LASIK with low-energy femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2021. 47(2): 233-237. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000413.
24. Grassmeyer J.J., Goertz J.G., Baartman B.J. Diffuse Lamellar Keratitis in a Patient Undergoing Collagen Corneal Cross-Linking 18 Years After Laser In Situ Keratomileusis Surgery. *Cornea*. 2021. 40(7): 917-920. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002653.
25. Vera-Duarte G.R., Guerrero-Becerril J., Müller-Morales C.A., Ramirez-Miranda A., Navas A., Graue-Hernandez E.O. Delayed-onset pressure-induced interlamellar stromal keratitis (PISK) and interface epithelial ingrowth 10 years after laser-assisted in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2023. 32: 101874. DOI: 10.1016/j.ajoc.2023.101874.
26. Shetty A., Leal S., Mulpuri L., Tonk R. Late-onset Diffuse Lamellar Keratitis in the Context of Conjunctivitis Related to COVID-19: Case Report. *J Refract Surg Case Rep*. 2024. 4(1): e11-e14. DOI: 10.3928/jrscr-20240102-01.
27. Karcenty M., Mazharian A., Courtin R., Panthier C., Guilbert E., Gatinel D. Management of epithelial ingrowth and diffuse lamellar keratitis caused by the interface penetration of an eyelash 12 years after laser in situ keratomileusis. *J Fr Ophtalmol*. 2022. 45(1): e43-e45. DOI: 10.1016/j.jfo.2021.02.005.
28. Rosman M., Chua W.H., Tseng P.S.F., Wee T.L., Chan W.K. Diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis associated with surgical marker pens. *J Cataract Refract Surg*. 2008. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.02.014.
29. Sahay P., Bafna R.K., Reddy J.C., Vajpayee R.B., Sharma N. Complications of laser-assisted in situ keratomileusis. *Indian J Ophthalmol*. 2021. 69(7): 1658-1669. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1872_20.
30. Yeoh C.B., Seier K.P., Francis J., Abramson D.H., Tan K.S., Tollinche L.E. Perioperative corneal injury: An unseen casualty of COVID-19. *JOJ Ophthalmol*. 2022. 9(2): 555757. DOI: 10.19080/jojo.2022.09.555757.
31. Jiang L., Yang Y., Gandhewar J. Bilateral corneal endothelial failure following COVID-19 pneumonia. *BMJ Case Rep*. 2021. 14: e242702.
32. Wong L.R., Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses — are our own worst enemy? *Nat Rev Immunol*. 2022. 22(1): 47-56. DOI: 10.1038/s41577-021-00656-2. Epub 2021 Nov 26. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2022. 22(3): 200. DOI: 10.1038/s41577-021-00673-1.
33. Akbari M., Dourandesh M. Update on overview of ocular manifestations of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2022. 9: 877023. DOI: 10.3389/fmed.2022.877023.
34. Wong N.S.Q., Chang L., Lin M.T.Y., Lee I.X.Y., Tong L., Liu Y.C. Neuropathic Corneal Pain after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Diseases*. 2024. 12(2): 37. DOI: 10.3390/diseases12020037.
35. Shetty A., Leal S., Mulpuri L., Tonk R. Neuropathic Corneal Pain after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *J Refract Surg Case Rep*. 2024. 4(1): e11-e14. DOI: 10.3928/jrscr-20240102-01.
36. Могилевский С.Ю., Павлюченко А.К. Причини неудач ексимер-лазерної корекції зору. Матеріали науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання», 28–29 травня 2009 р., Одеса. Одеса, 2009. С. 29.
37. Могилевский С.Ю., Якубенко Е.Д., Павлюченко А.К. Особливості біохімічного статусу сльози у пацієнтів з міопією та міопічним астигматизмом і його вплив на частоту та характер ускладнень після ексимерлазерної корекції. Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. Донецьк: ДонНМУ, 2010. Вип. 14. Т. 2. С. 208-213.
38. Mogilevskyy S., Zhovtoshtan M., Bushuyeva O. Persistent dry eye syndrome after and late functional outcomes of excimer laser correction for myopia. *J. Ophthalmol. (Ukraine) [Internet]*. 2023 Feb. 28 [cited 2024 Sep. 3]. (1): 19-26. Available from: <https://ua.ozjournal.com/index.php/files/article/view/5>.
39. Wilson S.E., de Oliveira R.C. Pathophysiology and Treatment of Diffuse Lamellar Keratitis. *J Refract Surg*. 2020 Feb 1. 36(2): 124-130. doi: 10.3928/1081597X-20200114-01. PMID: 32032434.

Отримано/Received 30.01.2024

Рецензовано/Revised 14.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.03.2024 ■

Information about authors

Sergey Mogilevskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com; phone: +380 (50) 368-25-58; <https://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

Nadia Lysenko, PhD-student, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nadia.live.u@gmail.com; phone: +380 (93) 261-21-84; <https://orcid.org/0009-0004-1423-338X>

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

Information about funding. There are no external sources of funding.

Authors' contribution. S.Y. Mogilevskyy — conception, review and editing; N.R. Lysenko — methodology, writing, reviewing and editing.

Approval for publication. All authors analyzed the results and agreed on the final version of the manuscript.

Informed consent. All participants gave informed consent to participate in the study.

Ethical norms. The research was conducted in compliance with the requirements of the Declaration of Helsinki adopted by the General Assembly of the World Medical Association, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977), the relevant provisions of the WHO, the International Council of Medical Scientific Societies, the International Code of Medical Ethics (1983) and the Order Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009 and with the permission of the Commission on Bioethics of the National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyk (protocol No. 11 dated November 16, 2021).

S.Yu. Mogilevskyy, N.R. Lysenko
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

On the issue of complications following excimer laser correction of ametropia

Abstract. Background. Diffuse lamellar keratitis is a rare yet severe postoperative complication that may arise following excimer laser correction of myopia. Research indicate that the incidence of this condition after LASIK ranges from 4.3 to 18.9 %, and after FemtoLASIK, it varies from 0.5 % to more than 37.5 %. Given the increasing popularity of LASIK and FemtoLASIK technologies, studying the frequency and clinical characteristics of this complication is crucial for enhancing treatment outcomes and patient safety. This study purposed to explore the clinical course and frequency of diffuse lamellar keratitis following different excimer laser technologies used for myopia correction. **Materials and methods.** We conducted a prospective, cohort, non-interventional study. It involved 180 patients (360 eyes) who underwent myopia correction using either LASIK (182 eyes) or FemtoLASIK (178 eyes). Postoperative monitoring included visual acuity, refraction, and biomicroscopy to identify potential complications, particularly diffuse lamellar keratitis. We examined the frequency and clinical course of the condition after each type of excimer laser correction. The observation period is 1 year. **Results.** Upon examination one week after excimer laser correction, the incidence of diffuse lamellar keratitis in the first group was 4.95 %, while in the second group it was 6.74 %. One month after surgery, there was a reduction in the frequency of diffuse lamellar keratitis: in the first group, it decreased to 3.30 %,

and in the second group, to 2.81 %. By the three-month follow-up, the first group showed no manifestations of diffuse lamellar keratitis, whereas the second group had an incidence of 0.56 %. At the six-month follow-up, the incidence in the first group was 0.55 %, and there were no clinical manifestations of diffuse lamellar keratitis in the second group. At the one-year follow-up, neither group exhibited clinical signs of this disease. The clinical course and manifestations of diffuse lamellar keratitis did not differ between LASIK and FemtoLASIK throughout the study period. Additionally, it was found that 38.46 % of the patients had a history of SARS-CoV-2 infection. **Conclusions.** Our research revealed that the frequency of diffuse lamellar keratitis was 6.3 % after LASIK and 6.6 % after FemtoLASIK over a 1-year period. The clinical course and manifestations of the condition were similar for both LASIK and FemtoLASIK at all observation points. It was found that 38.46 % of patients who developed diffuse lamellar keratitis after excimer laser correction had a history of SARS-CoV-2 infection (from 2 weeks to 2 months). Future research should focus on investigating new local (ocular) and systemic (whole body) pathogenetic factors of diffuse lamellar keratitis following modern excimer laser methods for ametropia correction.

Keywords: refractive errors; excimer laser vision correction; complications; diffuse lamellar keratitis

Могілевський С.Ю.^{1,2}, Романюк А.В.^{1,2}¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Офтальмологічний центр «Новий Зір», м. Київ, Україна

Ефективність нових двохетапних методів хірургічного і лазерного лікування первинної відкритокутової глаукоми в поєднанні з катарактою

Резюме. Актуальність. Зниження внутрішньоочного тиску є єдиним доведеним методом сповільнення прогресування глаукомної оптиконейропатії. Успішно проведене консервативне лікування або хірургічне втручання не гарантує збереження полів зору протягом усього життя. Незважаючи на сучасні досягнення консервативного лікування первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ), близько 5,3 % пацієнтів все ще потребують хірургічного або комбінованого втручання. Досі не існує консенсусу щодо підходів до лікування пацієнтів з глаукомою в поєднанні з катарактою. **Мета:** дослідити ефективність нових двохетапних методів хірургічного і лазерного лікування первинної відкритокутової глаукоми в поєднанні з катарактою. **Матеріали та методи.** Всього було залучено в дослідження 70 пацієнтів (70 очей) з первинною відкритокутовою глаукомою I–IV стадій та ускладненою катарактою, які становили 2 групи спостереження. Усім пацієнтам проведене двохетапне лікування — мікроімпульсна транссклеральна циклофотокоагуляція (МІ-ТСЦФК) та факоемульсифікація катаракти з імплантацією гнучкої монофокальної інтраокулярної лінзи (ІОЛ). Першу групу (n = 34) становили пацієнти, яким була виконана факоемульсифікація катаракти з імплантацією ІОЛ першим етапом та через 1 місяць МІ-ТСЦФК другим етапом. Другу групу (n = 36) — пацієнти, яким була виконана МІ-ТСЦФК першим етапом та через 1 місяць факоемульсифікація катаракти з імплантацією ІОЛ. Ці групи статистично не відрізнялися за віком, статтю, вихідним рівнем внутрішньоочного тиску (ВОТ) та стадією ПВКГ. Первинним критерієм успіху двохетапного методу була нормалізація ВОТ з використанням антиглаукомних препаратів або без нього за відсутності необхідності проведення повторних лазерних, а також фістулізуючих втручань через 1, 3 та 6 місяців. Вторинним та кінцевим критерієм успіху була стабілізація або розширення полів зору при оцінці після другого етапу через 1, 3 та 6 місяців. **Результати.** Середній рівень внутрішньоочного тиску з використанням місцевих антигіпертензивних препаратів перед початком втручання в першій групі становив $27,5 \pm 1,3$ мм рт.ст., в другій групі — $27,0 \pm 1,1$ мм рт.ст. Через 1 місяць після другого етапу у пацієнтів першої групи ВОТ був нормалізований на 94,2 % очей та ще на 5,8 % очей із застосуванням місцевих гіпотензивних препаратів, у другій групі на 100 % очей ВОТ був нормальним без застосування гіпотензивних препаратів ($p < 0,05$). Через 3 та 6 місяців кращі гіпотензивні результати були у другій групі спостереження, але це було статистично незначимо. Межі поля зору були збережені на доопераційному рівні або розширилися у пацієнтів першої та другої груп через 1 місяць після втручання на 91,2 та 97,2 % очей відповідно, через 3 місяці — на 91,2 та 97,2 % очей відповідно, через 6 місяців — на 88,2 та 94,4 % очей відповідно. У другій групі отримані кращі функціональні результати на всіх термінах, але статистично це було незначимо. **Висновки.** Проведені дослідження встановили високу ефективність та безпечність нових двохетапних методів хірургічного і лазерного лікування ПВКГ в поєднанні з катарактою у термін спостереження 6 місяців. Була встановлена тенденція до більшої ефективності методу, коли першим етапом виконувалася МІ-ТСЦФК, а другим — факоемульсифікація катаракти з імплантацією ІОЛ. Характер та частота операційних і післяопераційних ускладнень в обох групах не відрізнялися. **Ключові слова:** первинна відкритокутова глаукома; катаракта; двохетапне лікування; мікроімпульсна транссклеральна циклофотокоагуляція

Вступ

Глаукома — це група нейродегенеративних захворювань, які характеризуються необоротною втратою гангліонарних клітин сітківки, аксони яких формують зоровий нерв, що, у свою чергу, призводить до прогресуючої втрати полів зору [1].

Поширеність глаукоми серед населення віком 40–80 років у світі є значною та становить 3,54 %. Кількість випадків глаукоми зростає з кожним роком з оцінкою в 76 000 000 на 2020 рік, з прогнозованим зростанням цього показника до 111 800 000 до 2040 року [2].

Найбільш поширеною формою цього захворювання є первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ), частка якої в складі захворюваності на цю патологію становить 74 %. Окрім того, глаукома є однією з провідних причин необоротної сліпоти у світі. За оцінками, на 2020 рік 2 900 000 випадків сліпоти у світі спричинені глаукомними змінами [3]. В Україні глаукома вийшла на перше місце серед причин первинної інвалідності по зору [4].

На сьогоднішні зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) є єдиним доведеним методом сповільнення прогресування глаукомної оптиконейропатії. У практиці сучасної офтальмології існує три методи зниження ВОТ: консервативний, лазерний, хірургічний або їх поєднання. Патогенетичні особливості та перебіг ПВКГ такі, що успішно проведене консервативне лікування або хірургічне втручання не гарантують збереження полів зору протягом усього життя, при цьому, за даними літератури, імовірність розвитку двобічної сліпоти протягом 20 років при лікуванні пацієнтів з ПВКГ становить 9 %, однобічної — 26 % [5–10].

Незважаючи на сучасні досягнення консервативного лікування ПВКГ, близько 5,3 % пацієнтів все ще потребують хірургічного або комбінованого втручання [11].

Катаракта хоча і належить до причин оборотної сліпоти, є найбільш частою причиною сліпоти у світі. За оцінками, на планеті близько 36 мільйонів сліпих людей, з них приблизно 12 мільйонів — внаслідок катаракти. Поширеність катаракти росте з віком та варіює від 3,9 % у віці 55–64 роки, сягаючи цифри 92,6 % у віці 80 років [12–14].

Більшість пацієнтів з глаукомою мають значні труднощі, пов'язані з дефектами зору, що утруднюють щоденні завдання, як-от читання, пересування поза межами дому, ходіння, розпізнавання облич, водіння. Катаракта також має значний вплив на якість життя серед пацієнтів з глаукомою різних стадій. Відповідно, видалення катаракти у пацієнтів з глаукомою може значно поліпшити зорові функції, а отже, і якість життя пацієнта [15–17].

Незважаючи на сучасні досягнення мікрохірургії ока, досі не існує консенсусу щодо підходів до лікування пацієнтів з глаукомою в поєднанні з катарактою. Саме тому ця тема залишається актуальною та потребує подальших наукових досліджень.

Мета дослідження: дослідити ефективність нових двохетапних методів хірургічного і лазерного лікування первинної відкритокутової глаукоми в поєднанні з катарактою.

Матеріали та методи

Дослідження було клінічне, інтервенційне, проспективне, мультицентрове.

Дослідження було проведено з дотриманням усіх вимог і основних біоетичних норм Гельсінської декларації, Наказу МОЗ України від 23.09.2009 № 690 і з дозволу комісії з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 5/2024).

Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усього було залучено в дослідження 70 пацієнтів (70 очей), які становили 2 групи спостереження, у яких була діагностована первинна відкритокутова глаукома I–IV стадії та ускладнена катаракта. Середній вік пацієнтів становив $67,0 \pm 2,3$ року. Серед них — 43 жінки та 27 чоловіків.

Критеріями включення були пацієнти з первинною відкритокутовою глаукомою, які потребували оперативного втручання у зв'язку з прогресуванням глаукомної оптиконейропатії або з внутрішньоочним тиском, який не вдалося нормалізувати використанням антиглаукомних препаратів, наявність ускладненої катаракти, чоловіки та жінки віком від 45 до 75 років.

Критеріями виключення були пацієнти із закритокутовою, вторинною, вродженою глаукомою, набрякаючою катарактою, цукровим діабетом першого та другого типу, захворюваннями сполучної тканини, ВІЛ-інфекцією, тяжкими захворюваннями нирок.

Усім пацієнтам першої та другої групи перед втручанням та під час динамічного післяопераційного спостереження — на наступний день, через 2 тижні, 1, 3, 6 місяців після проведених етапів лікування робили візіометрію, включаючи оцінювання некоригованої гостроти зору вдаль, максимальної коригованої гостроти зору вдаль, виконували пневмотонометрію, тобто трикратне вимірювання рівня ВОТ за допомогою безконтактного тонометра NT-510 (Nidek, Японія). Перед двохетапним лікуванням та через 1, 3, 6 місяців після другого етапу пацієнтам першої та другої групи виконували статичну комп'ютерну периметрію за тестом «24-2» за допомогою автоматизованого периметра Compass (iCare, Фінляндія). Результати периметрії з кількістю хибно-позитивних або хибно-негативних похибок більше ніж 25 % не були включені в дослідження. Оцінка динаміки результатів комп'ютерної периметрії відбувалася за показниками Mean Deviation (MD) та Pattern Standard Deviation (PSD). Також проводили біомікроскопію переднього та заднього відрізка ока за допомогою щільної лампи SL 990 (CSO, Італія) та широкопольної лінзи 90D Digital Wide Field (Volk, США). До втручання усім пацієнтам була виконана гоніоскопія та офтальмоскопія лінзою Гольдмана 18 мм (Ocular, США). Також усім пацієнтам була виконана оптична когерентна томографія ділянки макули та диска зорового нерва на приладі DRI OCT Triton Plus (Topcon, Японія). При дослідженні оцінювалася площа нейроретинального обідка, вертикальне співвідношення

екскавації до диска, товщина шару нервових волокон (RNFL), товщина гагліонарного шару в макулярній ділянці (GCL).

Усім пацієнтам з ПВКГ і ускладненою катарактою було проведено двохетапне лікування — мікроімпульсна трансклеральна циклофотокоагуляція (МІ-ТЦЦФК) та факоемульсифікація катаракти з імплантацією гнучкої монофокальної інтраокулярної лінзи (ІОЛ).

Із них першу групу ($n = 34$) становили пацієнти, яким була виконана факоемульсифікація катаракти з імплантацією ІОЛ першим етапом та через 1 місяць МІ-ТЦЦФК другим етапом.

Другу групу ($n = 36$) спостереження становили пацієнти, яким була виконана МІ-ТЦЦФК першим етапом та через 1 місяць факоемульсифікація катаракти з імплантацією ІОЛ другим етапом. Групи статистично не відрізнялися за віком, статтю, вихідним рівнем ВОТ та стадією ПВКГ.

Середній рівень внутрішньоочного тиску з використанням місцевих антигіпертензивних препаратів перед початком втручання в першій групі спостереження становив $27,5 \pm 1,3$ мм рт.ст., в другій групі — $27,0 \pm 1,1$ мм рт.ст.

Мікроімпульсну трансклеральну циклофотокоагуляцію проводили під місцевою ретробульбарною анестезією за допомогою діодного лазера «ЛИКА-ХИРУРГ М» (довжина хвилі 810 нм) та датчика G-Probe Micro-pulse P3 (Iridex, США) першого покоління ковзаючими рухами вздовж всього лімба, оминаючи ділянки на 3 та 9 годин. Потужність імпульсу становила 2000 мВт, загальна тривалість впливу — 160 секунд. У кінці процедури вводили субкон'юнктивально 2 мл 0,1% розчину дексаметазону.

Факоемульсифікацію катаракти проводили за стандартною методикою з використанням офтальмологічної системи CENTURION Vision System (Alcon, США): під місцевою епібульбарною анестезією після обробки повік та кон'юнктивальної порожнини виконували чистий рогічковий розтин 2,2 мм та 2 парцентези. У передню камеру вводили 1% розчин мезатону, 0,5% розчин маркаїну. Далі проводили забарвлення передньої капсули 0,5% розчином трепанового синього та наповнення передньої камери віскоеластиком. Виконували передній капсулорексис діаметром 5 мм, гідродисекцію та гідродиленіалцію. Далі відбувалося видалення ядра факонаконечником, видалення кортикальних мас іригаційно-аспіраційною системою. Проводили імплантацію ІОЛ, виведення віскоеластика та герметизацію розтинів.

Усі втручання у всіх пацієнтів були виконані однією командою хірургів.

Усі пацієнти в до- та післяопераційному періоді отримували однаково лікування. У доопераційному періоді були призначені антиглаукомні препарати та за необхідності перорально інгібітори карбоангідази. У післяопераційному періоді використовувалися інстиляції 0,1% розчину дексаметазону перший тиждень 4 рази на день, далі 3 рази на день 1 тиждень, 2 рази на день 1 тиждень, 1 раз на день 1 тиждень, а також інстиляції протягом першого тижня 0,3% розчину ци-

профлораксацину. Перші 3 тижні після втручання використовувалися інстиляції 0,1% розчину диклофенаку 3 рази на день. При виникненні реактивної гіпертензії призначалися інгібітори карбоангідази в дозі 500 мг на добу всередину протягом 5 днів.

Первинним критерієм успіху двохетапного методу була нормалізація внутрішньоочного тиску з використанням антиглаукомних препаратів або без нього за відсутності необхідності проведення повторних лазерних, а також фістулізуючих втручань через 1, 3 та 6 місяців.

Вторинним та кінцевим критерієм успіху була стабілізація або розширення полів зору при оцінці після другого етапу через 1, 3 та 6 місяців.

Ефективність двохетапного методу в першій та другій групі визначалася за часткою пацієнтів, у яких було досягнуто успіху як за первинним, так і за вторинним критерієм.

Статистичний аналіз виконувався за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS 29. Рівні значущості відмінностей при порівнянні груп та у межах однієї групи спостереження були розраховані за допомогою методу кутового перетворення Фішера (для порівняння частоти якісних ознак). У всіх випадках відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Термін спостереження становив 6 місяців.

Результати

У першій групі при огляді пацієнтів на першу добу після факоемульсифікації катаракти при біомікроскопії очі були спокійні, краї рогічкових розтинів адаптовані, рогівка прозора, але на 2 очах (5,8 %) виник помірний набряк рогівки. Цим пацієнтам додатково був призначений кератопротектор, до складу якого входив гіалуронат натрію та рибофлавіну фосфат, 3 рази на добу протягом 2 тижнів. На 3 очах (9 %) розвинулися запальні ускладнення, які проявлялися незначним ефектом Тіндала, на одному оці (3 %) виник іридоцикліт. Цьому пацієнту додатково був призначений в інстиляціях мідріатик 3 рази на добу протягом 5 днів та збільшена кратність інстиляцій 0,1% розчину дексаметазону до 6 разів на добу протягом 7 днів. На 5 очах (14,7 %) виникла транзиторна гіпертензія. Цим пацієнтам були призначені перорально інгібітори карбоангідази в дозі 500 мг на добу протягом 5 днів, а також у вигляді очних крапель 2 рази на добу. При огляді через 2 тижні та через 1 місяць у всіх пацієнтів очі були спокійні, краї рогічкових розтинів адаптовані, рогівка прозора, волога передньої камери без опалесценції. Усім пацієнтам до виконання другого етапу були призначені місцеві гіпотензивні препарати. Середній рівень ВОТ пацієнтів через місяць після факоемульсифікації катаракти становив $22,2 \pm 1,2$ мм рт.ст.

При огляді пацієнтів першої групи на першу добу після другого етапу, МІ-ТЦЦФК, при біомікроскопії на 2 очах (5,8 %) спостерігалася епітеліопатія. Цим пацієнтам додатково був призначений кератопротектор 3 рази на добу протягом 2 тижнів. На 5 очах (14,7 %) розвинулися запальні ускладнення у вигляді

опалесценції вологи передньої камери. Цим пацієнтам додатково був призначений мідріатик 3 рази на добу протягом 5 днів та збільшена кратність інстиляцій 0,1% розчину дексаметазону до 6 разів на добу протягом 7 днів. На трьох очах (8,8 %) виникла транзиторна гіпертензія. Цим пацієнтам додатково були призначені інгібітори карбоангідази в дозі 500 мг на добу протягом 5 днів всередину, а також у вигляді очних крапель 2 рази на добу. На 1 оці (2,9 %) виникла гіфема. Цьому пацієнту додатково була призначена перорально транексамова кислота 1000 мг 3 рази на добу протягом 5 днів. При огляді пацієнтів через 2 тижні при біомікроскопії на 1 оці (2,9 %) спостерігалася незначна епітеліопатія. На 3 очах (8,7 %) спостерігалася опалесценція вологи передньої камери. Через 1 місяць після МІ-ТСЦФК середній рівень ВОТ пацієнтів становив $15,3 \pm 2,7$ мм рт.ст. Із них у 85 % тиск був нормалізований без гіпотензивних препаратів, а у 15 % тиск був нормалізований з використанням місцевих гіпотензивних монопрепаратів 2 рази на добу.

У другій групі при огляді пацієнтів на першу добу після першого етапу, МІ-ТСЦФК, при біомікроскопії на 3 очах (8,3 %) спостерігалася епітеліопатія. Цим пацієнтам додатково був призначений кератопротектор 3 рази на добу протягом 2 тижнів. На 4 очах (11,1 %) спостерігались явища запального характеру у вигляді опалесценції вологи передньої камери. Цим пацієнтам додатково був призначений мідріатик місцево 3 рази на добу протягом 5 днів та збільшена кратність інстиляцій 0,1% розчину дексаметазону до 6 разів на добу протягом 7 днів. На 4 очах (5,5 %) виникла транзиторна гіпертензія. Цим пацієнтам додатково були призначені інгібітори карбоангідази в дозі 500 мг на добу всередину протягом 5 днів, а також у вигляді очних крапель 2 рази на добу. При огляді пацієнтів через 2 тижні при біомікроскопії на 1 оці (2,8 %) спостерігалася незначна епітеліопатія. На 1 оці (2,8 %) спостерігалася ускладнення запального характеру у вигляді опалесценції вологи передньої камери. Через місяць після втручання на 1 оці (2,8 %) зберігалася епітеліопатія. Через 1 місяць після МІ-ТСЦФК середній рівень ВОТ пацієнтів становив $15,2 \pm 1,4$ мм рт.ст. У 100 % пацієнтів очний тиск був нормалізований без використання місцевих гіпотензивних препаратів.

При огляді пацієнтів другої групи на першу добу після факоемульсифікації катаракти при біомікроскопії очі були спокійні, краї рогівкових розтинів адаптовані, рогівка прозора, але на 3 очах (8,3 %) виник помірний її набряк. Цим пацієнтам додатково був призначений кератопротектор 3 рази на добу протягом 2 тижнів. На 2 очах (5,5 %) розвинулися запальні ускладнення, які проявлялися незначним ефектом Тіндала. На 1 оці (2,8 %) виникла транзиторна гіпертензія. Цьому пацієнту були призначені інгібітори карбоангідази в дозі 500 мг на добу всередину протягом 5 днів, а також у вигляді очних крапель 2 рази на добу. При огляді через 2 тижні та через 1 місяць у всіх пацієнтів очі були спокійні, краї рогівкових розтинів адаптовані, рогівка прозора, волога передньої камери без опалесценції. Середній рівень ВОТ пацієнтів через

місяць після факоемульсифікації катаракти становив $13,4 \pm 1,6$ мм рт.ст. без застосування місцевих гіпотензивних препаратів.

Через 3 місяці після другого етапу лікування при огляді пацієнтів першої групи спостереження було встановлено, що всі очі були спокійні, рогівка прозора, передня камера середньої глибини, волога передньої камери прозора, реакції зіниці збережені, ІОЛ центрована, займала правильне положення, рефлекс з очного дна рожевий, склоподібне тіло без змін, на очному дні спостерігалися ознаки глаукомної оптико-нейропатії. Середній рівень ВОТ пацієнтів становив $18,5 \pm 1,7$ мм рт.ст.

Через 3 місяці після другого етапу лікування при огляді пацієнтів другої групи спостереження було встановлено, що всі очі були спокійні, рогівка прозора, передня камера середньої глибини, волога передньої камери прозора, реакції зіниці збережені, ІОЛ центрована, займала правильне положення, рефлекс з очного дна рожевий, склоподібне тіло без змін, на очному дні спостерігалися ознаки глаукомної оптико-нейропатії. Середній рівень ВОТ пацієнтів становив $16,5 \pm 1,0$ мм рт.ст.

Через 6 місяців після другого етапу лікування при огляді пацієнтів першої групи спостереження було встановлено, що всі очі були спокійні, рогівка прозора, передня камера середньої глибини, волога передньої камери прозора, реакції зіниці збережені, ІОЛ центрована, займала правильне положення, рефлекс з очного дна рожевий, склоподібне тіло без змін, на очному дні спостерігалися ознаки глаукомної оптико-нейропатії. Середній рівень ВОТ пацієнтів становив $20,0 \pm 1,5$ мм рт.ст.

Через 6 місяців після другого етапу лікування при огляді пацієнтів другої групи спостереження було встановлено, що всі очі були спокійні, рогівка прозора, передня камера середньої глибини, волога передньої камери прозора, реакції зіниці збережені, ІОЛ центрована, займала правильне положення, рефлекс з очного дна рожевий, склоподібне тіло без змін, на очному дні спостерігалися ознаки глаукомної оптико-нейропатії. Середній рівень ВОТ пацієнтів становив $17,1 \pm 1,6$ мм рт.ст.

Динаміка гіпотензивних результатів двохетапного лікування у першій і другій групі спостереження через 1, 3 та 6 місяців після втручання наведена в табл. 1.

Як видно із табл. 1, через 1 місяць після комбінованого втручання статистично кращі гіпотензивні результати спостерігалися в другій групі, у якій першим етапом лікування була виконана МІ-ТСЦФК ($p < 0,05$). Через 3 та 6 місяців спостереження кращі гіпотензивні результати також були отримані у другій групі спостереження, але це було статистично незначимо.

У табл. 2 наведена динаміка меж поля зору в обох групах спостереження через 1, 3 та 6 місяців після втручання.

Як видно із табл. 2, в другій групі спостереження були отримані кращі функціональні результати при терміні спостереження 1, 3 та 6 місяців, але статистично це було незначимо.

Таблиця 1. Динаміка гіпотензивних результатів двохетапного лікування у першій і другій групах спостереження через 1, 3 та 6 місяців після втручання (у відсотках, $P \pm m$)

Групи і терміни спостереження	Внутрішньоочний тиск		
	Нормальний	Нормальний із застосуванням місцевих гіпотензивних препаратів	Помірно підвищений та високий
Перша група спостереження через 1 місяць після втручання (n = 34)	94,2 ± 4,0*	5,8 ± 4,0*	–
Друга група спостереження через 1 місяць після втручання (n = 36)	100	–	–
Перша група спостереження через 3 місяці після втручання (n = 34)	94,2 ± 4,0	5,8 ± 4,0	–
Друга група спостереження через 3 місяці після втручання (n = 36)	97,2 ± 2,7	2,8 ± 2,7	–
Перша група спостереження через 6 місяців після втручання (n = 34)	79,4 ± 6,9**	17,7 ± 6,5	2,9 ± 2,9
Друга група спостереження через 6 місяців після втручання (n = 36)	88,9 ± 5,2**	11,11 ± 5,20	–

Примітки: * — рівень значущості відмінностей при порівнянні з другою групою спостереження $p < 0,05$, розрахований за допомогою методу кутового перетворення Фішера; ** — рівень значущості відмінностей у межах однієї групи порівняно з результатами через 1 місяць спостереження $p < 0,05$, розрахований за допомогою методу кутового перетворення Фішера.

Таблиця 2. Динаміка меж поля зору в першій та другій групах спостереження через 1, 3 та 6 місяців після втручання (у відсотках, $P \pm m$)

Групи і терміни спостереження	Межі поля зору	
	Збережені на доопераційному рівні	Звузилися
Перша група спостереження через 1 місяць після втручання (n = 34)	91,2 ± 4,9	8,8 ± 4,9
Друга група спостереження через 1 місяць після втручання (n = 36)	97,2 ± 2,7	2,8 ± 2,7
Перша група спостереження через 3 місяці після втручання (n = 34)	91,2 ± 4,9	8,8 ± 4,9
Друга група спостереження через 3 місяці після втручання (n = 36)	97,2 ± 2,7	2,8 ± 2,7
Перша група спостереження через 6 місяців після втручання (n = 34)	88,2 ± 5,5	11,8 ± 5,5
Друга група спостереження через 6 місяців після втручання (n = 36)	94,4 ± 3,8	5,6 ± 3,8

Примітка: рівні значущості відмінностей при порівнянні з другою групою спостереження та у межах однієї групи порівняно з результатами через 1 місяць спостереження були розраховані за допомогою методу кутового перетворення Фішера. Вірогідних коливань зафіксовано не було ($p > 0,05$).

Обговорення

Відомо, що сьогодні точаться дискусії щодо підходів до лікування пацієнтів з ПВКГ у поєднанні з катарактою. Деякі автори вважають найбільш доцільним у такої когорти пацієнтів першим етапом нормалізувати рівень ВОТ шляхом проведення фістулізуючого чи мініінвазивного втручання, а другим етапом виконати факоемюльсифікацію катаракти [18]. Інші ж дослідники вважають, що виконання комбінованих втручань є з позиції ефективності і безпеки обґрунтованим підходом до лікування такої категорії пацієнтів [19, 20]. З огляду на сучасні досягнення фармакотерапії глаукоми, а також доведений гіпотензивний ефект лише факоемюльсифікації катаракти, в низці клінічних ситуацій виникає питання, чи взагалі доцільне проведення антиглаукомного втручання до, під час або після хірургії катаракти [21, 22].

Наше дослідження було присвячене новому двохетапному, лазерному та хірургічному, лікуванню пацієнтів з ПВКГ у поєднанні з катарактою, зниження рівня ВОТ досягалося проведенням МІ-ТСЦФК до або після факоемюльсифікації катаракти з імплантацією ІОЛ. Хоча у літературі і є дані щодо ефективності та безпеки комбінованого методу лікування такої категорії пацієнтів, а саме одноментного проведення МІ-ТСЦФК та факоемюльсифікації катаракти з імплантацією ІОЛ, у відкритих джерелах нами не були знайдені дослідження, у яких ці втручання проводилися у два етапи. Даас та співавт. (2022) при проведенні ретроспективного дослідження комбінованого втручання показали, що зниження середнього рівня ВОТ порівняно з доопераційним через 6 та 12 місяців становило 22,5 та 19,5 % відповідно, а загальна частота успіху втручання становила 56 % через 6 місяців і 54 % через

12 місяців [23]. Al Nabash та співавт. (2022) показали в ретроспективному дослідженні ефективність виконання комбінованого втручання фако-МІ-ЦФК у 19 пацієнтів при терміні спостереження 18 місяців. Середній вихідний ВОТ становив $26,3 \pm 4,7$ мм рт.ст., який значно знизився до $15,3 \pm 2,4$ мм рт.ст. ($43,9 \pm 10,2$ %) через 18 місяців ($p < 0,001$) [24].

Ми отримали цікаві перші результати дослідження. При однакових критеріях відбору пацієнтів ми встановили приблизно однакові функціональні і гіпотензивні результати в обох групах спостереження та однаковий характер і низьку частоту ускладнень.

Однак нами була встановлена при такому обсязі досліджень та терміні спостереження тенденція до отримання кращих гіпотензивних та функціональних результатів в другій групі, у якій першим етапом лікування була виконана МІ-ТСЦФК, а другим — факоемулсифікація катаракти з імплантацією ІОЛ. Наша думка з цього приводу збігається з результатами більшості дослідників, які вважають, що при лікуванні ПВКГ у поєднанні з катарактою спочатку потрібно нормалізувати ВОТ (за допомогою місцевої гіпотензивної терапії, лазерного або хірургічного втручання), а потім на фоні нормалізованого ВОТ, у більш сприятливих умовах виконувати хірургічне лікування катаракти.

Висновки

1. Проведені нами дослідження встановили високу ефективність та безпечність нових двохетапних методів хірургічного і лазерного лікування первинної відкритокутової глаукоми в поєднанні з катарактою при терміні спостереження 6 місяців.

2. Хоча статистично гіпотензивні та функціональні результати першого і другого методу не відрізнялись, була встановлена тенденція до більшої ефективності методу, коли першим етапом виконувалася мікроімпульсна транссклеральна циклофотокоагуляція, а другим — факоемулсифікація катаракти з імплантацією ІОЛ.

3. Характер та частота операційних та післяопераційних ускладнень при такому обсязі досліджень в обох групах не відрізнялися.

4. Подальшими перспективами ми бачимо вивчити ефективність комбінованого втручання, а саме МІ-ТСЦФК у поєднанні з факоемулсифікацією катаракти з імплантацією ІОЛ одноетапно, а також порівняти її з двохетапними методами.

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

Список літератури

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121:2081-2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006 Mar;90(3):262-7. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.

3. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):86-93. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307223.

4. Аліфанова Т.А., Гладченко Ю.Ю., Чуйко О.Л. Інвалідність внаслідок патології органу зору в Україні. Філатовські читання: мат. наук-практ. конф. офтальмол. з міжнар. участю, присв. 75-річчю заснування Інституту ім. В.П. Філатова, 26–27 травня 2011 р. Тези доп. Одеса, 2011. С. 340.

5. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):429-40. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00538-9.

6. Nouri Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology*. 2004 Sep;111(9):1627-35. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.017.

7. Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 1. Study design, baseline characteristics, and preliminary analyses. *Can J Ophthalmol*. 2006 Oct;41(5):566-75. doi: 10.1139/i06-057.

8. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1998;105:2099-2104.

9. Сердюк А.В., Могілевський С.Ю. Прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. 4. 2(154). 195-9.

10. Могілевський С.Ю., Сердюк А.В., Зяблицев С.В. Маркери апоптозу та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми. *Архів офтальмології України*. 2020. 8 (2). 29-34.

11. Lee SJ, Lee SA, Lee S et al. Risk factors for undergoing surgery in patients with newly diagnosed open-angle glaucoma. *Sci Rep*. 2022 Apr 5;12(1):5661. doi: 10.1038/s41598-022-09832-3.

12. Nam GE, Han K, Ha SG et al. Relationship between socioeconomic and lifestyle factors and cataracts in Koreans: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Eye (Lond)*. 2015 Jul;29(7):913-20. doi: 10.1038/eye.2015.66.

13. Flaxman SR, Bourne RR, Resnikoff S et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Dec;5(12):e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.

14. Yu-Chi L, Mark W, Terry K, et al. *Lancet*. 2017 Aug 5;390(10094):600-612. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30544-5.

15. Fea AM, Hengerer F, Lavia C, Au L. Glaucoma quality of life. *J Ophthalmol*. 2017;2017:4257151. doi: 10.1155/2017/4257151.

16. Skaliky SE, Martin KR, Fenwick E, Crowston JG, Goldberg I, McCluskey P. Cataract and quality of life in patients with glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 May-Jun;43(4):335-41. doi: 10.1111/ceo.12454.

17. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, et al. Cataract extraction in the collaborative initial glaucoma treatment study: incidence, risk factors, and the effect of cataract progression and extraction on clinical and quality-of-life outcomes. *Arch Ophthalmol*. 2006 Dec;124(12):1694-700. doi: 10.1001/archophth.124.12.1694.

18. Arimura S, Iwasaki K, Gozawa M, Takamura Y, Inatani M. Trabeculectomy followed by phacoemulsification versus trabeculectomy alone: The Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study. *PLoS One*. 2019 Oct 24;14(10):e0223439. doi: 10.1371/journal.pone.0223439.

19. Jung JL, Isida-Llerandi CG, Lazcano-Gomez G, SooHoo JR, Kahook MY. Intraocular pressure control after trabeculectomy, pha-

cotrabeculectomy and phacoemulsification in a hispanic population. *J Curr Glaucoma Pract.* 2014 May-Aug;8(2):67-74. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1164.

20. Li X, Liu Y, Li Y, Wang M. Effects of modified trabeculectomy combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation on intraocular pressure and complications in patients with primary open angle glaucoma. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2019;12(2):1778-1784.

21. Mansberger SL, Gordon MO, Jampel H et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology.* 2012 Sep;119(9):1826-31. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.050.

22. Matalone N, Hyams M, Neiman S. Long-term intraocular pressure control after clear corneal phacoemulsification in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg.* 2005 Mar;31(3):479-83. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.06.046.

23. Daas A, Sherman T, Danieliute L et al. Phacoemulsification combined with micropulse cyclodiode laser in glaucoma patients: efficacy and safety. *Eye (Lond).* 2022 Nov;36(11):2188-2191. doi: 10.1038/s41433-021-01826-1.

24. Al Habash Ahmed, Otaif Wael. Surgical Outcome of Combined MicroPulse Transscleral Laser Therapy with Phaco Emulsification in Patients with Cataract and Glaucoma. *The Open Ophthalmology Journal.* 2022;16. doi: 10.2174/18743641-v16-e2209260.

Отримано/Received 04.03.2024

Рецензовано/Revised 15.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.03.2024 ■

Information about authors

Sergey Mogilevskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com; phone: +380 (50) 368-25-58; Head of Scientific Activities, Ophthalmological Center "Novyi Zir", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

Andrii Romaniuk, PhD-student, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: romanuk.andrey9.1@gmail.com; fax: +380 (44) 405-05-36; phone: +380 (96) 893-03-49; Ophthalmic Surgeon, Ophthalmological Center "Novyi Zir", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0009-6038-5217>

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

S.Yu. Mogilevskyy^{1,2}, A.V. Romaniuk^{1,2}

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Ophthalmological Center "Novyi Zir", Kyiv, Ukraine

Efficacy of new two-stage methods of surgical and laser treatment for primary open-angle glaucoma combined with cataract

Abstract. Background. Lowering the intraocular pressure (IOP) is the only proven method to slow the progression of glaucomatous optic neuropathy. Successful conservative treatment or surgery do not guarantee the preservation of visual fields throughout life. Despite the current advances in conservative treatment of primary open-angle glaucoma, about 5.3 % of patients still require surgical or combined treatment. There is no consensus yet on approaches to the treatment of patients with glaucoma and cataract. The objective was to evaluate the effectiveness of new two-stage methods for surgical and laser treatment of patients with primary open-angle glaucoma associated with cataract. **Materials and methods.** Seventy patients (70 eyes) with primary open-angle glaucoma stages I–IV complicated by cataract were included in this study. There were two observation groups. All patients received a two-stage treatment — micropulse transscleral cyclophotocoagulation (MP-TSCPC) and phacoemulsification with a monofocal intraocular lens (IOL) implantation. The first group (n = 34) included participants who underwent phacoemulsification with IOL implantation (stage 1) one month prior to MP-TSCPC (stage 2). The second group (n = 36) consisted of patients who underwent MP-TSCPC (stage 1) and phacoemulsification with IOL implantation a month after (stage 2). These groups did not statistically differ in terms of age, gender, baseline IOP, and stage of primary open-angle glaucoma. The primary outcome measure was the normalization of IOP with or without the use of antiglaucoma medications and without a need for further

laser and incisional procedures in 1, 3 and 6 months. The secondary outcome was stabilization or expansion of visual fields when evaluating 1, 3, and 6 months after stage 2. **Results.** The average IOP level with antihypertensive medications before the treatment in group 1 was 27.5 ± 1.3 mmHg, in group 2 — 27.0 ± 1.1 mmHg. One month after the treatment, patients of group 1 had normal IOP in 94.2 % of eyes and in 5.8 % of eyes with local antihypertensive medications; in group 2, IOP was normal in 100 % of eyes without antiglaucoma medications ($p < 0.05$). In 3 and 6 months, better hypotensive results were in group 2, but outcomes were not statistically significant. The visual fields were preserved at the preoperative level or expanded in patients from groups 1 and 2 one month after the treatment in 91.2 and 97.2 % of the eyes, respectively, 3 months after — in 91.2 and 97.2 %, 6 months after — in 88.2 and 94.4 % of the eyes, respectively. In group 2, better functional results were obtained at all time points, but it was not statistically significant. **Conclusions.** The studies have established a high efficacy and safety of new two-stage methods for surgical and laser treatment of patients with primary open-angle glaucoma and cataract with a follow-up period of 6 months. There was a tendency to greater efficacy of the method, where MP-TSCPC as stage 1 was followed by phacoemulsification with IOL implantation as stage 2. The nature and frequency of surgical and postoperative complications in both groups did not differ. **Keywords:** primary open-angle glaucoma; cataract; two-stage treatment; micropulse transscleral cyclophotocoagulation

УДК 617.735-02:616.154-089.27-089.168.1-037-07:615.47

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.2.2024.382>Путієнко О.О.¹, Венедіктова О.А.², Могілевський С.Ю.¹, Туманова О.В.¹¹ Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», м. Київ, Україна

Оклюдійні ураження судин сітківки: етіологічні та патогенетичні фактори

Резюме. Актуальність. Судинна патологія органа зору — одна з найактуальніших проблем офтальмології, оскільки є основною причиною зниження та втрати зору. Оклюзія ретинальних вен посідає друге місце у світі після діабетичної ретинопатії серед судинних причин втрати зорових функцій. Значною групою ризику виникнення оклюзій судин сітківки є пацієнти із серцево-судинними захворюваннями. Сьогодні лікування хворих із вродженими та набутими вадами серця, ішемічною хворобою серця (ІХС) неможливе без хірургічних втручань, більшість яких потребує використання штучного кровообігу (ШК). Під час операції зі ШК внаслідок тривалої гіпотермії, гемодилуції, пролонгованої гіпотензії, анемії можливий розвиток офтальмологічних ускладнень у ранній післяопераційний період. **Мета:** дослідити етіологічні та патогенетичні фактори оклюзійних уражень судин сітківки. **Матеріали та методи.** Пошук джерел української та іноземної літератури було проведено за ключовими словами у відкритій медичній науковій базі PubMed. На першому етапі відібрано 211 джерел, з яких для цієї статті обрано 66. **Результати.** Оклюзія центральної вени сітківки (ЦВС) розвивається у 214 осіб на 100 000 населення, переважно у віці понад 65 років. Частота порушення прохідності гілок ЦВС становить 67,2 %, з яких 82,4 % — порушення прохідності верхньоскрової гілки ЦВС. Встановлено, що основними факторами ризику тромбозу центральної вени сітківки є вік, гіпертонія, діабет, атеросклероз, глаукома, ішемічна хвороба серця. Серед пацієнтів, у яких розвивався тромбоз ЦВС, протягом подальших 12 років кожен п'ятий (26 %) помирає від гострого інфаркту міокарда, а кожен вісімнадцятий (5,3 %) — від цереброваскулярних захворювань. Встановлено, що ризик кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів із тромбозом ЦВС зростає до 40 %. У літературі знайдено невелику кількість джерел щодо ускладнень з боку органа зору у пацієнтів після кардіохірургії з використанням штучного кровообігу, а саме: тромбоемболії судин сітківки, оптична ішемічна оптиконейропатія, ішемія сітківки, атрофія зорового нерва, відшарування сітківки, проліферативна вітреоретинопатія. Основними ризиками для виникнення таких ускладнень є наявність у пацієнта гіперліпідемії, гіперглікемії, артеріальної гіпертензії та застосування пролонгованої гіпотензії під час операції ШК, а також вторинний вазоспазм і анемія, які виникають після втручання. У дослідженнях авторів продемонстрований багаторазовий приріст у крові маркерів ендотеліальної дисфункції, зокрема судинного ендотеліального кадгерину (VE-кадгерин, VE-C) після операції. **Висновки.** Захворювання органа зору внаслідок загальних чи місцевих порушень кровообігу становлять від 10 до 28 %, і 2,6 % з них призводять до сліпоти. Встановлений взаємозв'язок оклюзійних уражень вен сітківки з кардіоваскулярними захворюваннями. Основними причинами розвитку оклюзії вен сітківки після кардіохірургії з ШК є гостре запалення, що виникає під час і безпосередньо після операції, та ендотеліальна дисфункція.

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

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

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

Для кореспонденції: Могілевський Сергій Юрійович, доктор медичних наук, професор, кафедра офтальмології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com; тел.: +380 (50) 368-25-58For correspondence: Sergey Mogilevskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com; phone: +380 (50) 368-25-58

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

Вступ

Судинна патологія органа зору — одна з найактуальніших проблем офтальмології, оскільки є основною причиною зниження та втрати зору. Захворювання органа зору внаслідок загальних чи місцевих порушень кровообігу становлять від 10 до 28 %, і 2,6 % з них призводять до сліпоти.

Оклюдія вен сітківки є тяжким судинним захворюванням сітківки, що характеризується порушенням кровотоку у венозному руслі в результаті емболії або тромбозу. Оклюдія ретинальних вен посідає друге місце у світі після діабетичної ретинопатії серед судинних причин втрати зорових функцій та п'яте місце серед причин, які викликають монокулярну сліпоту, що обумовлено тяжкістю ураження сітківки та зорового нерва, внаслідок розвитку грубих структурних змін очного дна. Стрімкість розвитку у поєднанні з тяжкістю наслідків для зорових функцій дають підставу відносити оклюзію центральної артерії та вени сітківки до числа судинних катастроф. Значною групою ризику виникнення оклюзій судин сітківки є пацієнти з серцево-судинними захворюваннями. Останнім часом відзначається зростання серцево-судинних захворювань, що призводить до збільшення кількості хворих з порушеннями кровообігу у сітківці, зокрема з тромбозами ретинальних вен [1–3].

Сьогодні лікування хворих із вродженими та набутими вадами серця, ішемічною хворобою серця (ІХС) неможливе без хірургічних втручань, більшість яких потребує використання штучного кровообігу (ШК). Під час операції зі ШК внаслідок тривалої гіпотермії, гемодилуції, пролонгованої гіпотензії, анемії, вторинного вазоспазму можливий розвиток офтальмологічних ускладнень у ранній післяопераційний період.

Зі зростанням кількості операцій на коронарних судинах та клапанах серця з використанням апарата ШК за останнє десятиріччя імовірність ускладнень з боку органа зору та мозку також підвищується. Це пов'язано з тривалою гіпотермією, гемодилуцією, гіповолемією, перерозподілом кровообігу, пролонгованою гіпотензією під час операції, вторинним вазоспазмом, анемією тощо [4, 63].

У літературі описані поодинокі випадки ускладнень з боку органа зору у пацієнтів після кардіохірургічних операцій з використанням ШК, а саме: оптична ішемічна оптиконейропатія, ішемія сітківки, тромбоемболії судин сітківки, атрофія зорового нерва, проліферативна вітреоретинопатія і відшарування сітківки, зниження зору [56–58, 64, 65].

Таким чином, вивчення частоти виникнення, особливостей клініки, факторів ризику, особливостей патогенезу оклюзій судин сітківки та їх взаємозв'язку з кардіохірургічними втручаннями з застосуванням штучного кровообігу видається нам актуальним завданням.

Мета: дослідити етіологічні та патогенетичні фактори оклюзійних уражень судин сітківки.

Матеріали та методи

Пошук джерел української та іноземної літератури було проведено за ключовими словами (оклюзії судин сітківки, кардіохірургічні операції, штучний крово-

обіг, ускладнення) у відкритій медичній науковій базі PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній медичній бібліотеці США (NLM). На першому етапі було відібрано 211 джерел, з яких для цієї статті обрано 66.

Результати та обговорення

Проведені популяційні дослідження впродовж 10 років The Blue Mountains Eye Study (2006) показали, що частота розвитку оклюзій сітківки становила 1,6 % і була значно пов'язана зі збільшенням віку, особливо понад 70 років, при цьому не спостерігалось ніякого взаємозв'язку зі статтю та расою [4]. А у 2008 році The Beaver Dam Eye Study повідомило про зниження частоти оклюзій центральної вени сітківки (ЦВС) на 0,5 %, проте частота оклюзій гілок ЦВС була приблизно втричі більшою — 1,8 % [5].

Тромбоз центральної вени сітківки є багатофакторним процесом, і його виникнення пов'язане з факторами ризику, основними з яких прийнято вважати вік, гіпертонію, діабет, атеросклероз і глаукому, а також гомоцистеїнемію, мутації білка S та C, фактора V Лейдена. Інші дослідження повідомляють ще про такі фактори ризику, як ішемічна хвороба серця та хвороби нирок [6–8].

Провідним місцевим фактором ризику тромбозу є особливість розташування центральної артерії сітківки й центральної вени, які в товщі зорового нерва розташовані безпосередньо поруч одна з одною всередині загальної фіброзно-тканинної оболонки, що створює схильність для компресії вени ураженою артерією. Артеріальний компонент у більшості випадків тромбозу є первинним [9]. Також у літературі наявні дані про те, що зовнішня компресія (артеріосклероз), захворювання крові (мієлопроліферативні захворювання і стани, що супроводжуються еритроцитозами), застійне тромбоутворення, дегенеративні або запальні захворювання викликають застій кровотоку у вені та призводять до формування первинного тромбозу [10, 11].

Механізм оклюзії на рівні великих гілок вен сітківки пов'язаний з тим, що артерії і вени в місцях їх перехрещення мають загальну адвентиціальну оболонку. Цього практично не буває в місцях перехрещення дрібних гілок 3-го порядку і нижче. У місцях артеріовенозних перетинів товщина венозної стінки може бути на 15 мікрон меншою, ніж у вільних судинах. Просвіт вени в місцях перетину може звужуватися на 2/3 порівняно з нормальною веною [12–14].

Здавлювання вени призводить до збільшення потоку крові, стресового впливу на венозний ендотелій, турбулентного руху крові, пошкодження ендотелію та вторинного тромбозу. Як наслідок — гіпоксія сітківки, ушкодження ендотелію та вихід компонентів крові за межі судинної стінки. Тканинний тиск підвищується і сприяє подальшому уповільненню гемоциркуляції та гіпоксії, замикаючи, таким чином, патологічне порочне коло [15, 16].

Стойка втрата зорових функцій при тромбозі ЦВС може бути пов'язана з такими наслідками захворювання, як макулярний набряк, вторинна епіретинальна

мембрана, ішемічна макулопатія, оптиконеуропатія, вторинна неоваскулярна глаукома, рецидивуючі преретинальні й інтравітреальні крововиливи, тракційне відшарування сітківки [17].

Окклюзія вен сітківки може виникнути практично в будь-якому віці. За даними літератури, окклюзія ЦВС розвивається у 214 осіб на 100 000 населення, переважно у віці понад 65 років. Захворюваність у жінок та чоловіків приблизно однакова, але превалюють чоловіки до 50 років. Деякі автори при прогнозуванні захворюваності передбачають, що її приріст найближчими роками становитиме близько 520 нових випадків окклюзій гілок центральної вени сітківки на мільйон щорічно і близько 80 випадків на мільйон окклюзій центральної вени сітківки [18].

Частота порушення прохідності гілок ЦВС становить 67,2 %, з яких 82,4 % — порушення прохідності верхньосконевої гілки ЦВС. Ураження обох очей з розвитком тромбозу центральної вени сітківки зустрічається в 10 % спостережень, як правило — у пацієнтів із системними захворюваннями (атеросклероз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет тощо). Серед пацієнтів, у яких розвивався тромбоз центральної вени сітківки, протягом подальших 12 років кожен п'ятий (26 %) помирає від гострого інфаркту міокарда, а кожен вісімнадцятий (5,3 %) — від цереброваскулярних захворювань. Таким чином, приблизно 16,4 мільйона дорослого населення в усьому світі мають окклюзію ретинальних вен, серед них у 13,9 мільйона — окклюзія гілок ЦВС, у 2,5 мільйона — окклюзія ЦВС [19, 20].

Системна гіпертензія є найсильнішим незалежним фактором ризику, пов'язана з усіма типами окклюзії вен сітківки. Важливе значення мають показники систолічного та діастолічного артеріального тиску як фактора ризику окклюзії. Встановлено, що більш високий ризик розвитку тромбозу вен сітківки має підвищення діастолічного тиску на 10 мм рт.ст. і більше порівняно з підйомом систолічного [21–24]. Хронічне підвищення артеріального тиску згодом призводить до склерозу артерій і, таким чином, підвищення ризику венозної окклюзії. Пошкодження ендотеліальних клітин при цьому можуть також призвести до порушень молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) та лейкостазу, що призводить до тромбозу [25].

У пацієнтів з перенесеною окклюзією вен сітківки відзначається висока частота виявлення гіпертонічної хвороби. За даними великих міжнародних популяційних досліджень Beaver Dam Eye Study (BDES) і Blue Mountains Eye Study (BMES), поширеність гіпертонії серед хворих з окклюзією вен сітківки варіювала від 89,2 до 89,7 %. У ретроспективному дослідженні з використанням національної бази даних у США поширеність гіпертонії серед пацієнтів з тромбозом вен сітківки становила 85,5 % [1, 26].

Поширеність гіпертонічної хвороби при рецидивуючих тромбозах ЦВС становить 88 %, при одиничній окклюзії — 48 % [26]. Гіпертонія є значно важливішим фактором ризику для окклюзії гілок вен сітківки, ніж для центральної окклюзії. Це підтверджено численними дослідженнями Eye Disease Case Control Study (EDCCS).

Також гіпертонія є єдиним предиктивним фактором ризику. Поширеність артеріальної гіпертензії у хворих з окклюзією вен сітківки становить від 34 до 75 % [27, 28].

Цукровий діабет є одним із факторів ризику для всіх форм тромбозів вен сітківки. Зміни, викликані діабетом, призводять до порушень функції ендотелію, фібринолітичної системи та згортання крові, внаслідок чого виникає високий ризик гіперкоагуляції [29]. Важливість діабету як фактора ризику розвитку окклюзійних станів не така значна, як, наприклад, гіпертонії або гіперліпідемії [30]. За даними ретроспективних досліджень у США, поширеність діабету серед пацієнтів із тромбозом ЦВС становила 43,4 %, однак виявлено, що рівень глюкози крові не корелює із захворюваністю на тромбоз ретинальних вен [26].

Гіперліпідемії мають близький зв'язок з окклюзією вен сітківки, оскільки незмінно супроводжують атеросклероз і гіпертонічну хворобу. Безпосередня асоціація тромбозів з гіперліпідемією слабкіша, ніж з артеріальною гіпертензією [11].

Деякі дослідники відмічають порушення гематологічних та інших лабораторних тестів у хворих з тромбозами вен сітківки, зокрема це рівень гематокриту, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів, сечовини крові, азоту, креатиніну, глюкози, холестерину, тригліцеридів, загального білка, альбуміну, сечової кислоти, кальцію, фосфору, флюоресценції трепонемних антитіл, антинуклеарних антитіл тощо [31].

У пацієнтів із цереброваскулярними порушеннями окклюзія гілок ЦВС зустрічається частіше [6, 27]. Смертельних випадків від інсульту, пов'язаних з ретинальною венозною окклюзією, за даними досліджень BDES і BMES, зафіксовано не було [1, 4].

Захворювання, що призводять до збільшення в'язкості крові, є передумовами до розвитку тромбозу ретинальних вен. Існують первинні та вторинні коагулопатії. Первинні — це генетичні мутації, що призводять до порушення механізмів коагуляції. Формування тромбозу в місці пошкодження ендотелію при окклюзії вени сітківки обумовлене агрегацією тромбоцитів і утворенням фібрину. Перетворення фібриногену на фібрин залучає до процесу каскад реакцій, які зачіпають велику кількість факторів згортання [32].

Для запобігання коагуляції *in vivo* існує антикоагуляційна система, найбільш важливими факторами якої є протеїн С, протеїн S і антитромбін III. Нормальний ендотелій має тромбомодулін, який інактивує тромбін. Комплекс тромбіну з тромбомодуліном активує протеїн С, який пригнічує згортання коагуляційними факторами Va та VIIIa. Однак активований протеїн С у деяких людей не пригнічує коагуляцію, що обумовлено автосомно-домінантною точковою мутацією у факторному гені V [33].

Ушкодження ендотелію змінює баланс між коагуляційною й антикоагуляційною системами та призводить до тромбозу. Існує припущення, що дисбаланс різних систем, залучених у цей каскад, може бути причиною тромбозу [34]. Ця гіпотеза спонукала до проведення декількох досліджень гематологічних аномалій при різ-

них типах оклюзії ретинальних вен. Так, стійкість активованого протеїну С раніше описувалася як причина венозного тромбозу [35].

Вторинні тромбофілії виникають у результаті набутих умов, як-от злякисні новоутворення, вагітність, цукровий діабет або прийом деяких фармакологічних препаратів. У літературі наявні дані щодо участі антифосфоліпідних антитіл у патогенезі тромбозу ЦВС. Антитіла є поліклональними імуноглобулінами, що зв'язують фосфоліпіди у мембранах клітин і білків каскаду згортання. Вони сприяють виробленню молекул адгезії на поверхні ендотеліальних клітин, що потенційно може призвести до підвищеного згортання крові. Підвищення в'язкості також може бути пов'язане з іншими системними захворюваннями, як-от злякисні утворення, хвороба Бехчета та хронічні захворювання легенів [36].

Існують чотири основні види оклюзій вен сітківки за анатомічною локалізацією, а саме:

- оклюзія у місці артеріовенозного перехрещення;
- на сітківці, що не пов'язана з артеріовенозним перехрещенням;
- в ділянці судинної воронки або екскавації диска зорового нерва;
- безпосередньо в товщі зорового нерва [37].

Переважає більшість дослідників вказують на два типи оклюзій центральної вени сітківки, які, за літературними даними, мають різну термінологію. У сучасній літературі наявні терміни, як-от ретинопатія венозного стазу й геморагічна ретинопатія, повний і неповний тромбоз, ішемічна й неішемічна ретинопатія, неперфузійна й перфузійна [13, 18].

Неішемічна форма оклюзії вени сітківки має синоніми в сучасній літературі, як-от перфузійна оклюзія, неповний тромбоз або ретинопатія венозного стазу. Особливістю цієї форми є збереження капілярної перфузії та значно кращий прогноз щодо збереження зору.

Ішемічна або повна форма оклюзії, яка ще має такі назви, як неперфузійна та геморагічна ретинопатія, вважається найбільш тяжкою формою [9, 10]. Особливістю цієї оклюзії є поширення зон капілярної неперфузії та загибель клітин, що призводить до значного зниження зору з поганим прогнозом. Ішемічні зони сітківки не відновлюються з часом, а також мають тенденцію до збільшення. За даними різних авторів, 70 % оклюзій ЦВС становить неішемічна форма, 30 % — ішемічна.

Літературні дані свідчать про те, що від 60 до 100 % хворих з оклюзією скроневих гілок мають макулярний набряк, причому у 2/3 осіб він зберігається протягом року і стає хронічним, будучи основною причиною зниження гостроти зору. Існування хронічного макулярно-го набряку призводить до зменшення кількості фоторецепторів і реактивних змін ретинального пігментного епітелію. Вираженість змін у макулі залежить від локалізації оклюзії, калібру ураженої судини та стану перифовеолярних капілярів [38].

Частота, тяжкість проявів і характер неоваскулярних ускладнень залежать від рівня оклюзії та, як правило, корелюють зі ступенем порушення ретинальної перфу-

зії. Ризик утворення нових судин дуже високий, якщо сумарна площа ішемічних зон досягає половини площі сітківки. Його частота становить 33 % для неоваскуляризації заднього відрізка ока та 45 % для неоваскулярної глаукоми [3].

При дослідженні різної анатомічної локалізації венозної ретинальної обструкції з'ясовано, що ризик кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів з тромбозом центральної вени сітківки зростає до 40 %. До того ж за наявності електрокардіографічних порушень ризик зростає до 60 % порівняно з відсутністю таких [39–41].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною інвалідизації, смертності та погіршення якості життя дорослого населення у країнах усього світу в цілому та в Україні зокрема.

Ішемічна хвороба серця посідає перше місце у структурі смертності населення від хвороб серцево-судинної системи. Останніми роками неухильно зростають поширеність та первинна захворюваність на ІХС [42].

Клінічні форми ІХС у різних країнах реєструються у 15–20 % дорослого населення [43]. В Україні саме ця патологія на 68,9 % визначає рівень передчасної смертності населення від серцево-судинних захворювань. В Італії середня тривалість життя досягає 83,1 року, у Японії — 83,5 року, у Швейцарії — 83 роки. Тривалість життя в Україні, яка належить до країн з високим ризиком серцево-судинної смертності, 2016 року становила 65,9 року для чоловіків і 76,1 року для жінок [42].

Аортокоронарне та мамарно-коронарне шунтування або стентування коронарних артерій, а також призначення фармпрепаратів для нормалізації судинного тону-су, скорочувальної функції міокарда, ліпідного обміну тощо на сьогодні є основними видами лікування хворих на ІХС. Перевагами прямої реваскуляризації міокарда методом коронарного шунтування над ендоваскулярними втручаннями є можливість відновлення кровотоку в оклюзованих артеріях та судинах малого діаметра, що забезпечує повну реваскуляризацію, можливість проведення контрольованої реперфузії з метою зменшення реперфузійних ускладнень та можливість використання штучного кровообігу [44].

Штучний кровообіг — це метод, що дозволяє за допомогою апарата штучного кровообігу тимчасово замінити функцію серця та легень, а також підтримувати системну й церебральну гемодинаміку. Використання штучного кровообігу дозволяє спростити виконання хірургічних маніпуляцій і збільшити відносно безпечну тривалість операцій. Принцип роботи апарата ШК ґрунтується на тимчасовому заміщенні функцій серця і легень [45].

Стандартна методика проведення штучного кровообігу полягає у приєднанні апарата штучного кровообігу до верхньої, нижньої порожнистих вен і аорти. Після канюлювання основних судин проводиться перфузія, яка до стискання верхньої та нижньої порожнистих вен і, відповідно, зупинки припливу крові до камер серця відзначається паралельним штучним кровообігом, після стискання — повним штучним кровообігом. Незважаючи на впровадження гіпотермії, гемодилуції та захисту міокарда, які сприяють оптимізації перфузійного про-

токолу, багато параметрів штучного кровообігу залишаються нефізіологічними, що впливає на всі ланки гомеостазу [45].

Основними негативними факторами штучного кровообігу є контактна активація системної запальної відповіді й гемостазу, механічна травма формених елементів, гіпероксія, непультуючий характер кровотоку та гемодилуція. Контакт формених елементів крові з системою штучного кровообігу призводить до активації численних каскадних реакцій, які реалізуються вивільненням прозапальних цитокінів і розвитком системної запальної реакції [45, 46].

Організм людини при використанні ШК перебуває в надзвичайних умовах, близьких до геморагічного шоку. Під час ШК відбуваються зниження загального периферичного опору, артеріального тиску, ретроградний потік крові в аорті, гіпотермія, що в подальшому може призводити до метаболічного ацидозу та гіпоксії [46, 47].

Штучний кровообіг пов'язаний з порушенням гемостазу й активацією запалення. За даними літератури, внаслідок активації клітин крові під час ШК подовжується час кровотечі, збільшується ризик післяопераційних кровотеч та виникає потреба в масивному переливанні крові. При кровотечі знижується кількість тромбоцитів і змінюється їх функція. ШК призводить до тромбоцитопенії. ШК також асоціюється з гемодилуцією, гематокрит знижується від 40 до 25 % під час ШК. Кров після потрапляння в екстракорпоральний контур зазнає якісних, кількісних змін гематологічних показників і параметрів згортання, що може призводити до періопераційних та післяопераційних ризиків тромбозів, крововиливів [20, 48, 49].

При порівнянні кардіохірургічних операцій зі штучним кровообігом та без нього були знайдені такі відмінності у показниках крові: менший рівень гемоглобіну, менша кількість еритроцитів, тромбоцитів під час операції, через 2 та 7 днів після кардіохірургії ($p < 0,05$). При порівнянні параметрів гемостазу виявляли статистично значиме підвищення рівня фібриногену, збільшення часу кровотечі, часу згортання крові та протромбінового часу під час операції з ШК, через 2 та 7 днів після операції порівняно з параметрами гемостазу у пацієнтів після кардіохірургічних втручань без ШК ($p < 0,05$). Причому також мала місце статистично значима різниця при порівнянні параметрів гемостазу у пацієнтів під час операцій з тривалістю ШК менше ніж 90 хв та більше ніж 90 хв, а саме: чим більшим був час штучного кровообігу, тим більше виснажувалася система гемостазу й повільніше відновлювалася через 2 та 7 днів [48].

Проте, за даними Д.А. Лихоніна, Г.А. Хічева, вплив штучного кровообігу на систему гемостазу переоцінений, основною причиною порушення гемостазу є об'єм кровотечі під час оперативного лікування (більше ніж 50 % ОЦК) і неадекватна інверсія гепарину після штучного кровообігу [53].

Штучний кровообіг проводять у режимі нормотермії, помірної або глибокої гіпотермії. Вибір температурного режиму залишається спірним. Деякі дослідники вважають гіпотермію ефективним методом попере-

дження гіпоксичного пошкодження головного мозку й інших органів під час штучного кровообігу, оскільки зменшення температури тіла знижує метаболічну потребу організму. Нормотермічний режим перфузії забезпечує кращу церебральну оксигенацію при кардіохірургічному лікуванні набуті патології клапанів серця порівняно з помірною гіпотермією [54].

Частота ускладнень після кардіохірургічних операцій залишається високою (до 20 %), близько 3 % становлять ускладнення з боку центральної нервової системи, і їх частота не має суттєвої динаміки протягом більш ніж 10 років [55].

Науково-дослідним консорціумом NeuroARC запропонована класифікація неврологічних порушень при серцево-судинних операціях, у якій виділяють симптомне й асимптомне ушкодження нервової системи з наявністю або відсутністю нейровізуалізаційних змін [51].

Відповідно до класифікації P.J. Shaw, ускладнення при кардіохірургічних операціях з боку центральної нервової системи охоплюють: фатальне церебральне пошкодження; нефатальну дифузну енцефалопатію, яка проявляється депресією рівня свідомості, зміною поведінки, інтелектуальною дисфункцією; судомні напади; пошкодження спинного мозку; інсульт; офтальмологічні ускладнення.

У літературі можна знайти невелику кількість джерел щодо ускладнень з боку органа зору у пацієнтів після кардіохірургічних втручань з використанням ШК, а саме: тромбоемболії судин сітківки, оптична ішемічна оптиконеуропатія, ішемія сітківки, атрофія зорового нерва, відшарування сітківки, проліферативна вітреоретинопатія [56–58]. Основними ризиками для виникнення таких ускладнень є наявність у пацієнта гіперліпідемії, гіперглікемії, артеріальної гіпертензії та застосування пролонгованої гіпотензії під час операції зі штучним кровообігом, а також вторинний вазоспазм і анемія, які виникають після втручання. Ускладнення органа зору під час ШК виявлялися у 25 % пацієнтів [58, 59]. Втрата або зниження зору після кардіохірургічних втручань були пов'язані з ішемією зорового нерва та мікроемболією та/або гіпоперфузією судин сітківки.

Отже, можливими наслідками використання ШК є ішемія сітківки й ішемічна оптична нейропатія. У літературі наявні дані щодо розвитку оклюзій вен сітківки після виконання кардіологічних операцій, особливо з використанням штучного кровообігу [57–60].

У дослідженні INFLACOR (INFLAmation in Cardiac Operations) [61] проведено аналіз 30-денної та 5-річної виживаності пацієнтів після кардіохірургічних операцій, виконаних за допомогою ШК. Показано, що сироваткові рівні прозапальних маркерів — інтерлейкіну-6 (IL-6) та молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1), виміряні через три години після операції, були пов'язані з 30-денною і 5-річною смертністю. Показано, що ШК активує запалення, нетоз (позаклітинні пастки нейтрофілів) та ендотеліальну дисфункцію, що приводить до пошкодження органів і зростання смертності. Наявність ендотеліальної дисфункції у пацієнтів після кардіохірургічних операцій з використанням ШК було показано.

Був продемонстрований багаторазовий приріст у крові маркерів ендотеліальної дисфункції, зокрема судинного ендотеліального кадгерину (VE-кадгерин, VE-C) після операції. За даними досліджень, ШК в експерименті збільшував проникність мікросудин, нейтрофільну еміграцію та вміст прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, що корелювало зі збільшенням вмісту білка міжклітинної адгезії — VE-C. Останній є клітинно-специфічним представником сімейства кадгеринових білків, що регулює з'єднання ендотеліальних адгезивів [61, 62].

Отже, наведені дані дають змогу дійти висновку, що основними причинами розвитку оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних операцій з використанням ШК є гостре запалення, що виникає під час і безпосередньо після операції, та ендотеліальна дисфункція.

Висновки

Захворювання органа зору внаслідок загальних чи місцевих порушень кровообігу становлять від 10 до 28 %, і 2,6 % з них призводять до сліпоти.

Встановлений взаємозв'язок оклюзійних уражень вен сітківки з кардіоваскулярними захворюваннями. Гострі порушення кровообігу в судинах сітківки та зорового нерва на тлі системних серцево-судинних захворювань найчастіше перебігають у вигляді артеріальних або венозних оклюзій, передньої ішемічної нейропатії.

Основними причинами розвитку оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу є системна запальна відповідь, що виникає під час і безпосередньо після операції, та ендотеліальна дисфункція.

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

Інформація про фінансування. Немає.

Внесок авторів. Путієнко О.О. — концепція дослідження; Венедіктова О.А. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Могілевський С.Ю. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Гуманова О.В. — аналіз отриманих даних, написання висновків.

Список літератури

1. Cugati SI, Wang JJ, Knudtson MD, et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology*. 2007;114(3):520-524.
2. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidencebased systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1094-1101.
3. Бобр Т.В. Окклюзия центральной вены сетчатки (особенности патогенеза, клиники и лечения): практическое пособие для врачей. Гомель: ГУ «РНПЦ РмиЭЧ», 2017. 48 с.
4. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:726-732.
5. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:513-518.

6. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011;118(1):119-133.e1-2.
7. Lim LL, Cheung N, Wang JJ, Islam FM, Mitchell P, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(10):1316-9.
8. Ciloglu U, Aldag M, Albeyoglu S, Aykut V, Karakaya C, Gönül B. Central retinal vein occlusion after coronary artery bypass surgery: A case report. *Acta Med Acad*. 2017 May;46(1):59-62. doi: 10.5644/ama2006-124.188.
9. Hayreh SS. Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2001;217(3):167-88.
10. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. Москва: Медицина, 1990. 272 с.
11. Romano F, Lamanna F, Gabrielle PH, Teo KYC, Battaglia Parodi M, Iacono P, Fraser-Bell S, Cornish EE, Nassisi M, Viola F, Agarwal A, Samanta A, Chhablani J, Staurengi G, Invernizzi. Update on Retinal Vein Occlusion. *A. Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2023 Mar-Apr 01;12(2):196-210. doi: 10.1097/APO.0000000000000598.
12. Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusion. *Aust. NZ. J. Ophthalmol*. 1993;21:213-7.
13. Tang WM, Han DP. A study of surgical approaches to retinal vascular occlusions. *Arch. Ophthalmol*. 2000;118:13843.
14. Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, et al. Retinal vascular occlusions. *Lancet*. 2020;396:1927-1940. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31559-2.
15. Christoffersen NLB, Larson M. Pathophysiology and hemodynamics of BRVO. *Ophthalmology*. 1999;106:2054-62.
16. Michalska MK, Spiewak D, Slowinska LL, Sierocka SJ. Influence of hemorheological factors on the development of retinal vein occlusion. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;63(1):69-76.
17. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al., for the CRUISE investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: Six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124-1133.
18. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. Москва: 4-й филиал Воениздата, 2000. 262 с.
19. Ach T. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2010;248(2):155-159.
20. Aftabuddin M, Rajbhandhari N, Rahman MZ, Islam N, Khan OS. Cardiopulmonary bypassinduced hematological changes in patients undergoing cardiac surgery. *Bangladesh Heart J*. 2015;30:53-57.
21. Koizumi H, Ferrara D, Brue C, et al. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:858-86.
22. O'Mahoney P, Wong T, Ray J. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch. Ophthalmol*. 2008;126:692-699.
23. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol*. 1993;116:286-296.
24. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol*. 1996;114:545-554.
25. Noma H, Funatsu H, Sakata K, et al. Macular microcirculation in hypertensive patients with and without branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:638-42.
26. Ho JD, Liou SW, Lin HC. Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a five-year follow-up study. *Am. J. Ophthalmol*. 2009;147:283-90.

27. Hayreh SS, Zimmerman B, Mccarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;1:61-77.
28. Werther W, Chu L, Holekamp N, et al. Myocardial Infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.* 2011;129:326-31.
29. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J. Diabetes Complications.* 2001;15:44-54.
30. Di Capua M, Coppola P, Albinini R, et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2010;30:16-22.
31. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002;240:80-96.
32. Michalska MK, Spiewak D, Slowinska LL, Sierocka SJ. Influence of hemorheological factors on the development of retinal vein occlusion. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;63(1):69-76.
33. Dahlbäck B. Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis, is due to a mutation in the factor V gene. *Haemostasis.* 1994;24(2):139-51.
34. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1997;39(4):287-324.
35. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. 1991;29,30(43):10363-70.
36. Gumus K. Pathogenesis and risk factors of retinal vein occlusions. *Erciyes Medical Journal.* 2007;29(4):312-321.
37. Browning DJ. *Retinal Vein Occlusions: Evidence-Based Management.* NY: Springer. 2012. 387 p.
38. Rotsos TG, Moschos MM. Cystoid macular edema. *Clin. Ophthalmol.* 2008;2(4):919-930.
39. Werther W, Chu L, Holekamp N, et al. Myocardial Infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.* 2011;129:326-31.
40. Fosnot J, Glazer-Hockstein C, Tolentino MJ. Central retinal vein occlusion immediately following cardiac surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003;34(3):215-6.
41. Ufuk Ciloglu, Mustafa Aldag, Sebnem Albeyoglu, Veysel Aykut, Canan Karakaya, Burcu Gonul. Central retinal vein occlusion after coronary artery bypass surgery: A case report. *Acta Med Acad.* 2017 May;46(1):59-62. doi: 10.5644/ama2006-124.188.
42. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналітично-статистичний посібник. Київ: Коломійцін В.Ю., 2014. 278 с.
43. Gołba KS, Biernat J. Socioeconomic status and cardiovascular health in the changing world. *Cardiol J.* 2015;22(5):477-8. doi: 10.5603/CJ.2015.0066.
44. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal [Internet].* 2013;34(38):2949-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>.
45. Amy G Fiedler, Erik E Lewis, Joshua L Hermsen. Cardiopulmonary Bypass: How I Teach It. *Ann Thorac Surg.* 2020 Mar;109(3):645-648. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.01.001
46. Giacinto O, Satriano U, Nenna A, Spadaccio C, Lusini M, Mastroianni C, Nappi F, Chello M. Inflammatory Response and Endothelial Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Pharmacological Targets. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(2):158-173.
47. Rezoagli E, Ichinose F, Strelow S, Roy N, Shelton K, Matsumine R, Chen L, Bittner EA, Bloch DB, Zapol WM, Berra L. Pulmonary and Systemic Vascular Resistances After Cardiopulmonary Bypass: Role of Hemolysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017 Apr;31(2):505-515. doi: 10.1053/j.jvca.2016.06.009.
48. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004 Sep;18(3):425-38. doi: 10.1016/j.bpa.2003.12.004.
49. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, Darzi AW, Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part I – mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 Apr;23(2):223-31. doi: 10.1053/j.jvca.2008.08.007.
50. Ahmad J, Ranjan R, Saha H, Saklayen SMG, Begum M, Adhikary A. Effect of cardiopulmonary bypass on hemostasis in patients undergoing cardiac surgery. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal.* 2018;11:134-138.
51. Lansky AJ, Messé SR, Brickman AM, et al. Proposed standardized neurological endpoints for cardiovascular clinical trials: An academic research consortium initiative. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2017;69(6):679-691.
52. Kaplan JA, Cronin B, Maus T, et al. *Kaplan's essentials of cardiac anesthesia for cardiac surgery.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. 891 p.
53. Купряшов А.А., Лихонин Д.А., Хичева Г.А. (сост.) Рекомендации по интенсивной терапии кардиохирургических пациентов: гемодинамический мониторинг и сердечно-сосудистая система (редакция 2010 г., пересмотр 2018 г.). *Новости сердечно-сосудистой хирургии.* 2018;2(2):112-20. doi: 10.24183/2588-0284-2018-2-2-112-120
54. Лоенко В.Б., Сорокина Е.А., Морова Н.А. и др. Принципы защиты пациентов от внекардиальных осложнений при операциях на сердце и сосудах. *Бюл. сиб. медицины.* 2010;9(1):103-112.
55. Udesch R, Natarajan P, Jeevanantham V, et al. Perioperative strokes following surgical correction of mitral valves: A systematic review and meta-analysis. *Europ. Neurol.* 2017;78:1-2,63-70.
56. Ceruti P, Tosi R, Marchini. Simultaneous bilateral retinal detachment following coronary artery bypass graft: case report. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:860-863.
57. Nenekidis I, Pournaras C, Tsironi E, Tsiliminas N. Vision impairment during cardiac surgery and extracorporeal circulation: current understanding and the need for further investigation. *Acta Ophthalmologica* 2012;90(3):168-172.
58. Nuttall G, Garrity J. Risk factors for ischaemic optic neuropathy after cardiopulmonary bypass: a matched case/control study. *Anesth Analg.* 2001;93:1410-1416.
59. Trethowan B, Gilliland H, Popov A. A case report and brief review of the literature on bilateral retinal infarction following cardiopulmonary bypass for coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg.* 2011;6:154.
60. Ufuk Ciloglu, Mustafa Aldag, Sebnem Albeyoglu, Veysel Aykut, Canan Karakaya, Burcu Gonul. Central retinal vein occlusion after coronary artery bypass surgery: A case report. *Acta Med Acad.* 2017 May;46(1):59-62. doi: 10.5644/ama2006-124.188.
61. Kowalik MM, Lango R, Siondalski P, Chmara M, Brzezirski M, Lewandowski K, Jagielak D, Klapkowski A, Rogowski J. Clinical, biochemical and genetic risk factors for 30-day and 5-year mortality in 518 adult patients subjected to cardiopulmonary bypass during cardiac surgery — the INFLACOR study. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(2):241-50. doi: 10.18388/abp.2017_2361.

62. Zhang J, Jiang Z, Bao C, Mei J, Zhu J. Cardiopulmonary bypass increases pulmonary microvascular permeability through the Src kinase pathway: Involvement of caveolin-1 and vascular endothelial cadherin. *Mol Med Rep.* 2016 Mar;13(3):2918-24. doi: 10.3892/mmr.2016.4831.

63. Rogers S. International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: Pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* 2010;117:313-9.

64. Roth S. The effects of isovolumic hemodilution on ocular blood flow. *Exp Eye Res.* 1992;55:59-63.

65. Shapira O. Anterior ischemic optic neuropathy after open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:660-666.

Отримано/Received 08.03.2024

Рецензовано/Revised 19.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.03.2024 ■

Information about authors

Oleksii Putienko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alputienko@gmail.com; phone: +380 (50) 646-11-92; <https://orcid.org/0009-0006-9570-5151>

Olga Venediktova, PhD in Medicine, Ophthalmologist, Department of Lens Pathology, Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine; e-mail: olga.eye87@gmail.com; phone: +380 (97) 885-88-57; <https://orcid.org/0000-0002-1849-2360>

Sergey Mogilevskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com; phone: +380 (50) 368-25-58; <https://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

Oksana Tumanova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: oksana.tumanova3@gmail.com; phone: +380 (66) 723-88-73; <https://orcid.org/0000-0001-6546-2503>

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

Information about funding. No financial exposure.

Authors' contribution. O.O. Putienko — research concept; O.A. Venediktova — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text; S.Yu. Mogilevskyy — research concept and design, analysis of the obtained data; A.S. Hudz, M.A. Karlychuk — analysis of the obtained data; O.V. Tumanova — analysis of the obtained data, writing the conclusions.

O.O. Putienko¹, O.A. Venediktova², S.Yu. Mogilevskyy¹, O.V. Tumanova¹

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine

Occlusive lesions of retinal vessels: etiologial and patogenetic factors

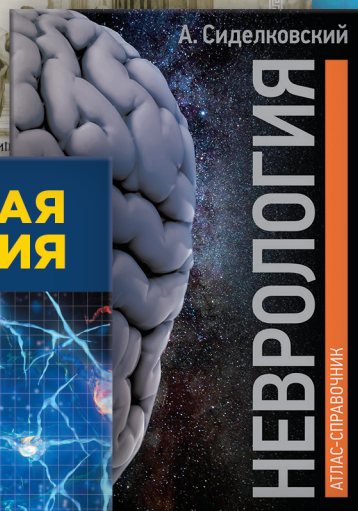
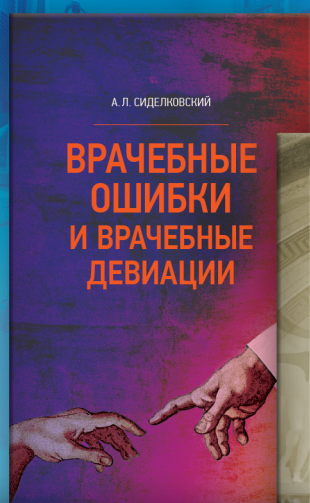
Abstract. Background. Vascular pathology of the organ of vision is one of the most urgent problems of ophthalmology, as it is the main cause of vision loss and vision loss. Retinal vein occlusion ranks second after diabetic retinopathy in the world among vascular causes of vision loss. In a significant risk group for the occurrence of occlusions of the retinal vessels are patients with cardiovascular diseases. Today, treatment of patients with coronary heart disease and pathology of heart valves is impossible without surgical interventions, most of which require the use of artificial circulation (AC). During the operation of the AC due to prolonged hypothermia, hemodilution, prolonged hypotension, anemia, development of ophthalmologic complications in the early postoperative period is possible. The purpose of the study was to investigate etiologial and pathogenetic factors of occlusive lesions of retinal vessels. **Materials and methods.** The search for sources of Ukrainian and foreign literature for the analytical review was conducted keywords using the open medical scientific database PubMed (USA). At the first stage, 211 sources were selected, of which 66 were selected for this article. **Results.** Occlusion of the central retinal vein (CVO) develops in 214 people per 100,000 population, mainly in people over 65 years

of age. The frequency of branch retinal vein occlusions (BRVO) is 67.2%, of which 82.4% is a occlusion of the superior temporal branch. The main risk factors of CVO are age, hypertension, diabetes, atherosclerosis, glaucoma, coronary heart disease. A small number of sources are found in the literature regarding complications from the organ of vision in patients after cardiac surgery with AC such as thromboembolism of retinal vessels, optic ischemic optic neuropathy, retinal ischemia, optic nerve atrophy, retinal detachment, proliferative vitreoretinopathy. The authors' research showed a multiple increase in blood markers of endothelial dysfunction, including vascular endothelial cadherin (VE-cadherin, VE-C) after surgery. **Conclusions.** Diseases of the organ of vision due to general or local blood circulation disorders account for 10 to 28%, 2.6% of which lead to blindness. There is a relationship between occlusive lesions of retinal veins and cardiovascular diseases. The main reasons for the development of retinal vein occlusion after cardiac surgery with coronary artery disease are acute inflammation occurring during and immediately after surgery and endothelial dysfunction. **Keywords:** retinal vessels occlusion; vein occlusions; etiology; pathogenesis; cardiosurgery; artificial circulation; complication



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



«Аксімед»
завжди
попереду!

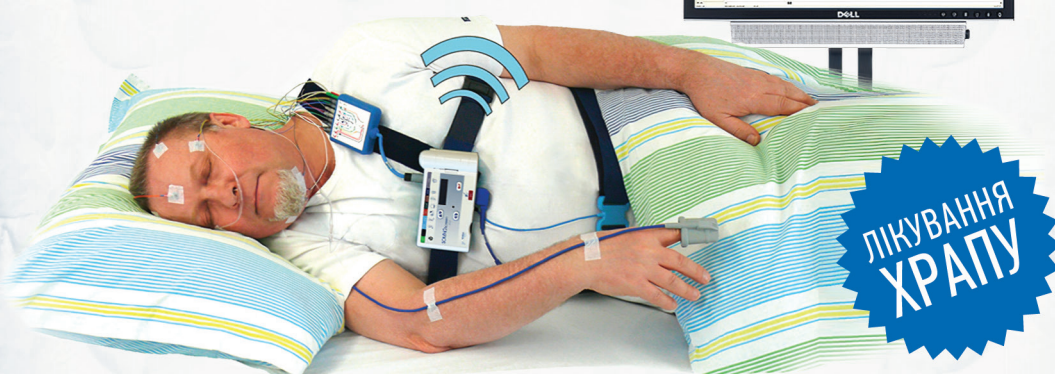
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55