

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П. Л. ШУПИКА

БУРДЕЙНИЙ СЕРГІЙ ІГОРОВИЧ



УДК 617.753.2-092.4/.9-084

**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ НОВИХ
ПАТОГЕНЕТИЧНО СПРЯМОВАНИХ МЕТОДІВ ПРОФІЛАКТИКИ
ПРОГРЕСУВАННЯ МІОПІЇ**

14.01.18 – офтальмологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті, МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Ульянова Надія Анатоліївна,
Одеський національний медичний університет, МОЗ України,
завідувач офтальмологічного відділення № 3
Офтальмологічного медичного центру

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Шаргородська Ірина Василівна,
Національна медична академія післядипломної
освіти ім. П. Л. Шупика, МОЗ України,
професор кафедри офтальмології

доктор медичних наук, професор
Путієнко Олексій Олексійович,
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії
імені В. П. Філатова НАМН України»,
завідувач відділу вітреоретинальної та лазерної хірургії

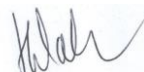
Захист відбудеться «30» травня 2019 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, за адресою: 03126, Україна, м. Київ, просп. Комарова, 3, Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», кафедра офтальмології НМАПО імені П. Л. Шупика.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, (04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «11» квітня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент



Н. С. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Останнім часом, відбувається неухильне збільшення кількості людей з міопією у світі, в цілому, та в Україні, зокрема (Риков С. О., 2012; Holden V. A. et al., 2016; Hopf S. et al., 2017). Майже у 15 % дітей молодшого шкільного віку виявляється міопія, а вже у підлітків частота міопічної рефракції сягає понад 30 %, що свідчить про найбільші темпи її прогресування у підлітковому віці (Риков С. О. з співавт., 2005).

Відомо, що міопія є мультифакторним захворюванням і, згідно деяким існуючим гіпотезам патогенезу прогресуючої міопії, порушення гідродинаміки ока на тлі напруження акомодатції та зниження опірних властивостей фіброзної капсули ока є проявами спадкової схильності до міопії та основними факторами прогресування цієї патології (Аветисов Э. С., 2002; Светлова О. В., 2010; Шаргородська І. В., 2017).

Згідно метаболічної теорії, увеосклеральний шлях в оці, яке акомодує, перебивається, порушуючи при цьому трофіку задньої частини склери, що в свою чергу в поєднанні з зовнішнім її стисканням призводить до збільшення аксіального розміру ока (Кошиц І. Н., Светлова О. В., 2012), в подальшому прогресування міопії відбувається з урахуванням незворотної деформації задньої частини склери.

Структурні особливості сітківки в макулярній та перипапільярній ділянках очного дна досить добре вивчені як при прогресуючій, так і при високій ускладненій міопії (Горбатюк Т. Л., Бойчук І. М., 2011; Atta Allah H. R. et al., 2017). Проте, чималий інтерес викликає роль змін судинної оболонки у міопічному оці, оскільки, згідно існуючим теоріям патогенезу міопії, саме порушення трофіки заднього сегменту ока призводить до розвитку органічних змін сенсорного апарату ока та зниженню зорових функцій (Ohno-Matsui K. et al., 2017).

Сучасні методи візуалізації оболонок ока та судинного русла дозволяють вивчати морфологічні та морфометричні зміни заднього сегменту очного яблука на високому роздільному рівні. Одним з таких методів є оптична когерентна томографія з ангиографією (ОКТ-А), що надає можливості оцінювати окрім архітекtonіки судинного русла сітківки та хоріоїдеї, також стан ретробульбарних судин при високій осьовій міопії, яка супроводжується вираженими атрофічними змінами усіх оболонок ока. Саме тому, актуальним є визначення структурних та морфометричних особливостей судинної оболонки ока і сітківки при прогресуванні міопії (Dolz-Marco R., 2014; Akkaya S., 2017; Li X. et al., 2018; Saito W. et al., 2018).

З метою корекції порушень трофіки заднього відрізка ока пацієнтів з прогресуючою міопією, були запропоновані різноманітні склерозміцнюючі методики шляхом введення компонентів сполучної тканини, інгібіторів та проферментів, одночасного введення двох рідких компонентів (плазми та тромбіну) в теноновий простір (Баталова Т. В., 1988; Тарутта Е. П. с соавт., 2007; Паштаев Н. П., 2009). Опубліковані результати досліджень із впливу препаратів кордової крові на динаміку розвитку різноманітних офтальмологічних патологічних процесів (Демин Ю. А. с соавт., 2004; Ульянова Н. А., 2014). Для уникнення проблем гістосумісності та імунної відповіді на трансплантаційний матеріал, більш виправданим є використання аутологічного матеріалу, взятого від самого пацієнта, а саме власної

плазми, насиченої концентратом тромбоцитів (Pacifici L. et al., 2002; Sandri G. et al., 2012), що містять велику кількість біологічно активних речовин. Збагачена тромбоцитами аутологічна плазма (PRP) має регенеративні, трофічні та стимулюючі властивості. Однак, більшу біологічну активність має аутологічна плазма, насичена попередньо активованими тромбоцитами після кріолізу – аутокріотромболізат (cryoPRP) (Makarov M. S. et al., 2015; Цепколенко В. О. з співавт., 2015).

Таким чином, проблеми вивчення особливостей гідродинаміки ока, структурних та морфометричних змін судинної оболонки і сітківки при прогресуванні міопії та сповільнення темпів її прогресування у дітей, залишаються актуальними і остаточно не вирішеними, що потребує проведення експериментальних досліджень для розробки нових патогенетичних підходів до корекції міопічних порушень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) і є фрагментом тем кафедри офтальмології «Вдосконалення діагностики і патогенетично обґрунтованого лікування дистрофічних та судинних захворювань ока (міопії, глаукоми, діабетичної офтальмопатології)» (2014-2018 рр., № держреєстрації 0113U006427) та «Розробка діагностичних критеріїв морфологічних змін оболонок очного яблука при запальних та дегенеративних захворюваннях за даними спектральної оптичної когерентної томографії» (2017-2019 рр., № держреєстрації 0117U004738), дисертант був співвиконавцем даних робіт і виконував фрагменти дослідження.

Мета дослідження – підвищити ефективність профілактики прогресування міопії шляхом клініко-експериментального обґрунтування диференційованого призначення препаратів для корекції гідродинаміки ока та морфогенезу склери.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості гідродинаміки ока у дітей з прогресуючою міопією в залежності від швидкості її прогресування та віку.
2. Вивчити морфометричні та морфологічні особливості структур ока за даними SS-оптичної когерентної томографії-ангіографії (SS-ОКТ-А) у дітей з прогресуючою міопією.
3. Вивчити вплив аналога простагландину F2- α на динаміку змін розмірів очей щурів за фізіологічних умов та в умовах експериментальної деприваційної міопії.
4. Вивчити структурні та ультраструктурні зміни кон'юнктиви та склери експериментальних тварин після введення аутокріотромболізату.
5. На підставі отриманих клініко-експериментальних даних теоретично обґрунтувати доцільність розробки нового, патогенетично спрямованого методу профілактики прогресування міопії.

Об'єкт дослідження: міопія (МКХ-10, код Н 52.1 Міопія).

Предмет дослідження: зміни рефракції, гідродинаміки та довжини ока при прогресуючій міопії, швидкість прогресування міопії, морфометричні та морфологічні зміни сітківки в макулі та парамакулярній ділянці, перебудови диска зорового нерва (ДЗН), товщина судинної оболонки, вплив аналога простагландину F2- α на швидкість прогресування міопії та субтенонового введення

аутокріотромболізату на морфогенез склери за даними світлової та електронної мікроскопії в експерименті.

Методи дослідження: стандартні та спеціальні офтальмологічні (спектральна оптична когерентна томографія (СОКТ), SS-ОКТ-А), лабораторні (гістологічні, електронно-мікроскопічні та морфометричні), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнені наукові дані про особливості гідродинаміки ока у дітей з прогресуючою міопією, а саме – встановлено, що має місце підвищення показників дійсного внутрішньоочного тиску (P_0) до $14,27 \pm 0,23$ мм рт. ст. (в контрольній групі – $12,29 \pm 0,30$ мм рт. ст.), гідродинамічні зміни більш виражені у групі зі швидко прогресуючою міопією та ступінь цих змін збільшується з віком дитини – у старшій віковій групі P_0 був вищим на 30,9 % відносно групи контролю ($p < 0,05$). Кореляційно-регресійний аналіз виявив вельми високий прямий зв'язок між річним градієнтом прогресування міопії та коефіцієнтом Беккера ($r=0,94$, $p=0,01$) та високий прямий зв'язок між річним градієнтом прогресування міопії та значенням P_0 ($r=0,887$, $p=0,03$).

Доповнено наукові дані про структурні зміни сітківки в макулі при прогресуючій міопії, які полягають у відносному збільшенні товщини сітківки у центрі фовеа на 8,9 % порівняно з еметропами ($p < 0,05$), зменшенні товщини гангліозного комплексу GCL++ на 7,5 % і 4,0 % порівняно з еметропами та з пацієнтами з повільно прогресуючою міопією відповідно, ці зміни супроводжуються дисперсією зовнішнього плексиформного шару та шару волокон Генле в макулі на фоні зменшення показника щільності судин поверхневого капілярного сплетіння у пацієнтів зі швидко прогресуючою осьовою міопією, порівняно з еметропами на 4,5 % у назальному і 5,0 % у темпоральному секторах ділянки макули ($p < 0,05$).

Вперше доведено асиметричність структурних перебудов ДЗН та папіломакулярної ділянки за даними SS-ОКТ при швидко прогресуючій осьовій міопії, що проявляється у зменшенні кутової характеристики ДЗН на 16,4 % і 15,3 %, та збільшенні ретинально-хоріоїдального коефіцієнта в центрі папіломакулярної ділянки на 30,1 % і 11,3 % порівняно з еметропами та з пацієнтами з повільно прогресуючою міопією відповідно ($p < 0,05$).

Розширено наукові дані про зміни судинної оболонки при швидко прогресуючій осьовій міопії, що полягають у зменшенні товщини судинної оболонки в центрі фовеа на 21,2 % та у центрі папіломакулярної ділянки на 18,3 %, що супроводжуються зниженням показника щільності судин шару хоріокапілярів у назальному секторі макули на 5,4 % порівняно з еметропами ($p < 0,05$).

Вперше оцінена ефективність використання інстиляцій синтетичного аналога простагландину F2- α (латанопроста) на моделі міопії в експерименті та встановлено, що інстиляції його в кон'юнктивальну порожнину інтактним щурам в період інтенсивного росту очного яблука не впливають на темпи вікового збільшення сагітального і горизонтального розміру ока та не спричиняють змін товщини судинної оболонки, тоді як застосування латанопроста під час моделювання деприваційної міопії у щурів з 15 по 30 добу життя сприяє зменшенню темпів росту

очного яблука та запобігає зменшенню товщини судинної оболонки, що спостерігали за умов моделювання деприваційної міопії ($p < 0,05$).

Вперше експериментально вивчено вплив сучасних регенеративних технологій, а саме – субтенонового введення аутокріотромболізату на структури ока інтактних кролів, та доведено, що це сприяє фізіологічному упорядкованому формуванню колагенових волокон, яке приводить до зміцнення склери у кролів.

Розширено уявлення про можливості застосування аналога простагландину F2- α та препаратів клітинної терапії нового покоління – аутокріотромболізату для лікування міопії та теоретично обґрунтована доцільність розробки нового методу профілактики прогресування міопії шляхом підключення до загальноприйнятого консервативного лікування міопії інстиляцій аналога простагландину F2- α та субтенонового введення аутокріотромболізату.

Практична значимість отриманих результатів. Вивчення кутових характеристик ДЗН у дітей з осьовою міопією може бути застосовано для прогнозування ризику розвитку дистрофічних ускладнень.

Впровадження в практику дослідження ретинально-хоріоїдального коефіцієнта при міопії, на ділянці між центром фовеа та ДЗН, з виявленням його збільшення у комплексі з морфологічними змінами заднього сегменту, може бути застосовано для ранньої діагностики регіонарних гемодинамічних порушень при прогресуючій міопії.

Впровадження в практику. Впровадження в практичну діяльність отриманих результатів здійснювалося в Офтальмологічному медичному центрі ОНМедУ та в Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока».

Наукові та практичні положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрах офтальмології ОНМедУ, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедрі отоларингології з офтальмологією Української медичної стоматологічної академії та на кафедрі офтальмології імені Б. Л. Радзіховського Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить науковому керівнику д.мед.н., професору Ульяновій Н. А. Дисертантом у співпраці з науковим керівником визначена методологічна побудова роботи. Дисертант самостійно провів інформаційний і патентний пошуки, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми. Автором самостійно проведені клінічні спостереження за пацієнтами з прогресуючою міопією в Офтальмологічному медичному центрі ОНМедУ та експериментальні дослідження на базі експериментально-біологічної клініки ОНМедУ.

Електронно-мікроскопічні дослідження виконані в групі електронної мікроскопії лабораторії патологоанатомічних і електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. акад. В. П. Філатова НАМН України» під керівництвом к. б. н., ст. н. співр. Молчанюк Н. І. Гістологічні дослідження виконані на кафедрі гістології, цитології та ембріології ОНМедУ (зав. кафедри к.мед.н., доцент Тірон О. І.) за консультативною допомогою завідувача

лабораторією патоморфології та імунології ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» д.мед.н, професора Віта В. В.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, обробці та аналізі результатів. Статистична обробка результатів клінічних досліджень виконана здобувачем самостійно.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були заслухані на міжнародних наукових конференціях студентів та молодих вчених (Одеса, 2009, 2011, 2014, 2015); науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю, присвяченій 75-річчю заснування Інституту ім. В. П. Філатова (Одеса, 2011); 8th International Student Medical Congress in Košice (Košice, 2016); XIV з'їзді офтальмологів України (Одеса, 2018); VII науково-практичній конференції дитячих офтальмологів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити» (сmt. Затока, Одеська область, 2018); 18th Euretina Congress (Vienna, 2018), науково-практичній конференції офтальмологів України з міжнародною участю «Рефракційний пленер'18» (Київ, 2018).

Публікації. Основні результати дисертації викладені в 16 наукових публікаціях. З них 5 робіт – статті в журналах відповідно до «Переліку фахових видань України», 1 – у закордонному науковому періодичному виданні, 10 – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, в тому числі 2 іноземних.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 154 сторінках комп'ютерного тексту. Побудована за загальноприйнятою схемою: анотації, вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, чотири розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (що містить 391 найменування, з них 253 кирилицею та 138 латиницею і займає 45 сторінок) та 2 додатки. Дисертація ілюстрована 21 таблицею та 26 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Згідно до завдань дослідження клінічні спостереження були проведені у 177 дітей (354 ока) з прогресуючою міопією та 42 еметропів в віці 7 – 16 років, в два етапи на базі кафедри офтальмології ОНМедУ в Офтальмологічному медичному центрі ОНМедУ протягом 2013-2018 років. Всі батьки або офіційні опікуни пацієнтів дали письмову добровільну згоду на участь їхніх неповнолітніх дітей в обстеженні та використанні отриманих даних у дисертаційній роботі. Усі клінічні обстеження були неінвазивними. Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік 7 - 16 років; клінічно встановлений діагноз міопії; дотримання рекомендацій щодо проходження курсів лікування з приводу міопії; здатність дитини до адекватної співпраці під час обстеження. Критерії виключення: наявність в анамнезі аутоімунних, ендокринних, психічних захворювань та неврологічних розладів, супутньої офтальмопатології, черепно-мозкової травми.

На першому етапі досліджень вивчалися особливості гідродинаміки ока у дітей з прогресуючою міопією в залежності від швидкості її прогресування та віку.

Під спостереженням було 127 дітей (254 ока) з міопією, віком 7 – 16 років (56 хлопчиків і 71 дівчинка). Групу контролю склали 22 дитини з еметропією (44 ока) відповідного віку, в яких досліджували гідродинаміку очей.

Всім пацієнтам проводилось комплексне офтальмологічне обстеження, яке включало: візометрію, авторефрактометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, офтальмокератометрію, кератопахіметрію, УЗ-ехобіометрію, тонометрію, тонографію по Нестерову та електротонаграфію. Пацієнтам призначалося стандартне загальностимулююче лікування з приводу міопії (фізичні вправи для посилення тонуусу ціліарних м'язів та покращення кровопостачання ока, масаж комірцевої зони, фосфен- та фотостимуляція, акупунктура, полівітаміни, препарати кальцію), курси лікування проводились регулярно 2 рази на рік, загальний термін спостереження та лікування становив в середньому $2,15 \pm 0,26$ років. Аналізувалися дані, одержані при первинному обстеженні, через 1 та 2 роки лікування. Швидкість прогресування міопії оцінювалась за змінами передньо-заднього розміру (ПЗР) ока та сферичного еквіваленту очей. Критерії прогресування: повільне – менше 1,0 D за рік, швидке – більше 1,0 D за рік.

Пацієнти були розподілені на три вікові групи: I група – 7-9 років – 45 дітей (90 очей); II – 10-11 років – 40 дітей (80 очей); III – 12-16 років – 42 дитини (84 ока).

На другому етапі досліджень вивчалися морфологічні особливості ДЗН, перипапільної області сітківки та судинної оболонки у дітей з прогресуючою міопією в залежності від швидкості її прогресування. Під спостереженням знаходилось 50 пацієнтів (100 очей) з прогресуючою міопією від -3,0 D до -6,0 D у віці 8-15 років та 20 однолітків з еметропією. Групи спостереження були сформовані згідно темпам прогресування міопії, розподіл за ступенем рефракції був співставним. I група – 25 пацієнтів (50 очей) з повільним темпом прогресування та переважно рефракційним типом міопії; II група – 25 пацієнтів (50 очей) з швидким темпом прогресування та осьовою міопією; III група контролю – 20 еметропів (40 очей) відповідного віку.

Вивчення морфологічних особливостей ДЗН і перипапільної області сітківки у групах порівняння виконували методом СОКТ на апараті «Soct Copernicus Optopol» (Польща) у режимі «Asterisk scanning program» і «3D scanning program» з подальшим аналізом за стандартом «Disc analysis» з точністю до 0,01 мкм. На сканограмах визначали кутові характеристики ДЗН за методикою Ульянової Н. А., Венгер Л. В. (2014), вимірювали кут між лініями, проведеними від країв ДЗН і обчислювали середню величину кута, яка характеризує рельєф внутрішньої поверхні ДЗН.

Вивчення морфологічних особливостей сітківки та судинної оболонки виконували методом SS-ОКТ-А на апараті «DRI Triton Plus» Topcon (Японія) у режимі «3D Wide (H)» (12.0×9.0 mm) з подальшим морфометричним аналізом з точністю до 0,05 мкм. Окрім визначення товщини сітківки в центрі фовеа проводили вимірювання товщини судинної оболонки в центрі субфовеолярно, а також у точці М (середина між центром фовеа та краєм ДЗН). Для вивчення співвідношення товщини сітківки та судинної оболонки було запропоновано використання ретинально-хоріоїдального коефіцієнту (арифметичне співвідношення показань

товщин зазначених оболонки), який визначався у центрі фовеа та у точці М – центрі папіломакулярної ділянки. Вимірювання товщини нервових волокон у макулі, перипапілярно та товщини гангліозного комплексу проводили при аналізі 3D сканів відповідних ділянок автоматично.

Дослідження капілярних сплетінь сітківки, хоріоїдеї та щільність судин у різних сегментах сканування проводили методом SS-ОКТ-А у режимі сканування Angio-ОСТ (9,0×9,0 mm та 3,0×3,0 mm). Вивчали архітектуру капілярного русла та щільність судин по протоколу вимірювання «Density Map», як сумарно у ділянці макули (full macula), так і у відсотковому співвідношенні для чотирьох сегментів на рівні поверхневих (superficial), глибоких сплетінь сітківки (deeper), рівні зовнішньої сітківки (outer retina) та шарі хоріокапілярів (choriocapillars).

Експериментальні дослідження були проведені на 78 щурах лінії Вістар, які знаходилися в умовах експериментально-біологічної клініки ОНМедУ та 8 кролях породи Шиншила, які утримувались в умовах віварію ДУ “Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України”. Усі тварини знаходилися у стандартних умовах, експериментальні дослідження були проведені з дотриманням принципів біоетики, викладених в Хельсінкській декларації, Закону України “Про захист тварин від жорсткого поводження” (ВВР, 2006 N 27, ст. 230, із змінами, внесеними згідно із Законом N 1759-VI (1759-17) від 15.12.2009, ВВР, 2010, N 9, ст. 76), Етичного кодексу вченого України (НАН України, 2009) та рекомендацій щодо проведення наукових морфологічних досліджень (Мішалов В. Д. з співавт., 2007).

Перший етап експериментальних досліджень був проведений на 78 щурах лінії Вістар, віком 14 днів, з метою дослідження впливу аналога простагландину (0,005 % латанопрост) на динаміку змін ПЗР ока за фізіологічних умов та за умов експериментальної деприваційної міопії, 15 щурів склали контрольну групу. Піддослідні тварини були розподілені на 5 груп, згідно завданням дослідження.

В 1 групі тварин (21 щурів, 42 ока) досліджувався вплив аналога простагландину на динаміку змін ПЗР ока щурів за фізіологічних умов та морфофункціональні властивості оболонки очного яблука. У 1.1 підгрупі тварин (7 щурів, 14 очей) інстиляції аналога простагландину проводились протягом 15 днів в обидва ока, після чого тварини були виведені з експерименту. У 1.2 підгрупі (7 щурів, 14 очей) також застосовували аналог простагландину 15 днів, після чого щури знаходилися під спостереженням і в віці 45 днів були виведені з експерименту. У 1.3 підгрупі (7 щурів, 14 очей) протягом 30 днів проводилися інстиляції аналога простагландину і у віці 45 днів тварини були виведені з експерименту.

У 2 групі тварин (7 щурів, 7 очей) проводилося моделювання деприваційної міопії протягом 14 днів, шляхом блефарорафії повік правого ока тварини після фізіологічного відкриття очей на 14 добу життя тварини, ліве око залишалося інтактним (Weerman R. W. et al., 2010; Ульянова Н. А., 2014). Після видалення швів з повік на 30 добу життя тварини протягом 15 днів в праве око отримували інстиляції аналога простагландину і в віці 45 днів були виведені з експерименту.

У 3 групі тварин (21 щур, 21 око) протягом 14 діб проводилося моделювання деприваційної міопії в поєднанні з інстиляціями аналога простагландину в праве око. Підгрупа 3.1 (7 щурів, 7 очей) була виведена з експерименту у віці 1 місяця.

Підгрупа 3.2 (7 щурів, 7 очей) після видалення швів з повік на 30 добу життя, отримувала протягом 15 днів в праве око аналог простагландину, до виведення з експерименту у віці 45 днів. Підгрупа 3.3 (7 щурів, 7 очей) після видалення швів з повік знаходилася під спостереженням і у віці 45 днів була виведена з експерименту.

У 4 групі тварин (7 щурів, 7 очей) протягом 14 днів проводилося моделювання деприваційної міопії, і на 30 добу життя тварини були виведені з експерименту.

У 5 групи тварин (7 щурів, 7 очей) протягом 14 днів проводилося моделювання деприваційної міопії, і на 45 добу життя тварини були виведені з експерименту.

Контрольну групу становили 15 інтактних щурів (30 очей), які були виведені з експерименту в віці 15, 30 та 45 днів для дослідження вікових параметрів та морфофункціональних властивостей фізіологічного росту ока експериментальних тварин.

Інстиляції аналога простагландину проводились за допомогою мікропіпетки один раз на добу в залежності від умов експерименту.

Виведення щурів з експерименту відбувалось шляхом дислокації шийних хребців під дією ефірного наркозу з подальшою енуклеацією. За допомогою цифрового штангенциркуля 31С628 (ТОРЕХ) з точністю до 0,02 мм, було досліджено сагітальний, горизонтальний та вертикальний розміри енуклеюваних очних яблук.

Другий етап експериментальних досліджень був проведений на 8 статевозрілих кролях породи Шиншила, віком 4 місяці, з метою дослідження впливу аутокріотромболізату кролів на фіброзну оболонку ока тварини. Кролі були розподілені на 2 групи, згідно завданням експериментального дослідження.

Перша група склала 3 кроля, в яких ліве око слугувало контролем. В верхній квадрант субтенонового простору правого ока тварин цієї групи було введено 0,5 мл аутокріотромболізату кролів, одноразово. Через 2 тижні, 1,5 та 2,5 місяці після початку експерименту (введення аутокріотромболізату) кролі були виведені з експерименту шляхом введення повітря в навколоушну вену, з подальшою енуклеацією очей.

Друга група склала 5 кролів, яким в обидва ока на початку експерименту в верхньому квадранті субтенонового простору було введено одноразово 0,5 мл аутокріотромболізату кролів. Через 2 тижні після введення аутокріотромболізату, кролям, під загальною анестезією тіопенталом натрію, було проведено оперативне втручання: розтин кон'юнктиви в верхньому квадранті в 3 мм від лімбу, рифлення склери з введенням інтрасклерально аутокріотромболізату та в субтеноновий простір над зоною рифлення гіалуронової кислоти 0,1 мл (Гіарал-плюс), безперервний шов нейлон 8/0 Alcon на розтин кон'юнктиви. В подальшому кролям протягом 5 днів проводились інстиляції сульфацилу натрію 15 % 4 рази на добу в обидва ока. Кролі були виведені з експерименту через 1,5 та 2,5 місяці після початку експерименту.

Для гістологічних досліджень проводили фіксацію очних яблук в 10 % нейтральному формаліні, із подальшою заливкою в «Гістомікс» (Біовітрум) та за загальноприйнятою методикою готувалися постійні гістологічні препарати (Саркисов Д. С., 1996). Зрізи фарбувалися гематоксілін-еозином, за ван Гізоном. Досліджували методом світлової мікроскопії на мікроскопі «Carl Zeiss Axiostar

plus», оснащеним системою відеоаналізу зображень «ВидеоТест-Мастер Морфология» (ВидеоТест, серійний номер В2715466061102132580/700).

Для електронно-мікроскопічного дослідження фрагменти оболонок очного яблука фіксувались в 2,5 % розчині глютаральдегіду, заключення проводилось в суміші епоксидних смол епон-аралдит. В подальшому ультратонкі зрізи контрастували за методикою Reynolds, 1963. Розглядались та фотографувались зрізи в електронному мікроскопі ПЭМ-100-01.

Матеріали дисертаційної роботи були розглянуті на засіданні комісії з питань біоетики ОНМедУ (протокол № 130 Б від 05.10.2018 р.).

Статистичний аналіз бази даних проводився з використанням ліцензійного програмного пакету Statistica 10 (StatSoft, Incorporates, США) і Excel 2010 (Microsoft Corporation, США). Для обробки результатів клініко-функціональних та морфометричних досліджень застосовували методи варіаційної статистики та дисперсійного аналізу. Проводили оцінку середньої арифметичної (M), похибки середньої арифметичної ($\pm m$), досягнутого рівня статистичної значущості (p). Критичне значення рівня значущості приймалося рівним 0,05. Для визначення кореляційних зв'язків між досліджуваними клініко-фізіологічними показниками використовували коефіцієнт простої кореляції Пірсона, який дозволив визначити кореляційну залежність між ознаками, що мають різні одиниці виміру.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведеними клінічними спостереженнями були уточнені особливості прогресування міопії у дітей при її стандартному лікуванні: приріст середнього показника рефракції склав $1,01 \pm 0,24$ D/рік, а приріст ПЗР ока склав, в середньому, $0,35 \pm 0,06$ мм/рік. Встановлено, що як при повільно, так і при швидко прогресуючій міопії спостерігається прискорення швидкості прогресування міопічного процесу з віком дітей, але співвідношення річного градієнту прогресування між швидко та повільно прогресуючими групами з віком починає зменшуватись з 1,91 у 7-9 років, 1,6 – у 10-11 до 1,43 – у 12-16 років відповідно ($p < 0,05$).

У всіх дітей, які знаходились під спостереженням, до початку лікування, було виявлено тенденцію до підвищення показників дійсного внутрішньоочного тиску (ВОТ) до $14,27 \pm 0,23$ мм рт.ст., в порівнянні із середніми показниками P_0 у еметропів аналогічної вікової групи $12,29 \pm 0,30$ мм рт.ст., тобто був на 16,1 % більшим. Показник легкості відтоку (коефіцієнт С) у еметропів становив $0,37$ мм³/хв/мм рт.ст., а у пацієнтів з міопією був на 21,6 % меншим ($0,29 \pm 0,01$ мм³/хв/мм рт.ст.). Хвилинний об'єм секреції водянистої вологи (коефіцієнт F) у здорових дітей дорівнював $1,09 \pm 0,07$ мм³/хв, в основній групі він був на 25,7 % більшим ($1,37 \pm 0,04$ мм³/хв). Відповідно коефіцієнт Беккера (КБ) у еметропів становив $33,93 \pm 1,57$, у міопів він був на 50,3 % більшим ($51,01 \pm 1,65$). Тобто у відсотковому співвідношенні показники гідродинаміки очей у еметропів та міопів значно відрізняються, та відмінність є статистично достовірною ($p < 0,05$).

Варто зазначити, що усі тонографічні показники були в межах норми, як при повільно, так і при швидко прогресуючій міопії, але відносно групи контролю майже всі показники були достовірно більші у всіх вікових групах за винятком коефіцієнта F, який за даними літератури є найменш достовірним показником

тонографічних досліджень. Згідно нашим дослідженням найбільш інформативними показниками порушення гідродинаміки ока при прогресуванні міопії є КБ та P_0 . При швидкому прогресуванні міопії порушення гідродинаміки ока достовірно більш значні, ніж при повільному прогресуванні.

Згідно наших даних, P_0 у групах з повільно прогресуючою міопією був на 3,9 – 9,3 % вищим, ніж у контрольній групі, при швидко прогресуючій міопії відмічено підвищення P_0 на 22,3 – 30,9 %. Однак, нами не було виявлено чіткої залежності між рівнем P_0 та віком пацієнтів, але є достовірна залежність та має місце високий прямий кореляційний зв'язок між рівнем P_0 та річним градієнтом прогресування міопічного процесу (з коефіцієнтом кореляції $r=0,887$, $p=0,03$).

Коефіцієнт С коливався незначно: від 0,25 до 0,35 мм³/хв/мм рт.ст., більш низькі його значення спостерігались в підгрупах зі швидко прогресуючою міопією; що призводило до більш високих показників P_0 та КБ. Найнижчі середні значення коефіцієнту С 0,27; 0,26 і 0,25 мм³/хв/мм рт.ст. та найвищі значення КБ 58,00; 58,10 і 65,50 були відповідно в I б, II б та III б підгрупах. Коефіцієнт С був добре виражений в усіх вікових групах з повільно прогресуючою міопією, але був на 6,0 – 20,9 % меншим, ніж у еметропів; при швидко прогресуючій міопії коефіцієнт С був на 24,3 – 33,1 % нижчим за групу контролю.

Коефіцієнт F був більш варіативним з амплітудою коливань від 1,19 до 1,46 мм³/хв у підгрупах «а» та більш стабільним і вищим при швидко прогресуючій міопії у підгрупах «б» від 1,37 до 1,57 мм³/хв.

КБ був найбільш інформативним показником у групах зі швидко прогресуючою міопією, він становив 58 – 65,5 та був на 73,2 – 85,1 % більшим, ніж у групі контролю. При повільно прогресуючій міопії цей показник на 17,6 – 28,6 % був відповідно вищим, ніж у еметропів та становив 39,35 – 43,95. Між показниками КБ та річним градієнтом прогресування міопії виявлено високий прямий достовірний кореляційний зв'язок з коефіцієнтом кореляції $r = 0,940$, $p = 0,01$.

Таким чином, при швидко прогресуючій міопії нами відмічене значне напруження механізмів регуляції ВОТ, що виражене більш високим значенням вихідного КБ, який зростає з віком дитини.

Вивчення кутових характеристик ДЗН показало, що на фоні відсутності достовірних змін розмірів диску, виявлено зменшення кутової характеристики ДЗН у дітей зі швидким прогресуванням міопії до $127,3^\circ \pm 2,8^\circ$ у той час, як при еметропії та при повільно прогресуючій міопії цей показник становив $152,3^\circ \pm 2,9^\circ$ та $150,1^\circ \pm 3,1^\circ$ відповідно ($p < 0,05$). Таке зменшення кутової характеристики ДЗН на 16,4 % у пацієнтів зі швидко прогресуючою осьовою міопією, порівняно з еметропами, може свідчити про схильність даної категорії пацієнтів до формування деформацій ДЗН, які у подальшому можуть призвести до розвитку хоріоретинальних дистрофічних змін за центральним типом.

Середня товщина шару нервових волокон в перипапілярній зоні у всіх пацієнтів була в межах норми та не відрізнялась у дітей з різними темпами прогресування міопії.

Вперше запропонована нами методика пошарового морфометричного аналізу макулярної ділянки сітківки за даними SS-ОКТ дозволила виявити достовірне

зменшення товщини комплексу гангліозні клітини – внутрішній плексиформний шар (GCL+) у пацієнтів з міопією, порівняно з еметропами (табл. 1). Так, при повільно прогресуючій міопії товщина комплексу GCL+ була статистично менша, ніж у еметропів та, у середньому, складала $69,5 \pm 0,6$ мкм ($p < 0,05$). Товщина комплексу GCL+ у пацієнтів зі швидко прогресуючою міопією, у середньому, складала $66,2 \pm 0,7$ мкм, що було достовірно нижче, ніж при повільно прогресуючій міопії та при еметропії на 5,4 % та 9,9 % відповідно. У свою чергу, тільки у пацієнтів з міопією зі швидким темпом прогресування та відносно більшим показником ПЗР ока спостерігається зменшення товщини комплексу гангліозні клітини – внутрішній плексиформний шар – нервові волокна (GCL++). Так, товщина GCL++ у пацієнтів II групи, в середньому, складала $102,1 \pm 1,3$ мкм, що на 7,5 % було менше, ніж у обстежених здорових осіб з еметропією у III групі ($p < 0,05$).

Таблиця 1

**Морфометричні показники сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів з міопією
(n-кількість очей, M \pm m, мкм)**

Показник	I (n=50)	II (n=50)	III (n=40)
RNFLT в ділянці макули, мкм	41,1 \pm 2,2	38,3 \pm 1,7	40,4 \pm 2,2
GCL+, мкм	69,5 \pm 0,6* ¹	66,2 \pm 0,7* ^{1,2}	73,5 \pm 1,0
GCL++, мкм	106,0 \pm 1,8* ¹	102,1 \pm 1,3* ¹	110,4 \pm 1,0
Товщина сітківки в центрі фовеа, мкм	195,2 \pm 3,7	206,6 \pm 2,5* ^{1,2}	190,1 \pm 2,6
Товщина сітківки в точці М, мкм	321,5 \pm 4,0	319,3 \pm 2,5	318,2 \pm 2,8
Товщина хоріоїдеї в центрі фовеа, мкм	272,9 \pm 11,0	237,3 \pm 9,2* ^{1,2}	301,4 \pm 9,7
Товщина хоріоїдеї в точці М, мкм	198,6 \pm 8,1	178,2 \pm 5,3* ^{1,2}	218,3 \pm 9,2
Ретинально-хоріоїдальний коефіцієнт в центрі фовеа	0,77 \pm 0,03	0,95 \pm 0,04* ^{1,2}	0,69 \pm 0,03
Ретинально-хоріоїдальний коефіцієнт в точці М	1,89 \pm 0,09* ¹	2,13 \pm 0,07* ^{1,2}	1,47 \pm 0,08

Примітки: 1. *¹ – $p < 0,05$ у порівнянні з еметропами (група III);

2. *² – $p < 0,05$ порівняння пацієнтів I та II груп.

Вищезазначене дозволяє вважати, що товщина GCL+ порівняно з GCL++, який відповідає комплексу таких структур як дендрити, аксони та тіла гангліозних клітин сітківки, є більш чутливим показником зменшення товщини гангліозного комплексу, в залежності від ПЗР ока при міопії, та його зміни простежуються навіть при повільно прогресуючій міопії, у порівнянні з еметропією.

При прогресуванні міопії встановлено нерівномірне зменшення товщини хоріоїдеї, що проявляється у достовірному збільшенні ретинально-хоріоїдального коефіцієнту на ділянці між центром фовеа та ДЗН, що у комплексі морфологічних змін заднього сегменту міопічного ока може сприяти розвитку регіонарних гемодинамічних порушень.

Дослідження капілярних сплетінь сітківки та хоріоїдеї проводили методом SS-ОКТ-А у режимі сканування Angio-ОСТ. У жодного з обстежених пацієнтів не було виявлено патологічних відхилень у напрямку судин на отриманих SS-ОКТ-ангіограмах. Щільність судин (ЩС) визначалась автоматично та достовірно відрізнялась тільки у поверхневому сплетінні, зокрема, у назальному та

темпоральному секторах сканування. Так, ЩС поверхневого сплетіння парафовеолярної ділянки була у пацієнтів II групи у назальному та у темпоральному секторах на 4,5 % - 5,0 %, меншою, ніж у еметропів (табл. 2). Виявлені зміни показника ЩС можна трактувати, як ОКТА-маркери порушення регіонарної гемодинаміки на рівні судинного сплетіння нервових волокон та шару гангліозних клітин сітківки на фоні прогресування міопії та збільшення ПЗР ока.

Таблиця 2

Показники щільності судин в поверхневому та глибокому капілярному сплетінні парафовеолярної ділянки ($M \pm m$, n-кількість очей)

Показник	Сектор	I (n=50)	II (n=50)	III (n=40)
ЩС поверхневого сплетіння, %	верхній	51,68 ± 0,31	50,87 ± 0,48	51,93 ± 0,37
	назальний	47,61 ± 0,46	46,52 ± 0,41*	48,71 ± 0,43
	нижній	49,23 ± 0,48	48,91 ± 0,31	50,04 ± 0,53
	темпоральний	47,92 ± 0,53	46,74 ± 0,45*	49,20 ± 0,51
ЩС глибокого сплетіння, %	верхній	52,82 ± 0,63	53,51 ± 0,65	54,13 ± 0,43
	назальний	48,60 ± 0,41	47,97 ± 0,40	47,73 ± 0,32
	нижній	51,15 ± 0,53	51,83 ± 0,43	50,75 ± 0,48
	темпоральний	48,61 ± 0,41	47,67 ± 0,37	47,87 ± 0,39

Примітка. * – $p < 0,05$ у порівнянні з еметропами (група III).

Виявлені нами в клінічних дослідженнях при швидко прогресуючій міопії закономірності гідродинаміки ока та морфогенезу сітківки і судинної оболонки у дітей визначили подальші експериментальні дослідження.

В результаті проведення першого етапу експериментальних досліджень з'ясовано, що інстиляції латанопросту інтактним експериментальним тваринам не впливають на фізіологічні вікові зміни сагітального та горизонтального розмірів очного яблука. Збільшення тривалості застосування препарату з 15 по 45 добу життя також не змінює швидкість вікового зростання ока.

При морфологічних дослідженнях на світлооптичному рівні не виявлено структурних змін в оболонках очного яблука після інстиляцій аналога простагландину, що може свідчити про відсутність патологічного впливу препарату на структуру оболонок очей експериментальних тварин у періоді активного росту.

Як видно з таблиці 3, застосування інстиляцій латанопросту під час моделювання деприваційної міопії (група 3.1) достовірно зменшує темпи росту сагітального і горизонтального розміру очного яблука на 0,14 та 0,20 мм відповідно, порівняно з тваринами, які не отримували латанопрост під час депривації (група 4).

У свою чергу, в експериментальних групах 3.2 та 3.3 спостерігали достовірне зменшення темпів росту горизонтального та сагітального розмірів ока, порівняно з тваринами 5 групи (деприваційна міопія без інстиляцій). Таким чином, застосування латанопросту під час формування деприваційної міопії та після завершення її моделювання запобігає патологічному росту очного яблука тварин.

Інстиляції в кон'юнктивальну порожнину синтетичного аналога простагландину F2- α у інтактних щурів не спричиняють змін товщини судинної оболонки ока. За умов моделювання деприваційної міопії (група 4) спостерігали зменшення товщини судинної оболонки вона становила $5,02 \pm 0,02$ мкм (у групі

контролю відповідного віку $6,42 \pm 0,03$ мкм), а застосування латанопросту під час моделювання деприваційної міопії (група 3.1) запобігало цьому зменшенню, товщина судинної оболонки була $6,10 \pm 0,02$ мкм ($p < 0,05$), що підтверджує позитивний вплив інстиляцій аналога простагландину F2- α на гемодинаміку ока.

Таблиця 3

Динаміка змін розмірів очного яблука при експериментальній деприваційній міопії у щурів ($M \pm m$, мм)

№ експериментальної групи тварин	Кількість очей, n	Вік тварин (діб)	Розмір очного яблука, мм	
			Горизонтальний	Сагітальний
2	7	45	$5,43 \pm 0,08^{*1}$	$5,30 \pm 0,07^{*1}$
3.1	7	30	$5,12 \pm 0,06^{*2}$	$5,10 \pm 0,04^{*2}$
3.2	7	45	$5,19 \pm 0,04^{*2}$	$5,16 \pm 0,01^{*2}$
3.3	7	45	$5,15 \pm 0,03^{*2}$	$5,11 \pm 0,06^{*2}$
4	7	30	$5,32 \pm 0,04^{*1}$	$5,24 \pm 0,05^{*1}$
5	7	45	$5,47 \pm 0,07^{*1}$	$5,39 \pm 0,06^{*1}$

Примітки: 1.*¹ – $p < 0,05$, порівняно з інтактними тваринами відповідного віку;
2.*² – $p < 0,05$, порівняно з тваринами з деприваційною міопією відповідного віку (експериментальні групи 4 і 5).

Другим етапом експериментальних досліджень встановлено, що через 2 тижні після субтенозового введення аутокріотромболізату виявляється набряк зі зкупченням сітчастого слабееозинофільного однорідного матеріалу, інфільтрованого дифузно розподіленими фібробластоподібними клітинами, а міжклітинний матеріал містить пластинки колагенових волокон. На ультраструктурному рівні між склерою та м'язом спостерігається переважно зкупчення пучків колагенових волокон, а також окремі колагенові фібрили, визначаються поодинокі фібробласти.

Через 1,5 місяці після субтенозового введення аутокріотромболізату відзначаються ознаки гіперплазії фіброцитів і формування пучків колагенових волокон різної щільності в різних ділянках. На ультраструктурному рівні область між епісклерою і м'язами заповнена рихлою волокнистою сполучною тканиною, яка складається з пучків колагенових волокон та значної кількості клітин.

Через 2,5 місяці після субтенозового введення аутокріотромболізату (рис. 1, а) характер світлооптичних змін структур ока поблизу місця введення зберігається, але фіброз субепітеліального шару кон'юнктиви та епісклери більш виражені. На ультраструктурному рівні (рис. 1, б) в зоні епісклери розташована велика кількість колагенових волокон, між якими спостерігаються крупні фібробласти в активному стані з довгими відростками. В цілому в даній області іде активний процес формування сполучнотканинних волокон, при цьому колагеноутворення спостерігається не тільки в субкон'юнктивальному шарі, а й епісклерально.

За умов субтенозового та інтрасклерального введення аутокріотромболізату разом з рифленням склери спостерігали активацію фібробластів та формування колагенових волокон, ділянки з ознаками запалення і дистрофічними змінами в епісклері та зовнішніх шарах склери.

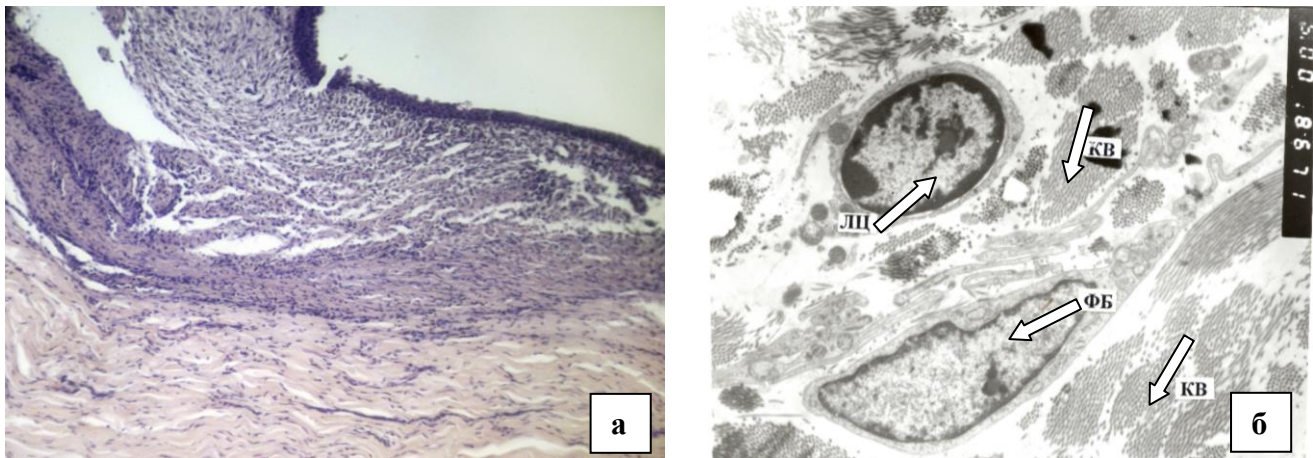


Рис. 1. Гістологічні препарати – 2,5 місяці після субтенозового введення аутокріотромболізату: а) кон'юнктива та склера кроля (гематоксилін-еозин. х 40); б) ультраструктура області між епісклерою та м'язом кроля (трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 5000$: КВ – колагенові волокна; ЛЦ – лімфоцит; ФБ – фібробласт).

Таким чином, саме субтенозове введення аутокріотромболізату сприяє фізіологічному упорядкованому формуванню колагенових волокон, що приводить до зміцнення склери у кролів за умов експерименту, та може бути підґрунтям для подальших досліджень можливості використання даного методу в клінічних умовах при міопії.

ВИСНОВКИ

1. Міопія є важливою медико-соціальною проблемою, оскільки розповсюдженість її у сучасному суспільстві складає 28,3 %, к 2050 року за прогнозами світових епідеміологічних досліджень – досягне близько 49,8 %, а майже у 10 % населення буде міопія високого ступеня (Holden V.A. et al., 2016). Це свідчить, що існуючі методи профілактики прогресування міопії недостатньо ефективні, тому пошук нових патогенетично орієнтованих методів профілактики її прогресування, що враховують індивідуальні особливості офтальмогідродинаміки та морфогенезу оболонок ока, є актуальною проблемою офтальмології.

2. При прогресуючій міопії спостерігається підвищення показників дійсного внутрішньоочного тиску (P_0) до $14,27 \pm 0,23$ мм рт. ст. (в контрольній групі – $12,29 \pm 0,30$ мм рт.ст.) та ці зміни найбільш виражені у старшій віковій групі дітей зі швидко прогресуючою міопією, в якій рівень P_0 був на 30,9 % вищим відносно групи контролю ($p < 0,05$). Проведений кореляційно-регресійний аналіз виявив вельми високий прямий зв'язок між річним градієнтом прогресування міопії та КВ ($r = 0,94$, $p = 0,01$) та високий прямий зв'язок між річним градієнтом прогресування міопії та значенням дійсного ВОТ ($r = 0,887$, $p = 0,03$).

3. Симптомокомплекс морфометричних змін макули, за даними SS-ОКТ-ангіографії, при швидко прогресуючій осьовій міопії полягає у збільшенні товщини сітківки у центрі фовеа на 8,9 % порівняно з еметропами, зниженні товщини гангліозного комплексу GCL++ на 7,5 % і 4,0 % порівняно з еметропами та пацієнтами з повільно прогресуючою міопією відповідно, що супроводжується при швидко прогресуючій міопії дисперсією зовнішнього плексиформного шару та шару волокон Генле в макулі, на фоні зменшення показника щільності судин

поверхневого капілярного сплетіння, на 4,5 % у назальному і 5,0 % у темпоральному секторах ділянки макули, порівняно з еметропами ($p < 0,05$).

4. Симптомокомплекс морфометричних змін ДЗН, за даними SS-ОКТ-ангіографії, у пацієнтів зі швидко прогресуючою осьовою міопією полягає у тенденції до формування овальних та «нахилених» дисків, що супроводжується зменшенням кутової характеристики ДЗН на 16,4 % та зменшенням щільності судин поверхневого перипапільярного капілярного сплетіння на 7,9 % у темпоральному сегменті і 3,6 % у назальному, порівняно з еметропами ($p < 0,05$), та може трактуватися як створення умов для подальшого розвитку хоріоретинальних дистрофічних змін у перипапільярній ділянці, тому запропоновані кутові характеристики ДЗН можуть бути рекомендовані для прогнозування ризику розвитку дистрофічних ускладнень осьової міопії.

5. Симптомокомплекс морфометричних змін хоріоїдеї, за даними SS-ОКТ-ангіографії, у пацієнтів зі швидко прогресуючою осьовою міопією полягає у зменшенні товщини судинної оболонки в центрі фовеа на 21,2 % і 13,2 %, та на 18,3 % і 10,6 % у центрі папіломакулярної ділянки, відповідно, порівняно з еметропами та пацієнтами з повільно прогресуючою міопією ($p < 0,05$), що супроводжується зниженням показника щільності судин шару хоріокапілярів у назальному секторі макули на 5,4 % порівняно з еметропами ($p < 0,05$). Достовірне збільшення ретинально-хоріоїдального коефіцієнту на ділянці між центром фовеа та диском зорового нерва у комплексі морфологічних змін заднього сегменту міопічного ока може сприяти розвитку регіонарних гемодинамічних порушень.

6. Інстиляції в кон'юнктивальну порожнину синтетичного аналогу простагландину F2- α (латанопросту) у інтактних щурів в період інтенсивного росту очного яблука не впливають на темпи вікового збільшення його сагітального і горизонтального розміру та не спричиняють змін товщини судинної оболонки ока, а застосування латанопросту під час моделювання деприваційної міопії у щурів з 15 по 30 добу життя достовірно зменшує темпи росту очного яблука та запобігає зменшенню товщини судинної оболонки, яке відбувається за умов депривації.

7. Субтенонове введення аутокріотромболізату за умов експерименту у кролів сприяє фізіологічному упорядкованому формуванню колагенових волокон, що приводить до зміцнення склери піддослідних тварин, та може бути підґрунтям для подальших досліджень можливості використання даного методу в клінічних умовах при прогресуючій міопії.

8. Експериментальними дослідженнями встановлена можливість застосування аналога простагландину F2- α та препаратів клітинної терапії нового покоління – аутокріотромболізату для лікування міопії та теоретично обґрунтована доцільність розробки нового методу профілактики прогресування міопії шляхом підключення до загальноприйнятого консервативного лікування міопії інстиляцій аналога простагландину F2- α та субтенонового введення аутокріотромболізату.

9. Результати клінічної частини роботи було впроваджено в практичну діяльність Офтальмологічного медичного центру Одеського національного медичного університету та Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока».

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вивчення кутових характеристик ДЗН у дітей з осьовою міопією може бути застосовано для прогнозування ризику розвитку дистрофічних ускладнень.
2. Впровадження в практику дослідження ретинально-хоріоїдального коефіцієнта при міопії, на ділянці між центром фовеа та ДЗН, з виявленням його збільшення у комплексі з морфологічними змінами заднього сегменту, може бути застосовано для ранньої діагностики регіонарних гемодинамічних порушень при прогресуючій міопії.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Венгер Г. Е. Современные взгляды на патогенез прогрессирующей миопии / Г. Е. Венгер, Л. В. Венгер, С. И. Бурдейный // Таврический медико-биологический вестник. – Т. 15, № 3, ч. 3 (59). – 2012. – С. 25–29. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел; участь у систематизації результатів)*.
2. Ульянова Н. А. Зміни кутових характеристик диска зорового нерва у пацієнтів з прогресуючою міопією за даними спектральної оптичної когерентної томографії / Н. А. Ульянова, С. І. Бурдейний // Архів офтальмології України. – 2017. – Т. 5, № 3 (9). – С. 80–84. *(Особистий внесок: проведення ОКТ, аналіз літературних джерел; участь у систематизації результатів, статистична обробка результатів)*.
3. Бурдейний С. І. Особливості гідродинаміки ока у дітей з прогресуючою міопією / С. І. Бурдейний // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 1, Т. 2 (143). – С. 94–99.
4. Ульянова Н. А. Морфометричні особливості судинної оболонки ока у пацієнтів з прогресуючою міопією за даними SS – оптичної когерентної томографії – ангиографії / Н. А. Ульянова, С. І. Бурдейний // Архів офтальмології України. – 2018. – Т. 6, № 1 (10). – С. 52–56. *(Особистий внесок: проведення ОКТ-А, аналіз літератури, статистична обробка результатів)*.
5. Бурдейный С. И. Влияние инстилляций аналога простагландина F2-альфа на прогрессирование экспериментальной депривационной миопии у крыс / С. И. Бурдейный, Н. А. Ульянова // Офтальмология Восточная Европа. – 2018. – Т.8, № 2. – С. 212–220. *(Особистий внесок: аналіз літератури, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів)*.
6. Бурдейний С. І. Вплив аутокріотромболізату на ультраструктуру кон'юнктиви та склери кролів / С. І. Бурдейний, Н. А. Ульянова, В. В. Віт, Н. І. Молчанюк // Інтегративна антропологія. – 2018. – № 1 (31). – С. 37–41. *(Особистий внесок: аналіз літератури, проведення та аналіз експериментальних досліджень)*.
7. Бурдейний С. І. Гістологічні особливості будови ока та допоміжного апарату щурів лінії Вістар / С. І. Бурдейний // «Молодь медицині майбутнього» : міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, присвячена 150-річчю з дня народження проф. М. Ф. Гамалеї : тези доповідей. – Одеський мед. університет, 2009. – С. 39.
8. Бурдейний С. І. Можливості спектральної оптичної когерентної томографії сітківки в діагностиці патології макули / С. І. Бурдейний // «Молодь медицині

майбутнього» : міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, присвячена 135-річчю з дня народження проф. М. Д. Стражеска : тези доповідей. – Одеський мед. університет, 2011. – С. 124–125.

9. Ульянова Н. А. Особенности макулярных разрывов при высокой осевой миопии по данным спектральной оптической когерентной томографии сетчатки / Н. А. Ульянова, Л. В. Венгер, С. И. Бурдейный // Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 75-річчю заснування Інститута ім. В. П. Філатова. – Одеса, 2011. – С. 221–222. (*Особистий внесок: аналіз літературних джерел, проведення ОКТ, статистична обробка результатів та їх інтерпретація, написання тез*).

10. Бурдейный С. І. Спектральна оптична когерентна томографія сітківки в діагностиці тракційної міопічної макулопатії / С. І. Бурдейный // «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» : міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, присвячена 115-річчю з дня народження проф. М. О. Ясиновського : тези доповідей. – Одеський мед. університет, 2014. – С. 101–102.

11. Бурдейный С. І. Особливості вітреоретинального інтерфейсу при високій осьовій міопії / С. І. Бурдейный // «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» : наук.-практ. конф. з міжнар. участю (для молодих вчених та студентів), присвячена 85-річчю з дня заснування студентського наукового товариства в ОНМедУ : тези доповідей. – Одеський мед. університет, 2015. – С. 199.

12. Burdeinyi S. I. Dynamic changes of eye axial size in rats with form-deprivation myopia in different experimental conditions [Електронний ресурс] / S. I. Burdeinyi // 8th International Student Medical Congress in Košice, 22-24 June 2016.

13. Бурдейный С. И. Особенности угловых характеристик диска зрительного нерва у пациентов с прогрессирующей миопией по данным спектральной оптической когерентной томографии / С. И. Бурдейный, Н. А. Ульянова // Матеріали XIV з'їзду офтальмологів України. – Одеса, 2018. – С. 166–167. (*Особистий внесок: аналіз літератури, проведення ОКТ, статистична обробка, написання тез*).

14. Бурдейный С. І. Зміни гідродинамічних показників у дітей з прогресуючою міопією / С. І. Бурдейный // «Своє дитинство треба бачити» : VII науково-практична конференція дитячих офтальмологів України з міжнародною участю : збірник праць / під редакцією проф. С. О. Рикова // Київ. – 2018. – С. 50–51.

15. Ulianova N. A. Morphometric features of choroid in patients with progressive myopia according to SS-OCTA [Електронний ресурс] / N. A. Ulianova, S. I. Burdeinyi // 18th Euretina Congress. Vienna, 20-23 September 2018. (*Особистий внесок: проведення ОКТ-А, статистична обробка, написання тез та переклад англійською мовою*).

16. Бурдейный С. І. Структурні зміни очного яблука експериментальних тварин за умов субтенозового введення аутокріотромболізату / С. І. Бурдейный, Н. А. Ульянова, В. В. Віт, Н. І. Молчанюк // «Рефракційний пленер'18» : науково-практична конференція з міжнародною участю: збірник наукових праць / під редакцією проф. С. О. Рикова // Київ. – 2018. – С.15–18. (*Особистий внесок: аналіз літературних джерел, розробка методології та проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, написання тез*).

АНОТАЦІЯ

Бурдейний С.І. Клініко-експериментальне обґрунтування нових патогенетично спрямованих методів профілактики прогресування міопії. – На правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.18 – офтальмологія. Одеський національний медичний університет МОЗ України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, 2019.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності профілактики прогресування міопії шляхом клініко-експериментального обґрунтування диференційованого призначення препаратів для корекції гідродинаміки ока та морфогенезу склери.

У дітей зі швидко прогресуючою міопією встановлено підвищення показників дійсного внутрішньоочного тиску, яке корелює з віком дитини.

Встановлено, що при швидко прогресуючій міопії зміни сітківки та судинної оболонки полягають у відносному збільшенні товщини сітківки у центрі фовеа, зменшенні товщини гангліозного комплексу GCL++, зменшенні кутової характеристики ДЗН, збільшенні ретинально-хоріоїдального коефіцієнта в центрі папіломакулярної ділянки, зменшенні товщини судинної оболонки в центрі фовеа та у центрі папіломакулярної ділянки, зниженні показника щільності судин шару хоріокапілярів у назальному секторі макули порівняно з еметропами та з пацієнтами з повільно прогресуючою міопією.

Експериментально підтверджена можливість застосування аналога простагландину F2- α та препаратів клітинної терапії нового покоління – аутокріотромболізату для лікування міопії та теоретично обґрунтована доцільність розробки нового методу профілактики прогресування міопії шляхом підключення до загальноприйнятого консервативного лікування міопії інстиляцій аналога простагландину F2- α та субтенонового введення аутокріотромболізату.

Ключові слова: міопія, гідродинамічні показники, спектральна оптична когерентна томографія, щільність судинної оболонки, аналог простагландину F2- α , аутокріотромболізат.

АННОТАЦИЯ

Бурдейный С.И. Клинико-экспериментальное обоснование новых патогенетически направленных методов профилактики прогрессирования миопии. – На правах рукописи. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 - офтальмология. Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, 2019.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности профилактики прогрессирования миопии путём клинико-экспериментального обоснования дифференцированного назначения препаратов для коррекции гидродинамики глаза и морфогенеза склеры.

У детей с быстро прогрессирующей миопией выявлено повышение показателей истинного внутриглазного давления, которое коррелирует с возрастом.

Выявлено, что при быстро прогрессирующей миопии изменения сетчатки и сосудистой оболочки проявляются в относительном увеличении толщины сетчатки в центре фовеа, снижении толщины ганглиозного комплекса GCL++, уменьшении угловой характеристики ДЗН, увеличении ретино-хориоидального коэффициента в центре папилломакулярной области, уменьшении толщины сосудистой оболочки в центре фовеа и в центре папилломакулярной области, снижении показателя плотности сосудов слоя хориокапилляров в назальном секторе макулы в сравнении с эметропами и пациентами с медленно прогрессирующей миопией.

Экспериментально подтверждена возможность применения аналога простагландина F2- α и препаратов клеточной терапии нового поколения – аутокриотромболизата для лечения миопии и теоретически обоснована целесообразность разработки нового метода профилактики прогрессирования миопии путём добавления к общепринятому консервативному лечению миопии инстилляций аналога простагландина F2- α и субтенонового введения аутокриотромболизата.

Ключевые слова: миопия, гидродинамические показатели, спектральная оптическая когерентная томография, плотность сосудистой оболочки, аналог простагландина F2- α , аутокриотромболизат.

ANNOTATION

Burdeinyi S.I. Clinical and experimental justification of new pathogenetically directed methods of myopia progression prophylaxis. – Qualifying scientific work, manuscript. Thesis for a candidate degree in specialty 14.01.18. “Ophthalmology”. – Odessa National Medical University Ministry of Health of Ukraine, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to the problem of increasing the effectiveness of myopia progression prophylaxis, by clinical-experimental substantiation of drugs differentiated administration for correction of eye hydrodynamics and scleral morphogenesis.

Supplemented scientific data on the features of hydrodynamics of the eye in children with progressive myopia, in particular – it was established that there is an increase in the values of real intraocular pressure (P_0) up to $14,27 \pm 0,23$ mm Hg (in the group of control – $12,29 \pm 0,30$ mm Hg), hydrodynamic changes are more pronounced in the group with rapidly progressive myopia and the degree of these changes increases with the age of the child – in the elderly group P_0 increased on 30,9 % comparing to the group of control. Correlation-regression analysis revealed a very high direct relationship between the annual myopia progression gradient and the Becker coefficient and a high direct correlation between the annual gradient of myopia progression and the values of P_0 .

Supplemented scientific data on structural changes of the retina in the macula with progressive myopia, which consist in the relative increase in the thickness of the retina in the center of the fovea, on 8,9 % in comparison with emetropes, reduction in the thickness of the ganglion complex GCL++ on 7,5 % and 4,0 % in comparison with emetropes and with patients with slowly progressive myopia respectively. These changes are accompanied by the dispersion of the external plexiform layer and the Henle fiber layer in the macula against the background of a decrease in the density of vessels of the surface

capillary plexus in patients with rapidly progressive axial myopia, compared with emmetropes on 4,5 % in nasal and 5,0 % in temporal sectors of macular region.

For the first time, the asymmetry of the structural rearrangements of the optic nerve disc and the papillomacular region in the rapidly progressive axial myopia were proven according to the data of SS-OCT, which manifests itself in reducing the angular characteristics of the optic nerve disc on 16,4 % and 15,3 %, and an increase in retinal-choroidal coefficient in the center of the papillomacular region on 30,1 % and 11,3 % in comparison with emmetropes and with patients with slowly progressive myopia respectively.

Expanded scientific data on changes in the choroid in the rapidly progressive axial myopia, which consists in reducing the thickness of the choroid in the center of the fovea at 21,2 % and in the center of the papillomacular region by 18,3 %, that is accompanied by a decrease in the vascular density index of the layer of choriocapillaries in the nasal sector of macula by 5,4 % compared to emmetropes.

For the first time, the effectiveness of using instillations of the synthetic prostaglandin analogue F2- α has been estimated on the model of myopia in the experiment and found, that instillation of latanoprost to the intact rats during the period of intense growth of the eyeball does not affect the rate of age increasement of its sagittal and horizontal size and does not cause changes in the thickness of the choroid of the eye, while instillations of the latanoprost during the simulation of deprivation myopia in rats from 15 to 30 day of life contributes to the reduction of the growth rate of the eyeball and prevent the reduction of the thickness of the choroid, which was observed under the conditions of the modeling of deprivation myopia.

For the first time, the effect of modern regenerative technologies, in particular, the subtenon administration of platelet autocryolysate on the structure of the eye of intact rabbits, has been experimentally studied, and it is proved to contribute to the physiologically ordered formation of collagen fibers, which leads to the strengthening of sclera in rabbits.

Enhanced understanding of possibilities for prostaglandin analogue F2- α administration and new generation cell therapy such as platelet autocryolysate for the treatment of myopia and the feasibility of the new method development for prophylaxis myopia progression by including the instillations of the prostaglandin analogue F2- α and subtenon administration of platelet autocryolysate to the conventional conservative treatment of myopia.

Key words: myopia, hydrodynamic parameters, spectral optical coherent tomography, vascular density, prostaglandin analogues F2- α , platelet autocryolysate.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВОТ	– внутрішньоочний тиск
ДЗН	– диск зорового нерва
КБ	– коефіцієнт Беккера
ОКТ-А	– оптична когерентна томографія з ангиографією
ОНМедУ	– Одеський національний медичний університет
ПЗР	– передньо-задній розмір
СОКТ	– спектральна оптична когерентна томографія
ЩС	– щільність судин
коефіцієнт С	– коефіцієнт легкості відтоку внутрішньоочної рідини
коефіцієнт F	– хвилинний об'єм водянистої вологи
GCL+	– комплекс гангліозні клітини + внутрішній плексиформний шар
GCL++	– комплекс гангліозні клітини + внутрішній плексиформний шар + нервові волокна
P ₀	– дійсний внутрішньоочний тиск
RNFLT	– товщина шару нервових волокон сітківки
SS-ОКТ-А	– «swept-source» - оптична когерентна томографія з ангиографією