

УДК 617.85:616-07+616-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/aomfs.1.2.2024.14>Коновалова Н.В.^{1,2} , Гузун О.В.¹ , Храменко Н.І.¹ , Ковтун О.В.² ¹ ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМНУ», м. Одеса, Україна² Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Динаміка клінічних і морфофункціональних показників у пацієнтів з гострою оптичною судинною нейропатією під впливом лікування

Cite: Archive of Ophthalmology and Maxillofacial Surgery of Ukraine. 2024;1(2):74-81. doi: 0.22141/aomfs.1.2.2024.14

Резюме. Актуальність. Судинна патологія зорового нерва і сітківки є однією з провідних причин сліпоти. Захворювання, обумовлені порушеннями кровообігу, становлять 10–15 % від загальної кількості очних хвороб. У нозологічній структурі захворювань органа зору, що призводять до необоротної сліпоти, переважають судинні захворювання органа зору. У сучасній офтальмології питання нейропротекції є актуальними в лікуванні гострої оптичної судинної нейропатії. **Мета:** визначити особливості клінічних і морфофункціональних показників у динаміці під впливом довготривалого використання діючої речовини сулодексиду в пацієнтів з гострою оптичною судинною нейропатією. **Матеріали та методи.** Обстеження пройшли 106 пацієнтів (106 очей) з гострою судинною оптичною нейропатією. Курс лікування тривав протягом 10–12 діб. Хворі були довільно розподілені у дві групи. I групу становили 65 хворих, які після проведеного стаціонарного лікування з використанням сулодексиду продовжували отримувати препарат всередину протягом 6 місяців. У II групу увійшов 41 пацієнт, усі вони після закінчення стаціонарного курсу з включенням ін'єкцій сулодексиду не отримували лікування. Проводили клінічне, загальноофтальмологічне й морфофункціональне обстеження. Загальний термін спостереження становив 6 місяців. **Результати.** Через 6 місяців спостереження в обох групах було відзначено поліпшення максимально коригованої гостроти зору ($p = 0,000$), однак у пацієнтів I групи цей показник був у 2 рази більшим порівняно з хворими II групи — 0,3 (0,3–0,5) і 0,14 (0,1–0,2) відповідно. Завдяки нормалізації клінічних показників імовірний ризик розвитку артеріальної гіпертензії через 6 місяців у групі пацієнтів з довготривалим прийомом сулодексиду (відносний ризик 0,43; 95% ДІ 0,26–0,71) був на 30 % нижчий, ніж у групі пацієнтів, які не продовжили пероральний прийом препарату. **Висновки.** Діюча речовина сулодексид є сучасним, ефективним, безпечним і патогенетично обґрунтованим медикаментозним засобом для лікування пацієнтів з гострою оптичною судинною нейропатією. Для профілактики рецидиву захворювання і відновлення зорових функцій потрібен пролонгований прийом препарату протягом 6 місяців, що дозволяє отримати стійкий позитивний ефект як щодо нормалізації клінічних показників, так і щодо стабілізації зорових функцій. Показник максимально коригованої гостроти зору підвищився двічі більше в групі пацієнтів, які приймали сулодексид. За 6 місяців спостереження кількість хворих з артеріальною гіпертензією в I групі зменшилася на 54 % проти 27 % у II групі, і ймовірний ризик був на 30 % нижчий, ніж у групі пацієнтів, які не продовжили пероральний прийом препарату. Виявлено значний ($p < 0,05$) позитивний кореляційний зв'язок між ефективністю та тривалістю лікування, поліпшення клінічних показників, гемодинаміки, і, як наслідок, спостерігається нормалізація артеріального тиску і поліпшення зорових функцій. Виявлено, що ефективність лікування, яка виражалася в стабілізації зорових функцій і стану хворих, у групі довготривалого прийому сулодексиду через 6 місяців становила 69 % (проти 44 % у групі без прийому препарату протягом 6 місяців). Імовірний ризик розвитку атрофії зорового нерва протягом 6 місяців у групі довготривалого вживання сулодексиду був на 39 % нижчий, ніж у групі пацієнтів, які не продовжили пероральний прийом препарату. **Ключові слова:** гостра оптична судинна нейропатія; діагностика; гемодинаміка; фібриноген; тромбінний час; холестерин; D-димер; COVID-19



© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Коновалова Наталія Валеріївна, доктор медичних наук, професор, кафедра загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65082, Україна; e-mail: kvnkonovalova@gmail.com; тел.: +380 (67) 663-57-79

For correspondence: Natalia Konovalova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of General, Children and Military Surgery with a Course of Urology and Ophthalmology, Odesa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odesa, 65082, Ukraine; e-mail: kvnkonovalova@gmail.com; phone: +380 (67) 663-57-79

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

Вступ

Судинна патологія зорового нерва і сітківки є однією з провідних причин сліпоти. Захворювання, обумовлені порушеннями кровообігу, становлять 10–15 % від загальної кількості очних хвороб [1, 2]. Судинна система сітківки — єдина нейроваскулярна система, що відображає стан судинного русла всього організму [3].

В основі розвитку патологічного процесу при оптичній невротії будь-якого типу лежать ішемія та гіпоксія нервових волокон з ослабленням антиоксидантної активності, яким може передувати порушення кровообігу, компресія нервових волокон зорового нерва, блокада аксонального транспорту, інтоксикація, активізація перекисних процесів і нейротоксичних реакцій. Великий інтерес викликають дослідження фібринолітичної системи. Порушення в цій ланці впливають на динаміку судинних оклюзій і розглядаються як один з провідних механізмів у їх патогенезі, підвищення агрегаційної активності тромбоцитів при тромбозах вен сітківки підтверджує важливу роль цього фактора в патогенезі захворювання. Для нормальної циркуляції крові в судинах сітківки і зорового нерва велике значення мають її реологічні властивості, анатомічні особливості очного яблука і стан судин організму, що тісно пов'язаний із супутньою патологією, яку має пацієнт [3].

Існує багато повідомлень про підвищення агрегаційної активності тромбоцитів при оклюзіях судин сітківки, тим самим підкреслюється роль цього фактора в патогенезі захворювання, що пов'язано з ураженням системної гемоциркуляції в організмі [4].

Зафіксовано підвищення активності тромбоцитів при оклюзіях ретинальних судин, що перебігають на тлі офтальмотропної інфекції, у тому числі на фоні вірусної агресії [5].

Проблема лікування оклюзій судин сітківки залишається однією з найскладніших в офтальмології. Нерідко медикаментозне лікування обмежується застосуванням фібринолітичних препаратів і не враховуються супутні захворювання пацієнта, можливий інфекційний фактор у розвитку захворювання, унаслідок чого лікування виявляється неефективним. У цьому дослідженні ми рекомендували пацієнтам діючу речовину сулодексид, тому що саме він з успіхом застосовується для лікування ангіопатій з підвищеним ризиком тромбоутворення, при порушеннях мозкового кровообігу (інсульт, дисциркуляторна енцефалопатія), венозних захворюваннях, мікроангіопатіях, тромбозах, антифосфоліпідному синдромі, а також при гепарин-індукованій тромбоцитопенії [6, 7].

На сучасному етапі існує безліч методів лікування оклюзій судин сітківки, але жоден не гарантує пацієнтові позитивний результат процесу і відсутність ускладнень. Відповідно до даних сучасних досліджень, для лікування серцево-судинних захворювань у схемі лікування необхідно використовувати антиагреганти й антикоагулянти [8].

У зв'язку з цим розробка оптимального та патогенетично обґрунтованого комплексного лікування оклюзій судин сітківки й зорового нерва є актуальним завданням, оскільки дозволить визначити раціональну тактику

ведення цих хворих і поліпшити зорові функції, знизити частоту розвитку ускладнень, інвалідизації, покращити якість життя пацієнтів.

Мета роботи: визначити особливості клінічних і морфофункціональних показників у динаміці під впливом довготривалого використання діючої речовини сулодексиду в пацієнтів з гострою оптичною судинною невротією.

Матеріали та методи

Це відкрите проспективне когортне дослідження проводилось на базі відділення запальної патології очей та лабораторії функціональних методів дослідження органа зору ГУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМНУ» і Центру мікрохірургії ока багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету.

У роботі були передбачені заходи щодо забезпечення 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 учасника дослідження. Термін спостереження становив 6 місяців.

Критерієм включення в дослідження була наявність у хворих гострої судинної оптичної невротії.

Критерії виключення: системні й синдромні аутоімунні ураження; наявність тяжкої супутньої соматичної патології (некомпенсований цукровий діабет, виразкова хвороба шлунка, некоригована артеріальна гіпертензія (АГ), супутня онкологічна патологія); наявність тяжких хронічних інфекцій; вагітність.

Обстеження пройшли 106 пацієнтів (106 очей) з гострою судинною оптичною невротією. Хворі були довільно розподілені в дві групи. І групу становили 65 хворих (72 % — чоловіки), усі ці хворі після проведеного стаціонарного лікування продовжували отримувати перорально діючу речовину сулодексид протягом 6 місяців. У ІІ групу ввійшов 41 пацієнт (73 % — чоловіки), після закінчення стаціонарного курсу вони не отримували лікування, крім гіпотензивних ліків за необхідності. Усім хворим під час перебування на стаціонарному лікуванні проводилася комплексна терапія: метаболічна, розсмоктуюча, антиоксидантна, судинорозширювальна, призначали сечогінні, антигістамінні препарати й парентеральне введення сулодексиду (10 ін'єкцій по 600 LRU). Далі пацієнти І групи продовжували отримувати цей препарат у пероральній формі по 250 LRU двічі на день протягом 24 тижнів. Отже, у хворих І групи 6 місяців проводилась монотерапія (лікування діючою речовиною сулодексид).

Усім пацієнтам проводилась візометрія, тонометрія, авторефрактометрія, офтальмоскопія, біомікроскопія, реофтальмографія, периметрія на комп'ютерному аналізаторі полів зору Хамфрі (тест 24-2), оптична когерентна томографія (ОКТ), флуоресцентна ангіографія (за необхідності), фотореєстрація очного дна в динаміці. Ефективність лікування оцінювали не лише за динамікою зорових функцій і морфофункціональних

показників стану ока, але й за загальним клінічними показниками: вимірювалися гемодинамічні параметри (артеріальний тиск (АТ), загальний і біохімічний аналіз крові, фібриноген, тромбіновий час, холестерин, D-димер). Фібриноген є важливим маркером тромбозу і запалення, підвищений рівень фібриногену значно асоційований з потовщенням інтими судин і субклінічними проявами атеросклеротичного їх ураження, а також прогнозує майбутній ризик виникнення гіпертензії. Дослідження активованого тромбінового часу проводилися на 2-му тижні та через 24 тижні з метою прогнозування підвищення ризику утворення тромбів. Дослідження холестерину дозволяє оцінити стан мембран клітин, забезпечити їх регулярне оновлення і стійкість. D-димер — білковий фрагмент (продукт розпаду фібрину), що вивільняється при руйнуванні тромбів. Дослідження D-димеру допомагає виявити проблеми зі згортанням крові, які вказують на тромботичну напругу.

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 — Уїлка. Розподіл кількісних показників відрізнявся від нормального і був описаний за допомогою значень медіани (M_c) і першого і третього квартиля (Q25; Q75). Для їхнього порівняння використовувався U-критерій Манна — Уїтні, у графічному поданні — критерій Краскела — Уолліса. Відмінності показників вважалися статистично значущими при $p < 0,05$. Силу

кореляційних зв'язків досліджували за коефіцієнтами Спірмена. Кінцевою точкою була «ефективність лікування», де враховували: поліпшення максимально коригованої гостроти зору (МКГЗ), зменшення або зникнення скотоми, стабілізацію артеріального тиску, внутрішньоочного кровообігу і лабораторних показників аналізу крові.

Результати

Досліджувані групи до лікування за багатьма показниками були однорідні. Різниця за віком хворих і статтю між групами не було. Термін захворювання від перших ознак симптомів в обох групах становив у середньому 7 (4–15) діб. SARS-CoV-2 різного ступеня тяжкості перенесли 56 осіб (86 %) I групи та 37 (90 %) хворих II групи. У 71 % хворих I групи та 83 % хворих II групи була виявлена первинна артеріальна гіпертензія I-го ступеня (діапазон артеріального тиску: систолічний — 140–159 мм рт.ст., діастолічний — 90–99 мм рт.ст.). Регулярно проводили контроль АТ і приймали призначену сімейним лікарем гіпотензивну терапію. Серед пацієнтів обох груп 41 хворий (39 %) курить. Показники максимально коригованої гостроти зору до лікування в пацієнтів обох груп статистично не відрізнялись ($p = 0,14$), також не було значних відмінностей за морфофункціональними та лабораторними показниками, виняток становив рівень D-димеру ($p = 0,02$). Клінічна характеристика досліджуваних груп до лікування подана в табл. 1.

Обстеження пацієнтів через 6 місяців виявило значне поліпшення клінічних і морфофункціональних показників у I групі (табл. 2).

Таблиця 1. Клінічна характеристика досліджуваної когорти (106 пацієнтів — 106 очей) за вихідними показниками

Показники до лікування	I група, n = 65 (65 очей)	II група, n = 41 (41 око)	P
Вік, роки, Me (Q25-Q75)	41,0 (36–46)	43 (37–47)	0,22 ^a
Чоловіків/жінок, n (%)	47 (72)/18 (28)	30 (73)/11 (27)	0,92 ^b
Підтверджено SARS-CoV-2, n (%)	56 (86)	37 (90)	0,53 ^b
SER, D, Me (Q25-Q75)	0,5 (–0,5...1,25)	0,25 (–0,25...0,75)	0,2 ^a
ВОТ, мм рт.ст., Me (Q25-Q75)	16,0 (14,0–17,0)	15,0 (14,0–17,0)	0,87 ^a
МКГЗ, Me (Q25-Q75)	0,1 (0,09–0,1)	0,09 (0,08–0,1)	0,14 ^a
RNFL, мкм, Me (Q25-Q75)	194,8 (186,6–213,3)	192,3 (186,4–211)	0,22 ^a
Скотомы, n (%): — відносна центральна — аркоподібна	33 (51) 32 (49)	32 (78) 9 (22)	0,005 ^b
RQ, ‰, Me (Q25-Q75)	3,8 (3,6–4,3)	4 (3,8–4,3)	0,31 ^a
Лабораторні показники аналізу крові, Me (Q25-Q75): — фібриноген, г/л — D-димер, мкг/л — тромбіновий час, с — холестерин, ммоль/л	4,4 (4,2–5) 703 (650–710) 21 (20–21) 9,4 (8,8–9,7)	5 (4,3–5) 640 (650–703) 21 (20–22) 9,2 (8,8–9,4)	0,09 ^a 0,02 ^a 0,98 ^a 0,09 ^a
Наявність АГ, n (%)	46 (71)	34 (83)	0,16 ^b
Куріння, n (%)	25 (38)	16 (39)	0,87 ^b

Примітки: p — рівень значущості різниці між показниками: ^a — за критерієм Манна — Уїтні, ^b — за критерієм Пірсона χ^2 ; SER — сферичний еквівалент рефракції; ВОТ — внутрішньоочний тиск; RNFL — шар перипапільярних нервових волокон; RQ — показник внутрішньоочного об'ємного кровообігу.

Таблиця 2. Динаміка клінічних і морфофункціональних показників досліджуваної когорти (106 пацієнтів — 106 очей) через 6 місяців

Показники через 6 місяців	I група, n = 65 (65 очей)	II група, n = 41 (41 око)	p
МКГЗ, Ме (Q25-Q75)	0,3 (0,3–0,5)	0,14 (0,1–0,2)	0,000 ^a
RNFL, мкм, Ме (Q25-Q75)	159,3 (145,4–176,4)	115,3 (107,3–122,8)	0,000 ^a
RQ, ‰, Ме (Q25-Q75)	3,5 (3,4–4)	3,9 (3,8–4,4)	0,000 ^a
Скотома, n (%): — відносна центральна — аркоподібна — відсутня	27 (41,5) 21 (32,3) 17 (26,2)	25 (60,9) 12 (29,3) 4 (9,8)	0,052 ^b 0,33 ^b 0,04 ^b
Лабораторні показники аналізу крові, Ме (Q25-Q75): — фібриноген, г/л — D-димер, мкг/л — тромбіновий час, с — холестерин, ммоль/л	3,1 (3–3,1) 302 (301–350) 27 (26–27) 5,8 (5,4–6,2)	4 (3,9–4) 500 (400–550) 23 (22–23) 8,4 (7,8–9,1)	0,000 ^a 0,000 ^a 0,000 ^a 0,000 ^a
Наявність АГ, n (%)	11 (17)	23 (56)	0,000 ^b

Примітки: p — рівень значущості різниці між показниками: ^a — за критерієм Манна — Уїтні, ^b — за критерієм Пірсона χ^2 ; RNFL — шар перипапільярних нервових волокон; RQ — показник внутрішньоочного об'ємного кровообігу.

До лікування статистичної різниці за лабораторними показниками аналізу крові між групами не було. Дослідження через 6 місяців показали статистичну різницю рівнів усіх лабораторних показників крові між групами ($p = 0,000$). У I і II групах було зафіксовано зниження фібриногену на 42 і 25 % відповідно, показник тромбінового часу збільшився на 22 і 9 % відповідно, а рівень

білкового фрагменту D-димеру знизився в 2,3 і 1,3 рази відповідно. Рівень холестерину значно знизився в групі довготривалого лікування сулодексидом на 62 %, а в другій групі це зниження було несуттєвим (1 %). Динаміка клінічних показників рівня фібриногену, тромбінового часу, холестерину і D-димеру до лікування і через 6 місяців спостереження подана на рис. 1.

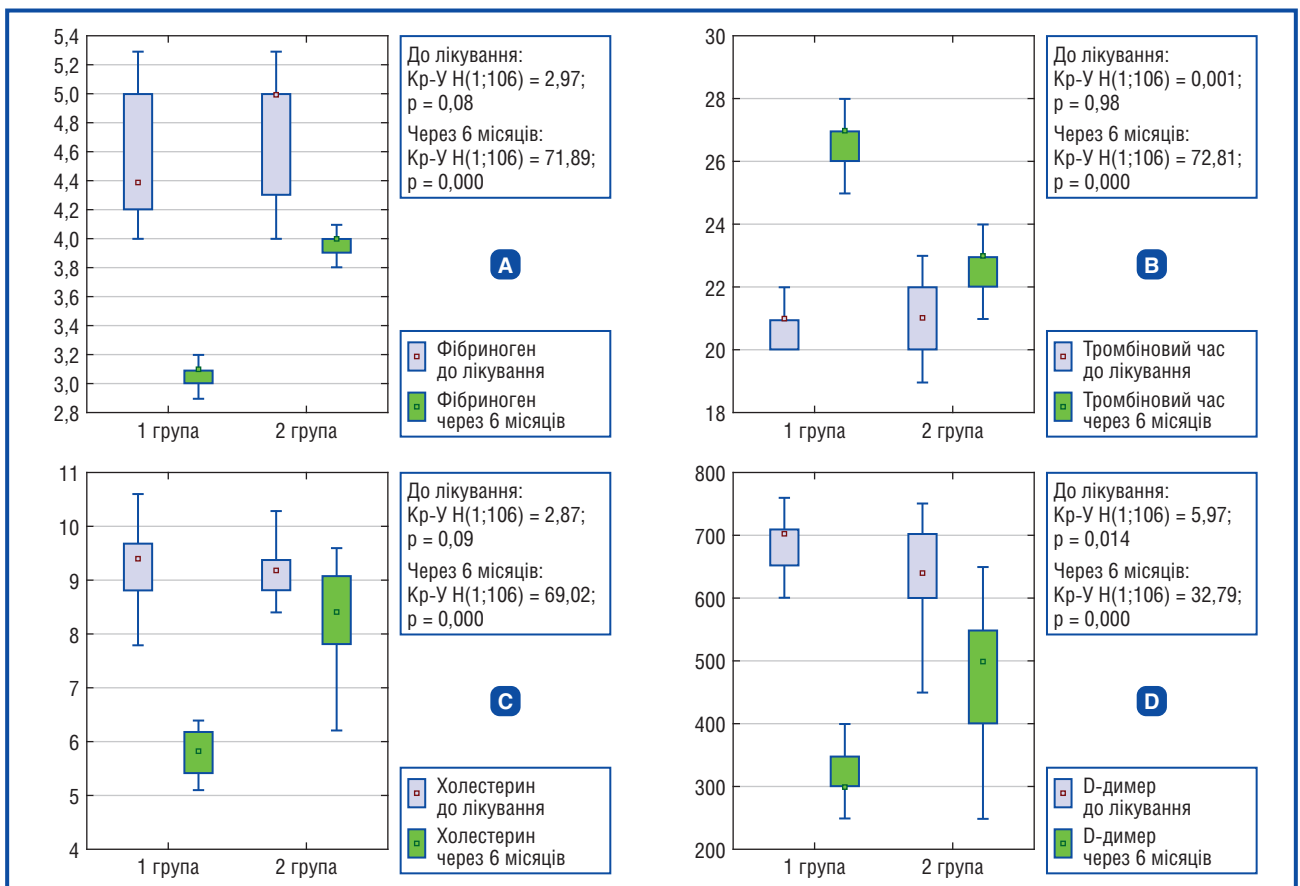


Рисунок 1. Динаміка клінічних показників до лікування і через 6 місяців спостереження в першій і другій групах: А) рівень фібриногену; В) тромбіновий час; С) холестерин; Д) D-димер

За даними оптичної когерентної томографії, показник шару перипапілярних нервових волокон (RNFL) в обох групах пацієнтів до лікування суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$). Через 6 місяців, у процесі зменшення набряку, відбувалося витончення RNFL у I групі на 35,5 мкм, а в II групі у пацієнтів (без довготривалого лікування) витончення шару перипапілярних нервових волокон було в 2,2 рази більшим (на 77 мкм, $p = 0,000$) (рис. 2А).

Проведення реофтальмографії для кількісної оцінки динаміки об'ємного внутрішньоочного кровотоку (на підставі різниці електричного опору тканин та інтенсивності кровообігу в них) при зверненні не виявило значних відмінностей показника RQ у групах ($p = 0,31$). При обстеженні через 6 місяців показник об'ємного кровонаповнення ока покращився і досяг вікової норми на хворому оці в I групі — 3,5 (3,4–4), у II групі показник залишався підвищеним — 3,9 (3,8–4,4) ($p = 0,000$) (рис. 2В).

Динаміка показника максимально коригованої гостроти зору в I і II групах до лікування і через 6 місяців спостереження подана на рис. 3.

До лікування МКГЗ становила 0,1 (0,09–0,1) у першій групі проти 0,09 (0,08–0,1) у другій групі ($p = 0,14$).

Через 6 місяців спостереження в обох групах було поліпшення МКГЗ ($p = 0,000$), однак у пацієнтів I групи цей показник був більшим у 2 рази — 0,3 (0,3–0,5) проти 0,14 (0,1–0,2) у II групі, де поліпшення МКГЗ було менш вираженим.

Поліпшення клінічних показників, безумовно, відіграло важливу роль у зниженні рівня артеріального тиску. Наявність артеріальної гіпертензії до початку лікування відзначена в 46 (71 %) хворих I групи і 34 (83 %) хворих II групи ($p = 0,16$). Протягом лікування показники АТ значно знижувалися. Однак через 6 місяців АГ спостерігалися в 11 (17 %) пацієнтів I групи проти 23 (56 %) хворих II групи ($p = 0,000$), що було у 2 рази більше, ніж у першій групі (рис. 4). Імовірний ризик розвитку артеріальної гіпертензії через 6 місяців у групі пацієнтів з довготривалим прийомом сулодексиду (відносний ризик 0,43; 95% ДІ 0,26–0,71) на 30 % нижчий, ніж у групі пацієнтів, які не продовжили пероральний прийом препарату.

Значне поліпшення всіх клінічних показників позитивно вплинуло на зниження артеріального тиску і нормалізацію морфофункціональних даних зорового аналізатора, що виражалось не лише в підвищенні МКГЗ, зменшенні ішемічного набряку нервових воло-

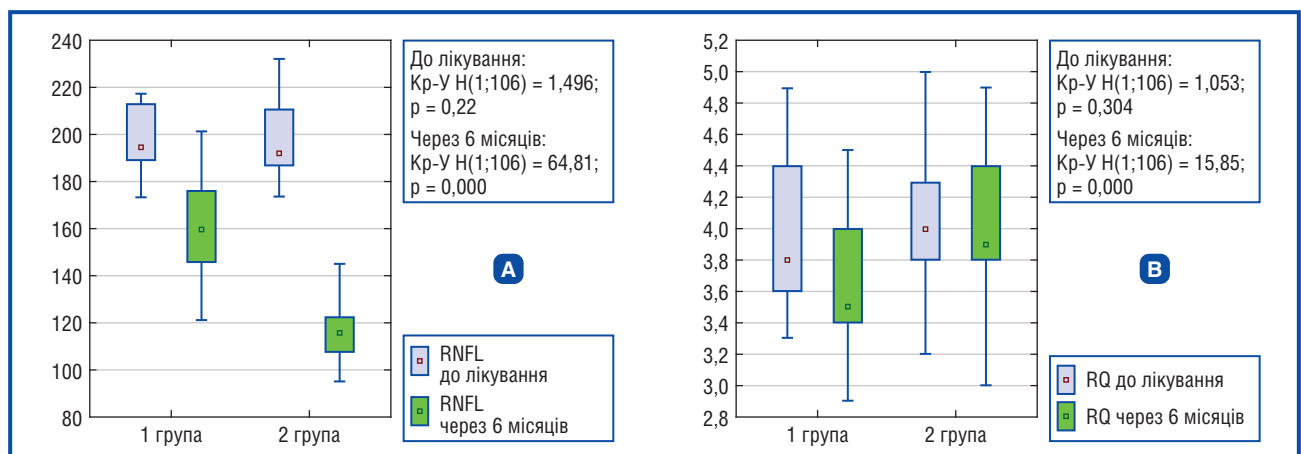


Рисунок 2. Динаміка морфофункціональних показників зорового аналізатора до лікування і через 6 місяців спостереження в першій і другій групах: А) RNFL; В) RQ

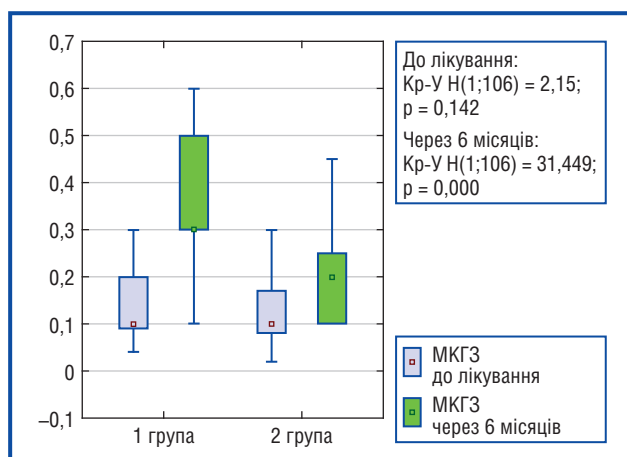


Рисунок 3. Динаміка показника МКГЗ у першій і другій групах до лікування і через 6 місяців спостереження

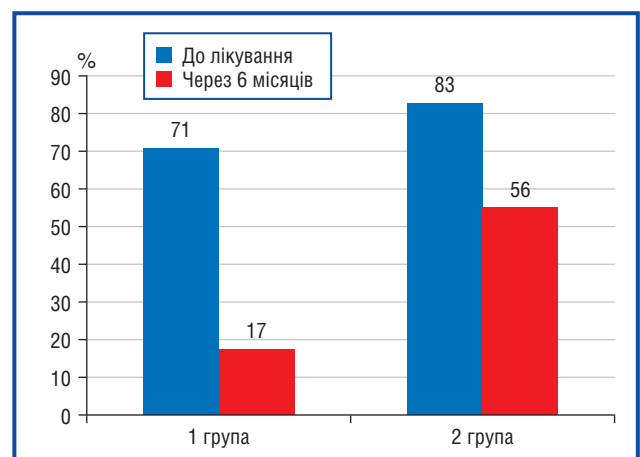


Рисунок 4. Відсоток пацієнтів з виявленою артеріальною гіпертензією 1-го ступеня до лікування і через 6 місяців в обох групах

кон за даними ОКТ, але й у відновленні кровопостачання зорового нерва, розширенні полів зору, зменшенні та зникненні відносних скотом. Комп'ютерна периметрія до лікування виявила в усіх пацієнтів наявність центральної відносної або аркоподібної скотоми в обох групах ($p = 0,005$). Після лікування через 6 місяців спостереження було відзначено зникнення скотом на 17 (26,2 %) очах у I групі і на 4 (9,8%) — у другій з виявленою значною різницею між групами ($p = 0,04$).

Кореляційний аналіз за Спірменом виявив значущий ($p < 0,05$) зв'язок між ефективністю та тривалістю лікування (I група пацієнтів з довготривалим використанням сулодексиду) через 6 місяців за всіма лабораторними показниками: рівнями холестерину ($r_s = 0,81$), фібриногену ($r_s = 0,83$), D-димеру ($r_s = 0,56$) і тромбіновим часом ($r_s = -0,83$). Також довготривале лікування сулодексидом мало значний вплив на зміну RNFL ($r_s = -0,79$), відзначена наявність зв'язку з гемодинамікою ока ($r_s = 0,39$) і з нормалізацією артеріального тиску зорових функцій (МКГЗ, $r_s = 0,55$).

Ефективність лікування пацієнтів з ішемічною нейропатією зорового нерва значно різнилася ($\chi^2 = 6,69$; $p = 0,009$): у групі з довготривалим лікуванням сулодексидом вона становила 69 %, а в II групі — 44 %. Розрахований імовірний ризик розвитку атрофії зорового нерва через 6 місяців у групі пацієнтів з довготривалим вживанням сулодексиду (відносний ризик 0,65; 95% ДІ 0,46–0,93) був на 39 % нижчий, ніж у групі пацієнтів, які не продовжили пероральний прийом препарату.

Обговорення

Фармакотерапія посідає одне з провідних місць у комплексному лікуванні ішемічної нейропатії зорового нерва. Оклюзія судин ока призводить до виникнення набряку, порушення капілярного кровотоку сітківки, унаслідок чого з'являються ішемічні ураження, крововиливи в сітківку та диск зорового нерва [9]. У цьому дослідженні протягом 6 місяців ми спостерігали в усіх пацієнтів обох груп ішемічні зміни, крововиливи різного ступеня та локалізації, що повністю відповідало змінам, описаним у літературі.

Захворювання, як правило, є монолатеральним, але в патологічний процес через деякий час може бути втягнуте і друге око, зазвичай протягом найближчих 2–5 років, якщо пацієнти не проводять регулярне метаболічне, антиоксидантне, трофічне лікування згідно з рекомендаціями лікаря [4]. Усі хворі, за якими ми спостерігали, мали однобічне ураження. Підвищення МКГЗ відбулося більше ніж в 2 рази в пацієнтів, які протягом 6 місяців приймали пероральний сулодексид. Ці результати відповідають даним літературних джерел.

Аналіз літератури щодо ролі захворювання на COVID-19 як триггерного механізму у виникненні судинних захворювань не лише ока, але й усього організму показав наявність неврологічних і судинних ішемічних порушень [10–13]. Перехворіли на COVID-19 56 (86 %) пацієнтів I групи і 37 (90 %) — II групи. Вік обстежених хворих у нашій вибірці становив 43 (37–47) роки ($p = 0,22$).

Оптична ішемічна нейропатія належить до найбільш тяжких клінічних проявів очного ішемічного синдрому, який при несвоечасній діагностиці та неадекватному лікуванні, як правило, закінчується сліпотю та інвалідністю [14–16].

Важливу роль у визначенні стану хворих відіграють клінічні показники, а саме тромбіновий час — параметр, що визначає час, протягом якого формується фібриновий потік при активації тромбіну. За період 6 місяців ми спостерігали зростання тромбінового часу в I групі на 23 %, у II групі — на 9 %, що є позитивною динамікою щодо загрози судинних оклюзій [10].

При дослідженні показників коагулограми за період 6 місяців виявлено позитивну динаміку, а саме зменшення рівня фібриногену сироватки в I групі на 30 %, у II групі — на 10 %. Фібриноген — білок, що перетворюється на нерозчинний фібрин, який згодом утворює тромб — основу згустка при згортанні крові, отже, зменшення його рівня гальмує виникнення судинних пошкоджень.

D-димер — це маркер утворення фібринового згустка та його розчинення, він вказує на наявність у кровоносних судинах тромбів, які можуть закупорити судини, тобто є неспецифічним показником венозного тромбозу, а його підвищення спостерігається при станах, що супроводжуються активацією згортання, для розчинення тромбів. Показники D-димеру за період 6 місяців зменшилися в пацієнтів I групи в 2,1 рази, у II групі — на 21,8 %, що збігається з даними літератури [10].

Крім того, ми спостерігали зменшення рівня холестерину в I групі на 39,3 % і в II групі — на 10,6 %, що має позитивний вплив на стан судин організму. Холестерин міститься в мембранах клітин, забезпечуючи їх регулярне оновлення та стійкість, зменшення його рівня знижує ризик тромбоутворення, виникнення холестеринних бляшок і атеросклерозу.

Усі дані щодо клінічних показників певною мірою збігаються з даними літератури [17, 18].

У результаті довготривалого спостереження протягом 6 місяців було виявлено зниження артеріального тиску в понад 2 рази у хворих першої групи порівняно з пацієнтами II групи. Дослідженнями R. Engberink було показано, що сулодексид може значно впливати на АТ, сприяє його поверненню до нормального рівня.

Ця властивість сулодексиду отримала підтвердження в систематичному огляді та метааналізі, що були проведені Engberink для оцінки антигіпертензивного ефекту препарату [6].

Стан пацієнтів з оптичною ішемічною нейропатією обов'язково потребує контролю ретинальної ішемії за даними оптичної когерентної томографії. Набряк диска зорового нерва може виникнути як при неартеріальній передній ішемічній оптичній нейропатії, так і при набряку диска зорового нерва, що виникає при обструкції аксонального транспорту лише на рівні решітчастої пластинки. Набряк перипапільярного шару нервових волокон сітківки, що виникає внаслідок цих змін, призводить до загибелі гангліозних клітин сітківки й необоротної втрати зору [19, 20]. Клінічними критеріями такого стану зорового нерва й сітківки є наростан-

ня ішемії, зниження центральної гостроти зору, поява макулярного набряку, збільшення площі ішемії [16, 21–24]. Наочне підтвердження цих даних ми отримали в результаті власних досліджень, на початку лікування показники RNFL були незначно збільшені за рахунок набряку зорового нерва: у I групі спостереження — 194,8 (186,6–213,3), у II групі — 192,3 (186,4–211) ($p = 0,22$). Через 6 місяців спостереження показники RNFL змінилися за рахунок зменшення набряку та початкових атрофічних змін зорового нерва, витончення перипапільярного шару нервових волокон і були зменшені в I групі на 18 %, у II групі — на 52 % відповідно (критерій $\chi^2 = 22,59$; $p = 0,000$).

Ефективність лікування пацієнтів з ішемічною нейропатією зорового нерва значно різнилася ($\chi^2 = 6,69$, $p = 0,009$): у групі з довготривалим лікуванням сулодексидом вона становила 69 %, а в групі контролю цей показник був 44 %. Імовірний ризик розвитку атрофії зорового нерва на 39 % нижчий у групі пацієнтів з довготривалим вживанням сулодексида (відносний ризик 0,65; 95% ДІ 0,46–0,93). Також в цій групі на 30 % нижчий можливий ризик артеріальної гіпертензії, яка в доволі молодому віці має вплив на працездатність і якість життя цих пацієнтів.

Висновки

1. Діюча речовина сулодексид є сучасним, ефективним, безпечним і патогенетично обґрунтованим медикаментозним засобом для лікування пацієнтів з гострою оптичною судинною нейропатією.

2. Для профілактики рецидиву захворювання і відновлення зорових функцій потрібен пролонгований прийом препарату протягом 6 місяців, що дозволяє отримати стійкий позитивний ефект як щодо нормалізації клінічних показників, так і щодо стабілізації зорових функцій. Після завершення лікування показник МКГЗ був удвічі більшим у групі пацієнтів, які приймали сулодексид.

3. За 6 місяців спостереження кількість хворих з артеріальною гіпертензією в I групі зменшилася на 54 % проти 27 % у II групі, і ймовірний ризик був на 30 % нижчий, ніж у групі пацієнтів, які не продовжили пероральний прийом препарату.

4. Виявлено значний ($p < 0,05$) позитивний кореляційний зв'язок між ефективністю та тривалістю лікування, поліпшення клінічних показників, гемодинаміки, як наслідок, спостерігається нормалізація артеріального тиску і поліпшення зорових функцій.

5. Виявлено, що при довготривалому прийомі сулодексида ефективність лікування через 6 місяців становила 69 % (проти 44 % у групі без прийому препарату протягом 6 місяців).

6. Імовірний ризик розвитку атрофії зорового нерва протягом 6 місяців у групі довготривалого вживання сулодексида був на 39 % нижчий, ніж у групі пацієнтів, які не продовжили пероральний прийом препарату.

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

References

1. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathies - where are we now? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Aug;251(8):1873-1884. doi: 10.1007/s00417-013-2399-z.
2. Kraker JA, Chen JJ. An update on optic neuritis. *J Neurol.* 2023 Oct;270(10):5113-5126. doi: 10.1007/s00415-023-11920-x.
3. Le HG, Shakoor A. Diabetic and Retinal Vascular Eye Disease. *Med Clin North Am.* 2021 May;105(3):455-472. doi: 10.1016/j.mcna.2021.02.004.
4. Konovalova NV, Guzuv OV, Khramenko NI, Kovtun OV. Features of the course and treatment of acute vascular optic neuropathy. *Praktykujuchyj likar.* 2023;(4):63-71. Ukrainian.
5. Abdul-Salam State SE, Sfredel V, Mocanu CL, Albu CV, Bălăsoiu AT. Optic neuropathies post-Covid 19 - review. *Rom J Ophthalmol.* 2022 Oct-Dec;66(4):289-298. doi: 10.22336/rjo.2022.54.
6. Olde Engberink RH, Rorije NM, Lambers Heerspink HJ, De Zeeuw D, van den Born BJ, Vogt L. The blood pressure lowering potential of sulodexide - a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Dec;80(6):1245-1253. doi: 10.1111/bcp.12722.
7. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2013 Dec 24;8:49-65. doi: 10.2147/DDDT.S6762.
8. Buioni D, Nardi P, Ruvolo G. Thrombocytopenia and coagulation disorders due to COVID 19 infection with concomitant cardiovascular diseases requiring anti-platelet and anticoagulant therapy, which strategy? *Clin Chim Acta.* 2020 Sep;508:109. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.031.
9. Xie JS, Donaldson L, Margolin E. Papilledema: A review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management. *Surv Ophthalmol.* 2022 Jul-Aug;67(4):1135-1159. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.11.007.
10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
11. 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 Aug 18;95(7):e910-e920. doi: 10.1212/WNL.0000000000009848.
12. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. 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 Jun;15(4):385-389. doi: 10.1177/1747493020921664.
13. Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D, et al. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Nov 16;28(8):1290-1292. doi: 10.1080/09273948.2020.1807023.
14. Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2003 Jun;23(2):157-163. doi: 10.1097/00041327-200306000-00012.
15. Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in central retinal vein occlusion. *Retina.* 2015 Jan;35(1):29-42. doi: 10.1097/LAE.0000000000000256.
16. Balducci N, Morara M, Veronese C, et al. Optical coherence tomography angiography in acute arteritic and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Nov;255(11):2255-2261. doi: 10.1007/s00417-017-3774-y.
17. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel corona-

virus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.

18. Gando S, Akiyama T. Disseminated intravascular coagulation is associated with poor prognosis in patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2024 May 30;14(1):12443. doi: 10.1038/s41598-024-63078-9.

19. Dorgalaleh A. Bleeding and Bleeding Risk in COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* 2020 Oct;46(7):815-818. doi: 10.1055/s-0040-1713434.

20. Olde Engberink RH, Rorije NM, Lambers Heerspink HJ, De Zeeuw D, van den Born BJ, Vogt L. The blood pressure lowering potential of sulodexide - a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Dec;80(6):1245-1253. doi: 10.1111/bcp.12722.

21. Khramenko NI, Konovalova NV, Serebrina TM, Ivanytska OV. Regional hemodynamics of the eye in optic neuritis. *J ophthalmol. (Ukraine).* 2023 Apr 25;(2):3-10. doi: 10.31288/oftalmolzh20232310.

22. Trobe JD. Papilledema: the vexing issues. *J Neuroophthalmol.* 2011 Jun;31(2):175-186. doi: 10.1097/WNO.0b013e31821a8b0b.

23. Sharma S, Ang M, Najjar RP, et al. Optical coherence tomography angiography in acute non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2017 Aug;101(8):1045-1051. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309245.

24. Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015 Jan;133(1):45-50. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616.

25. Aghsaei Fard M, Okhravi S, Moghimi S, Subramanian PS. Optic nerve head and macular optical coherence tomography measurements in papilledema compared with pseudopapilledema. *J Neuroophthalmol.* 2019 Mar;39(1):28-34. doi: 10.1097/WNO.0000000000000641.

26. Fard MA, Afzali M, Abdi P, Yasseri M, Ebrahimi KB, Moghimi S. Comparison of the Pattern of Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Defect Between Ischemic Optic Neuropathy and Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Mar;57(3):1011-1016. doi: 10.1167/iovs.15-18618.

Отримано/Received 02.10.2024

Рецензовано/Revised 13.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 02.12.2024 ■

Information about authors

Natalia Konovalova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of General, Children and Military Surgery with a Course of Urology and Ophthalmology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: kvnkonovalova@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-8164-4654>

Guzun O., Department of Studying Biological Action and Application of Lasers in Ophthalmology, State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine; e-mail olga.v.guzun@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-6873-8503>

Khramenko N., PhD, laboratory of functional research methods, 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; <https://orcid.org/0009-0000-2777-037X>

Kovtun O., Assistant Department of General, Children and Military Surgery with a Course of Urology and Ophthalmology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: qwerty1qrong2@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-3435-3582>

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.

N.V. Konovalova^{1,2}, O.V. Guzun¹, N.I. Khramenko¹, O.V. Kovtun²

¹ State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine

² Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Dynamics of clinical and morphofunctional indicators in patients with acute optic vascular neuropathy under the influence of treatment

Abstract. Background. Vascular pathology of the optic nerve and retina is one of the leading causes of blindness. Diseases caused by circulatory disorders account for 10–15 % of the total number of ocular pathologies. In the nosological structure of eye diseases, leading to irreversible blindness, glaucoma and vascular diseases prevail. In modern ophthalmology, neuroprotection issues are relevant in the treatment of acute vascular optic neuropathy. The purpose was to determine the peculiarities of clinical and morphofunctional indicators in dynamics under the influence of long-term use of sulodexide in patients with acute optic vascular neuropathy. **Materials and methods.** One hundred and six patients (106 eyes) with acute vascular optic neuropathy were examined. The course of treatment lasted for 10–12 days. Patients were randomly divided into two groups. Group I consisted of 65 patients, who, after inpatient treatment with sulodexide, continued to receive the drug for 6 months. Group II included 41 patients, all of them did not receive treatment after completing the inpatient course with sulodexide injections. A clinical and general ophthalmic and morphofunctional examination was carried out. **Results.** After 6 months of observation, there was an improvement in the best corrected visual acuity ($p = 0.000$) in both groups. However, in group I, it was 2-fold higher compared to group II — 0.3 (0.3–0.5) and 0.14 (0.1–0.2), respectively. Due to the normalization of clinical indicators, the probable risk of developing hypertension after 6 months was 30 % lower in the group of long-term sulodexide use (relative risk 0.43; 95% CI 0.26–0.71) than in patients who did

not continue taking the drug orally. **Conclusions.** The active substance sulodexide is a modern, effective, safe and pathogenetically justified drug for the treatment of patients with acute optic vascular neuropathy. To prevent relapses of the disease and restore visual functions, prolonged administration of the drug is required for 6 months to obtain a stable positive effect, both for the normalization of clinical indicators and stabilization of visual functions. The best corrected visual acuity increased twice as much in the group of patients taking sulodexide. During the 6-month follow-up, the number of patients with hypertension in group I reduced by 54 % versus 27 % in group II, and the probable risk was 30 % lower than in those who did not continue oral administration of the drug. A significant ($p < 0.05$) positive correlation was found between the effectiveness and duration of treatment, improvement of clinical indicators, hemodynamics. As a result, blood pressure normalized, and visual functions improved. It was found that the effectiveness of treatment, expressed in the stabilization of visual functions and the condition of patients, was 69 % in the group of long-term sulodexide use after 6 months (versus 44 % in patients who did not take the drug for 6 months). The probable risk of developing optic nerve atrophy within 6 months in the group of long-term sulodexide use was 39 % lower than in patients who did not continue oral administration of the drug.

Keywords: acute optic vascular neuropathy; diagnosis; hemodynamics; fibrinogen; thrombin time; cholesterol; D-dimer; COVID-19