

Том 11,
№ 2,
2023

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

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

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ




ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

АРТЕЛАК® АйЛід

СПРЕЙ ДЛЯ МИТТЄВОГО УСУНЕННЯ СИМПТОМІВ СУХОСТІ ОЧЕЙ ТА ПОДРАЗНЕННЯ ПОВІК



- 💧 Сучасна формула для комфорту втомлених очей
- 💧 Має покращену лікарську форму у вигляді спрею – просте та безпечне використання
- 💧 Застосовується при відкритих та закритих очах



Не містить консервантів і буферних систем



Розпильте 1–2 рази на закриті повіки або поверхню очей під час моргання



Без обмеження частоти та тривалості використання

Інформація про виріб медичного призначення Артелак® АйЛід, розчин офтальмологічний зволожуючий. Інформація для працівників сфери охорони здоров'я. Медичний виріб. Перед використанням проконсультуйтеся з лікарем-офтальмологом та ознайомтеся з інструкцією. Сертифікат відповідності № PR.285-17. Рішення про видачу сертифікату № PR.285/RC1/5-22 від 25.07.2022. Виробник: Др. Герхард Манн, Хем.-фарм. Фабрик Гмбх, Німеччина. Організація, яка здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача: ТОВ «БАУШ ХЕЛС», Україна, 01103, м. Київ, вул. Професора Підвисоцького, 6-В. Т.: (044) 459 04 84. ukraine.mdcomplaints@bausch.com. RAF № ART-UA2211-073-01. Затверджено до друку 11.2022.

BAUSCH + LOMB

ЦебрОлюкс™ НФ

НЕЙРОФАКТОР

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



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

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

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на візитах та заходах з медичної тематики.
ТОВ «БАУШ ХЕЛС»: 01103, м. Київ, вул. Професора Підвищогого, 6-В. Тел.: (044) 459-04-84. RAF СЕВ-UA2303-021-01. Затверджено до друку 03.2023.

BAUSCH + LOMB

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

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

Громадська організація
«Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України»

Громадська організація
«Асоціація фахівців з офтальмопластики та очного протезування»

**АРХІВ
ОФТАЛЬМОЛОГІЇ
УКРАЇНИ**

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

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у лютому 2013 року

Періодичність виходу: до 4 разів на рік

Том 11, № 2, 2023

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

Журнал реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України



mif-ua.com



Open Journal System

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 11, № 2, 2023

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Передплатний індекс: 98063



Спієзасновники:

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

Адреса редакції:

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

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей
archivophthalmukr@gmail.com

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

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

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

Рекомендується до друку вченою радою
НУОЗУ імені П.Л. Шупика від 13.09.2023 року, протокол № 7

Підписано до друку 26.10.2023

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 10,7
Тираж 2 000 прим. Зам. 2023-аоу-26.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

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

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор
**Риков
Сергій Олександрович**
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Бездітко П.А.
(Харків, Україна)

Венгер Л.В.
(Одеса, Україна)

Гайдамака Т.Б.
(Одеса, Україна)

Гудзь А.С.
(Львів, Україна)

Коритнюк Р.С.
(Київ, Україна)

Лаврик Н.С.
(Київ, Україна)

Могілевський С.Ю.
(Київ, Україна)

Петренко О.В.
(Київ, Україна)

Сердюк В.М.
(Дніпро, Україна)

Улянова Н.А.
(Одеса, Україна)

Шаргородська І.В.
(Київ, Україна)

Paul J. Harasymowycz
(Montreal, Canada)

Sudi Patel
(Zagreb, Croatia)

Stefan Seregard
(Stockholm, Sweden)

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

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2023

© Громадська організація «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України», 2023

© Громадська організація «Асоціація фахівців з офтальмопластики та очного протезування», 2023

© Заславський О.Ю., 2023

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Архів офтальмології України

Archive Of Ukrainian Ophthalmology

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 11, № 2, 2023

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)

Subscription index: 98063 (in Ukraine)



Co-founders:

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

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

Editorial office address:

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

Correspondence e-mails:

Department of publishing article
archivophthalmukr@gmail.com

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

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyna@ukr.net

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

*Recommended for publication and circulation via the Internet on
the resolution of Scientific Council of Shupyk National Healthcare
University of Ukraine dated 13.09.2023, Protocol № 7*

Signed for print 26.10.2023

In Ukrainian and English

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

Folio 60 × 84/8. Printer's sheet 10,7
Circulation 2000. Order 2023-aou-26.

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Sergiy Rykov

(Kyiv, Ukraine)

Editorial Council

P. Bezdetko

(Kharkov, Ukraine)

T. Gaidamaka

(Kyiv, Ukraine)

A. Hudz

(Lviv, Ukraine)

R. Korytnyuk

(Kyiv, Ukraine)

N. Lavryk

(Kyiv, Ukraine)

S. Mogilevskyy

(Kyiv, Ukraine)

O. Petrenko

(Kyiv, Ukraine)

V. Serdiuk

(Dnipro, Ukraine)

I. Shargorodska

(Kyiv, Ukraine)

N. Ulyanova

(Odesa, Ukraine)

L. Venger

(Odesa, Ukraine)

Paul J. Harasymowycz

(Montreal, Canada)

Sudi Patel

(Zagreb, Croatia)

Stefan Seregard

(Stockholm, Sweden)

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2023
© Public organization "Association of pediatric ophthalmologists and optometrists", 2023
© Public organization "Association of specialists of ophthalmoplasty and ocular prosthetics", 2023
© Zaslavsky O.Yu., 2023

Зміст

Contents

Клінічна офтальмологія

Clinical Ophthalmology

Жабоедов Д.Г., Жук А.М. Фактори ризику і прогноз оперативного лікування регіоногенного відшарування сітківки	8	<i>D.H. Zhaboiedov, A.M. Zhuk</i> Risk factors and prognosis of surgical treatment for rhegmatogenous retinal detachment	8
Водяник В.В. Експресія CD34 у тканинах сітківки та вплив блокади тирозинових протеїнкіназ при діабетичній ретинопатії	15	<i>V.V. Vodianyuk</i> CD34 expression in retinal tissues and influence of tyrosine protein kinase blockade in diabetic retinopathy	15
Денисюк О.Ю., Могілевський С.Ю. Вплив умісту імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині на прогресування вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти	22	<i>O. Denisyuk, S. Mogilevskyy</i> The influence of the content of immunological markers in the intraocular fluid on the progression of age-related macular degeneration after cataract surgery	22
Сук С.А. Оцінка стану мікроциркуляції центральної зони сітківки при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу	32	<i>S. Suk</i> Evaluation of the state of microcirculation of the central retinal zone at different degrees of diabetic macular edema severity in patients with type 2 diabetes	32
Петренко О.В., Прусак О.І. Аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією	36	<i>O. Petrenko, O. Prusak</i> Analysis of assessment of quality of life and level of anxiety and depression in a comprehensive examination of patients with endocrine orbitopathy	36
Риков С.О., Чугаєв Д.І. Зв'язок розвитку макулярного набряку при діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2-го типу з вмістом у крові Р-селектину	41	<i>S.O. Rykov, D.I. Chugaev</i> The relationship of the macular edema development in diabetic retinopathy and type 2 diabetes with the blood P-selectin content	41
Ткачишин В.С. Перенапруження зорового аналізатора в професійній патології	47	<i>V.S. Tkachyshyn</i> Strain of the visual analyzer in occupational pathology	47
Зяблицев С.В., Жовтоштан М.Ю. Прогностична роль мікроРНК та TGF-β2 при синдромі сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії	51	<i>S.V. Zyablitshev, M.Yu. Zhovtoshtan</i> Prognostic role of microRNAs and TGF-β2 in dry eye syndrome after excimer laser correction of myopia	51

<i>Пінчук Є.А.</i> Дослідження показників внутрішньоочного тиску у пацієнтів з еметропічною та міопічною рефракцією при різних видах тонометрії 57	<i>Ie.A. Pinchuk</i> Study of intraocular pressure in patients with emmetropic and myopic refraction using different types of tonometry 57
<i>Ілюк О.Ю.</i> Аналіз факторів розвитку, клінічного перебігу та особливостей лікування гемофтальму при гіпертонічній ретинопатії 63	<i>O.Yu. Ilyuk</i> Analysis of development factors, clinical course and features of hemophthalmos treatment in hypertensive retinopathy 63

Огляд літератури, дискусії

Literature Review, Discussions

<i>Чистик Т.</i> Сучасні підходи до діагностики і лікування алергічного кон'юнктивіту 73	<i>T. Chistyuk</i> Modern approaches to the diagnosis and treatment of allergic conjunctivitis 73
--	---

Офтальмохірургія

Ophthalmosurgery

<i>Панченко Ю.О., Путієнко О.О., Косуба С.І.</i> Епітеліальний профіль роگیвки і стабільність рефракції після ексимерлазерної корекції аметропії, виконаної на різних платформах 76	<i>Iu.O. Panchenko, O.O. Putienko, S.I. Kosuba</i> Corneal epithelial profile and refractive stability after excimer laser correction for ametropia performed on different platforms 76
<i>Панченко Ю.О., Путієнко О.О., Косуба С.І.</i> Аналіз інтраопераційних та післяопераційних ускладнень сучасних технологій ексимерлазерної корекції міопії 82	<i>Y.O. Panchenko, O.O. Putienko, S.I. Kosuba</i> Analysis of intraoperative and postoperative complications of modern technologies for excimer laser myopia correction 82
<i>Путієнко О.О., Панченко Ю.О., Могілевський С.Ю.</i> Оцінка функціональних результатів, стану сітківки й зорового нерва після вітреоретинальних втручань із застосуванням газової тампонади у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію 87	<i>O.O. Putienko, Y.O. Panchenko, S.Y. Mogilevskyy</i> Assessment of functional outcomes, retinal and optic nerve status after vitreoretinal surgery with gas tamponade in patients with proliferative diabetic retinopathy 87

Жабоедов Д.Г.¹, Жук А.М.²¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² ТОВ «Британський офтальмологічний центр», м. Київ, Україна

Фактори ризику і прогноз оперативного лікування регматогенного відшарування сітківки

Резюме. Актуальність. Основною метою лікування регматогенного відшарування сітківки (РВС) є відновлення анатомо-топографічних співвідношень у задньому полюсі ока, відмежування розривів за рахунок формування хоріоретинальних спайок і видалення проліферативних мембран, а також відновлення зорових функцій. Ефективність хірургії широко варіює незалежно від обраного методу лікування і знаходиться в межах від 37 до 95 %. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 124 пацієнти (124 ока) з РВС у поєднанні з віковою катарактою. 1-шу групу спостереження становили 60 пацієнтів (60 очей), яким виконували закриту субтотальну вітректомію з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендолазеркоагуляцією сітківки і факоемультсифікацією катаракти з імплантацією інтраокулярної лінзи (при подальшому аналізі позначено як метод операції 1). 2-гу групу спостереження становили 64 пацієнти (64 ока), яким виконували таке саме оперативне втручання, але тампонаду вітреальної порожнини проводили із застосуванням силіконового масла (при подальшому аналізі позначено як метод операції 2). Для виявлення факторів, пов'язаних з результатом лікування, використано метод побудови моделей логістичної регресії з використанням пакетів MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). Аналіз проводився для факторів ризику, які були визначені на момент проведення операції. Відбір предикторів регресійної моделі здійснювали методом максимальної правдоподібності з покроковим виключенням змінних. Отримані регресійні моделі оцінювали при побудові діаграм операційних характеристик (ROC-аналіз). Як критерій адекватності моделі розраховували площу під кривою операційних характеристик з інтервальною оцінкою (AUC). **Результати.** Факторами ризику відсутності поліпшення стану в результаті оперативного лікування РВС через 1 рік після втручання були вік, давність відшарування сітківки, стадія С проліферативної вітреоретинопатії (ПВР), метод операції і показник суми локальних дефектів полів зору (PSD). Факторами ризику погіршення стану були вік, стать, давність ВС, вид розриву сітківки, стадія С ПВР, метод операції і PSD. У нашому дослідженні встановлений більший ризик невдалого лікування РВС для чоловіків, ніж для жінок. Прогностична модель невдалого хірургічного лікування РВС була побудована на трьох факторах ризику: видалення кришталика ($p = 0,046$), ПВР стадії С ($p = 0,039$) і ступінь відшарування ($p < 0,001$) і мала велику прогностичну цінність (площа під ROC-кривою становила 0,8399). Визначення прогнозу погіршення і відсутності поліпшення стану через 1 рік після оперативного лікування також мало досить високі показники якості моделі (AUC = 0,817 і 0,907 відповідно).

Ключові слова: регматогенне відшарування сітківки; вікова катаракта; закрита субтотальна вітректомія; факоемультсифікація; фактори ризику; прогнозування

Вступ

Регматогенне відшарування сітківки (РВС) — одне з найзагрозливіших захворювань ока, яке характеризується відокремленням нейросенсорної сітківки від комплексу пігментного епітелію та мембрани Бруха з накопиченням рідини між цими шарами й розривами сітківки [1, 2].

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

ків на 100 000 населення на рік [6]. Доведено, що частота виникнення цього захворювання серед чоловіків вища, ніж серед жінок, пік захворюваності припадає на 20–29 років (8 випадків на 100 000 населення) і 60–70 років (28 випадків на 100 000 населення) [7, 8].

Основною метою лікування РВС є відновлення анатомо-топографічних співвідношень у задньому полюсі ока, відмежування розривів за рахунок формування хоріоретинальних спайок і видалення проліферативних мембран, а також відновлення зорових функцій [9]. За даними різних авторів, ефективність хірургії широко варіює незалежно від обраного методу лікування і знаходиться в межах від 37 до 95 % [10, 11].

На цей час існує три групи патогенетично орієнтованих оперативних втручань: екстраокулярні, інтраокулярні й комбіновані. Вибір методу лікування РВС має бути індивідуальним у кожному клінічному випадку з урахуванням віку пацієнта, тривалості існування відшарування, його характеру, виду і площі, рухомості відшарованої сітківки, стадії проліферативної вітреоретинопатії (ПВР) і наявності в анамнезі оперативних втручань [12, 13]. При цьому не завжди функціональні результати лікування (поліпшення зору) відповідають анатомічним результатам (товщина й оптична щільність шарів сітківки, її цілісність) [10–13].

Мета — оцінити фактори ризику і прогноз оперативного лікування регматогенного відшарування сітківки.

Матеріали та методи

Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включно з версією 2000 р.) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009.

Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Робота виконана у період з 2020 по 2023 рік в ТОВ «Британський офтальмологічний центр» м. Києва, яке є клінічною базою кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Під спостереженням перебували 124 пацієнти (124 ока) віком від 40 до 79 років, чоловіків — 53,3 %, жінок — 46,7 %, з РВС у поєднанні з віковою катарактою, які були розподілені на 2 групи. У 75 пацієнтів (75 очей) було діагностовано міопію середнього й високого ступенів. 1-шу групу спостереження становили 60 пацієнтів (60 очей), яким виконували закриту субтотальну вітректомію з тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю СЗФ8, ендозалеркоагуляцією сітківки і факоемульсифікацією катаракти з імплантацією інтраокулярної лінзи (при подальшому аналізі позначено як метод операції 1). 2-гу групу спостереження становили 64 пацієнти (64 ока), яким виконували таке саме оперативне втручання, але тампонаду вітреальної порожнини проводили із застосуванням силіконового масла (при подальшому аналізі позначено як метод операції 2). Пацієнтів спостерігали в динаміці та через 1 рік після оперативного лікування.

Усім пацієнтам виконували візометрію і дослідження суб'єктивної рефракції за допомогою фороптера IS-80 (Торсон, Японія). Рефрактометрію, кератометрію, тонометрію виконували на рефкератотонOMETRІ TONOREF II (Велика Британія). Статичну автоматичну периметрію виконували за допомогою апарата Humphrey field analyzer 720i Carl Zeiss (Німеччина). Усім пацієнтам проводилося стандартне обстеження за кінетичною програмою (за Гольдманом) у 8 меридіанах. Сумарне кінетичне поле зору у 8 меридіанах в обох групах відповідало середньостатистичній нормі і становило $527,0 \pm 5,3^\circ$.

Як фактори, які визначали результат лікування, були використані цілісність пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу (ПЕС), яка була оцінена за оптичною щільністю цих шарів через 1 рік після операції порівняно з початковими даними (0 — без змін, 1 — зниження оптичної щільності, 2 — підвищення оптичної щільності), а також стан шару фоторецепторів сітківки (IS/OS) через 1 рік після операції (0 — дезорганізований, 1 — збережений або відновлений).

Для виявлення факторів, пов'язаних з результатом лікування (за показниками ПЕС та IS/OS), використано метод побудови моделей логістичної регресії з використанням пакетів MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba) [14]. Аналіз проводився для факторів ризику, які були визначені на момент проведення операції: вік (років), стать, давність відшарування сітківки (BC; діб), залучення макули до операції (0 — без залучення, 1 — із залученням макули), вид розриву сітківки (1 — клапанний розрив, 2 — дірчастий розрив, 3 — відрив сітківки від зубчастої лінії, 4 — атипові і гігантські розриви), стадія проліферативної вітреоретинопатії (А, В, С), метод операції (1 або 2), некоригована гострота зору (НКГЗ; Од), максимально коригована гострота зору (МКГЗ; Од), середній показник світлочутливості сітківки (MD; dB), показник суми локальних дефектів полів зору (PSD; Од), товщина нейросенсорної сітківки у фовеолярній зоні (НСФ; мкм), товщина судинної оболонки (СО; мкм), середня товщина шару нервових волокон (RNFL; мкм).

Відбір предикторів регресійної моделі здійснювали методом максимальної правдоподібності з покроковим виключенням змінних [14]. Ефективність предикторів оцінювали інтервальним методом з розрахунком співвідношення шансів (СШ), 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) і вірогідності відмінності від нульової гіпотези (р). Після первинного виключення змінних, що не задовольняли критеріям ефективності, здійснювали побудову моделей розрахунку ризику незадовільного результату лікування з відібраними предикторами. Отримані регресійні моделі оцінювали при побудові діаграм операційних характеристик (ROC-аналіз). Як критерій адекватності моделі розраховували площу під кривою операційних характеристик з інтервальною оцінкою (AUC). На заключному етапі оцінювали класифікаційні характеристики моделі: чутливість, специфічність і прогностичну значущість, а також СШ і 95% ДІ при стандартній величині значення ймовірності для точки відсікання позитивних і негативних прогнозів (cut-off = 0,5).

Результати та обговорення

У нашому дослідженні ми окремо виділяли ризик погіршення і відсутності поліпшення стану через 1 рік після операції. У першій прогностичній моделі результат лікування вважали успішним, якщо через 1 рік після оперативного втручання відбулося підвищення оптичної щільності шару пігментного епітелію та хоріокапілярного комплексу сітківки (ПЕС = 2), і при цьому шар фоторецепторів був збережений або відновлений (результуюча змінна $Y = 0$), в іншому випадку результат лікування вважали не досягнутим (результуюча змінна $Y = 1$), а стан таким, що не поліпшився. У табл. 1 наведено результати однофакторного регресійного аналізу, згідно з яким значення мав тільки вік пацієнта ($p = 0,025$; СШ = 0,94; 95% ДІ 0,89–0,99).

Для виявлення мінімальної сукупності незалежних факторів, пов'язаних з ризиком відсутності поліпшення стану через 1 рік після оперативного втручання, використано метод покрокового включення/виключення ознак

(Stepwise, із порогом $p_{\text{вкл}} > 0,2$ і $p_{\text{викл}} < 0,1$). На основі цього аналізу було виділено 4 фактори ризику: давність ВС, стадія ПВР, метод операції і PSD. У табл. 2 наведено коефіцієнти чотирифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику відсутності поліпшення стану в результаті лікування.

У результаті аналізу виявлено зв'язок ризику відсутності поліпшення стану в результаті лікування з давністю відшарування сітківки, стадією ПВР, методом операції і PSD. При цьому ризик відсутності поліпшення стану в результаті лікування був вищим ($p = 0,009$) у пацієнтів зі стадією С ПВР (СШ = 17,2; 95% ДІ 2,0–147) порівняно з пацієнтами зі стадіями А чи В (при стандартизації за іншими факторами ризику), а також при зростанні PSD (СШ = 12,5 на кожен одиницю; 95% ДІ 1,38–113; при стандартизації за іншими факторами ризику).

Ризик відсутності поліпшення стану в результаті лікування був нижчим ($p = 0,005$) при використанні методу операції 2 (СШ = 0,19; 95% ДІ 0,06–0,61) порівня-

Таблиця 1. Аналіз ризику відсутності поліпшення стану через 1 рік після оперативного втручання

Фактор ризику		Коефіцієнт $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	СШ (95% ДІ)
Вік, на рік		$-0,063 \pm 0,028$	0,025	0,94 (0,89–0,99)
Стать	Чол.		Референтний	
	Жін.	$0,085 \pm 0,050$	0,865	–
Давність ВС, на добу		$-0,043 \pm 0,023$	0,058	–
Залучення макули		$0,34 \pm 0,51$	0,504	–
Вид розриву сітківки	2		Референтний	
	1	$-0,94 \pm 0,85$	0,272	–
	3	$-1,62 \pm 0,85$	0,057	–
	4	$-1,29 \pm 0,92$	0,162	–
Стадія ПВР	А		Референтний	
	В	$-1,03 \pm 0,68$	0,132	–
	С	$1,52 \pm 1,19$	0,200	–
Метод операції	1		Референтний	
	2	$-0,87 \pm 0,53$	0,101	–
НКГЗ, на 1 Од		$0,03 \pm 1,15$	0,977	–
МКГЗ, на 1 Од		$0,24 \pm 0,85$	0,774	–
MD, на 1 Од		$-0,19 \pm 0,18$	0,280	–
PSD, на 1 Од		$1,61 \pm 0,96$	0,095	–
Товщина НСФ, на 1 мкм		$0,008 \pm 0,014$	0,557	–
Товщина СО, на 1 мкм		$0,001 \pm 0,005$	0,819	–
RNFL, на 1 мкм		$-0,011 \pm 0,023$	0,651	–

Таблиця 2. Фактори ризику відсутності поліпшення стану через 1 рік після оперативного втручання

Фактор ризику		Коефіцієнт $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	СШ (95% ДІ)
Давність ВС, на добу		$-0,048 \pm 0,027$	0,069	–
Стадія ПВР	А чи В		Референтний	
	С	$2,84 \pm 1,10$	0,009	17,2 (2,0–147)
Метод операції	1		Референтний	
	2	$-1,67 \pm 0,60$	0,005	0,19 (0,06–0,61)
PSD, на 1 Од		$2,52 \pm 1,12$	0,025	12,5 (1,38–113)
Константа		$-7,98 \pm 4,61$	0,083	–

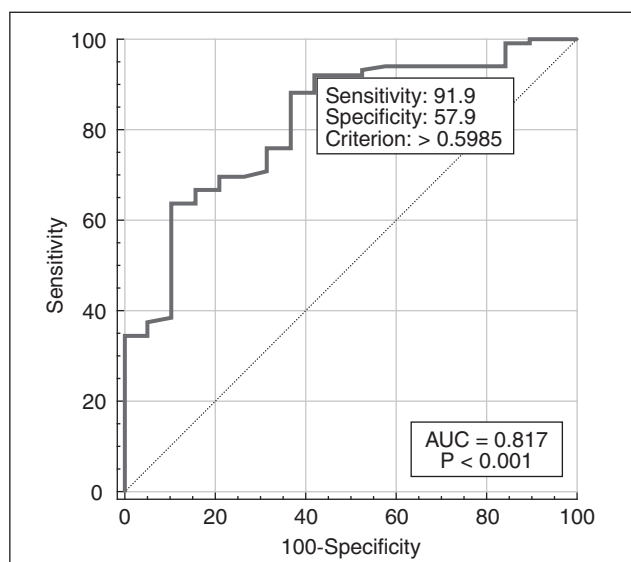


Рисунок 1. ROC-крива чотирифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику відсутності поліпшення стану через 1 рік після оперативного втручання

но з методом операції 1 (при стандартизації за іншими факторами ризику).

Побудована модель може бути подана формулою:

$$\ln(Y/(1-Y)) = -7,98 - 0,048 \times X1 + X2 + X3 + 2,52 \times X4,$$

де Y — показник ризику відсутності поліпшення стану в результаті лікування; $X1$ — давність ВС (діб); $X2$ — дорівнює 0 при стадії ПВР А чи В і 2,84 при стадії ПВР С;

$X3$ — дорівнює 0 при методі операції 1 і $-1,67$ при методі операції 2; $X4$ — PSD (Од).

На рис. 1 наведена крива операційних характеристик моделі.

Площа під кривою операційних характеристик $AUC = 0,82$ (95% ДІ 0,74–0,88), що свідчило про сильний зв'язок ризику відсутності поліпшення стану через 1 рік з факторами ризику, що було встановлено. При виборі оптимального (за Youden Index) критичного порогу ($Y_{cr} = 0,5985$) чутливість моделі становила 91,9 % (95% ДІ 84,7–96,4 %), специфічність — 57,9 % (95% ДІ 33,5–79,7 %), прогностична значущість позитивної величини $+PV = 91,9$ % (95% ДІ 87,0–95,1 %), прогностична значущість негативної величини $-PV = 57,9$ % (95% ДІ 39,0–74,8 %).

У другій прогностичній моделі аналізували ризик погіршення стану через 1 рік після операції. Результат вважали успішним (результуюча змінна $Y = 0$), якщо через 1 рік після оперативного втручання не відбулося зниження оптичної щільності сітківки (ПЕС = 0 або 2) і при цьому шар IS/OS сітківки був збережений або відновлений, в іншому випадку результат лікування вважали не досягнутим (результуюча змінна $Y = 1$), а стан вважали таким, що погіршився. У табл. 3 наведено результати однофакторного регресійного аналізу.

Значущими факторами ризику в однофакторній моделі були вік, відрив сітківки від зубчастої лінії, стадія С ПВР, метод операції 2.

Для виявлення мінімальної сукупності незалежних факторів, пов'язаних з ризиком погіршення стану через 1 рік після оперативного лікування, використано метод

Таблиця 3. Аналіз ризику погіршення стану через 1 рік після оперативного втручання

Фактор ризику		Коефіцієнт $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	СШ (95% ДІ)
Вік, на рік		$-0,096 \pm 0,022$	$< 0,001$	0,91 (0,87–0,95)
Стать	Чол.		Референтний	
	Жін.	$0,49 \pm 0,37$	0,188	–
Давність ВС, на добу		$-0,026 \pm 0,018$	0,152	–
Залучення макули		$0,21 \pm 0,37$	0,563	–
Вид розриву сітківки	2		Референтний	
	1	$-1,03 \pm 0,53$	0,054	–
	3	$-1,92 \pm 0,59$	0,001	0,15 (0,05–0,47)
	4	$-1,03 \pm 0,62$	0,097	–
Стадія ПВР	A		Референтний	
	B	$0,25 \pm 0,48$	0,599	–
	C	$2,29 \pm 0,63$	$< 0,001$	1,29 (2,90–34,0)
Метод операції	1		Референтний	
	2	$0,90 \pm 0,38$	0,018	2,46 (1,17–5,19)
НКГЗ, на 1 Од		$0,66 \pm 0,87$	0,445	–
МКГЗ, на 1 Од		$-0,32 \pm 0,61$	0,587	–
MD, на 1 Од		$-0,08 \pm 0,14$	0,550	–
PSD, на 1 Од		$1,04 \pm 0,71$	0,108	–
Товщина НСФ, на 1 мкм		$0,006 \pm 0,010$	0,557	–
Товщина СО, на 1 мкм		$0,005 \pm 0,004$	0,218	–
RNFL, на 1 мкм		$-0,008 \pm 0,017$	0,634	–

Таблиця 4. Фактори ризику погіршення стану через 1 рік після оперативного втручання

Фактор ризику		Коефіцієнт $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	СШ (95% ДІ)
Вік, на рік		$-0,16 \pm 0,04$	$< 0,001$	0,85 (0,80–0,92)
Стать	Жін.		Референтний	
	Чол.	$-2,43 \pm 0,72$	0,001	0,09 (0,02–0,36)
Давність ВС, на добу		$-0,075 \pm 0,029$	0,010	0,93 (0,88–0,98)
Вид розриву сітківки	1 або 3		Референтний	
	2 або 4	$1,65 \pm 0,63$	0,009	5,2 (1,5–18)
Стадія ПВР	A або B		Референтний	
	C	$1,88 \pm 0,76$	0,013	6,5 (1,48–28,7)
Метод операції	1		Референтний	
	2	$1,41 \pm 0,60$	0,018	4,1 (1,27–13,2)
PSD, на 1 Од		$2,63 \pm 1,09$	0,016	13,9 (1,62–118)
Константа		$-1,08 \pm 4,21$	0,798	–

покрокового включення/виключення ознак (Stepwise, із порогом $p_{\text{вкл}} > 0,2$ і $p_{\text{вкл}} < 0,1$). Було виділено 7 факторів ризику: вік, стать, давність ВС, вид розриву, стадія ПВР, метод операції, PSD. У табл. 4 наведено коефіцієнти семифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику погіршення стану через 1 рік після оперативного втручання.

Ризик погіршення стану зростав ($p = 0,009$) у пацієнтів з дірчастими або атипovими й гігантськими розривами сітківки (СШ = 5,2; 95% ДІ 1,5–18) порівняно з пацієнтами з іншими видами розривів (при стандартизації за іншими факторами ризику). Також ризик збільшувався ($p = 0,013$) за наявності стадії С ПВР (СШ = 6,5; 95% ДІ 1,48–28,7) порівняно з пацієнтами зі стадіями А чи В (при стандартизації за іншими факторами ризику). При використанні методу операції 2 ризик збільшувався ($p = 0,018$; СШ = 4,1; 95% ДІ 1,27–13,2) порівняно з методом 1 (при стандартизації за іншими факторами ризику). Зростав ризик ($p = 0,016$) і при збільшенні PSD (СШ = 13,9 на кожен одиницю; 95% ДІ 1,62–118) (при стандартизації за іншими факторами ризику).

Ризик погіршення стану через 1 рік після оперативного втручання знижувався ($p < 0,001$) з віком (СШ = 0,85 на кожен рік; 95% ДІ 0,80–0,92; при стандартизації за іншими факторами ризику), був нижчим ($p = 0,001$) у чоловіків (СШ = 0,09; 95% ДІ 0,02–0,36) порівняно з жінками (при стандартизації за іншими факторами ризику), а також залежав від давності ВС ($p < 0,001$; СШ = 0,93 на кожен добу; 95% ДІ 0,88–0,98; при стандартизації за іншими факторами ризику). Модель, що була побудована, може бути подана формулою:

$$\ln(Y/(1 - Y)) = -1,08 - 0,16 \times X1 + X2 - 0,075 \times X3 + X4 + X5 + X6 + 2,63 \times X7,$$

де Y — показник ризику погіршення стану через 1 рік після оперативного втручання; $X1$ — вік пацієнта (років); $X2$ — дорівнює 0 для жінки і $-2,43$ для чоловіка; $X3$ — давність ВС (дб); $X4$ — дорівнює 0 при клапанному розриві сітківки або при відриві сітківки від зубчастій лінії і $1,65$ при дірчастих або атипovих і гігантських розривах сітківки; $X5$ — дорівнює 0 при стадіях ПВР

А чи В і $1,88$ при стадії С; $X6$ — дорівнює 0 при методі операції 1 і $1,41$ при методі операції 2; $X7$ — PSD (Од).

На рис. 2 наведена крива операційних характеристик моделі.

Площа під кривою операційних характеристик $AUC = 0,91$ (95% ДІ 0,84–0,95), що свідчило про дуже сильний зв'язок ризику погіршення стану в результаті лікування з обраними факторними ознаками. При виборі оптимального (за Youden Index) критичного порогу ($Y_{cr} = 0,4346$) чутливість моделі становила 90,9 % (95% ДІ 81,3–96,6 %), специфічність — 82,7 % (95% ДІ 69,7–91,8 %), прогностична значущість позитивної величини $+PV = 87,0$ % (95% ДІ 78,6–92,4 %), прогностична значущість негативної величини $-PV = 87,8$ % (95% ДІ 76,8–93,9 %).

У практичному плані отримані моделі можуть бути використані для прогнозування й оцінки ризику погіршення або відсутності поліпшення в результаті лікування при виборі методу оперативного втручання (рис. 3).

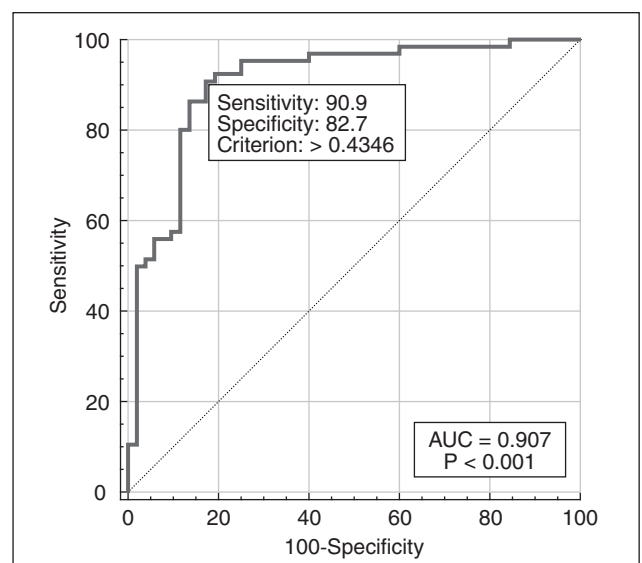


Рисунок 2. ROC-крива семифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику погіршення стану через 1 рік після оперативного втручання

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	Вік, років	=	68							Ризик погіршення стану		
2	Стать: жінки = 0, чоловіки = 1	=	0							Метод 1, Y = 0,138	низький	
3	Давність ВС (діб)	=	1							Метод 2, Y = 0,396	низький	
4	Вид розриву сітківки: 1 чи 3 = 0, 2 чи 4 = 1	=	1							Ризик відсутності поліпшення стану		
5	Стадія ПВР: А чи В = 0, С = 1	=	1							Метод 1, Y = 0,754	високий	
6	PSD	=	2,5							Метод 2, Y = 0,365	низький	

Рисунок 3. Алгоритм визначення прогнозу погіршення і відсутності поліпшення стану через 1 рік після оперативного лікування за методами 1 і 2 в пацієнта А., 68 років. Високий ризик відсутності поліпшення стану при обранні методу 1, отже, рекомендовано застосування методу 2

Прогностичний алгоритм реалізований у програмному середовищі Microsoft Office Excel і включає заповнення відповідних комірок у лівій частині (значущі предиктори моделі). У правій частині програма автоматично розраховує значення ризику (Y) за формулами 1 і 2 і порівнює їх з критичними значеннями (Y_{cr}). Відповідно формулюється прогноз ризику — високий або низький при обранні того чи іншого способу оперативного лікування.

Отже, було встановлено, що факторами ризику відсутності поліпшення стану в результаті оперативного лікування РВС через 1 рік після втручання були вік, давність відшарування сітківки, стадія С ПВР, метод операції і PSD. Факторами ризику погіршення стану були вік, стать, давність ВС, вид розриву сітківки, стадія С ПВР, метод операції і PSD.

Багато авторів зауважують, що оптимальна операція для відновлення РВС на сьогодні ще невідома [9–13]. Так, пневматичну ретинопексію слід вважати першою лінією лікування РВС, яка забезпечує кращі функціональні результати, меншу вертикальну метаморфопсію і зниження захворюваності порівняно з вітректомією *pars plana* [15]. Одночасно з цим, за даними рандомізованого дослідження результатів лікування первинного РВС (PIVOT), кращих первинних анатомічних результатів через 12 місяців досягли 80,8 % пацієнтів, які проходили пневматичну ретинопексію, проти 93,2 % пацієнтів, які мали вітректомію *pars plana* (P = 0,045).

Факторами, які корелювали з ускладненнями оперативного лікування РВС, були відшарування сітківки понад 6 годин (p = 0,003) і гострота зору (за шкалою Snellen < 0,5; p = 0,02) [16]. За іншими даними, факторами ризику хірургії РВС були псевдофакія ока (P = 0,002), окулярна травма (P = 0,003) і ПВР (P < 0,001) [17]. У загальній моделі похилий вік, псевдофакія ока і наявність макулярного отвору були важливими факторами ризику рецидиву після повної корекції РВС.

Фактором ризику рецидиву ВС після вітректомії *pars plana* з тампонадою силіконовою олією при первинному РВС була стадія С ПВР (СШ 4,015; 95% ДІ 1,721–9,367; P = 0,001) [18]. Повторне відшарування сітківки протягом 6 місяців після первинної вітректомії було пов'язане з кількістю відшарованих квадрантів сітківки (СШ 1,69;

95% ДІ 1,33–2,15; p < 0,001) і ПВР стадії С (СШ 3,98; 95% ДІ 1,47–10,73; p = 0,006) [19].

Такі результати відповідали нашим даним, вік і стадія С ПВР входили і в наше прогностичне рівняння.

У багатофакторному логістичному регресійному аналізі хірургічна невдача лікування РВС була пов'язана з хірургічним досвідом, викривленням склери і більшою осьовою довжиною ока, а також з чоловічою статтю (p < 0,01) [20]. У нашому дослідженні також встановлений більший ризик невдалого лікування РВС для чоловіків, ніж для жінок.

Прогностична модель невдалого хірургічного лікування РВС була побудована на трьох факторах ризику: видалення кришталика (p = 0,046), ПВР стадії С (p = 0,039) і ступінь відшарування (p < 0,001) і мала велику прогностичну цінність (площа під ROC-кривою становила 0,8399) [21]. У нашому дослідженні визначення прогнозу погіршення і відсутності поліпшення стану через 1 рік після оперативного лікування також мало досить високі показники якості моделі (AUC = 0,817 і 0,907 відповідно).

ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження дозволило встановити нові фактори ризику оперативного лікування регматогенного відшарування сітківки.
2. На підставі проведених нами досліджень були побудовані прогностичні моделі результатів оперативного лікування регматогенного відшарування сітківки.

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

Список літератури

1. D'Amico D.J. *Clinical practice. Primary retinal detachment*. N. Engl. J. Med. 2008. (359). 2346–2354.
2. Mitty D., Charteris D.G., Fleck B.W. et al. *The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations*. Br. J. Ophthalmol. 2010. (94). 678–684.
3. Colucciello M., Rasier R. *Rhegmatogenous retinal detachment*. Phys. Sportsmed. 2009. 37(2). 59–65.
4. Poulsen C.D., Peto T., Grauslund J., Green A. *Epidemiologic characteristics of retinal detachment surgery at a specialized unit in Denmark*. Acta Ophthalmologica. 2016. 94(6). 548–555.

5. Chen S.-N., Lian I.-B., Wei Y.-J. *Epidemiology and clinical characteristics of rhegmatogenous retinal detachment in Taiwan. British Journal of Ophthalmology.* 2016. 100(9). 1216-1220.
6. Mitry D., Fleck B.W., Wright A.F. et al. *Pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment: predisposing anatomy and cell biology. Retina.* 2010. (30). 1561-1572.
7. Sodhi A., Leung L., Do D.V. et al. *Recent Trends in the Management of Rhegmatogenous Retinal Detachment. Surv. Ophthalmol.* 2008. (53). 50-57.
8. Park S.J., Choi N.K., Park K.H., Woo S.J. *Five year nationwide incidence of rhegmatogenous retinal detachment requiring surgery in Korea. PLoS One.* 2013. 8(11). e80174.
9. Warren A., Wang D.W., Lim J.I. *Rhegmatogenous retinal detachment surgery: A review. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2023 Apr. 51(3). 271-279. doi: 10.1111/ceo.14205.
10. Benson M.D., Sia D., Seamone M.E., Greve M., Hinz B., Tennant M.T.S. et al. *Phacovitrectomy For Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment Repair: A Retrospective Review. Retina.* 2021 Apr 1. 41(4). 753-760. doi: 10.1097/IAE.0000000000002945.
11. Haugstad M., Moosmayer S., Bragadóttir R. *Primary rhegmatogenous retinal detachment — surgical methods and anatomical outcome. Acta Ophthalmol.* 2017 May. 95(3). 247-251. doi: 10.1111/aos.13295.
12. Starr M.R., Ryan E.H., Yonekawa Y. *Primary Retinal Detachment Outcomes Study: summary of reports number 1 to number 18. Curr. Opin. Ophthalmol.* 2023 May 1. 34(3). 211-217. doi: 10.1097/ICU.0000000000000942.
13. Popovic M.M., Muni R.H., Nichani P., Kertes P.J. *Pars plana vitrectomy, scleral buckle, and pneumatic retinopexy for the management of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis. Surv. Ophthalmol.* 2022 Jan-Feb. 67(1). 184-196. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.05.008.
14. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Е., Парій В.Д., Короткий П.В., Чалий О.В., Чалий К.О., Цехмістер Я.В. *Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакемі EZR (R-statistics). Київ: Вісмка, 2018. 208 с.*
15. Hillier R.J., Felfeli T., Berger A.R., Wong D.T., Altomare F., Dai D. et al. *The Pneumatic Retinopexy versus Vitrectomy for the Management of Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment Outcomes Randomized Trial (PIVOT). Ophthalmology.* 2019 Apr. 126(4). 531-539. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.11.014.
16. Haugstad M., Moosmayer S., Bragadóttir R. *Primary rhegmatogenous retinal detachment — surgical methods and anatomical outcome. Acta Ophthalmol.* 2017 May. 95(3). 247-251. doi: 10.1111/aos.13295.
17. Sung J.Y., Lee M.W., Won Y.K., Lim H.B., Kim J.Y. *Clinical characteristics and prognosis of Total Rhegmatogenous retinal detachment: a matched case-control study. BMC Ophthalmol.* 2020 Jul 13. 20(1). 286. doi: 10.1186/s12886-020-01560-4.
18. Wickham L., Ho-Yen G.O., Bunce C., Wong D., Charteris D.G. *Surgical failure following primary retinal detachment surgery by vitrectomy: risk factors and functional outcomes. Br. J. Ophthalmol.* 2011 Sep. 95(9). 1234-8. doi: 10.1136/bjo.2010.190306.
19. Fu Y., Xie T.H., Gu Z.H., Yang N., Geng R.F., Zhang Y.L. *Recurrent retinal detachment after pars plana vitrectomy with silicone oil tamponade for rhegmatogenous retinal detachment. Int. Ophthalmol.* 2022 Dec. 42(12). 3813-3820. doi: 10.1007/s10792-022-02401-7.
20. Kim M.S., Park J.Y., Jin K.W., Park K.H., Park S.J., Joo K., Woo S.J. *Influence of Surgical Experience and Risk Factors for Surgical Failure in Primary Retinal Detachment Surgery. Ophthalmologica.* 2023. 246(2). 141-149. doi: 10.1159/000530526.
21. Wickham L., Bunce C., Wong D., Charteris D.G. *Retinal detachment repair by vitrectomy: simplified formulae to estimate the risk of failure. Br. J. Ophthalmol.* 2011 Sep. 95(9). 1239-44. doi: 10.1136/bjo.2010.190314.

Отримано/Received 02.07.2023

Рецензовано/Revised 17.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 22.07.2023 ■

D.H. Zhaboiedov¹, A.M. Zhuk²¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine² Britain Ophthalmological Center, Kyiv, Ukraine

Risk factors and prognosis of surgical treatment for rhegmatogenous retinal detachment

Abstract. Background. The main purpose of treatment for rhegmatogenous retinal detachment (RRD) is to restore anatomical and topographical relations in the posterior pole of the eye, to demarcate tears due to the formation of chorioretinal adhesions and to remove proliferative membranes, as well as to restore visual functions. The effectiveness of surgery varies widely, regardless of the chosen treatment method, and ranges from 37 to 95 %. **Materials and methods.** One hundred and twenty-four patients (124 eyes) with RRD combined with age-related cataract were under observation. The first group consisted of 60 patients (60 eyes) who underwent closed subtotal vitrectomy with vitreous tamponade using a C3F8 gas-air mixture, endolaser coagulation of the retina, and phacoemulsification with an intraocular lens implantation (in further analysis, it was designated as surgical method 1). The second observation group included 64 patients (64 eyes), who underwent the same intervention, but vitreous tamponade was performed with the use of silicone oil (surgical method 2). To identify factors related to the treatment outcome, the method of building logistic regression models using MedStat and MedCalc v.15.1 packages (MedCalc Software bvba) was used. The analysis was carried out for risk factors that were determined at the time of the operation. The selection of predictors of the regression model was carried out by the method of maximum

likelihood with stepwise exclusion of variables. The resulting regression models were evaluated by constructing diagrams of operating characteristics (receiver operator characteristic (ROC) analysis). As a criterion of model adequacy, the area under the ROC curve (AUC) with interval estimation was calculated. **Results.** The risk factors for not improving the state as a result of surgical treatment for RRD one year after the intervention were age, age of retinal detachment, stage C of proliferative vitreoretinopathy (PVR), method of surgery and pattern standard deviation. The risk factors for deterioration were age, gender, age of retinal detachment, type of retinal tear, stage C of PVR, method of surgery and pattern standard deviation. In our study, a risk of unsuccessful treatment for RRD was higher in men than in women. The prognostic model of unsuccessful surgical treatment for RRD was built on three risk factors: lensectomy ($p = 0.046$), stage C of PVR ($p = 0.039$), degree of detachment ($p < 0.001$) and had a high prognostic value (the AUC was 0.8399). Determining the prognosis for not improving and deterioration 1 year after surgical treatment also had fairly high model quality indicators (AUC = 0.817 and 0.907, respectively).

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

Експресія CD34 у тканинах сітківки та вплив блокади тирозинових протеїніназ при діабетичній ретинопатії

Резюме. Актуальність. Ангіогенез у сітківці відіграє ключову роль у розвитку та прогресуванні діабетичної ретинопатії (ДР). Ендотеліальні клітини-попередники, що беруть участь у проліферації судин, ідентифікують за допомогою антитіл до CD34, який є маркером ангіогенезу за умов ДР. **Мета дослідження:** вивчити експресію CD34 у тканинах сітківки та вплив на неї блокади тирозинових протеїніназ при розвитку експериментальної діабетичної ретинопатії. **Матеріали та методи.** У 45 тримісячних щурів-самців лінії Wistar моделювали цукровий діабет шляхом одноразового введення стрептозоцину в дозі 50 мг/кг (Sigma-Aldrich, Китай). Щурів було розподілено на 3 групи: контрольна, із введенням простого інсуліну і з комбінованим введенням інсуліну й іматинібу в дозі 20 мг/кг у вигляді *sache per os* (Grindeks, Латвія). Імуногістохімічно у сітківці виявляли CD34 (Thermo Fisher Scientific, США). **Результати.** Розвиток ДР проявлявся вираженими дегенеративними змінами нервових клітин, що відбувалися на тлі порушень мікроциркуляції у вигляді ішемії, набряку й інтратетинальних судинних аномалій. CD34-позитивні клітини виявлялися: через 7 днів у судинах хоріоїдального сплетення, через 14 днів у розширених судинах шару гангліонарних клітин і через 21 добу у зовнішньому плексіформному шарі. Інтенсивність їх забарвлення збільшувалася. Через 28 днів у контрольній групі поряд з активним ангіогенезом у судинах шару гангліонарних клітин та хоріоїдального сплетення відмічено утворення фіброваскулярних проліфератів, які поширювалися на внутрішній і зовнішній ядерні шари з тенденцією до радіального проростання у навоколішні шари сітківки. Введення інсуліну та, більшою мірою, комбінації інсуліну з іматинібом гальмувало розвиток ДР, знижувало інтенсивність CD34-позитивного забарвлення у судинах сітківки та запобігало утворенню фіброваскулярних проліфератів. **Висновки.** Таким чином, проведене дослідження встановило особливості ангіогенезу й утворення фіброваскулярних проліфератів у сітківці за умов експериментального стрептозоцинового діабету у щурів. Показаний позитивний вплив блокади тирозинових протеїніназ іматинібом щодо встановлених патологічних процесів.

Ключові слова: цукровий діабет; стрептозоцин; ангіогенез; фіброваскулярні проліферати; імуногістохімія; іматиніб

Вступ

Останнім часом захворюваність на цукровий діабет (ЦД) суттєво зростає [1]. Так, у 2015 році кількість людей з діабетом у віці 20–79 років становила 415 млн, 5 млн смертей було пов'язано з ЦД, а загальні глобальні витрати на його лікування оцінювалися у 673 млрд доларів США. Передбачено, що до 2040 року кількість людей з ЦД у віці 20–79 років зросте до 642 млн.

Діабетична ретинопатія (ДР) є одним з найчастіших ускладнень ЦД і залишається провідною причиною втрати зору та сліпоти в усьому світі [2]. У період з 2015

по 2019 рік глобальна поширеність ДР серед хворих на ЦД становила 27,0 % [3].

За патогенезом ДР вважають прогресуючим тканиноспецифічним нейроваскулярним ускладненням ЦД зі складним багатофакторним патогенезом, що характеризується дисфункцією нейронів, мікросудинним ураженням сітківки та призводить до слабого бачення або сліпоти [4]. Тривала некомпенсована гіперглікемія індукує дегенерацію сітківки внаслідок патологічного біохімічного каскаду й пошкодження ендотелію з набряком і руйнуванням внутрішньоклітинних органел та розвитком запальних і проліферативних реакцій у стінках судин [5].

Ангіогенез відбувається як за фізіологічних, так і за патологічних умов та відіграє ключову роль у розвитку й прогресуванні ДР [6]. Цей дуже складний процес, що веде до утворення нових судин, координується і контролюється набором промоторів та інгібіторів, серед яких найважливішим регулятором є васкулоендотеліальний фактор росту судин (VEGF) [7].

CD34 є маркером клітинної поверхні, який експресується широким спектром клітин, включно з гемопоетичними, стромальними, епітеліальними й ендотеліальними клітинами [8]. Його функція пов'язана з регулюванням адгезії, проліферації та диференціювання клітин. Експресія CD34 може посилюватися під час росту або гіперплазії ендотеліальних клітин і може бути маркером діагностики та лікування ангиогенезу [9].

Ендотеліальні клітини-попередники, що беруть участь у проліферації судин, ідентифікують за допомогою антитіл до CD34 [10], який є маркером ангиогенезу за умов ДР [11]. Показано, що вміст у крові циркулюючих кістково-мозкових і ендотеліальних клітин-попередників (CD34+) був предиктором мікросудинних ускладнень у пацієнтів з ЦД 2-го типу [12].

Тісний зв'язок експресії VEGF і ендотеліальних клітин-попередників підтверджено тим, що одноразова внутрішньоочна ін'єкція бевацизумабу у щурів зі стрептозототиновим діабетом швидко знижувала експресію VEGF у сітківці та відтерміновано (через 2 місяці) — експресію CD34 [13].

Важливе значення для регуляції процесів проліферації та диференціювання тканин має група мембранних рецепторів, які використовують тирозинові протеїнкінази [14]. Це відкриття започаткувало нову еру лікування злоякісної трансформації клітин шляхом фармакологічної блокади тирозинових протеїнкіназ [15]. Рецептори тирозинкіназ активують каскад мітоген-активованої кінази (MAPK), що регулює численні клітинні процеси (експресію генів, поділ, диференціювання, апоптоз) [16]. При ЦД встановлений факт активації шляхів тирозинових протеїнкіназ і позитивний ефект від їх гальмування [17].

На сьогодні існують препарати — блокатори тирозинових протеїнкіназ, які використовуються для лікування онкологічних захворювань [18]. Так, імаїніб значно пригнічує активність тирозинкінази *Src-Abl*, Kit-рецептор фактора стовбурових клітин, рецептор колонієстимулювального і тромбоцитарного фактора росту [19].

Мета дослідження: вивчити експресію CD34 у тканинах сітківки та вплив на неї блокади тирозинових протеїнкіназ при розвитку експериментальної діабетичної ретинопатії.

Матеріали та методи

У дослідження залучено 45 тримісячних щурів-самців лінії Wistar вагою 140–160 г. Експериментальний ЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозототину в дозі 50 мг/кг (Sigma-Aldrich, Китай), розчиненого у холодному 0,1 М цитратному буфері (рН 4,5). Рівень глікемії контролювали за допомогою глюкометра та одноразо-

вих тест-смужок (ACCU-Chek Instant, Roche, Німеччина) у крові, забраної з хвостової вени натще. Через 3 доби після ін'єкції вміст глюкози у крові тварин, яким вводили стрептозототин, був не менше ніж 17 ммоль/л. Тварин із меншим рівнем глюкози у крові виключали з експерименту.

Протягом експерименту у тварин відмічена виражена полідипсія, поліурія, кетон- і глюкозурія; тварини суттєво втрачали вагу, що дозволяло вважати адекватною застосовану модель відтворення у щурів інсулінозалежного ЦД з кетозом.

Через 7 діб тварин зі стійкою гіперглікемією сліпим рандомним способом розділили на 3 групи. У 1-й групі (контроль) лікування не проводили. Цих тварин виводили з експерименту через 7, 14, 21 та 28 діб шляхом смертельної ін'єкції тіопенталу (75 мг/кг) та декапітації. У 2-й групі тваринам через день внутрішньоочеревинно вводили інсулін короткої дії (Actrapid HM Penfill, Novo Nordisk A/S, Данія) у дозі 30 ОД. У 3-й групі тваринам вводили інсулін за схемою 2-ї групи, а також *per os* щоденно розчин інгібітору протеїнкіназ імаїнібу (комерційний препарат Імаїніб Гріндекс 100 мг, Grindeks, Латвія) у дозі 20 мг/кг у вигляді саше. Тварин 2-ї і 3-ї груп виводили з експерименту на 28-му добу.

Після ін'єкції тіопенталу та декапітації у тварин проводили двобічну енуклеацію. Для морфологічних досліджень очі занурювали у 10% розчин нейтрального формаліну та заливали у парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2–3 мкм. Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням моноклональних мишиних антитіл проти CD34 (Thermo Fisher Scientific, США). Зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном. Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили з використанням світлооптичних мікроскопів ZEISS (Німеччина) із системою обробки результатів Axio Image A2.

При виконанні роботи керувалися нормами та принципами Директиви 2010/63 ЄС із захисту тварин і Гельсінської декларації (2008) та вимогами Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009), а також Експертним висновком комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 165 від 05.12.2022 р.).

Для статистичного аналізу застосовували програмне забезпечення Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Описову статистику проводили з розрахунком середніх і їх стандартних похибок. Вибіркові середні порівнювали із застосуванням дисперсійного аналізу (ANOVA), вірогідними вважали значення $P < 0,05$.

Результати та обговорення

Вміст глюкози у тварин контрольної групи впродовж усього періоду спостереження був стабільно високим і на 28-му добу становив $27,6 \pm 1,0$ ммоль/л. У тварин 2-ї та 3-ї груп він був статистично значно нижчим і становив $16,8 \pm 0,7$ ммоль/л і $11,1 \pm 0,9$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$).

Морфологічне дослідження показало розвиток ДР: було відмічено прогресивне зниження числа клітин шарів сітківки, набряк всіх шарів, особливо внутрішнього плексіформного шару, дилатацію судин з явищами тромбоутворення, численні інтравитреальні судинні аномалії, ділянки ішемії з вакуолізацією цитоплазми нервових клітин, клітинного набряку, пікнозу ядер. Відмічено розрідження клітин у шарі гангліонарних клітин (ШГК), виражену вакуолізацію гангліонарних клітин, що чергувалася з гіперхромією нейронів, пікнозу ядер. Такі зміни свідчили про виражені дегенеративні зміни нервових клітин, що відбувалися на тлі порушень мікроциркуляції та метаболізму.

Імуногістохімічне дослідження маркера CD34 у контрольній групі (рис. 1) показало посилення його секреції у різні терміни дослідження.

Так, на 7-му добу (рис. 1А) імунопозитивне забарвлення виявлялося в окремих крупних клітинах у судинах хоріоїдального сплетення. На 14-ту добу відмічене значне розширення судин ШГК з явищами стазу крові й інтенсивне специфічне забарвлення як клітин у просвіті судин, так і ендотеліальних клітин (рис. 1В).

На 21-шу добу інтенсивність забарвлення клітин CD34+ у судинах сітківки збільшувалася, такі клітини виявлялися у внутрішньому плексіформному шарі (рис. 1С). Крім того, у деяких судинах ШГК виявлялися ознаки ангиогенезу з проліферацією ендотелію й утворенням декількох мікросудинних просвітів,

щільно розташованих один до одного та огорнутих товстою периваскулярною мембраною (рис. 1D). Більш виражені такі ознаки були у хоріоїдальних судинах (рис. 1Е).

Введення інсуліну супроводжувалося менш вираженими діабетичними змінами сітківки, натомість зберегалися розрідження ядерних шарів з поширеними ділянками набряку й ішемії, вакуолізація цитоплазми. Комбіноване введення інсуліну й імаїнібу дозволило фактично запобігти розвитку ДР. Щільність шарів сітківки суттєво не знижувалася, однак зберігався незначний набряк всіх шарів, повнокров'я судинного русла, розривлення волокон внутрішнього плексіформного шару.

Імуногістохімічне дослідження маркера CD34 на 28-му добу показало суттєві різниці у групах тварин (рис. 2). У контрольній групі, поряд із прогресуванням вже описаних явищ, у сітківці було відмічено численне утворення фіброваскулярних проліфератів (рис. 2А), які розповсюджувалися на внутрішній і зовнішній ядерні шари з виходом з одного боку у внутрішній плексіформний шар, а з іншого — у шар паличок і колбочок. Судини сітківки, які розташовувалися по ходу проліфератів, мали інтенсивно забарвлені клітини CD34+ (рис. 2D).

Застосування інсуліну супроводжувалося менш вираженим розвитком проліфератів сітківки при меншій інтенсивності імуноспецифічного CD34+ забарвлення

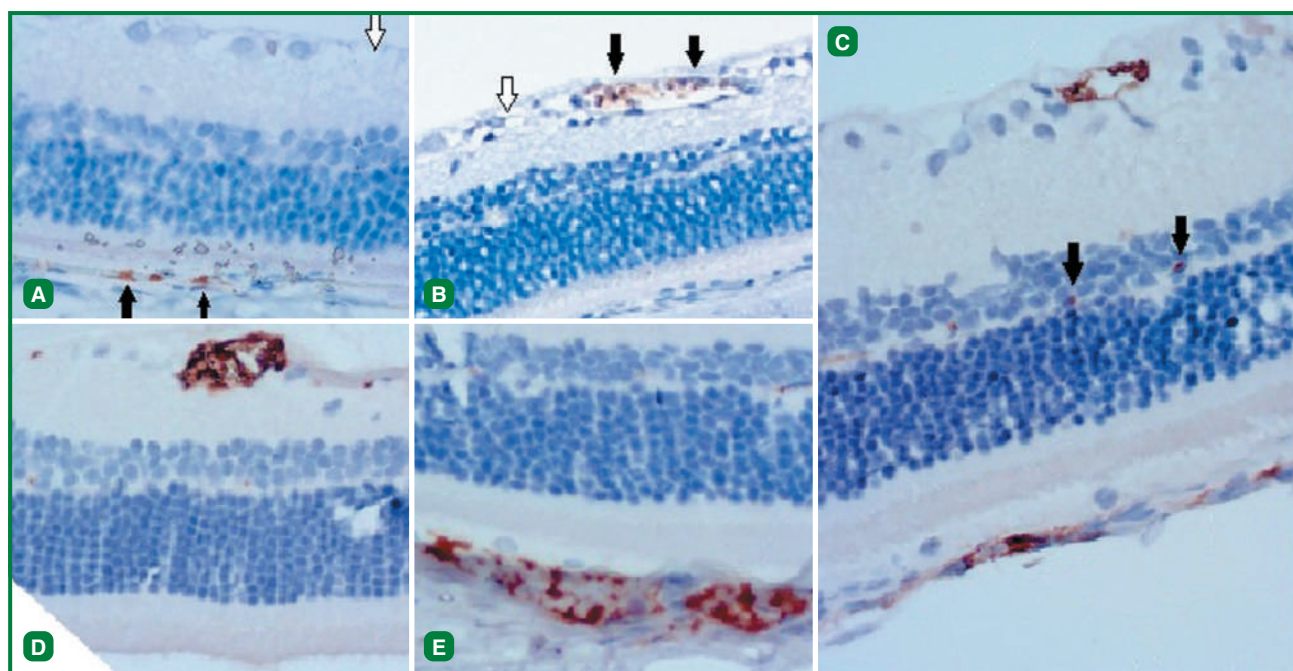


Рисунок 1. Мікропрепарати сітківки щура на 7-му — 21-шу добу гіперглікемії. Репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження CD34, дозabarвлення гематоксиліном; А, В × 200; С, D, Е × 400. А — 1-ша (контрольна) група, 7 дб; імунопозитивне забарвлення виявлялося у судинах хоріоїдального сплетення (чорні стрілки), у ШГК — численні розширені судини (біла стрілка); В — 1-ша (контрольна) група, 14 дб; інтенсивне імунопозитивне забарвлення виявлялося у деяких дилатованих судинах ШГК (чорні стрілки); С — 1-ша (контрольна) група, 21 доба; високоінтенсивне забарвлення виявлялося у судинах ШГК та хоріоїдального сплетення, у зовнішньому плексіформному шарі спостерігалися окремі округлі імунопозитивні клітини (чорні стрілки); D, E — 1-ша (контрольна) група; 21 доба; високоінтенсивне забарвлення численних клітин у судинах ШГК (D) та хоріоїдального сплетення (E), помітні фібринові тромби у судинах з утворенням множинних мікросудинних просвітів — вогнища ендотеліальної проліферації й ангиогенезу

(рис. 2В, 2Е). Загалом не спостерігалось розширення судин, набряку й ексудації у шарах сітківки. Фіброва-скулярні проліферати локалізувалися тільки у зовнішньому ядерному шарі та мали відносно меншу щільність проліферуючих клітин.

Додаткове до інсуліну застосування імаїнібу фактично запобігало утворенню проліфератів — у зовнішньому ядерному шарі відмічені дрібновогнищеві ділянки проліферації (рис. 2С, 2F) без виходу в інші шари сітківки. Інтенсивність CD34-позитивного забарвлення була помірною та відмічалася в окремих судинах ШГК і зовнішнього плексіформного шару. Необхідно зазначити, що у цих випадках зберігалася вже помічена тенденція: такі судини, як правило, були наявні біля проліфератів сітківки — ніби супроводжували їх.

Таким чином, у цьому дослідженні були встановлені певні закономірності реакції клітин CD34+ у процесі розвитку початкових проявів проліферативної ДР. На пізніх стадіях ЦД клінічні морфологічні дослідження виявляли поодинокі мікроінфаркти шару нервових волокон, серозний ексудат у зовнішньому плексіформному шарі; інтратретинальні неоваскулярні ураження склалися із множинних мікросудинних просвітів,

розташованих близько один до одного й огорнутих товстою периваскулярною манжетою, що містить колагенові фібрили; артеріоли мали фібринові мікротромби та подвійний просвіт, типовий для реканалізації або внутрішньосудинної ендотеліальної проліферації [10]. Аналогічні результати спостерігалися й у нашому дослідженні, але нам вдалося виявити їх на ранніх термінах розвитку ДР — протягом 2–3 тижнів.

За даними Міжнародної ради офтальмологів, у розвитку ДР виділяють послідовний розвиток непроліферативної (НПДР) і проліферативної (ПДР) стадій [20]. За міжнародним стандартом клінічної оцінки розрізняють шість стадій: НПДР, що включає стадію I (мікроангіоми й невеликі точкові кровотечі), стадію II (тверді ексудати) та стадію III (ватоподібні м'які ексудати); ПДР, що включає стадію IV (неоваскуляризація, крововилив у склоподібне тіло), стадію V (фіброваскулярна проліферація, організація склоподібного тіла) та стадію VI (відшарування сітківки) [20]. Отже, за сучасними уявленнями, досить тривалий патологічний процес діабетогенного пошкодження сітківки тільки на стадії V супроводжується утворенням фіброваскулярних проліфератів.

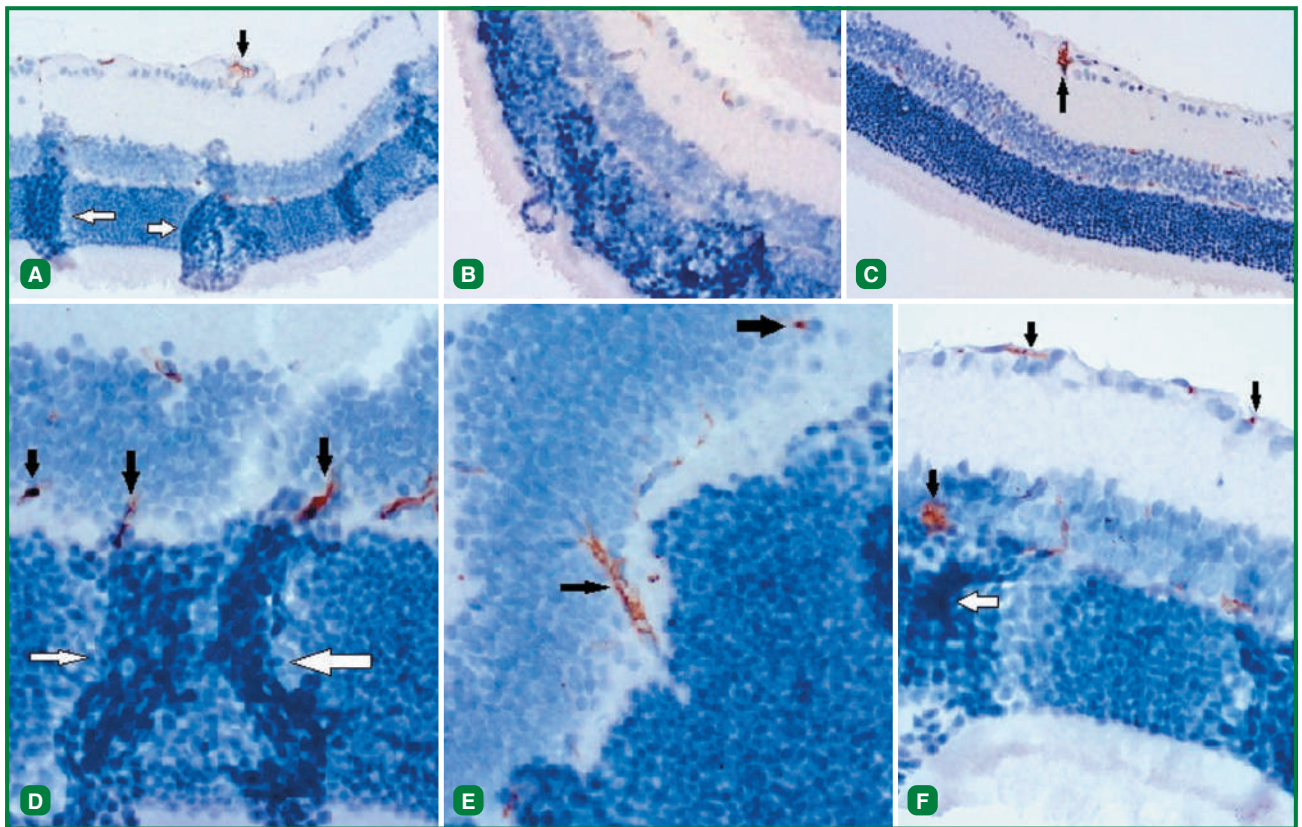


Рисунок 2. Мікропрепарати сітківки щура на 28-му добу гіперглікемії. Репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження CD34, дозabarвлення гематоксилином; А, В, С × 200; D, E, F × 400. А, D — 1-ша (контрольна) група; імунопозитивне забарвлення виявлялося у судинах ШГК (А) та вздовж дилатованих судин зовнішнього плексіформного шару (D, чорні стрілки); білими стрілками позначені фіброзні проліферати; В, Е — 2-га група (введення інсуліну); дилатація судин та інтенсивність імунопозитивного забарвлення у ШГК виражені слабше, ніж у контрольній групі; Е — малоінтенсивне забарвлення у зовнішньому плексіформному шарі (тонка чорна стрілка), зберігаються окремі округлі імунопозитивні клітини (товста чорна стрілка); С, F — 3-тя група (введення інсуліну й імаїнібу), рідкі осередки імунопозитивного забарвлення у нерозширених судинах ШГК і зовнішнього плексіформного шару (чорні стрілки), фіброзні проліферати (біла стрілка на F) виражені значно меншою мірою, ніж у контрольній групі

Натомість у наших дослідженнях відмічено їх ранній розвиток у ядерних шарах сітківки з проростанням у навколишні шари, що в подальшому могло призвести й до відшарування сітківки. У структурі проліфератів відмічено велику кількість щільно розташованих округлих клітин з інтенсивно забарвленою базофільною цитоплазмою. Ці клітини в жодному випадку не мали CD34-позитивного забарвлення, найімовірніше, жодного відношення до ангиогенезу. Натомість відмічено супроводження таких проліфератів розширеними судинами, де виявлено CD34-позитивне забарвлення, що вказувало на активацію ангиогенезу та наявність зв'язку утворення проліфератів і їх васкуляризації.

Швидкий розвиток цих процесів у нашому дослідженні міг свідчити про те, що клінічні офтальмологічні дослідження, які зазвичай фіксують проліферати вже на пізніх стадіях, спізнюються щодо оцінки початку цього патологічного процесу. Найімовірніше, утворення фіброваскулярних проліфератів у глибоких шарах сітківки може суттєво передувати їх клінічній діагностиці. Це положення обґрунтовує необхідність додаткових досліджень та перегляду уявлення про початок розвитку фіброваскулярних проліфератів сітківки.

Також необхідно зазначити, що активний ангиогенез у ШГК, який у нашому дослідженні був виявлений вже на 21-шу добу, при клінічному дослідженні міг проявлятися мікроангіомами та невеликими точковими кровотечами на очному дні, що характерно для стадії I, і неоваскуляризацією та крововиливами, що характерно для стадії IV. Отже, результати цієї експериментальної роботи показали, що початок патологічних процесів пов'язаний з ангиогенезом і утворенням фіброваскулярних проліфератів, які можуть відбуватися одночасно вже на ранніх стадіях ДР.

У наших дослідженнях перші CD34-позитивні клітини виявлялися у судинах хоріоїдального сплетення, також їм була притаманна й більша інтенсивність забарвлення. В іншому дослідженні також показані значні відмінності у мікросудинних ендотеліальних клітинах сітківки та судинної оболонки ока щодо експресії клітинних маркерів, включно з CD34, та їх реакції на VEGF [21].

Щодо походження клітин, з яких складаються фіброваскулярні проліферати, то можна припустити, що ми спостерігали явище гліально-мезенхімального переходу клітин Мюллера [22]. При ДР він є основним фіброгенним механізмом, що індукується трофобластичним фактором росту (TGF- β) на тлі надекспресії VEGF та призводить до трансдиференціації гліальних клітин Мюллера у міофібробласти. Цікаво, що стимуляція TGF- β клітин Мюллера посилювала фосфорильовання мітоген-активованих протеїнкіназ та їх внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, включно з експресією VEGF клітинами Мюллера, що гальмувалося інгібіторами протеїнкіназ [22]. Отже, саме активація клітин Мюллера за умов гіперглікемії призводить як до діабетичної фіброваскулярної проліферації через TGF- β -керований гліально-мезенхімальний перехід клітин Мюллера, так і до VEGF-керованого ангиогенезу [22].

Такі дані пояснювали і позитивний ефект іматинібу, який був виявлений у цьому дослідженні. Блокада тирозинових протеїнкіназ супроводжувалася більшим порівняно з інсуліном гальмуванням діабетичного пошкодження сітківки й експресії CD34 і запобігала утворенню фіброваскулярних проліфератів сітківки.

Наведені міркування можуть пояснити і явище так званого діабетичного парадокса [23]. При ЦД вміст у крові ендотеліальних клітин-попередників знижений за наявності макросудинних ускладнень, тоді як їх надлишок супроводжує патологічний неоангіогенез при ПДР [23]. Макро- і мікроангіопатії відрізняються за реакцією клітин CD34+, що, ймовірно, залежить від ангиогенної відповіді на ішемію та має назву «діабетичного парадокса». При цьому клітини, що походять із кісткового мозку, беруть участь у неоваскуляризації сітківки, а їх рівень у пацієнтів з ДР підвищений. Навпаки, макросудинні ускладнення характеризуються зниженим ангиогенезом і виснаженням рівнів клітин CD34+ [23].

Грунтуючись на отриманих нами результатах щодо застосування іматинібу, можна припустити, що саме активація тирозинових протеїнкіназ у клітинах Мюллера може бути тим механізмом, який специфічно спрацьовує у сітківці та призводить до активації CD34-позитивних ендотеліальних клітин-попередників з активацією ангиогенезу.

Іншими факторами, що специфічним чином можуть спрацьовувати у сітківці на відміну від судин інших органів, є нейротрофічні фактори, які активуються в умовах гіпоксії при ДР та посилюють активність ендотеліальних клітин-попередників і, відповідно, ангиогенез [24].

Також через запалення, що притаманне діабетичній сітківці, активується мікроглія з підвищенням експресії VEGF та інших ангиогенних факторів, що призводить до посилення ангиогенезу, процесів міграції, проліферації та проникності капілярів через безпосередню дію на мікросудинні ендотеліальні клітини сітківки [25].

Необхідно зазначити, що фіброваскулярна проліферація також є причиною формування епіретинальних мембран, включно й після діабетичної вітректомії [26]. Це ще раз підкреслює необхідність фундаментального вивчення цього процесу й обґрунтовує можливість застосування блокади тирозинових протеїнкіназ як шляху подолання ускладнень після вітректомії.

Цікаво, що й самі клітини CD34+ за певних умов можуть трансформуватися у міофібробласти та брати участь у фіброзі органів, що фізіологічно обумовлено їх участю у загоєнні ран [27].

Таким чином, проведене дослідження встановило особливості ангиогенезу й утворення фіброваскулярних проліфератів у сітківці за умов експериментального стрептозоточиногового діабету у щурів. Блокада тирозинових протеїнкіназ іматинібом гальмувала розвиток ДР, експресію CD34+ у хоріоїдальному сплетенні та судинах сітківки, а також запобігала утворенню фіброваскулярних проліфератів у сітківці.

Висновки

1. При розвитку ДР за умов експериментального діабету у щурів CD34-позитивне забарвлення послідовно виявлялося: через 7 діб у судинах хоріоїдального

сплетення, через 14 діб у розширених судинах шару гангліонарних клітин, через 21 добу в зовнішньому плексіформному шарі. При цьому інтенсивність забарвлення імунопозитивних клітин збільшувалася.

2. Через 28 діб у контрольній групі разом з активним ангиогенезом у судинах шару гангліонарних клітин та хоріоїдального сплетення відмічено утворення фіброваскулярних проліфератів, які поширювалися на внутрішній і зовнішній ядерні шари з тенденцією до радіального проростання в навколишні шари сітківки.

3. Введення інсуліну і, більшою мірою, комбінації інсуліну з іматинібом гальмувало розвиток ДР, знижувало інтенсивність CD34-позитивного забарвлення у судинах сітківки й запобігало утворенню фіброваскулярних проліфератів.

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

Список літератури

- Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., Linenkamp U., Guariguata L., Cho N.H., Cavan D., Shaw J.E., Makaroff L.E. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017 Jun. 128. 40-50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- Wong T.Y., Sabanayagam C. *Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. Ophthalmologica.* 2020. 243(1). 9-20. doi: 10.1159/000502387.
- Thomas R.L., Halim S., Gurudas S., Sivaprasad S., Owens D.R. *IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019 Nov. 157. 107840. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107840.
- Antonetti D.A., Silva P.S., Stitt A.W. *Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. Nat. Rev. Endocrinol.* 2021 Apr. 17(4). 195-206. doi: 10.1038/s41574-020-00451-4.
- Mykheitseva I.M., Molchaniuk N.I., Abdulhadi Muhammad, Kolomiichuk S.G., Suprun O.O. *Ultrastructural changes in the chorioretinal complex of the rat after inducing form-deprivation axial myopia only, diabetic retinopathy only and diabetic retinopathy in the presence of myopia. J. Ophthalmol (Ukraine).* 2021. 4. 72-78. <http://doi.org/10.31288/ofthalmolzh202147278>.
- Wang W., Lo A.C.Y. *Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. Int. J. Mol. Sci.* 2018 Jun 20. 19(6). 1816. doi: 10.3390/ijms19061816.
- Capitão M., Soares R. *Angiogenesis and Inflammation Cross-talk in Diabetic Retinopathy. J. Cell. Biochem.* 2016 Nov. 117(11). 2443-53. doi: 10.1002/jcb.25575.
- Sidney L.E., Branch M.J., Dunphy S.E., Dua H.S., Hopkinson A. *Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors. Stem. Cells.* 2014 Jun. 32(6). 1380-9. doi: 10.1002/stem.1661.
- Hassanpour M., Salybekov A.A., Kobayashi S., Asahara T. *CD34 positive cells as endothelial progenitor cells in biology and medicine. Front. Cell Dev. Biol.* 2023 Apr 17. 11. 1128134. doi: 10.3389/fcell.2023.1128134.
- Proia A.D., Caldwell M.C. *Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy. Arch. Ophthalmol.* 2010 Jan. 128(1). 142-4. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.338.
- Zhu J., Sun H., Kang X., Zhu H., Yan X. *Acidic polysaccharides from *Buddleja officinalis* inhibit angiogenesis via the Nrf2/ARE pathway to attenuate diabetic retinopathy. Food Funct.* 2022 Aug 30. 13(17). 9021-9031. doi: 10.1039/d2fo01075e.
- Rigato M., Bittante C., Albiero M., Avogaro A., Fadini G.P. *Circulating Progenitor Cell Count Predicts Microvascular Outcomes in Type 2 Diabetic Patients. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015 Jul. 100(7). 2666-72. doi: 10.1210/jc.2015-1687.
- Ma J., Zhu T., Tang X., Ye P., Zhang Z. *Effect of an intravitreal injection of bevacizumab on the expression of VEGF and CD34 in the retina of diabetic rats. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010 Dec. 38(9). 875-84. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02370.x.
- Gavi S., Shumay E., Wang H., Malbon C. *G-protein-coupled receptors and tyrosine kinases: crossroads in cell signaling and regulation. Trends Endocrinol. Metab.* 2006. 17(2). 46-52.
- Siddle K. *Molecular basis of signaling specificity of insulin and IGF receptors: neglected corners and recent advances. Front Endocrinol (Lausanne).* 2012 Feb 28. 3. 34. doi: 10.3389/fendo.2012.00034. PMID: 22649417; PMCID: PMC3355962.
- Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B.E., Karandikar M., Berman K., Cobb M.H. *Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. Endocrine Reviews.* 2001. 22(2). 153-183. doi: 10.1210/er.22.2.153.
- Liu Y., Chen J., Liang H., Cai Y., Li X., Yan L., Zhou L., Shan L., Wang H. *Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells not only ameliorate blood glucose but also protect vascular endothelium from diabetic damage through a paracrine mechanism mediated by MAPK/ERK signaling. Stem Cell Res. Ther.* 2022 Jun 17. 13(1). 258. doi: 10.1186/s13287-022-02927-8. PMID: 35715841; PMCID: PMC9205155.
- Hymowitz S.G., Malek S. *Targeting the MAPK Pathway in RAS Mutant Cancers. Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Nov 1. 8(11). a031492. doi: 10.1101/cshperspect.a031492.
- Waller C.F. *Imatinib Mesylate. Recent Results Cancer Res.* 2018. 212. 1-27. doi: 10.1007/978-3-319-91439-8_1.
- Liu Y., Wu N. *Progress of Nanotechnology in Diabetic Retinopathy Treatment. Int. J. Nanomedicine.* 2021 Feb 24. 16. 1391-1403. doi: 10.2147/IJN.S294807.
- Stewart E.A., Samaranyake G.J., Browning A.C., Hopkinson A., Amoaku W.M. *Comparison of choroidal and retinal endothelial cells: characteristics and response to VEGF isoforms and anti-VEGF treatments. Exp. Eye Res.* 2011 Nov. 93(5). 761-6. doi: 10.1016/j.exer.2011.09.010.
- Wu D., Kanda A., Liu Y., Noda K., Murata M., Ishida S. *Involvement of Müller Glial Autoinduction of TGF- β in Diabetic Fibrovascular Proliferation Via Glial-Mesenchymal Transition. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020 Dec 1. 61(14). 29. doi: 10.1167/iovs.61.14.29.
- Fadini G.P., Sartore S., Baesso I., Lenzi M., Agostini C., Tiengo A., Avogaro A. *Endothelial progenitor cells and the diabetic paradox. Diabetes Care.* 2006 Mar. 29(3). 714-6. doi: 10.2337/diabetes.29.03.06.dc05-1834.
- Liu X., Li Y., Liu Y., Luo Y., Wang D., Annex B.H., Goldschmidt-Clermont P.J. *Endothelial progenitor cells (EPCs) mobilized and activated by neurotrophic factors may contribute to pathologic neovascularization in diabetic retinopathy. Am. J. Pathol.* 2010 Jan. 176(1). 504-15. doi: 10.2353/ajpath.2010.081152.

25. Ding X., Gu R., Zhang M., Ren H., Shu Q., Xu G., Wu H. Microglia enhanced the angiogenesis, migration and proliferation of co-cultured RMECs. *BMC Ophthalmol.* 2018 Sep 17. 18(1). 249. doi: 10.1186/s12886-018-0886-z.

26. Hsu Y.R., Yang C.M., Yeh P.T. Clinical and histological features of epiretinal membrane after diabetic vitrectomy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014 Mar. 252(3). 401-10. doi: 10.1007/s00417-013-2479-0.

27. Pu X., Zhu P., Zhou X., He Y., Wu H., Du L., Gong H., Sun X., Chen T., Zhu J., Xu Q., Zhang H. CD34+ cell atlas of main organs implicates its impact on fibrosis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022 Oct 31. 79(11). 576. doi: 10.1007/s00018-022-04606-6.

Отримано/Received 12.07.2023

Рецензовано/Revised 03.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.08.2023 ■

V.V. Vodianyuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

CD34 expression in retinal tissues and influence of tyrosine protein kinase blockade in diabetic retinopathy

Abstract. Background. Retinal angiogenesis plays a key role in the development and progression of diabetic retinopathy (DR). Endothelial progenitor cells participating in the vascular proliferation are identified using antibodies to CD34, which is a marker of angiogenesis in DR. The purpose was to study the CD34 retinal expression and the effect on it of tyrosine protein kinase blockade in experimental DR. **Material and methods.** In 45 three-month-old male Wistar rats, diabetes was simulated by a single injection of streptozotocin (50 mg/kg; Sigma-Aldrich, China). Rats were divided into 3 groups: controls, with the introduction of simple insulin and with the combined administration of insulin and imatinib at a dose of 20 mg/kg in the form of a sachet per os (Grindex, Latvia). CD34 in the retina was detected immunohistochemically (Thermo Fisher Scientific, USA). **Results.** The development of DR manifested itself by pronounced degenerative changes in nerve cells that occurred against the background of microcirculatory disorders in the form of ischemia, edema, and intraretinal microvascular abnormalities. CD34-positive cells were detected after 7 days in the vessels of the

choroid plexus, after 14 days — in the dilated vessels of the ganglion cells layer, and after 21 days — in the outer plexiform layer. The intensity of their staining increased. After 28 days, in the control group, along with active angiogenesis in the vessels of the ganglion cells layer and the choroid plexus, the formation of fibrovascular proliferates was noted, which spread to the inner and outer nuclear layers with a tendency to radial sprouting into the surrounding retinal layers. The introduction of insulin and, to a greater extent, the combination of insulin with imatinib inhibited the development of DR, reduced the intensity of CD34-positive staining in retinal vessels, and prevented the formation of fibrovascular proliferates. **Conclusions.** Thus, the conducted study revealed the features of angiogenesis and the formation of fibrovascular proliferates in the retina under the conditions of experimental streptozotocin-induced diabetes in rats. The positive effect of tyrosine protein kinase blockade with imatinib on detected pathological processes was shown.

Keywords: diabetes; streptozotocin; angiogenesis; fibrovascular proliferations; immunohistochemistry; imatinib

Денисюк О.Ю., Могілевський С.Ю.

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

Вплив умісту імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині на прогресування вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти

Резюме. Актуальність. Катаракта часто поєднується з віковою макулярною дегенерацією, але досі є сумніви щодо впливу факоемulsифікації на прогресування вікової макулярної дегенерації. **Мета дослідження:** проаналізувати вплив вмісту імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині на прогресування вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 86 пацієнтів (93 ока) — 37 чоловіків і 49 жінок віком від 60 до 82 років, яким була проведена факоемulsифікація катаракти (ФЕК — імплантація м'якої інтраокулярної лінзи на апараті Infiniti фірми Alcon, USA). Оцінювали стадію вікової макулярної дегенерації (ВМД) за класифікацією Американської академії офтальмологів (AREDS, 2001). Обстежували пацієнтів через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців після операції. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) і MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, Belgium). **Результати.** У 69,9 % очей із катарактою була наявна ВМД: рання і проміжна стадії (категорії 2 і 3 AREDS) були виявлені у 16,1 % випадків, пізня стадія (категорія 4.1 AREDS) — у 25,8 %, ексудативна форма (категорія 4.2 AREDS) — у 28,0 %. Гострота зору (ГЗ) до операції ФЕК відповідала стадії ВМД: була гіршою при категорії 4 AREDS. Для оцінки прогресування ВМД було розроблено індекс прогресування (ІП_{ВМД}), який характеризує середню швидкість змін клінічних проявів ВМД. З'ясовано, що у 12,9 % пацієнтів після ФЕК вперше встановлено діагноз ВМД; у цілому розвиток і прогресування ВМД після втручання відмічено у 33,3 % (ІП_{ВМД} > 0). Пацієнти без прогресування ВМД були на 6 років молодші за тих, хто мав прогресування ($p = 0,001$). При ІП_{ВМД} = 0, 100 ум.од. прогресування ВМД відбувалося на ранніх термінах (3 місяці), при ІП_{ВМД} = 0,033 ум.од. — на пізніх (12 і 18 місяців). Після операції ФЕК ГЗ вірогідно збільшувалася, що залежало від початкової стадії ВМД (ГЗ була гіршою при пізній стадії та при вологій ВМД — категорія 4 AREDS) та прогресування ВМД (ГЗ була гіршою при ІП_{ВМД} > 0, а серед випадків прогресування — при ІП_{ВМД} = 0,033, тобто при пізньому прогресуванні). **Висновки.** Отримані результати обґрунтували необхідність проведення регресійного аналізу впливу вмісту імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині на прогресування ВМД після операції ФЕК на очах хворих на вікову катаракту. При однаковому пошкодженні (однаковий бал) випадки з подальшим прогресуванням ВМД відрізнялися вірогідно більшим початковим рівнем імуноглобулінових маркерів, особливо при максимальних значеннях бала за 25БШ. Це, можливо, пов'язано із впливом реактивності імунних маркерів на патогенез прогресування ВМД, що більшою мірою проявлялося при максимальному інтраопераційному пошкодженні. **Ключові слова:** факоемulsифікація катаракти; вікова макулярна дегенерація; виникнення; прогресування; імунологічні маркери

Вступ

Відповідно до систематичного огляду та метааналізу S.R. Flaxman, який включав 3 983 541 учасника з 288 досліджень із 98 різних країн, у 2015 році на Землі було 216,6 млн людей із помірними або тяжкими порушеннями зору [1]. Двома основними причинами є вікова макулярна дегенерація (ВМД), що вражає на 8,4 млн

людей більше, ніж катаракта (52,6 млн). Катаракта є однією з головних причин сліпоты, на яку припадає 12,6 із 36,0 млн сліпих людей у всьому світі. Крім того, країни з високим доходом характеризуються великою поширеністю ВМД (> 14 % сліпоты). 2014 року ВМД вразила 8,7 % населення світу, і, за прогнозами, до 2040 року кількість таких людей становитиме 288 млн [2].

Як золотий стандарт відновлення зору на сьогодні міцно закріпилася факоемультсифікація катаракти (ФЕК) [3]. Хоча ФЕК дала високофункціональні результати, її потенційний вплив на появу або прогресування ВМД ще не встановлено. Наприклад, є дані, що ФЕК — фактор ризику розвитку та прогресування ВМД [4, 5].

У дослідженнях підтверджено поліпшення гостроти зору (ГЗ), відсутність значного прогресування захворювання та підвищення якості життя після видалення катаракти у хворих на ВМД [6]. Пацієнти з вологою ВМД і катарактою можуть без ризику проводити операцію з видалення катаракти [7]. Наразі неможливо остаточно сказати, чи є операція з видалення катаракти корисною чи шкідливою для людей із ВМД: хоча хірургічне втручання поліпшує гостроту зору в очах, уражених ВМД, протягом шести місяців порівняно з безопераційним втручанням, не відомо, як це вплине на віддалені результати [8].

Мета дослідження: проаналізувати вплив вмісту імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині на прогресування вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 86 пацієнтів (93 ока), 37 чоловіків і 49 жінок у віці від 60 до 82 років, які були прооперовані з приводу ФЕК. У 33 очах (36,5 %) катаракта була початковою, у 46 (49,5 %) — незрілою і у 14 (15,0 %) — зрілою. Для оцінки ВМД використовували класифікацію, розроблену Американською академією офтальмологів — Age Related Eye Disease Study (AREDS, 2001) [9].

Дослідження було проспективним, когортним, за типом «випадок — контроль».

Усі дослідження проведені з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включно з версією 2000 р.). Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь. Дослідження було схвалено комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Пацієнтам у динаміці спостереження (до операції та через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців після операції) виконували візометрію, рефрактометрію, тонометрію, дослідження полів зору на комп'ютерному периметрі, дослідження сприйняття кольорів, офтальмоскопію (пряма, бінокулярна, за допомогою безконтактних лінз +90 dpt і лінзи Гольдмана), оптичну когерентну томографію (Carl Zeiss Stratus OCT); за необхідності — флуоресцентну ангіографію. У разі недостатньої прозорості оптичних середовищ виконували А- і В-сканування.

Максимальна гострота зору з корекцією до виконання хірургічного втручання (ГЗ₀) була 0,4–0,5 на 15 очах (16,1 %), 0,1–0,3 на 61 оці (65,6 %) і від світловідчуття з правильною проєкцією світла — до 0,09 на 17 очах (18,3 %). На 25 очах (26,9 %) визначалося

порушення полів зору, що було пов'язане з розвинутою ВМД. Рівень внутрішньоочного тиску становив $21,5 \pm 1,8$ мм рт.ст.

Усім пацієнтам була виконана ФЕК з імплантацією м'якої інтраокулярної лінзи на апараті Infiniti фірми Alcon (США). Під час операції був проведений забір внутрішньоочної рідини. Операції проводилися одним хірургом, з використанням однакової методики (рогівковий розріз 2,65 мм, вакуум 280 ± 20 мм рт.ст., аспірація 40 ± 10 мл/хв, висота бутеля 75 ± 20 см). Вплив параметрів ФЕК, наявності операційних і післяопераційних ускладнень на стан ока та прогресування ВМД визначали за оригінальною шкалою оцінки прогресування вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти (25БШ), що наведено у наших попередніх публікаціях [10, 11]. Факторами, які сприяли пошкодженню ока після операції ФЕК, були щільність ядра кришталика за Buratto, тривалість операції, обсяг іригаційної рідини, показник кумулятивної розсіяної енергії (середня потужність і експозиція лінійного ультразвуку й середня торсіонна амплітуда та торсіонний час), вираженість післяопераційної запальної реакції. 2–5 балів свідчили про низький ризик прогресування ВМД, 6–10 балів — про помірний, 11–15 балів — про середній, 16–20 балів — про високий, а 21–25 балів — про дуже високий ризик [11].

Статистичний аналіз за тестами Колмогорова — Смірнова і хі-квадрат свідчив, що всі змінні мали відмінний від нормального характер розподілу ($p < 0,05$), у зв'язку з чим для їх описової статистики використовували медіану (Me), перший і третій квартилі (Q1; Q3). Для порівняння двох незалежних вибірок застосовано ранговий критерій Манна — Уїтні (U). Три і більше вибірок незалежних змінних оцінювали за допомогою рангового дисперсійного аналізу Крускала — Уолліса (H). Відмінності між множинними повторними вимірами оцінювали за критерієм Фрідмана (χ^2_r), а ступінь узгодженості даних, що складають ці виміри, — за критерієм конкордації Кендалла (W_k). Для порівняння міжгрупових розподілів частотних характеристик категоріальних змінних використовували непараметричні критерії хі-квадрат Пірсона (χ^2) у модифікації Єйтса та двосторонній точний метод Фішера. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) і MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, Belgium).

Результати та обговорення

Під час проведення операції на одному оці (1,1 %) стався розрив задньої капсули, що призвело до імплантації інтраокулярної лінзи на дублікатури капсули. На 8 очах (8,6 %) розвинулися запальні ускладнення: на 6 очах (6,4 %) вони виявлялися у вигляді опалесценції передньої камери ока й не потребували додаткового лікування; на 1 оці (1,1 %) вони проявилися у вигляді іридоцикліту. Цьому пацієнту додатково було призначено протизапальну терапію тривалістю 5 дб.

Розподіл пацієнтів за групами було проведено відповідно до наявності певної стадії ВМД за AREDS до операції (табл. 1).

На 28 очах (30,1 %) ВМД була відсутня (категорія 1 AREDS), діаметр твердих друз < 63 мікрон. На решті 65 очах (69,9 %) виявлена ВМД. На 5 очах (5,4 %) відзначалася рання стадія ВМД (категорія 2 AREDS, 2-га група), діаметр друз від 63 до 124 мікрон або зміни ретинального пігментного епітелію. На 10 очах (10,7 %) була проміжна стадія ВМД (категорія 3 AREDS, 3-тя група) — безліч м'яких друз або одна зливна друга (діаметр 125 мікрон) чи географічна атрофія, що не зачіпає центральної ямки. На 24 очах (25,8 %) виявлена пізня стадія ВМД (категорія 4.1 AREDS, 4-та група) — географічна атрофія в ділянці центральної ямки. Волога (ексудативна) форма (категорія 4.2 AREDS, 5-та група) — неоваскулярна макулопатія відзначалася на 26 очах (28,0 %).

Пацієнтів без ВМД (категорія 1 AREDS; n = 28) у процесі спостереження було розподілено на дві групи: у 16 випадках (17,2 %) прогресування ВМД протягом

18 місяців відмічено не було. Це обґрунтувало необхідність їх виокремлення як контрольної групи, оскільки вочевидь патологічних процесів, що призводили до ВМД, у них не було як до операції ФЕК, так і після неї. У 12 інших випадках у процесі спостереження було відмічено прогресування, і через 18 місяців спостереження була виявлена ВМД (категорія 3 AREDS). Ці випадки виокремлені у 1-шу групу: коли ВМД після операції ФЕК була виявлена вперше (12,9 %). З іншого боку, можна було стверджувати, що у нашому дослідженні за відсутності ВМД до операції (28 очей) вона розвинулася у 42,9 % випадків (12 очей) протягом 18 місяців після операції.

Вміст досліджених імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині порівняно з контрольною групою був суттєво збільшений (табл. 2). Так, уміст IFN- γ за наявності ВМД був збільшений у 2,5–5,4 раза ($p < 0,001$). Максимальний приріст було відзначено у 1-й та 5-й гру-

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів за стадіями ВМБ за віком, статтю, гостротою зору до операції (ГЗ₀) та балом за 25БШ

Групи	Вік, роки	Стать, n (%)		ГЗ ₀	Бал за 25БШ
		Ж	Ч		
Контрольна, n = 16	66,0 (62,0; 71,5)	11 (68,75)	5 (31,25)	0,30 (0,30; 0,40)	5,5 (4,0; 6,0)
1-ша, n = 12	72,0 (68,0; 76,0)	7 (58,33)	5 (41,67)	0,40 (0,30; 0,40)	9,0 (9,0; 10,0)
2-га, n = 5	76,0 (73,8; 81,0)	2 (40,00)	3 (60,00)	0,30 (0,20; 0,32)	12,0 (11,5; 14,0)
3-тя, n = 10	74,5 (67,0; 77,0)	6 (60,00)	4 (40,00)	0,15 (0,10; 0,20)	15,0 (13,0; 16,0)
4-та, n = 24	74,5 (70,0; 79,0)	14 (58,33)	10 (41,67)	0,10 (0,00; 0,20)	18,0 (16,5; 19,0)
5-та, n = 26	69,0 (64,0; 74,0)	16 (61,54)	10 (38,46)	0,10 (0,00; 0,10)	21,5 (18,0; 22,0)
Порівняння між групами	N = 13,94; p = 0,016	$\chi^2 = 1,41$; p = 0,923		N = 59,08; p < 0,001	N = 75,58; p < 0,001

Примітки: формат відображення для кількісних показників Me (Q1; Q3), для номінального показника n — %; N — критерій Крускала — Уолліса; χ^2 — критерій Пірсона; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при p < 0,05).

Таблиця 2. Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині за групами

Групи	Маркери		
	IFN- γ , пг/мл	IP-9, нг/мл	IL-1 β , пг/мл
Контрольна, n = 16	26,0 (24,5; 36,0)	16,0 (11,5; 19,5)	20,0 (17,5; 21,5)
1-ша, n = 12	140,5 (118,0; 160,5)	63,5 (46,5; 83,5)	30,5 (19,00; 45,00)
2-га, n = 5	66,0 (53,0; 82,7)	62,0 (39,7; 89,7)	94,0 (66,2; 100,0)
3-тя, n = 10	76,5 (65,0; 86,0)	60,0 (46,0; 71,0)	83,5; (61,0; 105,0)
4-та, n = 24	80,0 (55,0; 207,0)	94,0 (73,5; 149,0)	112,0 (78,5; 130,5)
5-та, n = 26	124,0 (102,0; 141,0)	88,0 (69,0; 104,0)	102,5 (84,0; 122,0)
Порівняння між групами	N = 49,24; p < 0,001	N = 53,85; p < 0,001	N = 61,42; p < 0,001

Примітки: формат відображення даних — Me (Q1; Q3); N — критерій Крускала — Уолліса; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при p < 0,05).

Таблиця 3. Вміст імуноглобулінів у внутрішньоочній рідині залежно від прогресування ВМД

Показники	ПД _{AREDS} = 0, n = 62	ПД _{AREDS} > 0, n = 31	Порівняння
IFN- γ , пг/мл	67,5 (39,0; 120,0)	138,0 (101,0; 194,0)	U = 309; p < 0,001
IP-9, нг/мл	69,5 (25,0; 91,0)	82,00 (50,0; 145,0)	U = 687; p = 0,026
IL-1 β , пг/мл	80,5 (24,0; 109,0)	72,00 (36,0; 124,0)	U = 880; p = 0,514

Примітки: формат відображення даних — Me (Q1; Q3); U — критерій Манна — Уїтні для парних порівнянь; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при p < 0,05).

пах (у 5,4 та 4,8 рази відповідно). У 2, 3 та 4-й групах вміст IFN- γ був приблизно однаковий та у 2,5–3,1 рази перевищував контрольний.

Дещо інша ситуація була з IP-9, вміст якого перевищував контрольний у 3,9–5,9 рази ($p < 0,001$). Максимальний рівень відмічено у 4-й та 5-й групах, де він перевищував контрольний у 5,5–5,9 рази ($p < 0,001$). Вміст IL-1 β наростає по групах поступово — був збільшений у 1,75 рази порівняно з контролем у 1-й групі, у 4,2–4,7 рази у 2-й та 3-й групах і у 5,1–5,6 рази у 4-й і 5-й групах ($p < 0,001$).

Отже, за умов наявності ВМД рівень усіх маркерів був вищим, ніж у контролі, а максимальні значення були відзначені у 4-й та 5-й групах, тобто при ВМД у пізній стадії (категорія 4 AREDS).

Розрахунки ПД_{AREDS} показали, що у 62 очах (66,7 %) прогресування ВМД не було (ПД_{AREDS} = 0), тобто стадія ВМД протягом спостереження не змінювалася. У решті 31 оці (33,3 %) ПД_{AREDS} був більше за 0. Ці випадки за величиною показника динаміки ВМД розподілилися таким чином: у 8 очах (8,6 %) ПД_{AREDS} = 0,100, прогресування було відмічене на ранньому терміні (через 3 місяці), у 11 очах (11,8 %) ПД_{AREDS} = 0,033 — на пізніх термінах (після 12 місяців). У 12 очах (12,9 %) було вперше відмічено ВМД

(дебют) (ПД_{AREDS} = 0,067), а всі ці випадки належали до 1-ї групи очей (де ВМД до операції ФЕК не було діагностовано).

При стратифікації випадків (очей) за наявністю прогресування ВМД (табл. 3) було відзначено, що при ПД_{AREDS} > 0 вміст IFN- γ і IP-9 був більшим за контрольний у 2 рази ($p < 0,001$) та у 1,2 рази ($p = 0,026$) відповідно. За рівнем IL-1 β вірогідної різниці виявлено не було ($p = 0,514$).

Аналіз, проведений по групах (рис. 1А), показав, що в очах без прогресування ВМД рівень IFN- γ був максимальним у 5-й групі, а за наявності прогресування (рис. 1Б) — у 1-й та 4-й групах.

Вміст імуноглобулінів між рештою груп суттєво не відрізнявся. Рівні показників IP-9 та IL-1 β були найбільшими за прогресування ВМД у 4-й групі. Цікаво, що за умов прогресування ВМД у 1-й групі рівень IL-1 β майже не відрізнявся від контролю. Вміст маркерів при порівнянні решти груп суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$).

Отже, особливістю, встановленою при прогресуванні ВМД за стадіями після операції ФЕК, був вірогідно більший вміст усіх маркерів у 4-й групі ($p < 0,05$), тобто при пізній ВМД, що, вочевидь, є умовою для розвитку в цих очах неоваскулярної макулопатії. До дебюту ВМД

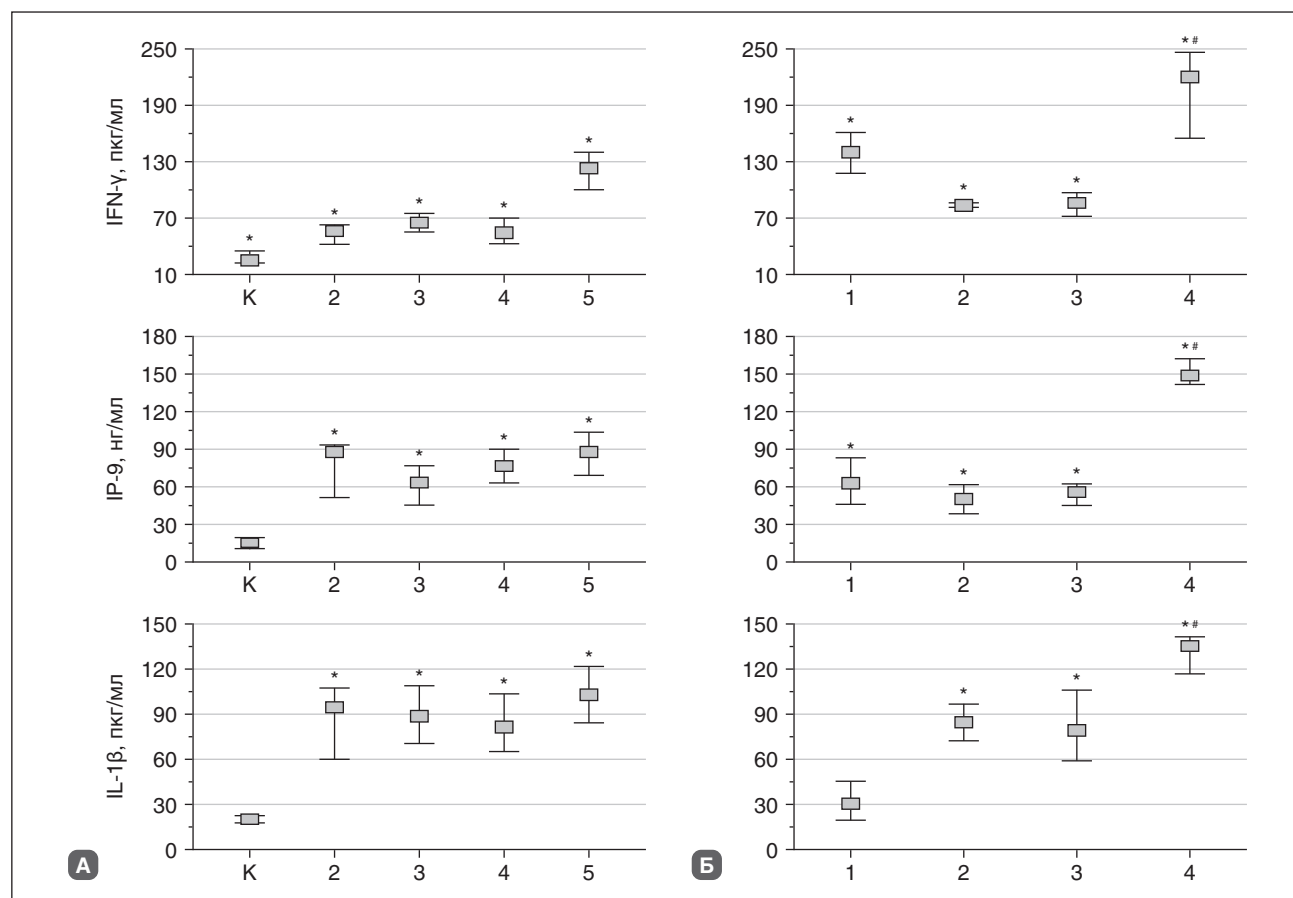


Рисунок 1. Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині за групами залежно від прогресування ВМД: А — клінічні випадки за відсутності прогресування ВМД (ПД_{AREDS} = 0), Б — клінічні випадки з прогресуванням ВМД (ПД_{AREDS} > 0)

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні з контролем; # — $p < 0,05$ при порівнянні відповідних груп між А і Б (за критерієм Манна — Уїтні)

Таблиця 4. Уміст імуноглобулінів у внутрішньоочній рідині за ПД_{AREDS}

ПД _{AREDS}	Маркери		
	IFN-γ, пг/мл	IP-9, нг/мл	IL-1β, пг/мл
Контроль, n = 16	26,0 (24,5; 36,0)	16,0 (11,5; 19,5)	20,0 (17,5; 21,5)
0,033; n = 11	133,0 (86,0; 227,0)	142,0 (62,0; 156,0)	122,0 (96,0; 136,0)
0,067; n = 12	140,5 (118,0; 160,5)	63,5 (46,5; 83,5)	30,5 (19,0; 45,0)
0,100; n = 8	159,5 (82,5; 233,5)	126,5 (54,5; 147,0)	113,0 (79,5; 130,5)
Порівняння між групами	H = 0,08; p = 0,961	H = 4,76; p = 0,092	H = 21,14; p < 0,001

Примітки: формат відображення даних — Me (Q1; Q3); H — критерій Крускала — Уолліса; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при p < 0,05); різниця при парних порівняннях за критерієм Манна — Уїтні між підгрупами за вмістом IFN-γ і IP-9 не значуща (p > 0,05), за вмістом IL-1β — значуща для підгруп: 0,033 проти 0,067 і 0,067 проти 0,100 (p < 0,001).

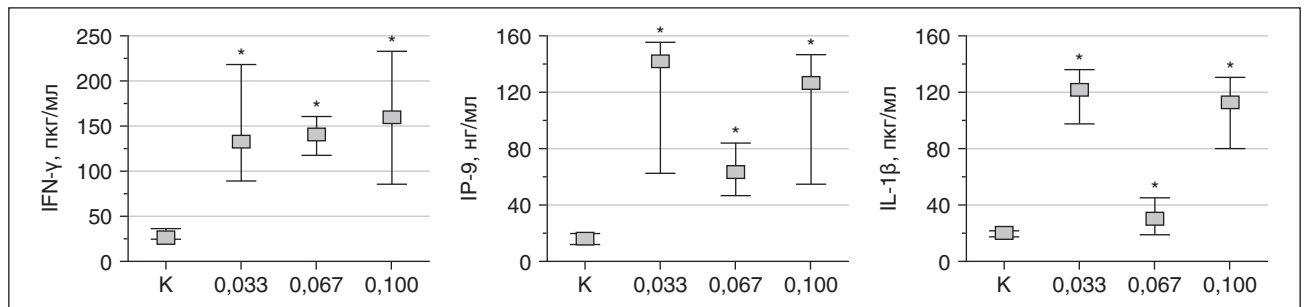


Рисунок 2. Уміст маркерів у внутрішньоочній рідині, взятій під час операції, за величинами ПД_{AREDS}

Примітка: * — p < 0,05 при порівнянні з контролем.

після операції ФЕК (1-ша група) мали стосунок приріст IFN-γ (p < 0,05) і IP-9 (p < 0,05), за відсутності реакції з боку IL-1β (p < 0,05).

Необхідно зазначити, що на рис. 1А не наведені дані щодо 1-ї групи, оскільки всі випадки в цій групі мали прогресування ВМД. На рис. 1Б не наведено даних щодо 5-ї групи, оскільки всі ці випадки належали до категорії 4.2 AREDS (найвищого рівня розвитку ВМД). Стратифікація випадків з прогресуванням ВМД за величиною ПД_{AREDS} (табл. 4) уточнила роль окремих маркерів.

Так, уміст IFN-γ був суттєво підвищений порівняно з контролем (у 5,1–6,1 раза; p < 0,001), але фактично не відрізнявся за різних варіантів прогресування ВМД (p = 0,961). Вміст IP-9 і IL-1β був максимальним при розвитку пізніх та ранніх рецидивів (перевищував контроль у 7,9–8,9 та 5,7–6,1 раза відповідно; p < 0,001), але при їх порівнянні фактично не відрізнявся (рис. 2).

Контроль	1 (50,0)	2 (50,0)		
1		2 (83,3)	3 (16,7)	
2	2 (20,0)		3 (80,0)	
3		3 (60,0)		4 (40,0)
4	3 (8,3)	4 (75,0)		5 (16,7)
5		4 (38,5)		5 (61,5)

Рисунок 3. Розподіл балів ризику розвитку ВМД, встановлених під час операції, за групами. На діаграмі для кожної групи вказані бали ризику та їх розподіл у відсотках

Примітка: при порівнянні частот балів за групами $\chi^2 = 167,29$, p < 0,001.

Необхідно відзначити, що у випадках прогресування ВМД уперше (ПД_{AREDS} = 0,067) вміст IP-9 і IL-1β був збільшений меншою мірою: порівняно з контролем у 4 рази (p > 0,05) та 1,5 раза (p < 0,001) відповідно. Відсутність статистичної значущості для IP-9, незважаючи на таку велику різницю, могла пояснюватися широким розкидом отриманих даних та перекриттям їх діапазонів.

На наступному етапі було проведено порівняння вмісту імуноглобулінів у внутрішньоочній рідині за 25БШ залежно від бала. Такий бал збільшувався за групами (рис. 3), що відбивало чіткий зв'язок початкового стану ока з рівнем інтраопераційного пошкодження. Так, у контрольній групі бал ризику у половині випадків дорівнював 1, у другій половині — 2; у решти груп зростав відповідно до ступеня ВМД та у 5-й групі дорівнював 4 (38,5 % випадків) або 5 (61,5 %).

Порівняння бала ризику розвитку ВМД та вмісту у внутрішньоочній рідині імунологічних маркерів наведено на рис. 4. Вміст IFN-γ за відсутності прогресування ВМД мав тенденцію до поступового збільшення: він майже не відрізнявся від контролю у випадках з балом 1 і перевищував контроль у 6,2 раза (p < 0,001) у випадках з балом 5. При прогресуванні ВМД вміст маркера був значуще більшим за всіма балами (максимальним при 5 балах — вище за контроль у 8,6 раза; p < 0,001).

Та ж сама ситуація в цілому була характерна і для IP-9, вміст якого за відсутності прогресування ВМД був максимальним при 3, 4 й особливо 5 балах (у 4,8–5,6 раза порівняно з контролем; p < 0,001). За умов прогресування ВМД рівень маркера перевищував контроль більш суттєво (крім 3-ї групи) з максимумом при 4 і 5 балах (у 8,9 і 10,5 раза; p < 0,001).

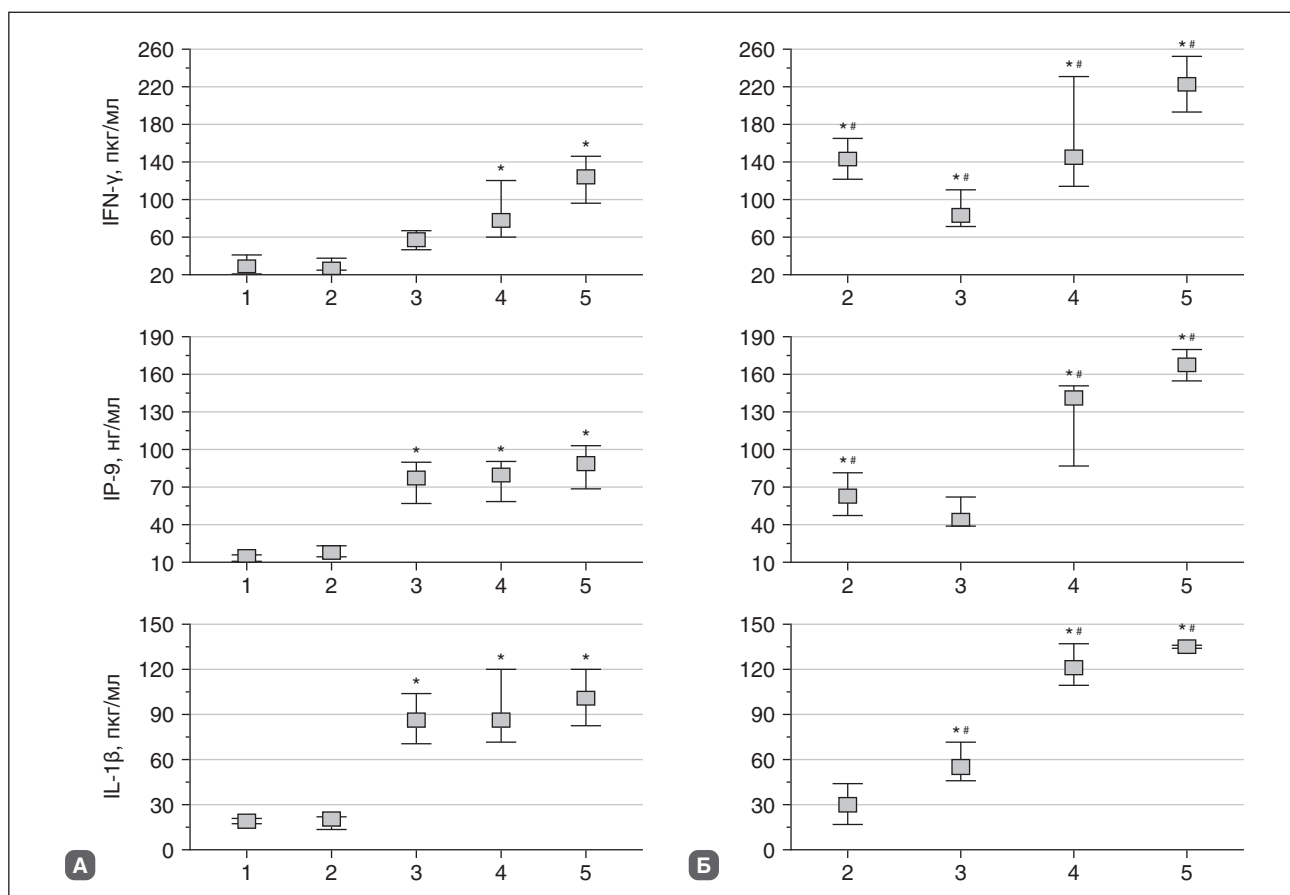


Рисунок 4. Уміст маркерів у внутрішньоочній рідині за балами операційного ризику: **А** — клінічні випадки за відсутності прогресування ВМД ($PDA_{AREDS} = 0$), **Б** — клінічні випадки з прогресуванням ВМД ($PDA_{AREDS} > 0$)
Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні з контролем, # — $p < 0,05$ при порівнянні відповідних груп між А і Б (за критерієм Манна — Уїтні).

Аналогічно до IP-9 виглядала ситуація для IL-1 β , вміст якого за відсутності прогресування ВМД перевищував контроль при 3–5 балах (у 4,4–5,1 раза; $p < 0,001$). Проте вміст цього маркера все ж був більшим за відповідним балом при прогресуванні ВМД (наприклад, при 4 і 5 балах перевищував контроль у 6,1–6,8 раза; $p < 0,001$).

Таким чином, по-перше, вміст всіх маркерів у внутрішньоочній рідині збільшувався при збільшенні ступеня інтраопераційного пошкодження (особливо при 4 і 5 балах).

По-друге, таке збільшення було більш виражене при прогресуванні ВМД. На наш погляд, це вказувало на залежність реакції імуноглобулінових маркерів від ступеня пошкодження при операції ФЕК, а також на більш виражену реактивність маркерів при прогресуванні ВМД.

Обговорення

Проведений нами патентний пошук і аналіз сучасної літератури ще раз підтвердили актуальність теми нашого дослідження. Дійсно, як вікова катаракта, так і ВМД являють собою достатньо серйозну медико-соціальну проблему. Щорічно спостерігається значне зростання кількості таких хворих. Як вікова катаракта, так і ВМД мають достатньо багато спільних факторів ризику, а та-

кож етіологічних і патофізіологічних механізмів. Ці захворювання мають взаємообтяжливий вплив. Наявність вікової катаракти частково ускладнює діагностику й оцінку стадії ВМД; ВМД, у свою чергу, знижує або взагалі нівелює функціональні результати хірургічного лікування вікової катаракти. Даних про вплив хірургічного лікування вікової катаракти на розвиток та прогресування ВМД небагато, вони суперечливі, а оцінки результатів доволі обережні.

Така ситуація з дослідженнями важливої й актуальної проблеми, на нашу думку, гальмується здебільшого через велику комерціалізацію сучасної офтальмології, страх багатьох дослідників дискредитувати технологію факоемульсифікації та, як результат, зниження числа операцій з приводу вікової катаракти.

Проведені нами клінічні дослідження встановили фактори, які впливають на розвиток та прогресування ВМД після факоемульсифікації з імплантацією м'якої ІОЛ. Необхідно зауважити, що один з факторів ризику розвитку та прогресування ВМД після ФЕК — це дія ультрафіолетового випромінювання, ми виключили його шляхом імплантації м'якої ІОЛ із жовтим світлофільтром. До фізичних факторів, які, за нашими даними, здійснюють вплив на розвиток та прогресування ВМД після хірургічного лікування вікової катаракти, ми віднесли ступінь щільності ядра за Буратто, тривалість

операції, об'єм іригаційної рідини, показник сумарної кумулятивної розсіяної енергії та післяопераційну запальну реакцію. Отримані нами дані частково узгоджуються з даними літератури при негативному впливі кавітації внаслідок дії ультразвуку й післяопераційної запальної реакції на центральні відділи сітківки у хворих як з ВМД, так і без.

Розроблена шкала бальної оцінки прогнозування розвитку та прогресування ВМД після хірургічного лікування вікової катаракти заснована на встановлених нами факторах ризику. У доступній нам літературі такого методу оцінки прогнозування розвитку та прогресування ВМД ми не зустріли.

Щодо отриманих нами результатів можна зазначити таке: у наших дослідженнях катаракта зустрічалася частіше у жінок, яких було у 2,2 раза більше, ніж чоловіків, що узгоджувалося з даними інших дослідників. Але наші подальші дослідження показали, що стать хворих не мала зв'язку з прогресуванням ВМД після операції ФЕК.

У багатьох дослідженнях встановлений зв'язок ВМД з віком. Так, у США очікується подвоєння випадків ВМД до 2050 року, коли їх число досягне 17,8 мільйона серед хворих у віці 50 років і старше. Також показано, що рання ВМД була позитивно пов'язана з більш старшим віком. У нашому дослідженні хворі з відсутністю ВМД (категорія 1 AREDS) були вірогідно молодші за хворих з ВМД, але ж, враховуючи відносно невелику кількість спостережень і вікову однорідність хворих з ВМД, стверджувати про вплив віку на її наявність не можна. На нашу думку, більш цікавим було встановлення зв'язку віку з прогресуванням ВМД: за його відсутності ($PD_{AREDS} = 0$) хворі були на 6 років молодші. Отже, прогресування ВМД після операції ФЕК було позитивно пов'язане з віком.

Також встановлено той факт, що видалення катаракти поліпшує зір у хворих з ВМД. При цьому ФЕК вірогідно забезпечує короткочасне (до шести місяців) поліпшення ГЗ в очах з ВМД, але не зрозуміло, чи впливає операція на більш віддалені результати.

У наших дослідженнях зір після операції ФЕК поліпшувався в усіх випадках, що найважливіше — за всіх стадій ВМД, але найліпші результати були досягнуті у молодших хворих (категорія 1 AREDS, контрольна група). Загалом простежувався чіткий зв'язок між поліпшенням зору та наявністю ВМД на початку дослідження (чим вищою була стадія за AREDS, тим результати були гіршими), а також прогресуванням ВМД у динаміці спостереження (при прогресуванні результати гірші, особливо при ранньому прогресуванні — через 3 місяці після операції).

За даними великомасштабного корейського дослідження (17 987 осіб у віці від 40 років), не було виявлено ніякого зв'язку між попередньою операцією з видалення катаракти та підвищеним ризиком розвитку ранньої або пізньої ВМД. Нашими дослідженнями показано особливості прогресування ВМД після операції ФЕК: за наявності ВМД до операції (2-га, 3-тя і 4-та групи, $n = 39$) протягом 18 місяців після операції було відмічене прогресування у 48,7 % ($n = 19$). За відсутності ВМД до операції (таких випадків у нашому дослідженні

було 28) після операції протягом 18 місяців її розвиток був відмічений у 12 випадках (42,8 %).

Отже, результати цього дослідження не дозволяють стверджувати щось конкретне про вплив наявності або стадії ВМД до операції на її розвиток або прогресування після операції ФЕК.

Порівняння отриманих даних з наявними вказує на дещо більше прогресування ВМД після операції ФЕК відносно середньостатистичних даних щорічного прогресування захворювання. Так, тільки 26 % хворих з катарактою показали первинний розвиток ВМД протягом двох років спостереження.

Саме вік більше, ніж інші чинники, включно з історією операції із видалення катаракти, є прогностичним фактором ризику розвитку ВМД. Це положення має своє підтвердження й у нашому дослідженні: хворі, які не мали прогресування ВМД після видалення катаракти, були на 6 років молодші. З іншого боку, бал за 25БШ, який характеризував вплив операційних факторів (щільність ядра кришталика, тривалість операції, обсяг іригаційної рідини, показник сумарної кумулятивної розсіяної енергії, вираженість післяопераційної запальної реакції) на стан ока та розвиток ВМД за умов її прогресування та без нього, вірогідно не відрізнявся (табл. 4), що узгоджувалося з даними літератури.

Частота неоваскулярної ВМД серед хворих, які перенесли катаракту, більш ніж удвічі перевищувала частоту у групі порівняння (1,60 проти 0,64 на 1000 людино-років; $p < 0,001$). Відносно когорти порівняння скоригований коефіцієнт ризику для неоваскулярної ВМД протягом 5-річного спостереження становив 2,68 (95% СІ 1,55–4,66) для хворих, які перенесли операцію з видалення катаракти. У наших дослідженнях на 11 очах (11,8 %) було відмічене прогресування до цієї стадії ВМД, а загальна частка очей з ВМД у стадії неоваскулярної макулопатії на кінець спостереження становила 39,8 %, що підтверджувало більший патогенний вплив ФЕК при пізній і ексудативній ВМД.

Одним з основних набутків цього дослідження є встановлення факту збільшення у внутрішньоочній рідині, зібраній під час операції ФЕК, вмісту імунологічних прозапальних маркерів: IFN- γ , IP-9 і IL-1 β . Цей факт узгоджується з результатами інших досліджень.

Останні дані переконливо доводять, що порушення імунної реактивності визначає індукцію та розвиток ВМД. Протеомний аналіз внутрішньоочної рідини, взятої під час операції з видалення катаракти у хворих із сухою ВМД, показав високий рівень прозапальних та імунних маркерів, що також підтвердило імунний характер цієї патології.

Протеїнові компоненти друз, що на початкових стадіях ВМД накопичуються у сітківці, здатні активувати експресію внутрішньоклітинних прозапальних білків (NACHT, LRR- і PYD-домен 3, які формують NLRP3 — NOD-подібний рецептор). NLRP3 активує подальшу експресію прозапальних цитокінів, у першу чергу інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) і IL-18. Ці події є важливим фактором патогенезу географічної атрофії, оскільки активація NLRP3 у ретинальному пігментному епітелії призводить до дестабілізації лізосом, вивільнення IL-1 β

і активації каспази-1 з наступною індукцією загибелі клітин через механізм піроптозу.

Інтерферон-гамма (IFN- γ) — активний прозапальний фактор, пов'язаний як із вродженим, так і з адаптивним імунітетом. При ВМД він діє разом з іншими прозапальними факторами (як-от IL-1 β і TNF- α) на клітини РРЕ, які через активацію експресії хемокінового каскаду залучають до запальної реакції мікроглію, Т-лімфоцити й моноцити. Останні, у свою чергу, можуть викликати пряме пошкодження фоторецепторів, що може призвести до втрати зору.

Хемокіни (CXCL9, CXCL10, CXCL11) є високоспецифічними лігандами рецептора CXCR3, який локалізований на активованих Т-лімфоцитах і викликає їх активний хемотаксис. Експресія гена CXCL11 (IP-9) сильно індукується IFN- γ . Вивчення ролі цитокінів і факторів росту у патогенезі ексудативної ВМД показало, що серед низки цитокінів і прозапальних білків підвищений вміст відмічено для С-реактивного протеїну й інтерферон- γ -індукованих білків, причому рівні останніх були тісно пов'язані з обсягами ураження. Основними причинами паразапалення в сітківці були інтерферон-індукована імунна відповідь і активація каспаз. Також була надекспресована мРНК хемокіну CXCL11 (IP-9), що відіграє роль у стимулюванні запальної відповіді через шляхи NF- κ B і JAK-STAT. Експресія IP-9 була асоційована з розміром друз. Автори вважають хемокін IP-9 новим імовірним агентом, пов'язаним із патогенезом ВМД.

Таким чином, наведені літературні дані переконливо доводять значення хронічного імунного паразапалення у прогресуванні ВМД. Серед імунних маркерів, що мають безпосередній стосунок до цього процесу та віддзеркалюють його ключові етапи, важливе місце посідають IFN- γ (активатор специфічної та неспецифічної імунної відповіді), IP-9 (один з основних інтерферон-індукованих хемокінів, який має доведений стосунок до розвитку ВМД) і IL-1 β (маркер прозапального пошкодження ретинального пігментного епітелію).

Особливістю цього дослідження було встановлення чіткої залежності вмісту маркерів від стадії ВМД: при її прогресуванні вони збільшувалися та сягали максимуму при ВМД категорії 4 AREDS. Саме при ексудативній ВМД вміст численних прозапальних імунних маркерів був найбільшим, що мало позитивний зв'язок з товщиною макули.

Убіквітин-протеасомна система (UPS), яка є універсальним мультикаталітичним комплексом, що відповідає за нелізосомний протеоліз і підтримує нормальний білковий гомеостаз у клітині, при нейродегенеративних захворюваннях, включно з ВМД, суттєво пригнічена. Прозапальні цитокіни, особливо IFN- γ , викликають заміну конститутивних каталітичних субодиниць (β 1, β 2 і β 5) в ядрі протеасоми 20S на індукційбельні субодиниці (β 1i, β 2i і β 5i), що сприяє утворенню імунопротеасоми, яка генерує імуногенні пептиди. Висока активність імунопротеасоми на пізній стадії ВМД може пояснювати отриманий у нашому дослідженні тісний зв'язок між імунними маркерами — IFN- γ і IL-1 β , що відбиває значення та взаємозв'язок компонентів паразапалення в сітківці при прогресуванні ВМД.

Результати вивчення транскриптому надали нове розуміння відмінностей регуляції генів при ВМД. Аналіз онтології генів, функціональних шляхів і мереж регуляції транскрипції диференційно експресованих генів показав, що розвиток ВМД пов'язаний з більш високою експресією генів сигнальних шляхів хемокінів, каскаду комплементу та цитокінів. Із цих фундаментальних досліджень витікає обґрунтування отриманих нами даних щодо зв'язку високого вмісту маркерів з прогресуванням ВМД після операції ФЕК: навіть за умов однакового ступеня інтраопераційного пошкодження та початкової стадії ВМД саме активність запального процесу у сітківці визначає ймовірність прогресування патологічного процесу. Цей висновок підтверджено нами побудовою логістичної регресійної моделі, яка доказово підтвердила наявність такої залежності для IFN- γ як одного з пускових факторів запалення при ВМД.

У прогресуванні загибелі ретинального пігментного епітелію при ВМД важливе значення має дефіцит гена *DICER1* (кодує білок Dicer, який розщепляє РНК з утворенням miRNA), що призводить до накопичення ендогенної Alu-ретроелементної РНК і активації NLRP3-запалення. Крім того, у ретинальному пігментному епітелії активуються каспази 4 і 1 через залежну від циклічної GMP-AMP-синтази (сGAS) продукцію інтерферону та каскадну секрецію інтерлейкінів у специфічному субстраті запальних каспаз GSDMD (ефекторна молекула для літичної та прозапальної форми загибелі клітин — піроптозу). Гальмування експресії *DICER1* з накопиченням Alu-РНК запускає цитозольний вихід з мітохондрій ДНК, яка залучає сGAS. Підвищення рівнів каспази-4, GSDMD, інтерферону та сGAS відмічено в ретинальному пігментному епітелії при географічній атрофії сітківки. Ці дані дозволяють припустити, що саме інтерферони є первинними маркерами, що активують утворення хемокінів, які, у свою чергу, активують рекрутування у сітківку Т-лімфоцитів і моноцитів.

За участю IFN- γ відбуваються численні механізми паразапалення, притаманного ВМД: утворення інфламасоми, деградація протеасом, активація піроптозу й інших, що загалом може відбивати активація секреції прозапальних хемокінів і цитокінів (у нашому дослідженні підтверджено збільшенням вмісту IP-9 та IL-1 β). Це ще раз підкреслює прогностичну значущість збільшення вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ , що у наших дослідженнях визначало прогресування ВМД.

Крім того, це певною мірою пояснює цікавий факт, виявлений у цьому дослідженні: при вперше виявленій ВМД після операції ФЕК (1-ша група) саме рівень IFN- γ сягав максимуму порівняно з іншими групами).

Прозапальні цитокіни, включно з IFN- γ і IL-1 β , значно посилюють експресію хемокінів і цитокінів у культивованих клітинах ретинального пігментного епітелію ARPE-19 на тлі зниження експресії ключових генів, що беруть участь у зоровому циклі, морфології епітелію та фагоцитозі. На думку авторів, цей несприятливий вплив прозапальних цитокінів на експресію генів, необхідних для функції ретинального пігментного епітелію, сприяє їх пошкодженню та пов'язаний із розвитком ВМД.

На нашу думку, можливість побудови логістичної регресії залежно від вмісту IFN- γ у внутрішньоочній рідині підтвердила патогенетичну значущість саме цього чинника для розвитку прогресування ВМД після операції ФЕК.

Для розуміння значення у прогресуванні ВМД передопераційних факторів важливими є результати побудови загальної прогностичної моделі, яка показала високу значущість ГЗ₀, ВМД₀ і вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ , що за своєю сукупністю довели точність прогнозування 95,7 %. Ці результати певною мірою вирішують дискусію, що точиться навколо можливого впливу операції ФЕК на прогресування ВМД. Нами показано, що такий вплив залежить від стану ока до операції: прямо пропорційний для вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ і зворотно — для ВМД₀ і ГЗ₀. Для вмісту IFN- γ навіть вдалося встановити межу, вище за яку було ймовірне прогресування ВМД протягом 18 місяців після операції — 134,82 пг/мл. Такий результат однозначно підтвердив наведені вище міркування щодо ролі прозапальних каскадів у прогресуванні ВМД.

Чітка залежність вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ від бала за 25БШ, який збільшувався за групами та характеризував інтраопераційний вплив параметрів ФЕК на структури ока, пояснює значення і цих факторів для прогресування ВМД. Отримані нами дані показують, що більше пошкодження структур ока негативним впливом кавітації внаслідок дії ультразвуку та розвитку післяопераційної запальної реакції у центральних відділах сітківки запускає численні внутрішньоклітинні каскади пошкодження, які можуть викликати збільшення вмісту IFN- γ , що, у свою чергу, пов'язано з прогресуванням ВМД після операції ФЕК та гіршим відновленням ГЗ на кінець терміну спостереження.

Одним з основних набутків цього дослідження є встановлення факту збільшення у внутрішньоочній рідині, зібраній під час операції ФЕК, вмісту імунологічних прозапальних маркерів: IFN- γ , IP-9 та IL-1 β . Цей факт узгоджується з результатами інших досліджень.

Останні дані переконливо доводять, що порушення імунної реактивності визначає індукцію та розвиток ВМД. Протеомний аналіз внутрішньоочної рідини, взятої під час операції з видалення катаракти у хворих з сухою ВМД, показав високий рівень прозапальних та імунних маркерів, що також підтвердило імунний характер цієї патології.

Протеїнові компоненти друз, що на початкових стадіях ВМД накопичуються у сітківці, здатні активувати експресію внутрішньоклітинних прозапальних білків (NACHT, LRR- і PYD-домен 3, які формують NLRP3 — NOD-подібний рецептор). NLRP3 активує подальшу експресію прозапальних цитокінів, у першу чергу — інтерлейкіну-1 β і IL-18. Ці події є важливим фактором патогенезу географічної атрофії, оскільки активація NLRP3 в ретинальному пігментному епітелії призводить до дестабілізації лізосом, вивільнення IL-1 β і активації каспази-1 з наступною індукцією загибелі клітин через механізм піроптозу.

Висновки

1. Отримані результати обґрунтували необхідність проведення регресійного аналізу впливу вмісту імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині на прогресування ВМД після операції ФЕК на очах хворих на вікову катаракту.

2. При однаковому пошкодженні (однаковий бал) випадки з наступним прогресуванням ВМД відрізнялися вірогідно більшим початковим рівнем імуноглобулінових маркерів, особливо при максимальних значеннях бала за 25БШ. Це, можливо, пов'язано з впливом реактивності імунних маркерів на патогенез прогресування ВМД, що більшою мірою проявлялося при максимальному інтраопераційному пошкодженні.

Список літератури

1. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., Ackland P., Braithwaite T., Cicinelli M.V., Das A. et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2017 Dec. 5(12). e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5. Epub 2017 Oct 11.
2. Wong W.L., Su X., Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2014. 2(2). e106-e116.
3. Алябьева Ж.Ю., Астахов Ю.С., Волобуева Т.М., Городничий В.В. и др. Офтальмология: клинические рекомендации. Под ред. Л.К. Мошкетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. 2009. 352 с.
4. Kovacević D., Misljenović T., Njirić S., Mikulčić M., Vojniković B. Appearance of age related maculopathy after cataract surgery. *Coll. Antropol.* 2008 Oct 32. Suppl 2. 9-10.
5. Baatz H., Darawsha R., Ackermann H., Scharioth G.B., de Ortueta D., Pavlidis M., Hattenbach L.O. Phacoemulsification does not induce neovascular age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008 Mar. 49(3). 1079-83. doi: 10.1167/iovs.07-0557.
6. Ehmman D.S., Ho A.C. Cataract surgery and age-related macular degeneration. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2017 Jan. 28(1). 58-62. doi: 10.1097/ICU.0000000000000331.
7. Starr M.R., Mahr M.A., Barkmeier A.J., Iezzi R., Smith W.M., Bakri S.J. Outcomes of Cataract Surgery in Patients With Exudative Age-related Macular Degeneration and Macular Fluid. *Am. J. Ophthalmol.* 2018 Aug. 192. 91-97. doi: 10.1016/j.ajo.2018.05.014.
8. Casparis H., Lindsley K., Kuo I.C., Sikder S., Bressler N.M. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 Feb 16. 2. CD006757. doi: 10.1002/14651858.CD006757.pub4.
9. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch. Ophthalmol.* 2001 Oct. 119(10). 1417-36.
10. Денисюк О.Ю. Спосіб оцінювання впливу хірургічного лікування катаракти на прогресування вікової макулярної дегенерації. *Архів офтальмології України.* 2018. 6(2). 58-61.
11. Денисюк О.Ю., Риков С.А., Могілевський С.Ю. Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент на корисну модель 130989, Україна. Заявл. 06.04.2018. Опубл. 10.01.2019. Бюл. № 1.

12. Umfress A.C., Brantley M.A. Jr. *Eye Care Disparities and Health-Related Consequences in Elderly Patients with Age-Related Eye Disease. Semin. Ophthalmol.* 2016. 31(4). 432-8. doi: 10.3109/08820538.2016.1154171.

13. Anastasopoulos E., Haidich A.B., Coleman A.L., Wilson M.R., Harris A., Yu F., Koskosas A., Pappas T., Keskinen C., Kalouda P., Karkamanis G., Topouzis F. *Risk factors for Age-related Macular Degeneration in a Greek population: The Thessaloniki Eye Study. Ophthalmic Epidemiol.* 2018 Oct-Dec. 25(5-6). 457-469. doi: 10.1080/09286586.2018.1512634.

14. Rappoport D., Goldberg M., Bukelman A., Katz H., Goldberg L., Pollack A. *[Phacoemulsification in eyes with neovascular age-related macular degeneration (AMD)]. Harefuah.* 2017 Feb. 156(2). 79-83. [Article in Hebrew]

15. Rim T.H., Lee C.S., Lee S.C., Kim S., Kim S.S. *Epidemiologic Survey Committee Of The Korean Ophthalmological Society. Association between Previous Cataract Surgery and Age-Related Macular Degeneration. Semin. Ophthalmol.* 2017. 32(4). 466-473. doi: 10.3109/08820538.2015.1119861.

16. Ho J.D., Xirasagar S., Kao L.T., Lin H.C. *Neovascular age-related macular degeneration is associated with cataract surgery. Acta Ophthalmol.* 2018 Mar. 96(2). e213-e217. doi: 10.1111/aos.13511.

Отримано/Received 01.07.2023

Рецензовано/Revised 18.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 22.07.2023 ■

Information about authors

O. Denisyuk, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.olga.den@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5648-5228

S.Yu. Mogilevskyy, MD, PhD, Professor at the Department of ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8744-3124

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.

O. Denisyuk, S. Mogilevskyy

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The influence of the content of immunological markers in the intraocular fluid on the progression of age-related macular degeneration after cataract surgery

Abstract. Background. Cataract is often combined with age-related macular degeneration (AMD), but there are still doubts about the effect of phacoemulsification (PEC) on the progression of the latter. The purpose: to analyze the influence of the content of immunological markers in the intraocular fluid on the progression of age-related macular degeneration after cataract surgery. **Materials and methods.** Eighty-six patients (93 eyes), 37 men and 49 women aged 60 to 82 years, who underwent PEC (implantation of a soft intraocular lens on the Alcon Infiniti device, USA) were under observation. The stage of AMD was evaluated according to the classification of the American Academy of Ophthalmology (AREDS, 2001). Patients were examined 1, 3, 6, 12 and 18 months after surgery. Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) and MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, Belgium) programs were used for statistical processing of the obtained data. **Results.** AMD was present in 69.9 % of eyes with cataract: early and intermediate stages (AREDS category 2 and 3) were found in 16.1 % of cases, late stage (AREDS category 4.1) in 25.8 % and exudative form (AREDS category 4.2 AREDS) in 28.0 %. Visual acuity before PEC corresponded to the stage of AMD: it was worse at AREDS category 4. To assess AMD progression, the index of progression (IP_{AMD}) was developed, which characterizes the average rate of changes in the clinical manifestations of the disease. It was found that 12.9 %

of patients after PEC were diagnosed with AMD for the first time; in total, the development and progression of AMD after the intervention was noted in 33.3 % of cases ($IP_{AMD} > 0$). Patients without AMD progression were 6 years younger than those with progression ($p = 0.001$). With $IP_{AMD} = 0.100$ units, AMD progression occurred earlier (3 months), with $IP_{AMD} = 0.033$ units — later (12 and 18 months). After PEC, visual acuity increased significantly, which depended on the initial stage of AMD (visual acuity was worse in late stage and in wet macular degeneration — AREDS category 4) and AMD progression (visual acuity was worse in $IP_{AMD} > 0$, and among cases of progression — in $IP_{AMD} = 0.033$, that is, with late progression). **Conclusions.** The obtained results substantiated the need for a regression analysis on the influence of the content of immunological markers in the intraocular fluid on the progression of AMD after PEC in the eyes of patients with age-related cataract. With the same damage (same score), cases with subsequent progression of AMD differed by a significantly higher initial level of immunoglobulin markers, especially at the maximum score values of 25BSh scale. This is possibly related to the influence of the reactivity of immune markers on the pathogenesis of AMD progression, which was more pronounced in maximum intraoperative damage.

Keywords: phacoemulsification; age-related macular degeneration; occurrence; progression; immunological markers

Оцінка стану мікроциркуляції центральної зони сітківки при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Мета роботи полягала в оцінці зв'язку коефіцієнта мікроциркуляції сітківки, отриманого за даними ОКТА, з прогресуванням ступеня тяжкості діабетичного макулярного набряку (ДМН). Обстежено 82 пацієнти з ЦД 2-го типу (145 очей), розділених на 4 групи відповідно до ступеня тяжкості ДМН. Середній вік пацієнтів становив $65,25 \pm 10,85$ року, середня тривалість діабету — $14,0 \pm 7,05$ року, середній рівень HbA1c — $8,40 \pm 1,58$ %. Контрольну групу становили 20 здорових пацієнтів (40 очей), порівнянних за віком з досліджуваною групою. Коефіцієнт мікроциркуляції (КМ) розраховувався за співвідношенням площі фовеолярної аваскулярної зони та капілярної щільності на бінаризованих знімках ОКТА. Пограничним значенням для КМ поверхневого капілярного сплетення визначено 0,076, а для глибокого капілярного сплетення — 0,025. За допомогою однофакторного дисперсійного і регресійного аналізу було встановлено, що при збільшенні ступеня тяжкості ДМН починаючи зі стадії ДМН I значення коефіцієнта мікроциркуляції як у поверхневому, так і у глибокому капілярному сплетенні вірогідно збільшувались ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою та попередньою стадією тяжкості ДМН, що вказувало на зростання рівня ішемії, а це негативно впливало на прогноз зорових функцій.

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

Вступ

Діабетичний макулярний набряк (ДМН) є найпоширенішою причиною втрати зору в осіб з цукровим діабетом та діабетичною ретинопатією (ДРП) [1]. Поширеність ДМН у пацієнтів з діабетичною ретинопатією становить 2,7–11 % і залежить від типу діабету та тривалості захворювання, але для ЦД 1-го та 2-го типу після 25-річної тривалості частота ДМН становить приблизно 30 % [2–4]. Доведено, що збільшення тяжкості ДРП викликає збільшення поширеності ДМН [5, 6]. Згідно з іншими даними, ДМН може виникати на будь-якій стадії ДРП [20].

Традиційні методи дослідження, як-от фотографії очного дна та флуоресцентна ангіографія (ФАГ), були значною мірою доповнені та удосконалені за допомогою оптичної когерентної томографії (ОКТ) та ОКТ-ангіографії (ОКТА) [7, 16, 19]. До того ж якісна

оцінка змін судин сітківки у пацієнтів з ДРП показала, що ОКТА є високоінформативним методом візуалізації зон капілярної неперфузії, внутрішньоретинальних мікросудинних аномалій, неоваскуляризації, а також деяких типів мікроаневризм та інтратретинальної рідини з такою ж або кращою роздільною здатністю, ніж звичайна ФАГ [11–15]. На додаток до цих якісних результатів ОКТА має значну перевагу щодо кількісних і об'єктивних оцінок.

ОКТ-ангіографія — це сучасний неінвазивний метод дослідження стану судинних структур сітківки та хоріоїдеї без використання контрастних і флуоресцентних речовин. В основі методу лежить алгоритм декореляційної амплітудної ангіографії з розподіленням спектру (SSADA), який дозволяє реєструвати зміни амплітуди відбитого від еритроцитів потоку світла при русі крові в різних шарах сітківки і хоріоїдеї, що дає можливість

сепарувати кровотік у поверхневому капілярному сплетенні, глибокому капілярному сплетенні, зовнішній сітківці та хоріокапілярах.

Так, у дослідженні Matsunaga та ін. [12, 19] вимірювали параметри щільності судин у п'яти здорових добровольців за допомогою ОКТА та мікроангіографії. У дослідженні Wang та ін. [8, 9] вимірювали щільність судин у межах пара- і перифовеального кільця у 12 пацієнтів з цукровим діабетом за допомогою ОКТА. У дослідженні Agemy та ін. вимірювали щільність капілярної сітки при діабетичній ретинопатії за допомогою ОКТА [10].

Багато досліджень, присвячених вивченню ОКТА у пацієнтів із цукровим діабетом, продемонстрували зв'язок між поглибленням тяжкості ДРП та зменшенням щільності судинного рисунка макулярної ділянки або збільшенням площі аваскулярної зони [9, 10].

У нашому дослідженні, у якому використовувалися засоби підрахунку капілярної щільності (КЩ) судин у поверхневому та глибокому капілярному сплетенні, площі фовеолярної аваскулярної зони (ФАЗ) та розрахунку їх співвідношень на різних стадіях діабетичного макулярного набряку, відкриваються нові можливості в оцінці прогресування ступеня тяжкості ДМН та прогнозуванні зорових функцій.

Мета дослідження: оцінити зв'язок коефіцієнта мікроциркуляції сітківки, отриманий за допомогою даних ОКТА, з прогресуванням ступеня тяжкості ДМН.

Матеріали та методи

Дослідження були проведені у 82 пацієнтів з ЦД 2-го типу (145 очей), розділених на 4 групи відповідно до форми ДМН. Середній вік пацієнтів становив $65,25 \pm 10,85$ року, середня тривалість діабету — $14,0 \pm 7,05$ року (\pm SD). Середній рівень HbA1c становив $8,40 \pm 1,58$ % (\pm SD).

Контрольну групу становили 20 здорових добровольців (40 очей).

При визначенні форми ДМН ми віддавали перевагу класифікації Американської академії офтальмології (International Diabetic Macular Clinical Edema Severity Scale, 2014) [17]. Відповідно до цієї класифікації ми розділили хворих з ДМН на 4 групи: 0 — ДМН відсутній, 1 — ДМН легкий, 2 — ДМН помірний, 3 — ДМН тяжкий. При проведенні статистичного аналізу не було виявлено відмінностей за віком між пацієнтами 4 груп ($p = 0,55$ за критерієм Крускала — Уолліса), що вказує на рівномірність розподілу набраних пацієнтів.

Усім пацієнтам було проведено лабораторне (глікований гемоглобін — HbA1c, кластерин) та комплексне офтальмологічне обстеження.

Критеріями включення у відкрите дослідження була добровільна інформована згода на участь у дослідженні, вік понад 18 років, наявність ЦД 2-го типу. Критеріями невключення були наявність ендокринних захворювань, що призводять до ЦД 2-го типу при ендокринопатіях (синдром Кушинга, диспітуїтаризм, синдром полікістозних яєчників, спадковий ендокринопатії), ЦД 1-го типу, гострі інфекційні захворювання, онкологічні захворювання (зокрема, в анамнезі), де-

компенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейролептиків, антидепресантів, наявність протейнурії, пошкодження зорового нерва, глаукоми і зрілої катаракти.

Офтальмологічне обстеження включало візометрію, периметрію, тонометрію, рефрактометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію з ангіографією, фундоскопію (з фотографуванням очного дна). Гострота зору вимірювалась за допомогою таблиць Головіна — Сивцева для далі без корекції та з корекцією або проектору знаків. ТонOMETрія виконувалась за допомогою пневмотонометра Reichert. Статична периметрія виконувалась за допомогою комп'ютерного периметра Oculus Twinfield для оцінки світлової чутливості за програмою macula threshold 15° і 30° . Офтальмоскопія проводилась в умовах мідріазу за допомогою щілинної лампи і безконтактних лінз для зворотної офтальмоскопії 90 Д. Оптична когерентна томографія — за допомогою спектрального оптичного томографа Revo Nx Optopol (аксіальна розподільна здатність приладу — 5 мкм) за протоколом сканування Retina 3D для дослідження макулярної товщини. Спектральна ОКТ та ОКТА виконувалися за допомогою приладу Revo NX, Optopol technology, програма Retina 3D та Retina Angio wide 6*6. Після бінаризації зображення та підрахунку кількості білих і чорних пікселів була вирахована капілярна щільність у поверхневому та глибокому капілярному сплетенні макулярної ділянки. Далі до бінаризованого знімку був застосований алгоритм виділення суміжних за кольором пікселів та після підрахунку сірих пікселів встановлено фовеолярну аваскулярну зону з площею в поверхневому та глибокому капілярному сплетенні макулярної ділянки. Оцінювали коефіцієнт мікроциркуляції (співвідношення показників ФАЗ/КЩ у поверхневому та глибокому капілярному сплетенні сітківки) та оцінювали кореляцію отриманого коефіцієнта зі ступенем тяжкості ДМН.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювався в пакеті MedCalc v. 18.11 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Бельгія), включав однофакторний дисперсійний і регресійний аналіз. Критичний рівень статистичної значимості відмінностей прийнято $p < 0,05$ [18].

Результати та обговорення

Для розрахунку коефіцієнта мікроциркуляції ми використовували дані нашого дослідження на 20 здорових добровольців (40 очей). А саме, шляхом бінаризації зображень ОКТА в поверхневому та глибокому капілярному сплетенні та підрахунку кількості білих і чорних пікселів була вирахована капілярна щільність. При подальшому застосуванні алгоритму виділення суміжних за кольором пікселів та підрахунку сірих пікселів встановлена площа фовеолярної аваскулярної зони. Був отриманий коефіцієнт мікроциркуляції поверхневого (КМ ПКС) та глибокого капілярного сплетення (КМ ГКС) (патент України на корисну модель № 135239 «Спосіб діагностики стану сітківки ока при діабетичному макулярному набряку»).

Таблиця 1. Значення коефіцієнта мікроциркуляції глибокого та поверхневого капілярних сплетень при різних ступенях тяжкості ДМН та контрольної групи

Групи дослідження	Коефіцієнт мікроциркуляції ПКС	Коефіцієнт мікроциркуляції ГКС
ДМН 0 (n = 24)	0,0695 (0,061; 0,078)	0,0215 (0,017; 0,026)
ДМН 1 (n = 36)	0,085 (0,081; 0,089)*, **	0,029 (0,027; 0,031)*
ДМН 2 (n = 43)	0,1085 (0,096; 0,121)*, **	0,04 (0,036; 0,044)*, **
ДМН 3 (n = 42)	0,2195 (0,174; 0,265)*, **	0,0575 (0,047; 0,68)*, **
Контрольна група (n = 40)	0,0578 (0,054; 0,076)	0,0205 (0,016; 0,025)

Примітки: * — вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь ступеня тяжкості ДМН та контрольної групи (приймається, якщо $p < 0,05$); ** — вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь ступеня тяжкості ДМН порівняно з попередньою стадією ДМН (приймається, якщо $p < 0,05$).

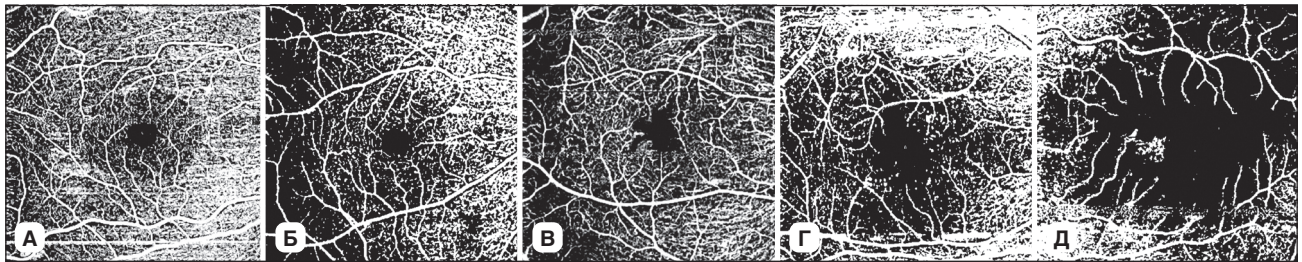


Рисунок 1. Бінаризовані знімки ПКС, розділені по групах: А — бінаризоване зображення ПКС контрольної групи; Б — бінаризоване зображення ПКС групи ДМН 0; В — бінаризоване зображення ПКС групи ДМН 1; Г — бінаризоване зображення ПКС групи ДМН 2; Д — бінаризоване зображення ПКС групи ДМН 3

Усі значення КМ ПКС у здорових очах контрольної групи не перевищували пограничне значення 0,076, а для КМ ГКС не перевищували значення 0,025.

Формула розрахунку коефіцієнта мікроциркуляції:

$$\begin{aligned} \text{КМ ПКС} &= S_{\text{ФАЗ}} / \text{КЩ ПКС}; \\ \text{КМ ГКС} &= S_{\text{ФАЗ}} / \text{КЩ ГКС}, \end{aligned}$$

де $S_{\text{ФАЗ}}$ — площа фовеолярної аваскулярної зони, мм^2 ; КЩ — капілярна щільність, мм^2 .

Далі ми вивчали залежність коефіцієнта мікроциркуляції в поверхневому та глибокому капілярному сплетенні у пацієнтів з ЦД 2-го типу та різним ступенем тяжкості ДМН. Були отримані такі дані (табл. 1).

Згідно з даними розрахунку коефіцієнта мікроциркуляції ми бачимо, що не було статистично вірогідної різниці між стадією ДМН 0 та контрольною групою. Починаючи зі стадії ДМН 1 коефіцієнт мікроциркуляції змінювався статистично значимо порівняно з контрольною групою та попередньою групою за ступенем тяжкості ДМН у ПКС та ГКС у бік зростання коефіцієнта з прогресуванням ДМН ($p < 0,05$).

На рис. 1 ми бачимо бінаризовані знімки ПКС по групах дослідження, де наглядно показано, як розширювалася площа фовеолярної аваскулярної зони зі збільшенням ступеня тяжкості ДМН та як зменшувалася капілярна щільність за рахунок зростання зон капілярної неперфузії.

При оцінці зв'язку гостроти зору та коефіцієнта мікроциркуляції ПКС був отриманий сильний негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,912$) на кожній із стадій ДМН порівняно зі стадією ДМН 0.

При оцінці зв'язку гостроти зору та коефіцієнта мікроциркуляції ГКС був отриманий сильний негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,941$) на кожній із стадій ДМН порівняно зі стадією ДМН 0.

Таким чином, при збільшенні ступеня тяжкості макулярного набряку значення коефіцієнта мікроциркуляції як у поверхневому капілярному сплетенні, так і у глибокому вірогідно збільшувалось ($p < 0,05$), починаючи зі стадії ДМН 1, що вказувало на зростання рівня ішемії, що негативно впливало на прогноз зорових функцій. Поєднання сучасних технічних інструментів з алгоритмами кількісних оцінок найбільш інформативних показників патології ДМН дозволяє оцінити головний патофізіологічний елемент у розвитку діабетичного макулярного набряку — стан мікроциркуляції центральної ділянки сітківки, з високою точністю інтерпретувати отримані дані. Це надає можливість точніше діагностувати ступінь тяжкості захворювання та є перспективним способом контролю динаміки лікування ДМН та прогнозу зорових функцій.

Висновки

1. Визначення стану мікроциркуляції сітківки відкриває нові можливості в діагностиці ступеня тяжкості ДМН та прогнозі зорових функцій.
2. При збільшенні ступеня тяжкості ДМН значення коефіцієнта мікроциркуляції як у поверхневому, так і у глибокому капілярному сплетенні збільшувалось ($p < 0,05$), що вказувало на зростання рівня ішемії, а це негативно впливало на прогноз зорових функцій.
3. Перспективним є дослідження коефіцієнта мікроциркуляції як маркера ефективності анти-VEGF терапії та лазерного лікування.

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

Список літератури

1. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Cruickshanks K.J. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995. 102. 7-16.
2. Xie X.W., Xu L., Wang Y.X., Jonas J.B. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing eye study 2006. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008. 246. 1519-26.
3. Rubino A., Rousculp M.D., Davis K., Wang J., Girach A. Diagnosed diabetic retinopathy in France, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Prim Care Diabetes*. 2007. 1. 75-80.
4. Yau J.W., Rogers S.L., Kawasaki R., Lamoureux E.L., Kowalski J.W., Bek T., et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012. 35. 556-64.
5. Lattanzio R., Brancato R., Pierro L., Bandello F., Iaccher B., Fiore T., et al. Macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. *Eur. J. Ophthalmol.* 2002. 12. 482-7.
6. Browning D.J., Fraser C.M., Clark S. The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008. 115. 533-900.
7. Davis M.D., Bressler S.B., Aiello L.P., Bressler N.M., Browning D.J., Flaxel C.J., et al. Comparison of time-domain OCT and fundus photographic assessments of retinal thickening in eyes with diabetic macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008. 49. 1745-52.
8. Wang J.C., Lains I., Providência J., Armstrong G.W., Santos A.R., Gil P., et al. Diabetic choroidopathy: Choroidal vascular density and volume in diabetic retinopathy with swept-source optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 2017. 184. 75-83.
9. Hwang T.S., Hagag A.M., Wang J., et al. Automated quantification of nonperfusion areas in 3 vascular plexuses with optical coherence tomography angiography in eyes of patients with diabetes. *JAMA Ophthalmol.* 2018. 136(8). 929-936. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2257.
10. Kim A.Y., Chu Z., Shahidzadeh A., Wang R.K., Puliafito C.A., Kashani A.H. Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016. 57(9). OCT362-OCT370. doi: 10.1167/iovs.15-18904.
11. de Carlo T.E., Chin A.T., Bonini-Filho M.A., et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015. 35. 2364-2370.
12. Matsunaga D.R., Yi J.J., De Koo L.O., Ameri H., Puliafito C.A., Kashani A.H. Optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy in human subjects. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. 2015. 46. 796-805.
13. Couturier A., Mane V., Bonnin S., et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015. 35. 2384-2391.
14. Ishibazawa A., Nagaoka T., Takahashi A., et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am. J. Ophthalmol.* 2015. 160. 35-44. e31.
15. Hwang T.S., Jia Y., Gao S.S., et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina*. 2015. 35. 2371-2376.
16. Spaide R.F., Klancnik J.M., Jr., Cooney M.J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015. 133. 45-50.
17. AAO. Diabetic Retinopathy 2014. © 2014 American Academy of Ophthalmology® Updated January 2016, December 2017. www.aao.org/ppp.
18. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакемі EZR (R-statistics). В.Г. Гур'янов, Ю.Є. Лях, В.Д. Парій та ін. Навчальний посібник. К.: Вістка, 2018. 208 с.
19. Matsunaga D., Yi J., Puliafito C.A., Kashani A.H. OCT angiography in healthy human subjects. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. 2014. 45. 510-515.
20. National Eye Institute. Facts About Diabetic Eye Disease. <https://nei.nih.gov/health/diabetic/retinopathy>. Accessed October 2, 2018.

Отримано/Received 20.07.2023

Рецензовано/Revised 03.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 07.08.2023 ■

S. Suk

Centre of Eye Microsurgery, Kyiv, Ukraine

Evaluation of the state of microcirculation of the central retinal zone at different degrees of diabetic macular edema severity in patients with type 2 diabetes

Abstract. Purpose of the study was to evaluate the correlation of the retinal microcirculation coefficient (MC) according to the optical coherence tomography angiography (OCTA) with the progression of diabetic macular edema (DME). Eighty-two patients (145 eyes) with type 2 diabetes participated in the study. They were divided into 4 groups depending on DME severity: without DME (group 0) — 12 patients (24 eyes), mild DME (group 1) — 18 people (36 eyes), moderate DME (group 2) — 25 patients (43 eyes), severe DME (group 3) — 27 people (42 eyes). The degree of DME severity was assessed according to the international clinical DME severity scale. The average age of patients was 65.25 ± 10.85 years, the average duration of diabetes — 14.00 ± 7.05 years, the average HbA1c level — 8.40 ± 1.58 %. Control group included 20 healthy age-matched people (40 eyes). All patients underwent standard ophthalmologic studies, as well as spectral optical

coherence tomography and OCTA (Revo NX device, Optopol Technology, protocol Retina 3D and Retina Angio, 6×6). The MC was calculated by the ratio of the area of the foveal avascular zone to the capillary density on binarized OCTA images. The limit value for the MC of the superficial capillary plexus is determined to be 0.076, and for the deep capillary plexus — 0.025. With the help of univariate variance and regression analysis, it was found that with an increase in DME severity, starting from DME stage 1, the value of the MC both in the superficial and in the deep capillary plexus increased significantly ($p < 0.05$) compared to the control group and the previous stage of DME, which indicated an increased ischemia, which negatively affected the prognosis of visual functions.

Keywords: diabetic macular edema; diabetes mellitus type 2; optical coherence tomography angiography

УДК 616.441-008.61:616.891(045)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.326>Петренко О.В.¹, Прусак О.І.²¹ Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією

Резюме. Актуальність. За останніми європейськими рекомендаціями *The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy* прописано необхідність визначення якості життя пацієнтів до чи після лікування, проте приділено недостатньо уваги виявленню і корекції нервово-психічних розладів. Розвиток останніх у пацієнтів з ендокринною орбітопатією (ЕО) пов'язаний як з впливом дисбалансу тиреоїдних гормонів на нервову систему, так і з психологічним дискомфортом, викликаним зниженням якості життя. Тому вивчення рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією є актуальним питанням наукових досліджень. **Мета:** провести аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії 40 пацієнтів з ендокринною орбітопатією, що проходили лікування на клінічних базах кафедри в 2016–2022 рр. Якість життя пацієнтів з ендокринною орбітопатією визначали за допомогою модифікованої анкети якості життя пацієнтів з орбітопатією Грейвса (GO-Quality Of Life Questionnaire (Terwee et al., 2001)), оцінку рівня тривоги і депресії проводили за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS). Отримані результати аналізували з використанням методів варіаційної статистики. В клінічних групах визначали середні величини та стандартні відхилення досліджуваних параметрів. **Результати.** В результаті проведеної оцінки якості життя пацієнтів з ЕО за допомогою модифікованої анкети якості життя пацієнтів з орбітопатією Грейвса середнє значення за шкалою візуального функціонування становить 67,5 бала з максимальною похибкою $\pm 17,5$ бала, за шкалою зовнішнього вигляду — $47,0 \pm 15,05$ бала, а сумарно за двома вищезазначеними шкалами — $57,25 \pm 12,17$ бала. За госпітальною шкалою тривоги та депресії клінічно виражений рівень тривоги був у 40 % випадків, а рівень депресії — у 20 % випадків, у межах нормального було відмічено рівень тривоги в 30 %, рівень депресії — у 25 % випадків. В активній фазі ЕО частіше зустрічається клінічно виражений рівень тривоги (87,9 %) та рідше — депресії (25 %). **Висновки.** Дослідження показало зниження якості життя пацієнтів з ЕО як за шкалою візуального функціонування, так і за шкалою зовнішнього вигляду, сумарно за двома вищезазначеними шкалами — $57,25 \pm 12,17$ бала. Клінічно виражений рівень тривоги був в 40 %, а рівень депресії — у 20 % випадків, що свідчить про наявність потреби у пацієнтів з ЕО в комплексному лікуванні в ендокринолога для нормалізації гормонального фону, консультації психіатра та психолога.

Ключові слова: ендокринна орбітопатія; оцінка якості життя; визначення рівня тривоги та депресії; комплексне обстеження і лікування пацієнтів з ендокринною орбітопатією

Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає психічне здоров'я як стан добробуту, за якого кожна людина може втілювати власні здібності, справлятися зі звичайними життєвими стресами, діяльно та плідно працювати, а також здійснювати внесок у життя своєї спільноти. У 2020 році через пандемію COVID-19 значно зросла кількість людей у світі, які живуть із тривожними

та депресивними розладами. За початковими оцінками, лише за один рік відмічено збільшення на 26 і 28 % відповідно тривожних і великих депресивних розладів [1]. Крім того, через повномасштабну війну рф проти України проблема захисту психічного здоров'я наших співгромадян надзвичайно загострилася. За оцінками ВООЗ, кожна п'ята людина, яка зазнала впливу війни, має ризик розвитку негативних наслідків для психічного здоров'я,

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'ologii Ukraini»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Прусак О.І., Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: O. Prusak, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

як-от депресія, тривога, посттравматичний стресовий розлад тощо. Так, за прогнозами Міністерства охорони здоров'я України, психологічної допомоги через наслідки війни потребуватимуть понад 15 млн українців, що є актуальною проблемою для нашого суспільства.

Депресивний розлад (також відомий як депресія) є поширеним психічним розладом, який включає депресивний настрій або втрату задоволення чи інтересу до діяльності протягом тривалого часу. На депресію жінки хворіють частіше, ніж чоловіки.

Тривожні розлади характеризуються надмірним страхом і занепокоєнням та пов'язаними з цим порушеннями поведінки і можуть призвести до значного страждання або порушення функціонування.

За останніми даними ВООЗ, 3,8 % населення відчуває депресію, у тому числі 5 % дорослих (4 % серед чоловіків і 6 % серед жінок) і 5,7 % дорослих старше від 60 років. На сьогодні 280 мільйонів людей у світі страждають на депресію [2].

Відомо, що в пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ) частота нервово-психічних розладів вища, ніж у популяції. Поєднання дисфункції ЩЗ і нервово-психічних розладів давно описано дослідниками (Graves, 1835; Basedow, 1840).

Серед гормонів, які тісно пов'язані із центральною нервовою системою (ЦНС), гормони ЩЗ мають вирішальне значення для регуляції розвитку і диференціювання нейронів і нейроглії, а отже, і для розвитку і функціонування ЦНС. Гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна вісь являє собою складну взаємодію між декількома факторами: гормонами ЩЗ, ферментами дейодизації, білками-переносниками і рецепторами.

Багато робіт підтверджують, що гіпотиреоз пов'язаний з депресією (Gold M.S. et al., 1981; Hall R.C., 1999; Radanovic-Grguric L. et al., 2003; Larisch R. et al., 2004; Thvilum M. et al., 2014), а гіпертиреоз — з підвищеною поширеністю тривоги і депресії (Brandt F., 2014), особливо на ранній стадії хвороби Грейвса (Stern R.A. et al., 1996; Trzepak P.T. et al., 1988; Elberling T.V. et al., 2004; Gulseren S. et al., 2006) [3–12].

У дослідженні K.V. Bové et al., 2014, за допомогою шкали тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale) визначалася поширеність депресії 10 % при хворобі Грейвса проти 4 % при вузловому зобі ($p = 0,038$), тривожності — 18 проти 13 % ($p = 0,131$) у 157 пацієнтів, до того ж симптоми тривоги збільшувалися із збільшенням тривалості хвороби Грейвса ($p = 0,04$) [13].

З іншого боку, за даними метааналізу, який включав майже 27 тис. пацієнтів з гіпертиреозом, частота ендокринної орбітопатії (ЕО) серед них становить близько 30 % [14]. Це захворювання через спонтанний ретробульбарний біль, почервоніння повік, почервоніння кон'юнктиви, набряк повік, набряк кон'юнктиви (хемоз), можливу диплопію, екзофтальм є причиною не лише фізичного, а й психологічного дискомфорту. Таким чином, захворювання виступає травмуючою ситуацією на певному етапі життя особистості.

Фактично розвиток нервово-психічних розладів у пацієнтів з ЕО пов'язаний як із впливом дисбалансу тиреоїдних гормонів на нервову систему, так і з пси-

хологічним дискомфортом, викликаним зниженням якості життя, соціальних взаємодій і рецидивуючим перебігом захворювання [15].

На сьогодні за останніми європейськими рекомендаціями The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy прописано необхідність визначення якості життя пацієнтів до чи після лікування (медикаментозного, хірургічного), але приділено недостатньо уваги виявленню і корекції нервово-психічних розладів [16].

Мета: провести аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії в комплексному обстеженні пацієнтів з ендокринною орбітопатією.

Матеріали та методи

Було проведено аналіз оцінки якості життя і рівня тривоги та депресії 40 пацієнтів з ЕО, що проходили лікування на клінічних базах кафедри в 2016–2022 рр. Цю групу становили 12 чоловіків та 28 жінок віком від 35 до 61 року, середній вік пацієнтів — $45,55 \pm 9,92$ року.

Критерії включення досліджуваних: наявність середньотяжкої та тяжкої ендокринної орбітопатії, вік пацієнтів від 18 до 80 років, відсутність аномалії рефракції високого ступеня та патології сітківки, відсутність будь-яких оперативних втручань на органі зору, відсутність декомпенсованих та субкомпенсованих загальних захворювань (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет тощо), відсутність рентгенологічних ознак травми та неопластичних процесів щелепно-лицевої ділянки, підписана пацієнтом інформована згода на участь у дослідженні, здатність пацієнта до комплаєнсу з лікарем під час дослідження.

Ступінь тяжкості ЕО визначали згідно з критеріями EUGOGO 2021, активність — використовуючи шкалу Clinical activity score (CAS), запропоновану Mourits et al. [17], де наявність в пацієнта трьох ознак з семи (CAS $\geq 3/7$) свідчить про активний процес.

Якість життя пацієнтів з ЕО визначали за допомогою модифікованої анкети якості життя пацієнтів з орбітопатією Грейвса (GO-Quality Of Life Questionnaire (Terwee et al., 2001)), що складається з двох частин: перша — візуальне функціонування (8 запитань) і друга — зовнішній вигляд (8 запитань) [18]. Пацієнт самостійно відзначав, наскільки він був обмежений у певних видах діяльності (водіння, переміщення по квартирі, прогулянки на свіжому повітрі, читання, робота зі смартфоном/ноутбуком, перегляд телепередач тощо), а також наскільки змінився його зовнішній вигляд, соціальні зв'язки, психологічний комфорт через захворювання щитоподібної залози впродовж останнього тижня.

Усі відповіді на запитання анкети оцінювали як «серйозно обмежено» — 1 бал, «дещо обмежено» — 2 бали, «зовсім не обмежено» — 3 бали. Результати відповідей на запитання 1–8 (візуальне функціонування) і 9–16 (зовнішній вигляд) сумували до двох вихідних оцінок від 8 до 24 балів, а потім переводили у два загальні бали від 0 до 100 за такою формулою: загальний бал = $((\text{вихідний бал} - 8) / 16 \times 100)$. Для обох загальних балів вищі показники вказували на кращу якість життя.

На 2-ге запитання можна виставити бали за відповіді «не маю водійських прав» як пропущене значення. Тоді загальний бал розраховується за модифікованою формулою: загальний бал = $((\text{вихідний бал} - *) / (2 \times *) \times 100)$, де * — кількість виконаних елементів [18].

Оцінку рівня тривоги і депресії проводили за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), яка є скринінговим методом, що широко використовується у всьому світі. Ця шкала запропонована A.S. Zigmond та R.P. Snaith у 1983 р. як простий і доступний інструмент для виявлення емоційних розладів у пацієнтів стаціонарних відділень і складається з 14 запитань, відповідно по 7 запитань, присвячених проявам депресії і тривоги [19]. Результати оцінювали за сумою набраних балів таким чином: 0–7 балів — норма; 8–10 балів — субклінічно виражена тривога/депресія; ≥ 11 балів — клінічно виражена тривога/депресія.

Отримані результати аналізували з використанням методів варіаційної статистики. В клінічних групах визначали середні величини та стандартні відхилення досліджуваних параметрів.

Результати та обговорення

Серед обстежених нами пацієнтів з ЕО активна фаза захворювання була у 16 (40,0 %) випадках, неактивна фаза — у 24 (60,0 %) випадках. ЕО середнього ступеня діагностовано у 28 (70,0 %) пацієнтів, важкого ступеня — у 12 (30,0 %).

У результаті проведеної оцінки якості життя пацієнтів з ЕО за допомогою модифікованої анкети якості життя пацієнтів з орбітопатією Грейвса середнє значення за шкалою візуального функціонування становить 67,5 бала з максимальною похибкою $\pm 17,5$ бала, за шкалою зовнішнього вигляду — $47,0 \pm 15,05$ бала, а сумарно за двома вищезазначеними шкалами — $57,25 \pm 12,17$ бала (рис. 1).

Отримані дані свідчать про зниження якості життя пацієнтів з ЕО, оскільки максимальна кількість балів дорівнює 100. Варто зазначити, що кожен пацієнт суб'єктивно оцінює, наскільки виражені функціональні порушення, обмеження у певних видах діяльності та наявні зміни зовнішності.

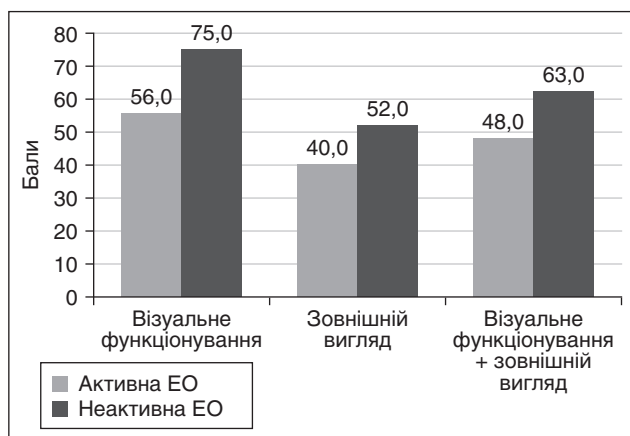


Рисунок 2. Оцінка якості життя пацієнтів з ЕО в активній та неактивній фазі

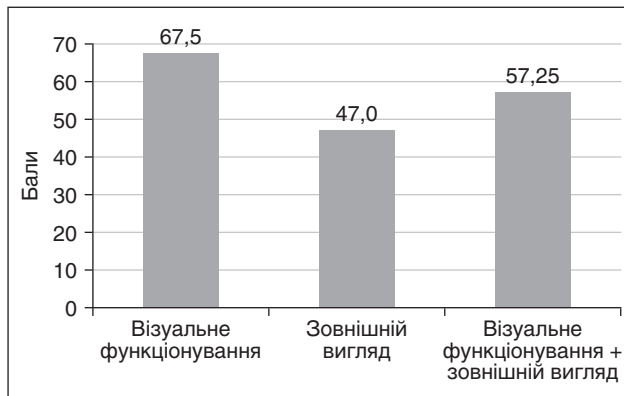


Рисунок 1. Оцінка якості життя пацієнтів з ЕО

Середні бали за шкалою візуального функціонування при активній ЕО дорівнюють 56 балам, за шкалою зовнішнього вигляду — 40 балам, а при неактивній ЕО — 75 і 52 балам відповідно. Ці дані свідчать про нижчу якість життя в активній фазі захворювання, яка у середньому триває 12–18 міс. і характеризується наявністю таких клінічних симптомів, як спонтанний ретробульбарний біль, біль при спробі погляду вгору або вниз, гіперемія повік, гіперемія кон'юнктиви, набряк слізного м'ясяця, набряк повік, набряк кон'юнктиви (хемоз). Розподіл балів оцінки якості життя пацієнтів з ЕО в активній та неактивній фазі захворювання наведено на рис. 2.

Залежно від тривалості захворювання до 1 року або більше ніж 1 рік, з отриманих даних, наведених на рис. 3, бачимо, що більша тривалість ЕО характеризується зниженою якістю життя цих пацієнтів, тобто якщо не було проведено ефективного лікування у фазу активної ЕО, то залишаються фіброзні зміни м'язів тканин орбіти, що є причиною функціонального й естетичного дефіциту (рис. 3).

Клінічно виражений рівень тривоги був в 40 % випадків, а рівень депресії — у 20 % випадків, що свідчить про наявність потреби у пацієнтів з ЕО в комплексному лікуванні в ендокринолога для нормалізації гормонального фону, консультації психіатра та психолога.

У межах нормального було відмічено рівень тривоги в 30 %, рівень депресії — у 25 % випадків. Описані вище результати наведено на рис. 4.

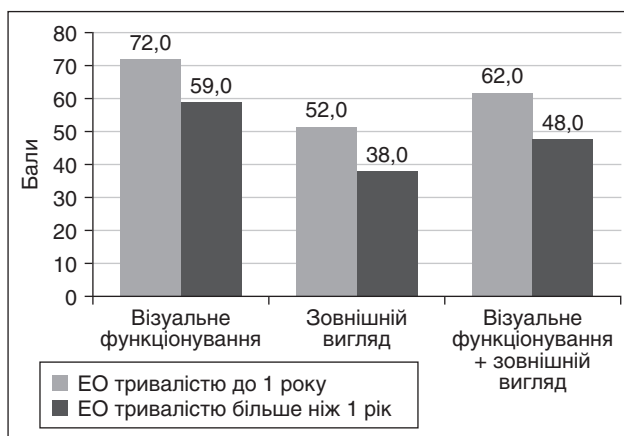


Рисунок 3. Оцінка якості життя пацієнтів з ЕО залежно від тривалості захворювання

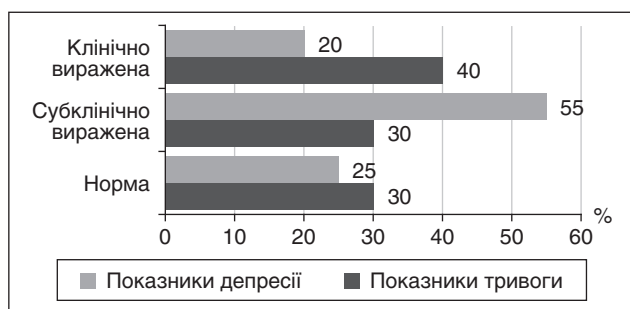


Рисунок 4. Рівень тривоги і депресії в пацієнтів з ЕО за шкалою HADS

Отримані нами результати корелюють з даними ретроспективного дослідження Y. Wang, A. Sharma, 2021, у якому серед 714 пацієнтів з ЕО середньої тяжкості і тяжкою (у 14 % випадків) тривоги та/або депресію було виявлено в 36 % випадків [20]. Тривога була значно більш поширеною у пацієнтів із помірною ЕО, ніж у пацієнтів з тяжкою ЕО (28 проти 14 %, $P = 0,003$), але депресія була однаковою в обох групах (18 і 22 %, $P = 0,442$). При цьому більшість пацієнтів були жінки (65 %), середній вік пацієнтів становив $49,4 \pm 13,6$ року, тобто це соціально активні люди працездатного віку.

Серед 121 пацієнта із середньотяжкою та/або тяжкою ЕО, яким планували виконати хірургічну декомпресію орбіти, можливі випадки клінічної депресії були виявлені S. Wickwar et al., 2015, у 26 % випадків, а 37 % мали можливий клінічний рівень тривоги, при цьому в 21 % учасників виявлено наявність і першої, і другої [21].

A.A. Ghanem et al., 2010, зазначають, що показники тривоги, фобії, депресії та істерії є значно вищими в пацієнтів із середньотяжкою ЕО і проптозом більше за

22 мм, ніж у контрольній групі пацієнтів з легкою ЕО, проптозом менше за 21 мм без диплопії [22].

Проведене нами дослідження слід розглядати як серію випадків через невелику кількість пацієнтів.

Важливо зазначити, що субклінічно виражений рівень тривоги був у 30 % випадків, а рівень депресії — у 55 % випадків. Зрозуміло, що ці пацієнти знаходяться в групі ризику і в певний момент при погіршенні перебігу ЕО деяка частина їх може перейти в групу з клінічно вираженими тривогою і/або депресією, тому вони також потребують психологічного супроводу протягом лікування.

В активній фазі ЕО частіше зустрічається клінічно виражений рівень тривоги (87,5 %) та рідше — депресії (25 %). Тоді як субклінічно виражений рівень тривоги і депресії при неактивній фазі ЕО дорівнює 42 і 50 % випадків. Розподіл рівнів тривоги і депресії в пацієнтів з ЕО в активній та неактивній фазі захворювання наведено на рис. 5, 6.

Висновки

1. Розвиток нервово-психічних розладів у пацієнтів з ЕО пов'язаний як із впливом дисбалансу тиреоїдних гормонів на нервову систему, так і з психологічним дискомфортом, який викликаний зниженням якості життя, соціальних взаємодій і рецидивуючим перебігом захворювання.

2. Дослідження показало зниження якості життя пацієнтів з ЕО: за шкалою візуального функціонування — $67,5 \pm 17,5$ бала, за шкалою зовнішнього вигляду — $47,00 \pm 15,05$ бала, а сумарно за двома вищезазначеними шкалами — $57,25 \pm 12,17$ бала.

3. Клінічно виражений рівень тривоги був у 40 % випадків, а рівень депресії — у 20 % випадків, що свідчить про наявність потреби у пацієнтів з ЕО в комплексному лікуванні в ендокринолога для нормалізації гормонального фону, консультації психіатра та психолога.

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

Список літератури

1. *Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact.* Geneva: World Health Organization; 2022.
2. *Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx).* <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (Accessed 4 March 2023).
3. Gold M.S., Pottash A.L.C., Extein I. Hypothyroidism and Depression: Evidence from Complete Thyroid Function Evaluation. *JAMA.* 1981. 245(19). 1919-1922. doi: 10.1001/jama.1981.03310440019016.
4. Hall R.C., Hall R.C. Anxiety and endocrine disease. *Semin. Clin. Neuropsychiatry.* 1999 Apr. 4(2). 72-83. doi: 10.1053/SCNP00400072. PMID: 10378951.
5. Radanovic-Grguric L., Filakovic P., Barkic J., Mandic N., Karner I., Smoje J. Depression in patients with thyroid dysfunction. *Eur. J. Psychiatry.* 2003. 17. 133-144.
6. Larisch R., Kley K., Nikolaus S., Sitte W., Franz M., Hautzel H., et al. Depression and anxiety in different thyroid function states. *Horm. Metab. Res.* 2004 Sep. 36(9). 650-3. doi: 10.1055/s-2004-825925. PMID: 15486818.
7. Thvilum M., Brandt F., Almind D., Christensen K., Brix T.H., Hegedüs L. Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis

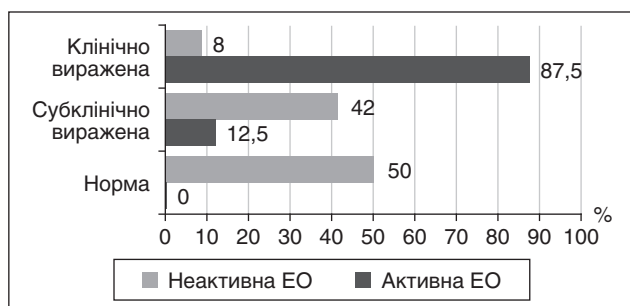


Рисунок 5. Рівень тривоги за шкалою HADS в пацієнтів з ЕО в активній та неактивній фазі

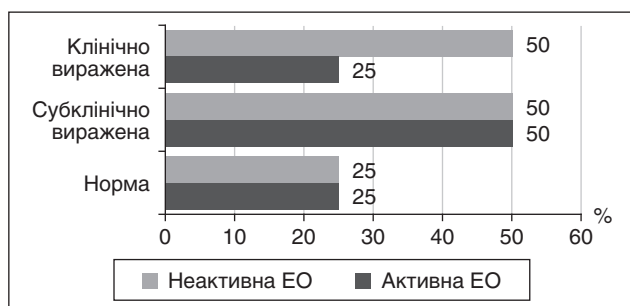


Рисунок 6. Рівень депресії за шкалою HADS у пацієнтів з ЕО в активній та неактивній фазі

of hypothyroidism: a nationwide register study. *Thyroid*. 2014 May. 24(5): 802-8. doi: 10.1089/thy.2013.0555. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24383722.

8. Brandt F., Thvilum M., Almind D., Christensen K., Green A., Hegedüs L., Brix T.H. Hyperthyroidism and psychiatric morbidity: evidence from a Danish nationwide register study. *Eur. J. Endocrinol.* 2013 Dec 27. 170(2). 341-8. doi: 10.1530/EJE-13-0708. PMID: 24282192.

9. Stern R.A., Robinson B., Thorner A.R., Arruda J.E., Prohaska M.L., Prange A.J. Jr. A survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves' disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1996 Spring. 8(2). 181-5. doi: 10.1176/jnp.8.2.181. PMID: 9081554.

10. Trzepacz P.T., McCue M., Klein I., Levey G.S., Greenhouse J. A psychiatric and neuropsychological study of patients with untreated Graves' disease. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 1988 Jan. 10(1): 49-55. doi: 10.1016/0163-8343(88)90084-9. PMID: 3345907.

11. Elberling T.V., Rasmussen A.K., Feldt-Rasmussen U., Hroding M., Perrild H., Waldemar G. Impaired health-related quality of life in Graves' disease. A prospective study. *Eur. J. Endocrinol.* 2004 Nov. 151(5). 549-55. doi: 10.1530/eje.0.1510549. PMID: 15538931.

12. Gulseren S., Gulseren L., Hekimsoy Z., Cetinay P., Ozen C., Tokatlioglu B. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *Arch. Med. Res.* 2006 Jan. 37(1). 133-9. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.05.008. PMID: 16314199.

13. Bové K.B., Watt T., Vogel A., Hegedüs L., Bjoerner J.B., Groenvold M., et al. Anxiety and depression are more prevalent in patients with Graves' disease than in patients with nodular goitre. *Eur. Thyroid J.* 2014 Sep. 3(3). 173-8. doi: 10.1159/000365211. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25538899; PMCID: PMC4224229.

14. Chin Y.H., Ng C.H., Lee M.H., Koh J.W.H., Kiew J., Yang S.P., et al. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2020 Oct. 93(4). 363-374. doi: 10.1111/cen.14296. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32691849.

15. Bruscolini A., Sacchetti M., La Cava M., Nebbioso M., Iannitelli A., Quartini A., et al. Quality of life and neuropsychiatric disorders in patients with Graves' Orbitopathy: Current concepts. *Autoimmun. Rev.* 2018. 17. 639-643.

16. Bartalena L., Kahaly G.J., Baldeschi L., Dayan C.M., Eckstein A., Marcocci C., et al.; The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2021. 185(4). G43-G67. Retrieved Oct 14, 2022.

17. Mourits M.P., Koornneef L., Wiersinga W.M., Prummel M.F., Berghout A., van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br. J. Ophthalmol.* 1989. 73. 639-644.

18. Terwee C.B., Dekker F.W., Mourits M.P., Gerding M.N., Baldeschi L., Kalmann R., et al. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clinical Endocrinology*. 2001. 54. 391-398. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01241.x.

19. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983 Jun. 67(6). 361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.

20. Wang Y., Sharma A., Padnick-Silver L., Francis-Sedlak M., Holt R.J., Foley C., et al. Physician-Perceived Impact of Thyroid Eye Disease on Patient Quality of Life in the United States. *Ophthalmol. Ther.* 2021 Mar. 10(1). 75-87. doi: 10.1007/s40123-020-00318-x. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33196932; PMCID: PMC7886952.

21. Wickwar S., McBain H.B., Ezra D.G., Hirani S.P., Rose G.E., Newman S.P. Which factors are associated with quality of life in patients with Graves' orbitopathy presenting for orbital decompression surgery? *Eye (Lond)*. 2015 Jul. 29(7). 951-7. doi: 10.1038/eye.2015.76. Epub 2015 May 22. PMID: 25998940; PMCID: PMC4506351.

22. Ghanem A.A., Amr M.A., Araafa L.F. Graves ophthalmopathy and psychoendocrinopathies. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2010 Apr. 17(2). 169-74. doi: 10.4103/0974-9233.63079. PMID: 20616926; PMCID: PMC2892135.

Отримано/Received 08.07.2023

Рецензовано/Revised 31.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.08.2023 ■

O. Petrenko¹, O. Prusak²

¹ Institute of the Postgraduate Education of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Analysis of assessment of quality of life and level of anxiety and depression in a comprehensive examination of patients with endocrine orbitopathy

Abstract. Background. According to the latest provisions of the 2021 European Group on Graves' orbitopathy clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy, it is mandatory to assess the quality of life before or after treatment, but insufficient attention is paid to the detection and correction of neuropsychiatric disorders. The development of the latter in patients with endocrine orbitopathy (EO) is associated with both the impact of thyroid hormone imbalance on the nervous system and psychological discomfort caused by a reduced quality of life. Therefore, studying the level of anxiety and depression in the comprehensive examination of patients with EO is an urgent issue of scientific research. The purpose was to analyze the quality of life and the level of anxiety and depression in a comprehensive examination of patients with endocrine orbitopathy. **Materials and methods.** The assessment of the quality of life and the level of anxiety and depression was conducted in 40 patients with endocrine orbitopathy, who underwent treatment at the department's clinical bases in 2016–2022. The quality of life in endocrine orbitopathy was assessed using the modified GO-Quality of Life Questionnaire developed by Terwee et al. in 2001. The levels of anxiety and depression were evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The obtained results were analyzed using methods of variation statistics. In clinical groups, the mean values and standard

deviations of the studied parameters were determined. **Results.** The assessment of the quality of life of patients with EO using the modified GO-Quality of Life Questionnaire (Terwee et al., 2001) revealed that the mean value on the scale of visual functioning is 67.5 points with a maximum error of ± 17.5 points, on the scale of appearance — 47.00 ± 15.05 points, and in total according to the above two scales — 57.25 ± 12.17 points. According to the HADS, a clinically expressed level of anxiety was found in 40 % of cases, and the level of depression in 20 % of cases; the level of anxiety was within the normal range in 30 %, the level of depression in 25 % cases. In the active phase of EO, a clinically expressed level of anxiety is more common (87.9 %) and depression is less common (25 %). **Conclusions.** The study showed a decrease in the quality of life of patients with EO on scales of both visual functioning and appearance, a total of 57.25 ± 12.17 points on the two above-mentioned scales. A clinically pronounced level of anxiety was found in 40 % of cases, and the level of depression in 20 % of cases, which indicates the need for comprehensive treatment of patients with EO by an endocrinologist to normalize the hormonal balance, as well as for psychiatrist and psychologist consultation.

Keywords: endocrine orbitopathy; assessment of quality of life; determination of the level of anxiety and depression; comprehensive examination and treatment of patients with endocrine orbitopathy

Зв'язок розвитку макулярного набряку при діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2-го типу з вмістом у крові Р-селектину

Резюме. Актуальність. При діабетичній ретинопатії (ДР), що ускладнена діабетичним макулярним набряком (ДМН) за умов цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), встановлено важливе значення запальних і протромбогенних змін, серед яких найбільше значення мають посилення експресії молекул ендотеліальної адгезії, у тому числі Р-селектину. **Мета дослідження:** встановити зв'язок розвитку ДМН при ДР різного ступеня та ЦД2 з вмістом у крові Р-селектину. **Матеріали та методи.** Дослідження включало 124 пацієнти (124 ока) із ЦД 2-го типу, у яких за класифікацією ETDRS виявлена легка (29 очей, 1-ша група), помірна або тяжка (35 очей, 2-га група) непроліферативна ДР та проліферативна ДР (31 око, 3-тя група); контрольну групу становили 29 очей без ЦД. Всім пацієнтам були виконані загальноприйнятні офтальмологічні дослідження, спектрально-доменна оптична когерентна томографія (ОКТ) з визначенням центральної товщини сітківки (ЦТС, мкм). ДМН встановлювали при збільшенні ЦТС вище від значень нормативної бази даних по полях ETDRS програмного забезпечення спектрально-доменної ОКТ. Вміст Р-селектину у крові визначали імуноферментним методом (Invitrogen ThermoFisher Scientific, USA). Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software byva). **Результати.** Вміст у крові Р-селектину при ДР та ЦД2 був вірогідно збільшеним порівняно з контролем (у 1,3 раза; $p < 0,001$), що при розподілі за стадіями зберігалось тільки для проліферативної ДР. Збільшення вмісту Р-селектину прямо корелювало з рівнем глікованого гемоглобіну та ЦТС. Тільки у пацієнтів з проліферативною ДР вміст Р-селектину за наявності ДМН був вищим, ніж без такого (у 1,2 раза; $p < 0,001$). При непроліферативній ДР вміст Р-селектину за наявності або відсутності ДМН не відрізнявся. Зв'язок збільшення вмісту Р-селектину з розвитком ДМН було підтверджено у регресійному аналізі (ВШ = 1,02; 95% ВІ 1,01–1,03). ROC-аналіз показав, що ця модель мала задовільні критерії тільки при проліферативній ДР (AUC = 0,85; 95% ВІ 0,68–0,95), що дозволило розрахувати межовий рівень прогнозу, який дорівнював 128,7 нг/мл (чутливість тесту 77,8 % і специфічність 69,2 %). **Висновки.** Результати дослідження підтвердили зв'язок між збільшенням у крові Р-селектину та розвитком ДМН при проліферативній ДР.

Ключові слова: Р-селектин; проліферативна діабетична ретинопатія; регресія; прогноз

Вступ

У 2015 році було визначено 415 мільйонів людей віком 20–79 років з цукровим діабетом (ЦД), 5,0 мільйона смертей було пов'язано з діабетом, а загальні глобальні витрати на охорону здоров'я через діабет оцінювалися в 673 мільярди доларів США [1]. Передбачається, що до 2040 року кількість людей з діабетом віком 20–79 років зросте до 642 мільйонів.

За іншою оцінкою, глобальна поширеність ЦД у 2019 році становила 9,3 % (463 мільйони людей) і зросте до 10,2 % (578 мільйонів) до 2030 року та 10,9 % (700 мільйонів) до 2045 року [2]. Причому тільки кожен другий хворий на ЦД знає, що в нього діабет.

На ЦД 2-го типу (ЦД2) припадає 90 % випадків діабету, і саме за його рахунок відбувається прогресивне збільшення захворюваності на діабет [3].

Майже у третини пацієнтів з ЦД розвивається діабетична ретинопатія (ДР), глобальна поширеність якої з 2015 по 2019 рік становила 27,0 % [4]. У 2020 році кількість пацієнтів дорослого віку з ДР у всьому світі оцінювалася в 103,12 мільйона [5], а у 2021 р. глобальна поширеність ДР оцінювалася в 10,5 %, і, як очікується, збільшиться до 12,2 % у 2045 р. [6].

Майже у всіх хворих з ЦД 1-го типу, що мають стаж хвороби більше ніж 20 років, розвивається ДР, а для ЦД2 ця ймовірність зростає на цей термін до 80 %, близько половини пацієнтів з проліферативною ДР (ПДР) з високою ймовірністю матимуть сліпоту протягом 5 років захворювання [7]. Необхідно зазначити, що більшість пацієнтів з ДР не мають жодних симптомів, доки в них не розвинеться ПДР або діабетичний макулярний набряк (ДМН) [8].

При непроліферативній ДР (НПДР) розвиток ДМН відмічається у 3–38 % пацієнтів, при препроліферативній ДР — у 20–63 %, а при ПДР кількість збільшується понад 70 % [6]. Разом з цим існує й думка про незалежність розвитку ДМН від ступеня ДР [8].

Незважаючи на значний прогрес у розумінні патогенезу ДР та ДМН, визначення специфічних і чутливих біомаркерів їх розвитку та прогресування є важливим завданням сучасної офтальмології [9]. Показано, що такі ангіогенні фактори, як гормон ендотелію — ендотелін-1 (ЕТ1), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор некрозу пухлини α (TNF- α), впливають на розвиток ДР і діабетичної макулопатії та пов'язані з результатами їх хірургічного лікування [10].

Поряд з цим встановлено важливе значення при ДР запальних і протромбогенних змін, які впливають на стан гематоретинального бар'єра, серед яких найбільше значення мають посилення експресії молекул ендотеліальної адгезії, зокрема Р-селектину, адгезія лейкоцитів до ендотелію, вивільнення запальних хемокінів, цитокінів і факторів проникності судин, погіршення контактів між ендотеліальними клітинами та інфільтрація лейкоцитів у нейросітківку [11].

Важливими факторами судинної регуляції є система молекул міжклітинної адгезії, у тому числі сімейство селектинів — L-, E- та Р-селектини, під дією яких здійснюється затримка лейкоцитів на поверхні ендотелію (ролінг) [12, 13]. Розчинний Р-селектин (CD62, PADGEM, GMP-140) являє собою глікопротеїд щільних гранул тромбоцитів, що міститься також у тільцях Вейбеля — Паладе ендотеліальних клітин [14]. Після стимуляції ендотелію запальними чинниками Р-селектин транслокується на поверхню клітини та забезпечує залучення (рекрутинг) нейтрофілів через прямий зв'язок з вуглеводними залишками лейкоцитарних глікопротеїнів [15]. При ДР вміст Р-селектину в плазмі крові збільшувався відповідно до її стадії, що було пов'язане з активацією моноцитів та рівнем капілярної оклюзії сітківки [16].

Мета дослідження: встановити зв'язок розвитку ДМН при ДР різного ступеня та ЦД2 з вмістом у крові Р-селектину.

Матеріали та методи

У дослідження залучено 124 пацієнти (124 ока), серед яких 95 (95 очей) мали ЦД 2-го типу та ДР різних стадій, а 29 (29 очей) ЦД не мали (контроль). Вік пацієнтів становив від 43 до 85 років, у середньому $66,80 \pm 0,75$ року. Жінок у контрольній групі було 16 (55,2 %), чоловіків — 13 (44,8 %), а серед пацієнтів з ЦД 2-го типу та ДР жінок було 65 (68,4 %), чоловіків — 30 (31,6 %). При порівнянні за точним критерієм Фішера статистично значущої різниці у розподілі пацієнтів за статтю виявлено не було ($p = 0,164$).

Дослідження було проспективним, когортним, випадок — контроль. Всі обстежені свідомо надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Всім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, рефрактометрію, тонометрію, статичну периметрію, гоніоскопію, біомікроскопію, офтальмоскопію. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk Super/Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана. Також усім хворим виконували спектрально-доменну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі Optical Coherence Tomography 3D OCT-1000 (протокол Retina3D, RetinaRaster); також використовували ОКТ в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm). За даними ОКТ визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм). Дослідження очного дна проводили на фундус-камері, за необхідності — з фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак Airlie House [17].

За результатами обстеження та відповідно до протоколу ETDRS та Інтернаціональної клінічної шкали тяжкості ДР пацієнтів розподілили на 3 групи: 1-ша ($n = 29$) — з легкою непроліферативною ДР, 2-га ($n = 35$) — з помірною та тяжкою НПДР і 3-тя ($n = 31$) — з проліферативною ДР.

ДМН встановлювали при потовщенні сітківки більше від значень нормативної бази даних по полях ETDRS програмного забезпечення спектрально-доменної ОКТ (зазначалося колірною шкалою, що підтверджувало збільшення товщини сітківки за межі норми — жовтим, $p < 0,05$, або червоним кольором, $p < 0,01$). Частота ДМН у пацієнтів з ДР та ЦД2 становила в середньому 62,1 %, що по групах розподілялося таким чином: у 1-й — 48,3 %, у 2-й — 77,1 % і у 3-й — 58,1 %; вірогідної різниці між частотою ДМН у групах пацієнтів виявлено не було ($p > 0,2$).

Порушення вуглеводного обміну визначали за рівнем глікемії та вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Пацієнти з ЦД та ДР ($n = 95$) мали гіперглікемію (глюкоза крові $8,51 \pm 0,82$ ммоль/л), збільшений вміст у крові глікованого гемоглобіну ($7,36 \pm 0,15$ %), гіршу гостроту зору ($0,60 \pm 0,03$) та більшу ЦТС ($318 \pm 11,2$ мкм) порівняно з контролем ($p < 0,001$ за всіма показниками). Це підтверджувало наявність тривалих порушень вуглеводного обміну, збільшення неферментного глікування білків та специфічного діабетогенного пошкодження сітківки.

Вміст розчинного Р-селектину у крові визначали імуноферментним методом із застосуванням реактивів Human sE-selectin INSTANT ELISA™ Kit виробництва Invitrogen ThermoFisher Scientific (USA).

Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba) [18].

Результати та обговорення

Вміст Р-селектину у крові пацієнтів з ДР та ЦД2 був статистично значуще збільшеним у 1,3 раза при порівнянні з контрольною групою (табл. 1). При розподілі пацієнтів за групами ця різниця зберігалася тільки для 3-ї групи, у якій вміст Р-селектину перевищував контрольний у 2,3 раза ($p < 0,001$).

При цьому вміст Р-селектину у 1-й і 2-й групі був дещо збільшеним порівняно з контролем, але ця різниця не набувала статистичної значущості (рис. 1). Також не було вірогідної різниці між показниками у 1-й та 2-й групах.

Кореляційний аналіз у групах пацієнтів показав позитивний зв'язок вмісту у крові Р-селектину (табл. 2) з вмістом у крові глікованого гемоглобіну (у всіх групах) і з ЦТС (у 2-й та 3-й групах), а також негативний зв'язок з гостротою зору (у 1-й групі).

Таблиця 1. Вміст Р-селектину у сироватці крові пацієнтів по групах (нг/мл)

Група	Вміст Р-селектину, нг/мл	p
Контроль	58,5 (53,825–65,05)	< 0,001
ДР	77,8 (67,2–118,275)	
1-ша	68,5 ± 9,7 ³	< 0,001
2-га	72,3 ± 7,6 ³	
3-тя	134,9 ± 17 ^{1,2}	

Примітки: ДР — всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу представлено $M \pm SD$, у випадку закону розподілу, відмінного від нормального, — $Me (Q_1-Q_3)$; у випадку нормального закону розподілу для порівняння використано ANOVA, для постеріорних порівнянь — критерій Шеффе; у випадку закону розподілу, відмінного від нормального, використано критерій Крускала — Уолліса, для постеріорних порівнянь — критерій Данна: ¹ — відмінність від групи 1 статистично значима, $p < 0,05$; ² — відмінність від групи 2 статистично значима, $p < 0,05$; ³ — відмінність від групи 3 статистично значима, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Показники рангової кореляції Спірмена вмісту Р-селектину з клінічними показниками

Вік	Тривалість діабету	Глюкоземія	Вміст HbA1c	МГЗК	ЦТС
1-ша група					
–	–	–	0,633	–0,494	–
2-га група					
–	–	0,471	0,747	–	0,444
3-тя група					
–	–	–	0,502	–	0,506

Примітка: указано тільки значення, що статистично відмінні від 0 при $p < 0,05$.

Такі результати доводили зв'язок збільшення вмісту у крові Р-селектину з розвитком основних патологічних процесів при ДР та ЦД2, які обумовлюють порушення вуглеводного обміну і набряк сітківки. Цікавою здається наявність кореляції вмісту Р-селектину з ЦТС у 2-й і 3-й групі, що може свідчити на користь його патологічного впливу за умов вираженого пошкодження сітківки (помірна та тяжка НПДР та ПДР).

Аналіз розподілу пацієнтів за наявністю ДМН встановив, що його розвиток спостерігався у 62,1 %, що статистично по групах пацієнтів не розрізнялося і вказувало на відсутність прямої залежності розвитку ДМН від стадії ДР.

Вміст у крові Р-селектину при розподілі пацієнтів з ДР та ЦД2 за наявністю ДМН (табл. 3) не відрізнявся ($p = 0,232$).

Також не було різниці і при порівнянні 1-ї і 2-ї груп (рис. 2). Натомість у 3-й групі вміст Р-селектину за наявності ДМН був у 1,2 раза вище, ніж без такого ($p < 0,001$).

Отримані результати в цілому дозволили припустити наявність зв'язку збільшення вмісту Р-селектину у крові з розвитком ДР. Для перевірки цього був застосований однофакторний регресійний аналіз [18]. Для побудови моделі однофакторної логістичної регресії були використані дані 59 пацієнтів з ДМН (результуюча змінна

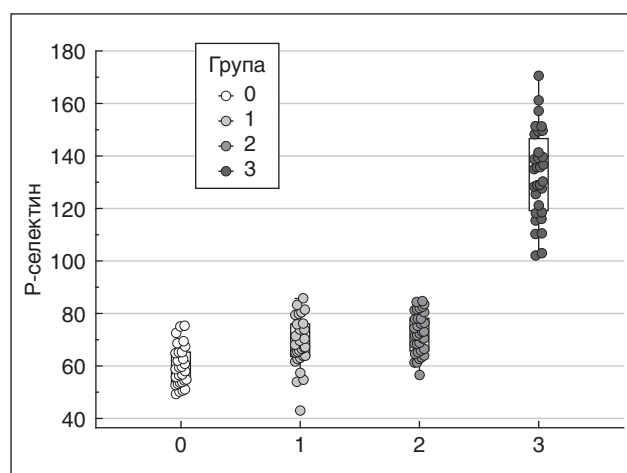


Рисунок 1. Гістограма розподілу значень вмісту у сироватці Р-селектину по групах пацієнтів. Прямокутниками позначено дані, що попадають у 95% вірогідний інтервал. Відмінність за критерієм Шеффе між контрольною, 1-ю і 2-ю групами $p > 0,05$; відмінність між 3-ю групою і усіма іншими — $p < 0,05$.

Таблиця 3. Вміст Р-селектину у сироватці крові пацієнтів по групах за наявністю діабетичного макулярного набряку (нг/мл)

Група	Вміст Р-селектину, нг/мл		р*
	Наявність ДМН		
	ДМН–	ДМН+	
ДР	87,9 ± 27,7	92,8 ± 34,0	0,232
1-ша	65,8 ± 10,0	71,4 ± 8,7	0,062
2-га	75,1 ± 7,6	71,5 ± 7,6	0,122
3-тя	121,2 ± 13,1	141,5 ± 14,3	< 0,001

Примітки: ДМН– — макулярного набряку не було, ДМН+ — макулярний набряк наявний; ДР — всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу дані наведені у вигляді $M \pm SD$; * — для порівняння використано критерій Шеффе.

Таблиця 4. Коефіцієнти однофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику виникнення ДМН за вмістом у крові Р-селектину

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95 % ВІ)
Р-селектин	0,020 ± 0,03	0,003	1,02 (1,01–1,03)

$Y = 1$) і дані 36 пацієнтів, у яких ДМН не було (результуюча змінна $Y = 0$). Аналіз проводився для вмісту Р-селектину у крові як фактору ризику.

Побудова однофакторної моделі регресії (табл. 4) виявила зростання ($p < 0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту Р-селектину (ВШ = 1,02; 95% ВІ 1,01–1,03 на кожен одиницю зростання показника; нг/мл). Можливість побудови моделі однозначно підтверджувала зв'язок збільшення вмісту у крові Р-селектину з розвитком ДМН.

На рис. 3 наведено криві операційних характеристик тесту прогнозування ризику ДМН за показником Р-селектину у групах пацієнтів з ДР та ЦД2.

Площа під кривою операційних характеристик відрізнялася від 0 тільки для пацієнтів 3-ї групи: $AUC = 0,85$ (95% ВІ 0,68–0,95). При виборі порогу прийняття

рішення для пацієнтів цієї групи вміст Р-селектину мав дорівнювати або перевищувати 128,7 нг/мл; чутливість тесту становила 77,8 % (95% ВІ 52,4–93,6 %), специфічність — 69,2 % (95% ВІ 38,6–90,95 %).

Таким чином, вміст у крові Р-селектину у пацієнтів з ДР та ЦД2 був вірогідно збільшеним порівняно з контрольною групою, що при розподілі за стадіями ДР зберігалось тільки для ПДР. Збільшення вмісту Р-селектину прямо корелювало з вмістом у крові глікованого гемоглобіну та набряком сітківки. За наявністю ДМН вміст Р-селектину був вищим тільки у пацієнтів з ПДР. Натомість наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту Р-селектину з розвитком ДМН була підтверджена у регресійному аналізі, а за даними ROC-аналізу його вміст у крові міг вважатися маркером розвитку ДМН при ПДР (більший за 128,7 нг/мл).

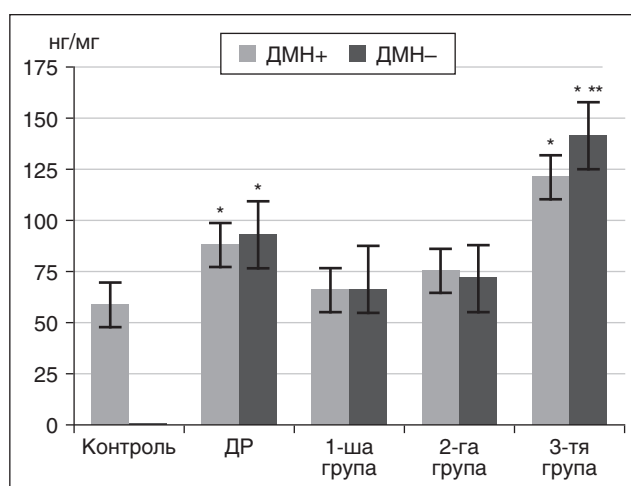


Рисунок 2. Вміст Р-селектину у сироватці крові (нг/мл) по групах пацієнтів за наявністю ДМН. ДМН– — діабетичного макулярного набряку не було, ДМН+ — діабетичний макулярний набряк наявний; ДР — всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; * — $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** — $p < 0,05$ при порівнянні ДМН– і ДМН+ у групі.

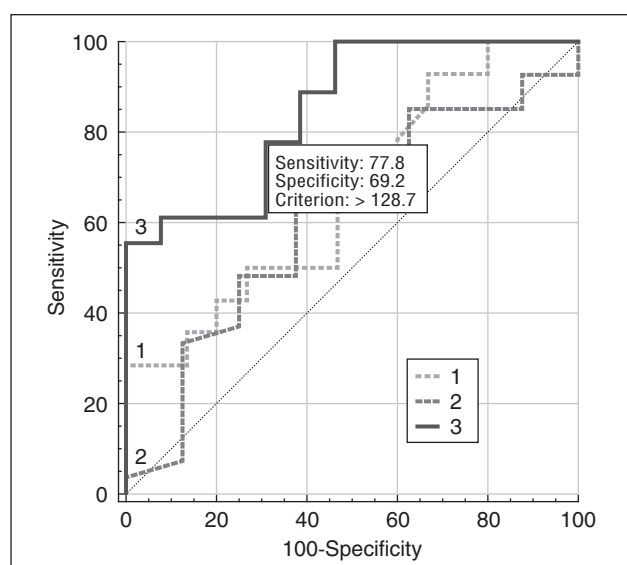


Рисунок 3. ROC-криві прогнозування ризику ДМН за показником Р-селектину по групах пацієнтів: 1 — для 1-ї групи; 2 — для 2-ї групи; 3 — для 3-ї групи

У склоподібному тілі, яке було отримано під час вітректомії у пацієнтів з ПДР, була виявлена підвищена прокоагулянтна та ангіогенна активність, що сильно корелювало із показниками прозапального каскаду [19]. Так, була виявлена вірогідна лінійна кореляція рівня Р-селектину з D-димером та інтерлейкіном-8. У наших дослідженнях вміст Р-селектину прямо корелював з рівнем глікованого гемоглобіну та ЦТС, а значно збільшувався саме при ПДР. Такі дані дозволяють припустити активну участь Р-селектину у різних патогенетичних механізмах ДР, що максимально проявлялося при її проліферативній стадії.

Також в імуногістохімічному дослідженні показаний прямий зв'язок між активацією експресії у тканинах ока потужного прозапального інтерлейкіну — TNF- α та молекул адгезії судинних клітин, у тому числі Р-селектину, при ПДР [20], що також підтверджувало висунуте припущення. Показаний прямий зв'язок активації тромбоцитів і збільшення вмісту у крові Р-селектину з розвитком васкулопатії і ускладнень при ЦД2 [21], а також при гестаційному ЦД [22].

Серед пацієнтів-афроамериканців з ЦД2 в багатофакторних моделях, скоригованих на вік, стать та інші традиційні фактори ризику, більш високі рівні Р-селектину були пов'язані з ДР (ВШ = 1,11; 95% ВІ 1,02–1,21; P = 0,02) та ПДР (ВШ = 1,23; 95% ВІ 1,03–1,46; P = 0,02) [23]. Такі результати цілком збігалися з нашими щодо зв'язку Р-селектину з розвитком будь-якої стадії ДР та суттєвого збільшення ризику ПДР, коли рівень Р-селектину значно збільшений. На думку авторів, як і на нашу, це підтверджувало патогенетичну роль збільшення вмісту у крові Р-селектину при ПДР. Необхідно тільки зазначити, що зв'язок Р-селектину у афроамериканців був більшим, ніж у наших дослідженнях, що були проведені у пацієнтів з української популяції (при ПДР ВШ склало 1,11 та 1,02 відповідно). Це могло вказувати на наявність міжнародних відмінностей.

Висновки

1. Вміст у крові Р-селектину при ДР та ЦД2 був вірогідно збільшеним порівняно з контролем (у 1,3 раза; $p < 0,001$), що при стратифікації за стадіями зберіглося тільки для ПДР. Збільшення вмісту Р-селектину прямо корелювало з рівнем глікованого гемоглобіну та ЦТС.

2. Тільки у пацієнтів з ПДР вміст Р-селектину за наявності ДМН був вищим, ніж без такого (у 1,2 раза; $p < 0,001$). При НПДР вміст Р-селектину за наявності або відсутності ДМН не відрізнявся.

3. Зв'язок збільшення вмісту Р-селектину з розвитком ДМН було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту Р-селектину (ВШ = 1,02; 95% ВІ 1,01–1,03). ROC-аналіз показав, що ця модель мала задовільні критерії ефективності тільки при ПДР (AUC = 0,85; 95% ВІ 0,68–0,95), що дозволило розрахувати межовий рівень прогнозу ПДР, який дорівнював 128,7 нг/мл (чутливість тесту 77,8 % і специфічність 69,2 %).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-яких конфліктів інтересів і власних фінансових інтересів, які можуть бути витлумачені як вплив на результати або тлумачення рукопису.

Список літератури

1. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho N.H., et al. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017 Jun. 128. 40-50. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>.
2. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., et al.; *IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019 Nov. 157. 107843. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
3. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Groop L., Henry R.R., Herman W.H., Holst J.J., et al. *Type 2 diabetes mellitus. Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015 Jul 23. 1. 15019. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>.
4. Wong T.Y., Sabanayagam C. *Strategies to tackle the global burden of diabetic retinopathy: from epidemiology to artificial intelligence. Ophthalmologica.* 2020. 243(1). 9-20. <http://doi.org/10.1159/000502387>.
5. Teo Z.L., Tham Y.C., Yu M., Chee M.L., Rim T.H., Cheung N., et al. *Global prevalence of diabetic retinopathy and Projection of Burden through 2045: systematic review and meta-analysis. Ophthalmology.* 2021 Nov. 128(11). 1580-1591. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>.
6. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., et al. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan. 183. 109119. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
7. Rossino M.G., Dal Monte M., Casini G. *Relationships between neurodegeneration and vascular damage in diabetic retinopathy. Front. Neurosci.* 2019 Nov 8. 13. 1172. <http://doi.org/10.3389/fnins.2019.01172>.
8. Mogilevskyy S.Iu., Panchenko Iu.O., Ziablytsev S.V. *Predicting the risk of diabetic retinopathy-associated macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Ophthalmology (Ukraine).* 2019. 3(488). 3-8. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh2019338>.
9. Lin K.Y., Hsieh W.H., Lin Y.B., Wen C.Y., Chang T.J. *Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. J. Diabetes Investig.* 2021 Aug. 12(8). 1322-1325. <http://doi.org/10.1111/jdi.13480>.
10. Mogilevskyy S.Yu., Panchenko Iu.O., Ziablytsev S.V. *New risk factors for post-surgical recurrent diabetic maculopathy in type 2 diabetes mellitus. J. Ophthalmol. (Ukraine).* 2019. 5. 9-17. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh20195917>.
11. Rangasamy S., McGuire P.G., Das A. *Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2012 Jan. 19(1). 52-9. <http://doi.org/10.4103/0974-9233.92116>.
12. Nomura S., Omoto S., Yokoi T., Fujita S., Ozasa R., Eguchi N., Shouzu A. *Effects of miglitol in platelet-derived microparticle, adiponectin, and selectin level in patients with type 2 diabetes mellitus. Int. J. Gen. Med.* 2011. 4. 539-45. <http://doi.org/10.2147/IJGM.S22115>.

13. Cappenberg A., Kardell M., Zarbock A. *Selectin-Mediated Signaling-Shedding Light on the Regulation of Integrin Activity in Neutrophils*. *Cells*. 2022 Apr 12. 11(8). 1310. <http://doi.org/10.3390/cells11081310>.
14. Kutlar A., Embury S.H. *Cellular adhesion and the endothelium: P-selectin*. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2014 Apr. 28(2). 323-39. <http://doi.org/10.1016/j.hoc.2013.11.007>.
15. Liu Z., Miner J.J., Yago T., Yao L., Lupu F., Xia L., McEver R.P. *Differential regulation of human and murine P-selectin expression and function in vivo*. *J. Exp. Med.* 2010 Dec 20. 207(13). 2975-87. <http://doi.org/10.1084/jem.20101545>.
16. Ogata N., Nomura S., Shouzu A., Imaizumi M., Arichi M., Matsumura M. *Elevation of monocyte-derived microparticles in patients with diabetic retinopathy*. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006 Sep. 73(3). 241-8. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.01.014>.
17. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified Airlie house classification: ETDRS report № 10. Ophthalmology*. 2020 Apr. 127(4S). 99-119. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.030>.
18. Guryanov V.G., Lyakh Yu.E., Pariy V.D., Korotkyi O.V., Chalyi O.V., Chalyi K.O., Tsekhmister Ya.V. *Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezul'tativ medychnykh doslidzhen' u paketi EZR (R-statistics) [Handbook of Biostatistics. Analysis of the results of medical research in the package EZR (R-statistics)]*. Kyiv: News, 2018. 208. (Ukrainian).
19. Dan-Brezis I., Zahavi A., Axer-Siegel R., Nisgav Y., Dahbush M., Weinberger D., et al. *Inflammation, angiogenesis and coagulation interplay in a variety of retinal diseases*. *Acta Ophthalmol.* 2020 Aug. 98(5). e559-e562. <http://doi.org/10.1111/aos.14331>.
20. Limb G.A., Chignell A.H., Green W., LeRoy F., Dumonde D.C. *Distribution of TNF alpha and its reactive vascular adhesion molecules in fibrovascular membranes of proliferative diabetic retinopathy*. *Br. J. Ophthalmol.* 1996 Feb. 80(2). 168-73. <http://doi.org/10.1136/bjo.80.2.168>.
21. Bavbek N., Kargili A., Kaftan O., Karakurt F., Kosar A., Akcay A. *Elevated concentrations of soluble adhesion molecules and large platelets in diabetic patients: are they markers of vascular disease and diabetic nephropathy?* *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2007 Oct. 13(4). 391-7. <http://doi.org/10.1177/1076029607303615>.
22. Siddiqui K., George T.P., Nawaz S.S., Joy S.S. *VCAM-1, ICAM-1 and selectins in gestational diabetes mellitus and the risk for vascular disorders*. *Future Cardiol.* 2019 Sep. 15(5). 339-346. <http://doi.org/10.2217/fca-2018-0042>.
23. Penman A., Hoadley S., Wilson J.G., Taylor H.A., Chen C.J., Sobrin L. *P-selectin Plasma Levels and Genetic Variant Associated with Diabetic Retinopathy in African Americans*. *Am. J. Ophthalmol.* 2015 Jun. 159(6). 1152-1160.e2. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.03.008>.

Отримано/Received 03.08.2023

Рецензовано/Revised 06.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 09.09.2023 ■

S.O. Rykov, D.I. Chugaev
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The relationship of the macular edema development in diabetic retinopathy and type 2 diabetes with the blood P-selectin content

Abstract. Background. In diabetic retinopathy (DR) complicated by diabetic macular edema (DME) in type 2 diabetes mellitus (T2DM), the importance of inflammatory and prothrombogenic changes has been identified, among which increased expression of endothelial adhesion molecules, including P-selectin, is the most significant one. The purpose: to specify the relationship of DME in DR of various degrees and T2DM with the content of P-selectin in the blood. **Materials and methods.** The study included 124 patients (124 eyes) with T2DM who had mild (29 eyes, group 1), moderate or severe (35 eyes, group 2) non-proliferative DR and proliferative DR (31 eyes, group 3); the control group consisted of 29 eyes without diabetes. All patients underwent standard ophthalmological examinations, spectral domain optical coherence tomography with determination of central retinal thickness (CRT, μm). DME was detected at CRT greater than the values of the normative database on the ETDRS fields of the spectral domain optical coherence tomography software. The content of P-selectin in the blood was determined by the immunoenzymatic method (Invitrogen Thermo Fisher Scientific, USA). MedStat and MedCalc v.15.1 software packages (MedCalc Software bvba) were used for

statistical research. **Results.** The blood content of P-selectin in DR and T2DM was significantly increased compared to the controls (by 1.3 times; $p < 0.001$), which was preserved only for proliferative DR when divided by stages. An increase in the content of P-selectin directly correlated with the level of glycated hemoglobin and CRT. Only in patients with proliferative DR, P-selectin was higher in the presence of DME than that without it (by 1.2 times; $p < 0.001$). In non-proliferative DR, the content of P-selectin did not differ depending on the presence or absence of DME. The relationship between increased P-selectin content and the development of DME was confirmed in regression analysis (OR = 1.02; 95% CI 1.01–1.03). ROC analysis showed that this model had satisfactory criteria only in proliferative DR (AUC = 0.85; 95% CI 0.68–0.95), which allowed to calculate a threshold prediction level that was equal to 128.7 ng/ml (sensitivity of the test is 77.8 % and specificity is 69.2 %). **Conclusions.** The results of the study confirmed the connection between increased blood P-selectin and the development of DME in proliferative DR.

Keywords: P-selectin; proliferative diabetic retinopathy; regression; prognosis

УДК 613.62:617.753.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.328>

Ткачишин В.С.

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

Перенапруження зорового аналізатора в професійній патології

Резюме. На сучасному етапі існує багато видів робіт, які потребують високої точності виконання та супроводжуються тривалим перевантаженням органа зору. Аналогічно виникає значне навантаження на орган зору при роботі з відеодисплейними терміналами. З часом у таких осіб розвивається міопія (прогресуюча короткозорість). Вона обумовлена процесом виробництва, згідно з переліком професійних захворювань. Основним симптомом професійної короткозорості є зниження гостроти зору, що і є підґрунтям для діагностики. Сюди додаються особливості умов праці. Для встановлення професійного характеру ураження органа зору необхідно, щоб під контролем зору виконувалося 80–90 % усіх трудових операцій. Має значення розмір деталей і зайнятість такими роботами до 60 % робочого часу. Зорово-напружені роботи, що пов'язані з безперервним стеженням за екраном відеодисплейних терміналів (дисплеїв), поділяються на менше і більше ніж 4 години (за 8-годинну зміну). Прогноз сприятливий лише при ранній діагностиці патологічного процесу. Профілактика полягає в проведенні періодичних медичних оглядів згідно із затвердженим порядком.

Ключові слова: перевантаження органа зору; високоточні роботи; роботи з відеодисплейними терміналами; професійна короткозорість; прояви; профілактика

Вступ

Науково-технічний прогрес у всіх сферах промисловості призвів до збільшення числа робіт, які потребують високої точності виконання та супроводжуються тривалим перевантаженням органа зору. Виникає необхідність виконувати роботи з об'єктами, розміри яких знаходяться на межі дозвільної здатності ока.

Усі види праці, пов'язані з високим рівнем напруження зорового аналізатора, можна умовно розподілити на 3 групи:

- прецизійні (високоточні) роботи;
- роботи з використанням екранів електронно-променевих трубок та відеодисплейних терміналів як носіїв інформації (зчитування з екрану пов'язане з великим напруженням зорового апарата);
- робота з текстами, зображеннями на паперових носіях інформації.

Роботи, пов'язані з перенапруженням зорового аналізатора, поширені в електроніці, радіотехніці, промисловості, засобах зв'язку, картографії, прила-

добудуванні, під час зборки і ремонту годинників, роботи з оптичними приладами, у виробництві засобів автоматизації і обчислювальної техніки, ювелірній справі, алмазообробному виробництві. У галузях промисловості, пов'язаних з металообробкою, є роботи і контрольні операції з виявлення мікроскопічних тріщин у деталях, а також розрізнення деталей малої величини.

Тонка зорова робота потребує фокусування предметів на зону максимальної чутливості центральної ямки сітківки. Це призводить до зменшення відстані від ока до об'єкта, що викликає напруження акомодациї і конвергенції.

При роботі з дрібними об'єктами виникає перенапруження м'язів очей, рівень якого тим більший, чим менший розмір об'єкта, який розглядається.

Згідно з переліком професійних захворювань, найбільш несприятливим є виникнення міопії (прогресуючої короткозорості). Професійна короткозорість є професійним захворюванням [1, 2].

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftalmologii Ukraini»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Ткачишин Володимир Степанович, доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: tkachishin@i.ua; тел.: +380 (97) 255-14-72

For correspondence: Volodymyr Tkachishin, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutics internal medicine, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: tkachishin@i.ua; phone: +380 (97) 255-14-72

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

Прогресуюча короткозорість виділена як професійне захворювання відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 8 листопада 2000 р. № 1662 «Про затвердження переліку професійних захворювань» (табл. 1). Наведена у розділі IV «Захворювання, пов'язані з фізичним перевантаженням та перенапруженням окремих органів і систем», пункт 7.

Для встановлення професійного характеру ураження органа зору необхідно, щоб під контролем зору виконувалося 80–90 % всіх трудових операцій. Має значення розмір деталей і зайнятість такими роботами до 60 % робочого часу.

Поширення цього професійного захворювання зумовлене тим, що сучасний стрімкий науково-технічний прогрес характеризується тотальною комп'ютеризацією багатьох галузей виробництва та обслуговування населення, зокрема така тенденція стосується й України.

Постійна професійна робота з відеодисплейними терміналами та моніторами персональних електронно-обчислювальних машин (ПЕОМ) характеризується значним навантаженням на орган зору працівника. В сучасних умовах набуло поширення обладнання електронно-обчислювальною технікою медичного устаткування. З моніторами працюють лікарі ультразвукової, функціональної, рентгенологічної і інших методів діагностики.

У цілому короткозорість (міопія, рефракція ока міопічна (туорія; з грецької *tuops* — той, що прищурює око, короткозорий, від *tuо* — закривати, стуляти + *oros* — око)) розглядається як аномалія рефракції ока, при якій головний фокус оптичної системи ока знаходиться між сітківкою і кришталіком.

Розрізняють три ступеня короткозорості — слабкий (до 3,0 діоптрії), середній (3,0–6,0 діоптрії) і високий (більше ніж 6,0 діоптрії).

Професійна короткозорість (туорія professionalis; син.: міопія робоча) — професійне захворювання, що розвивається внаслідок тривалого напруження зору при розгляданні об'єктів на близькій відстані в процесі виробничої діяльності.

Прогресуюча короткозорість (туорія progressiva) — короткозорість, що характеризується поступовим наростанням її ступеня в результаті розтягнення заднього відділу ока. Прогресування короткозорості пов'язане також зі зниженням механічних властивостей склери і її розтягненням під впливом внутрішньоочного тиску.

Найбільш уразливими для цього захворювання є особи, робота яких пов'язана з підвищеним напруженням зору при розпізнаванні розрізнених дрібних

предметів із близької відстані. У такий спосіб прогресуюча короткозорість є професійним захворюванням при виконанні прецизійних (від фр. *precision* — точність), високоточних робіт.

З гігієнічних позицій для роботи, що викликає напруження зору, характерне: розрізнення малих об'єктів розміром 0,1 мм і менше; об'єктів складної конфігурації розміром 0,2 мм і менше; наявність прямих і відбитих спалахів різної інтенсивності в полі зору, світлової переадаптації кілька разів за хвилину; спостереження за допомогою оптичних пристроїв, постійна робота з відеодисплейними терміналами та моніторами ПЕОМ. Найбільше зорове навантаження спричинює спостереження за інформацією на екрані монітора. Тривалість спостереження може становити від 14 до 90 % робочого часу і залежить від особливостей роботи, що виконується.

Клінічна картина. Спочатку пацієнти скаржаться на розбитість, швидку втомлюваність, болі різного характеру в ділянці очей, лоба, тім'яній ділянці, подвоєння предметів, погіршення зору. Розвивається комплекс зорових функціональних розладів, які прийнято називати астенією.

При роботі на близькій відстані виникає спазм акомодативної (напруження акомодативного м'яза) — болі в очах, головні болі, гіперемія кон'юнктиви. У подальшому знижується гострота зору.

Прогресування процесу призводить до розвитку ускладнень.

Діагноз встановлюється на основі визначення гостроти зору, даних офтальмоскопії і ґрунтується на визначенні рефракції після закапування в кон'юнктивальний мішок засобів, що розширюють зіниці, у відповідних дозах.

Диференціальну діагностику прогресуючої короткозорості професійної етіології варто проводити з аналогічним захворюванням іншого походження, що в першу чергу ґрунтується на даних професійного анамнезу.

Прогноз, як правило, сприятливий при ранній діагностиці патологічного процесу. У цих випадках показане відсторонення від роботи з місячним відпочинком для очей шляхом медикаментозного відключення акомодативної. При стаціонарній неускладненій короткозорості зір повинен бути добре відкоректований окулярами. Візуальний прогноз погіршується при прогресуванні міопії і появи ускладнень. У разі прогресування процесу рекомендоване тимчасове припинення трудової діяльності, пов'язаної з виконанням точної зорової роботи, або зміна спеціальності.

Таблиця 1. Місце прогресуючої короткозорості у Постанові Кабінету Міністрів України від 8 листопада 2000 р. № 1662 «Про затвердження переліку професійних захворювань»

Найменування захворювання	Код згідно з МКХ-10	Небезпечні та шкідливі речовини і виробничі фактори, вплив яких може викликати професійне захворювання	Перелік робіт та виробництв, на яких можливе виникнення професійного захворювання
7. Прогресуюча короткозорість	H52.1	Підвищене напруження зору при розрізненні дрібних предметів з близької відстані (прецизійні роботи)	Картографування, збирання феритових деталей до електронних машин та механізмів, гранка і контроль якості дорогоцінного та напівдорогоцінного каміння, складання годинників, коректорська робота з оптичними приладами тощо

Таблиця 2. Порядок проведення профілактичних медичних оглядів при роботі з напруженням органа зору

№ з/п	Шкідливі та небезпечні фактори виробничого середовища і трудового процесу	Лабораторні, функціональні та інші дослідження	Медичні протипоказання (на доповнення до загальних медичних протипоказань)
6.2	Зорово-напружені роботи: прецизійні, роботи з оптичними приладами і спостереження за екраном	Як у п. 6.1.1	Як у п. 6.1.1
6.2.1	Прецизійні роботи з об'єктом розрізнення до 0,3 мм	Визначення гостроти зору, скіаскопія, рефрактометрія, визначення об'єму акомодатії, тонометрія, визначення кольоровідчуття	<ol style="list-style-type: none"> 1. Гострота зору з корекцією при попередньому профогляді нижче 1,0; при періодичних медоглядах нижче 0,8 на одному оці та 0,5 на другому оці 2. Аномалії рефракції: при попередньому медогляді — міопія вище 2,0 D, гіперметропія вище 2,0 D, астигматизм вище 1,0 D; при повторних медоглядах: міопія вище 8,0 D, гіперметропія вище 6,0 D, астигматизм 3,0 D 3. Відсутність біокулярного зору 4. Зниження акомодатії нижче вікових норм 5. Лагофталм 6. Хронічні захворювання переднього відрізка очей (повіки, кон'юнктивіти рогики, сльозовивідні шляхи) 7. Захворювання зорового нерва, сітківки 8. Глаукома 9. Епілепсія та синкопальні стани
6.2.2	Зорово-напружені роботи з об'єктом розрізнення від 0,3 до 1 мм	Ті самі, що й у п. 6.2.2	<ol style="list-style-type: none"> 1. Гострота зору з корекцією не нижче як 0,5 D на одне око та 0,2 D на друге око 2. Аномалії рефракції: при попередньому медогляді — міопія вище 6,0 D, гіперметропія вище 4,0 D, астигматизм вище 2,0 D; при повторних медоглядах: міопія вище 10,0 D, гіперметропія вище 6,0 D, астигматизм 4,0 D 3. Відсутність біокулярного зору 4. Зниження акомодатії нижче вікових норм 5. Лагофталм 6. Захворювання зорового нерва, сітківки 7. Хронічні захворювання переднього відрізка ока 8. Глаукома
6.2.3	Зорово-напружені роботи, що пов'язані з безперервним стеженням за екраном відеотерміналів (дисплеїв): менше 4 годин (за 8-годинну зміну)		<ol style="list-style-type: none"> 1. Гострота зору не менше 0,5 D на одному оці та 0,2 на другому при попередньому профогляді; не менше 0,4 на одному оці та 0,2 D на другому оці при повторних періодичних медоглядах 2. Аномалії рефракції: при попередньому медогляді — міопія не більше 8,0 D, гіперметропія не більше 8,0 D, астигматизм не більше 3,0 D; при попередньому медогляді: міопія не більше 8,0 D, астигматизм не більше 4,0 D при повторному періодичному медогляді 3. Зниження акомодатії нижче вікових норм 4. Порушення кольоровідчуття, якщо колір несе інформаційне навантаження 5. Лагофталм 6. Хронічні запальні або алергічні захворювання захисного апарату та оболонки очного яблука 7. Захворювання зорового нерва, сітківки 8. Наростаючий офтальмотонус 9. Глаукома 10. Епілепсія та синкопальні стани
	Більше 4 годин (за 8-годинну зміну)		<ol style="list-style-type: none"> 1. Гострота зору не менш 0,9 D на одному оці та 0,6 на другому при попередньому медогляді; не менше 0,7 на одному оці та 0,5 D на другому при повторному періодичному медогляді 2. Аномалії рефракції: міопія не більше 5,0 D, гіперметропія не більше 2,0 D, астигматизм не більше 1,5 D при попередньому медогляді; міопія не більше 6,0 D, гіперметропія не більше 3,0 D, астигматизм не більше 2,0 D при повторних періодичних медоглядах 3. Зниження акомодатії нижче вікових норм 4. Порушення кольоровідчуття, якщо колір несе інформаційне навантаження 5. Лагофталм 6. Хронічні запальні або алергічні захворювання захисного апарату і оболонки очного яблука 7. Захворювання зорового нерва, сітківки 8. Наростаючий офтальмотонус 9. Глаукома 10. Епілепсія та синкопальні стани

Профілактика полягає в проведенні періодичних медичних оглядів 1 раз на рік відповідно до п. 6.2 додатку 4 чинного наказу МОЗ України № 246 від 21.02.07 року (табл. 2). Усі пацієнти обов'язково повинні бути оглянуті офтальмологом, а осіб, віднесених до пункту 6.2.3, оглядає також невропатолог.

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

Список літератури

1. Професійна міопія (короткозорість). Режим доступу: <https://healthukr.ru/hvorobi-simptomi-likuvannja/toksikologija/3364-profesijna-miopiya-korotkozorist.html>.
2. Ткачишин В.С. Професійні хвороби. Київ: Інформаційно-аналітичне агентство, 2011. С. 301-304.

Отримано/Received 04.08.2023

Рецензовано/Revised 11.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 16.09.2023 ■

Information about author

Volodymyr Tkachishin, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutics internal medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tkachishin@i.ua; phone: +380 (97) 255-14-72

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

V.S. Tkachyshyn

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Strain of the visual analyzer in occupational pathology

Abstract. At the current stage, many types of work require high accuracy of execution and are accompanied by a long-term strain on the organ of vision. Similarly, there is a significant load on the eyes when working with video display terminals. Over time, such individuals develop myopia (progressive shortsightedness). The production process, according to the list of occupational diseases, determines it. The main symptom of professional myopia is a decrease in visual acuity, which is the basis for diagnosis. The peculiarities of working conditions are important as well. In order to establish the professional nature of the damage to the organ of vision, it is

necessary for 80–90 % of all operations be performed under visual control. The size of the parts and spending on such tasks of up to 60 % of the working hours are important. Eye strain works related to continuous monitoring of the screen of video display terminals (displays) are divided in less than or more than 4 hours (per 8-hour shift). The prognosis is favorable only with early diagnosis of the pathological process. Prevention consists in carrying out periodic medical examinations according to the approved procedure.

Keywords: eye strain; high-precision work; work with video display terminals; professional myopia; manifestations; prevention

Зяблицев С.В.¹, Жовтоштан М.Ю.²¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Прогностична роль мікроРНК та TGF- β 2 при синдромі сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії

Резюме. Актуальність. Частим ускладненням ексимерлазерної корекції (ЕЛК) міопії є синдром сухого ока (ССО), який виявляється у 60 % пацієнтів у перший місяць після операції з поступовим регресом симптоматики протягом наступних 6 місяців до 20 %. **Мета:** дослідити прогностичну роль мікроРНК та TGF- β 2 при синдромі сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії. **Матеріали та методи.** У дослідження включено дані 68 пацієнтів (136 очей) з діагнозом «міопія» віком від 20 до 44 років, яких було розподілено за наявністю ССО через 6 місяців після ЕЛК за методами LASIK або FemtoLASIK. Як контрольну групу було залучено 15 осіб (30 очей) без захворювань зору. Відносну експресію miR-146a-5p і miR450b-5p до U6 у сльозі визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (Thermo Fisher Scientific; США), вміст трансформуючого фактора росту β 2 (TGF- β 2) у сльозі — методом імуноферментного аналізу (eBioscience, Австрія). Для статистичного аналізу використано пакет програм SPSS 61 11.0, MedStat і MedCalc v. 15.1 (MedCalc Software bvba). **Результати.** Експресія miR-146a-5p у сльозі пацієнтів до ЕЛК міопії за наявності ССО через 6 місяців після ЕЛК була суттєво (у 3,6 раза; $p < 0,001$) зменшена порівняно з контролем та пацієнтами, у яких ССО не було. Експресія miR-450b-5p була збільшеною за наявності ССО у 2,5 раза порівняно з контролем та у 2,0 раза порівняно з пацієнтами без ССО ($p < 0,001$). Уміст TGF- β 2 був значуще нижчим за наявності ССО (у 1,6 раза; $p < 0,001$) порівняно з пацієнтами без ССО. Визначальне значення рівня експресії мікроРНК для виникнення ССО було доведено у ROC-аналізі, критичний поріг виникнення ССО щодо відносної експресії miR-146a-5p становив $\leq 0,85$, експресії miR-450b-5 — $> 1,95$ ($p < 0,001$). **Висновки.** Різностямовані зміни експресії miR-146a-5p (пригнічення) і miR-450b-5p (збільшення) при зниженні вмісту TGF- β 2 у сльозі пацієнтів, що мали ССО після ЕЛК міопії, обґрунтовували можливість використання цих показників для прогнозу виникнення ССО.

Ключові слова: ексимерлазерна корекція; синдром сухого ока; miR-146a-5p; miR450b-5p; TGF- β 2; ROC-аналіз

Вступ

Міопія є найбільш поширеною причиною зниження зору у світі. Відомо, що на неї страждають більше 2 млрд людей, серед яких до 15 % мають міопію високого ступеня [1]. Через нескориговану аномалію рефракції 161 млн людей за станом на 2020 рік були сліпими або мали помірно або тяжке порушення зору [2].

Найпоширенішим методом корекції міопії є рефракційна хірургія, а саме ексимерлазерна корекція (ЕЛК), яка забезпечує незалежність від оптичних методів корекції аметропій (окуляри або контактні лінзи) та ко-

ригує рефракційні порушення при неможливості або непереносимості оптичної корекції [3].

Частим ускладненням ЕЛК є синдром сухого ока (ССО), що обумовлено передусім факторами, які притаманні цій процедурі [4, 5]. ССО після ЕЛК аметропії виявляється у 60 % пацієнтів у перший місяць після операції з поступовим регресом симптоматики протягом наступних 6 місяців до 20 % [6].

Для поліпшення результатів ЕЛК аметропії актуальним є визначення раних предикторів ССО [7]. Дослідження останніх років показали, що до механізмів ви-

никнення ССО залучені мікроРНК (miR), які служать регуляторними молекулами в різних клітинних шляхах, як-от запалення, метаболізм, гомеостаз тощо [8, 9]. Загалом miR — це група некодуєчих РНК довжиною 18–25 нуклеотидів, які пригнічують експресію цільового гена шляхом деградації мРНК і інгібування трансляції [10]. miR-146a, яка розташована у другому екзоні гена *LOC285628* на хромосомі 5 людини, є негативним регулятором імунної системи та пов'язана з патогенезом аутоімунних захворювань, як-от системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена [10]. У складі позаклітинних везикул слізної плівки пацієнтів із ССО виявлені miR, які були пов'язані із запаленням [11]. При цьому селективна регуляція експресії miR потенційно може бути новим варіантом для лікування хронічного запалення при ССО [12]. В опублікованих клінічних дослідженнях виявлено, що miR-146a-5p, яка є ключовим регулятором запальної відповіді, також є перспективним цільовим фактором для лікування ССО [13].

Іншою miR, яка може мати важливе значення у патогенезі ССО, є miR450b-5p, ген якої локалізований в екзоні q26.2 на хромосомі 10 [14]. Є дані, що експериментальне підвищення регуляції miR-450b-5p блокувало прогресування гострої печінкової недостатності [15]. При ССО miR450b-5p діє через регуляцію трансформуючого фактора росту $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$), а з іншого боку, показано, що TGF- $\beta 1$ є найпотужнішим інгібітором miR-450b-5p [16]. Крім того, TGF- β та його рецептори відіграють важливу роль у спрямуванні місцевих запальних реакцій в епітеліальних клітинах поверхні ока, зокрема при ССО [17].

Мета: дослідити прогностичну роль мікроРНК та TGF- $\beta 2$ при синдромі сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії.

Матеріали та методи

Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та з дозволу комісії з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 11 від 16.11.2021 р.).

Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідженні використано дані 68 пацієнтів (136 очей) з діагнозом «міопія» віком від 20 до 44 років. Чоловіків було 30, жінок — 38. На 54 очах (39,7 %) міопія була слабого ступеня, на 50 очах (36,8 %) — середнього ступеня, на 32 очах (23,5 %) — високого. Пацієнтам виконували ЕЛК методами LASIK (70 очей) та FemtoLASIK (66 очей). Як контрольну групу було залучено 15 осіб (30 очей) аналогічного віку та статі без очної патології в анамнезі.

ЕЛК методом LASIK виконана за технологією Thin flap на приладі WaveLight EX500 (Alcon). Рогівковий клапоть формували мікрокератомом Carriazo-Pendular; його товщина становила 110 мкм. ЕЛК методом FemtoLASIK виконана за технологією Thin flap на приладі WaveLight EX500 (Alcon). Рогівковий клапоть формували фемтола-

зером FS200 (Alcon) з товщиною 110 мкм. Усі втручання виконувались однією бригадою хірургів.

Пацієнтам було виконано візіометрію, рефрактометрію, у тому числі в умовах циклоплегії, кератометрію, тонометрію, оптичну біометрію, кератотопографію, біомікроскопію, офтальмоскопію, пупілометрію.

Усім пацієнтам до втручання та в післяопераційному періоді виконували діагностику ССО шляхом оцінки стану поверхні ока, слезопродукції, стабільності слізної плівки. Для оцінки стану очної поверхні використовували флюоресцеїнові смужки та синій світлофільтр при біомікроскопії. Накопичення барвника на кон'юнктиві оцінювали за допомогою жовтого фільтра. Ступінь пошкодження визначали за Оксфордською шкалою забарвлення поверхні ока в ступенях. Слезопродукцію визначали за тестом Ширмера, тестом Джонса та меніскометрією. Стабільність слізної плівки — за часом розриву слізної плівки у пробі Норна.

У всіх пацієнтів до операції проводили збір слізної рідини [18, 19]. Для цього виконували інсталяції 60 мкл 0,9% фізіологічного розчину в кон'юнктивальний мішок, після чого отриману рідину збирали скляним капіляром та переносили у пластикову пробірку об'ємом 0,5 мл без РНКаз та заморожували при -70°C до проведення аналізів [14].

Експресію miR-146a-5p і miR450b-5p визначали методом полімеразної ланцюгової реакції [20]. На першому етапі проби слізної рідини розморожували та додавали 700 мкл охолодженого розчину TRIzol™ (Thermo Fisher Scientific; США), перемішували протягом 5–10 с та інкубували при кімнатній температурі протягом 3 хвилин. 200 мкл хлороформу (Merck, Німеччина) додавали до зразків і перемішували протягом 10 с, зразки інкубували на льоді протягом 5 хв, центрифугували на 12 000 об/хв при 4°C протягом 15 хв. Водну фазу переносили в нову пробірку об'ємом 1,5 мл, додавали 100 мкл ізопропанолу (Sigma-Aldrich, США), обережно перемішували та інкубували при -20°C протягом 45 хв. Потім суміш центрифугували на 12 000 об/хв при 4°C протягом 15 хв. Супернатант обережно відкидали і додавали 1 мл 70% крижаного етанолу (Sigma-Aldrich, США), центрифугували при 4°C на 7500 об/хв протягом 8 хв. Надосадову рідину обережно відкидали і залишали осад при кімнатній температурі на кілька хвилин для висихання. Осад розчиняли в 30–50 мкл води, обробленої DEPC (Thermo Fisher Scientific, США). Для кращого розчинення осаду пробірку поміщали на водяну баню з температурою $55\text{--}60^{\circ}\text{C}$ на 5 хв. Зворотну транскрипцію з отриманням кДНК проводили з використанням реактивів TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific, США). ПЛР у реальному часі з кДНК проводили з використанням наборів TaqMan MIRNA Assays miR-146a-5p, miR-450b-5p та Universal PCR Master Mix, як контроль використана miR U6 (Thermo Fisher Scientific, США). ПЛР у режимі реального часу проведена із застосуванням PCR thermal cycler (7500 Fast Real-time PCR System, Applied Biosystems, США).

Концентрацію TGF- $\beta 2$ у слізній рідині досліджували методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи eBioscience (Австрія).

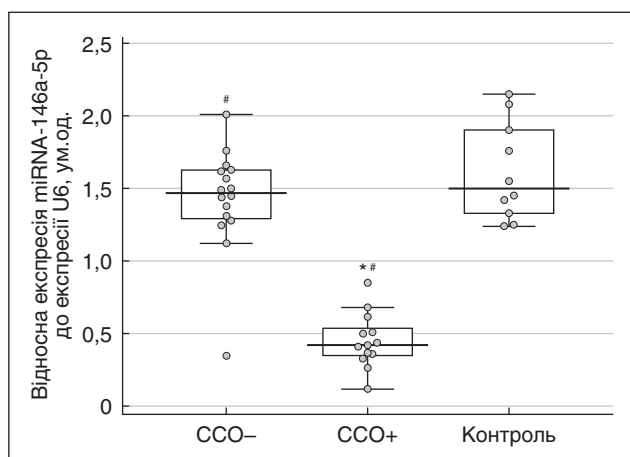


Рисунок 1. Відносна експресія miRNA-146a-5p у слізній рідині пацієнтів без ССО (ССО–), за його наявності (ССО+) та у контрольній групі (ум.од. до експресії U6)

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою пакета програм SPSS 61 11.0, MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba) [21]. У всіх випадках відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Як показали наші попередні дослідження, до операції ССО легкого ступеня був виявлений у 11,4 % пацієнтів з ЕЛК за методом LASIK і у 10,6 % пацієнтів з ЕЛК за методом FemtoLASIK [22, 23]. Через 6 місяців серед пацієнтів з ЕЛК за методом LASIK скорочення часу розриву слізної плівки мали 20 % пацієнтів, з ЕЛК за методом FemtoLASIK — 19,7 %. Сльозопродукція базальна і рефлекторна була знижена у 15,7 і 16,6 % пацієнтів відповідно. Висота слізного меніска була менше визначеного критерію у 17,1 % з ЕЛК за методом LASIK і у 16,6 % з ЕЛК за методом FemtoLASIK. Забарвлення очної поверхні спостерігалось у 18,6 і 19,7 % пацієнтів відповідно. Частота ССО в обох групах статистично значно не відрізнялась і залишалась стабільною після 6 місяців спостереження.

Оскільки суттєвої різниці частоти ССО залежно від використаних методів ексимерлазерної корекції виявлено не було, надалі порівняльний аналіз експресії мікроРНК та вмісту TGF- β 2 у слюзі пацієнтів було проведено за наявності ССО через 6 місяців лікування та у контрольній групі (табл. 1).

Таблиця 1. Експресія miRNA-146a-5p і miRNA-450b-5p та вміст TGF- β 2 у слізній рідині пацієнтів до операції залежно від наявності ССО через 6 місяців лікування

Показник	Контроль	ССО–	ССО+	p
miRNA-146a-5p, ум.од.	1,5 (1,33–1,90) ³	1,47 (1,30–1,62) ³	0,42 (0,35–0,54) ^{1,2}	< 0,001
miRNA-450b-5p, ум.од.	1,15 \pm 0,21 ³	1,41 \pm 0,29 ³	2,88 \pm 0,34 ^{1,2}	< 0,001
TGF- β 2, пг/мл	2117,0 \pm 396,0 ²	196,0 \pm 74,0 ^{1,3}	1398,0 \pm 323,0 ²	< 0,001

Примітки: ССО– — пацієнти без ССО; ССО+ — пацієнти із ССО через 6 місяців лікування; у випадку нормального закону розподілу подане середнє значення показника \bar{X} та стандартне відхилення ($\pm SD$), у випадку закону розподілу, відмінного від нормального, подана медіана (Me) та міжквартильний інтервал. Для порівняння використано ANOVA або критерій Крускала — Уолліса відповідно; постеріорні порівняння проводились за методом множинних порівнянь: ¹ — відмінність від контролю статистично значуща, $p < 0,05$; ² — відмінність від ССО– статистично значуща, $p < 0,05$; ³ — відмінність від ССО+ статистично значуща, $p < 0,05$.

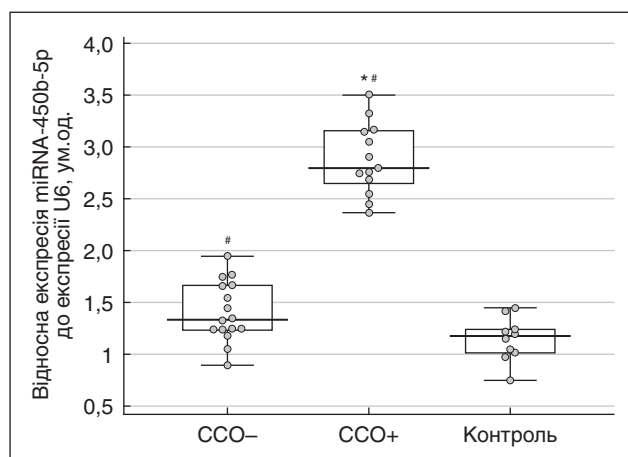


Рисунок 2. Відносна експресія miRNA-450b-5p у слізній рідині пацієнтів без ССО (ССО–), за його наявності (ССО+) та у контрольній групі (ум.од. до експресії U6)

Експресія miRNA-146a-5p у пацієнтів з наявністю ССО через 6 місяців лікування була суттєво (у 3,6 раза; $p < 0,001$) зменшена порівняно з контролем та пацієнтами, у яких ССО не виник (рис. 1). Різниця між контролем та даними пацієнтів без ССО за експресією miRNA-146a-5p виявлено не було ($p > 0,05$).

Експресія miRNA-450b-5p у пацієнтів мала тенденцію до збільшення (рис. 2), що набувало статистичної значущості за наявності ССО — показник перевищував такий у контрольній групі (у 2,5 раза; $p < 0,001$). При порівнянні пацієнтів за наявністю ССО також була виявлена статистично значуща різниця: експресія miRNA-450b-5p була вищою за наявності ССО (у 2,0 раза; $p < 0,001$).

Вміст TGF- β 2 у слізній рідині пацієнтів за наявності ССО був статистично значуще нижчим порівняно з пацієнтами без ССО (у 1,6 раза; $p < 0,01$). Різниця з контролем для обох груп не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Таким чином, порівняльний аналіз показав, що виникнення ССО через 6 місяців після ЕЛК було прямо пов'язане з доопераційною експресією miRNA-450b-5p та вмістом TGF- β 2 у слізній рідині. Зворотний зв'язок був виявлений з експресією miRNA-146a-5p. Для виявлення зв'язку та прогностичної значущості досліджених показників було проведено аналіз ROC-кривих прогнозування ризику ССО (рис. 4).

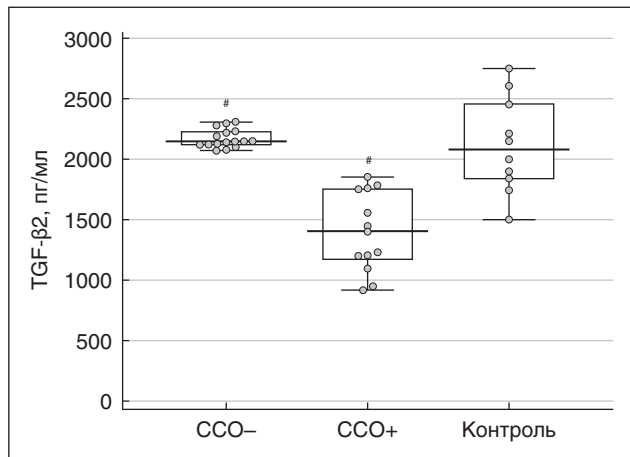


Рисунок 3. Уміст TGF-β2 у слізній рідині пацієнтів без ССО (ССО-), за наявності ССО (ССО+) та у контрольній групі (пг/мл); * — $p < 0,05$ порівняно з контролем; # — $p < 0,05$ за порівняння між групами

Ризик ССО показав дуже сильний зв'язок з експресією miRNA-146a-5p (рис. 4а). Площа під кривою операційних характеристик AUC = 0,96 (95% ВІ 0,82–1,00). При виборі критичного порогу за Youden Index [21] було отримано значення $Y_{crit} = 0,85$ (для рівня $\leq 0,85$ прогнозується ССО); чутливість тесту становила 100 % (95% ВІ 75,3–100 %), специфічність тесту — 96,2 % (95% ВІ 80,4–99,9 %).

Також сильний зв'язок з ризиком ССО мала експресія miRNA-450b-5p (рис. 4б). Площа під кривою операційних характеристик AUC = 1,00. При виборі критичного порогу за Youden Index $Y_{crit} = 1,95$ (для рівня $> 1,95$ прогнозується ССО); чутливість тесту становить 100 % (95% ВІ 75,3–100 %), специфічність тесту — 100 % (95% ВІ 86,8–100 %).

При виборі межових значень вмісту TGF-β2 у слізній рідині рівень, менший за 1755 пг/мл, прогнозував розвиток ССО. Площа під кривою операційних характеристик цього тесту AUC = 0,85 (95% ВІ 0,70–0,99),

що свідчило про наявність зв'язку ризику ССО з рівнем TGF-β2. При виборі цього порогу чутливість тесту становила 76,9 % (95% ВІ 46,2–95,0 %), специфічність тесту — 92,3 % (95% ВІ 74,9–99,1 %).

Обговорення

Таким чином, була доведена визначальна роль рівня експресії обох мікроРНК у виникненні ССО через 6 місяців після ЕЛК міопії та визначено критичні пороги прогнозування ССО.

Відомо, що при ССО аномалії складу слізної рідини призводять до зниження стабільності слізної плівки, а до механізмів цього залучені мікроРНК [24]. Так, при ССО експресія miR-146a-5p, яка є ключовим регулятором запальної відповіді, негативно пов'язана з мРНК і вмістом рецептора інтерлейкіну-1 (IRAK1) [13]. При цьому IRAK1 мав позитивну кореляцію з прозапальними цитокінами (IL-6 і TNF-α) та С-реактивним протеїном. Експресія IRAK1 опосередковується активацією Toll-подібних рецепторів (TLR) та сигнальними шляхами IL-1, які мають вирішальне значення для регуляції імунних реакцій та запальних процесів [25]. Ці результати узгоджуються з нашими дослідженнями, в яких визначено, що за наявності ССО експресія miR-146a-5p ще до операції значно зменшена. Більш того, показник її відносної експресії був визначальним прогностичним критерієм розвитку ССО після ЕЛК міопії.

Залежність розвитку ССО від шляху IRAK1/TAB2/NF-κB і аномальної експресії IL-4, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17 і TNF-α була показана у мишачій моделі хвороби сухого ока, спричиненої випаровуванням [26, 27].

На відміну від ССО у периферичних мононуклеарних клітинах крові пацієнтів із первинним синдромом Шегрена рівень експресії miR-146a був значно підвищений і позитивно корелював із показниками сухості в роті, сухості очей і набряку привушної залози, а також активації Т-хелперів 17 (Th17) [28, 29]. На нашу думку, це могло віддзеркалювати втручання інших регуляторів

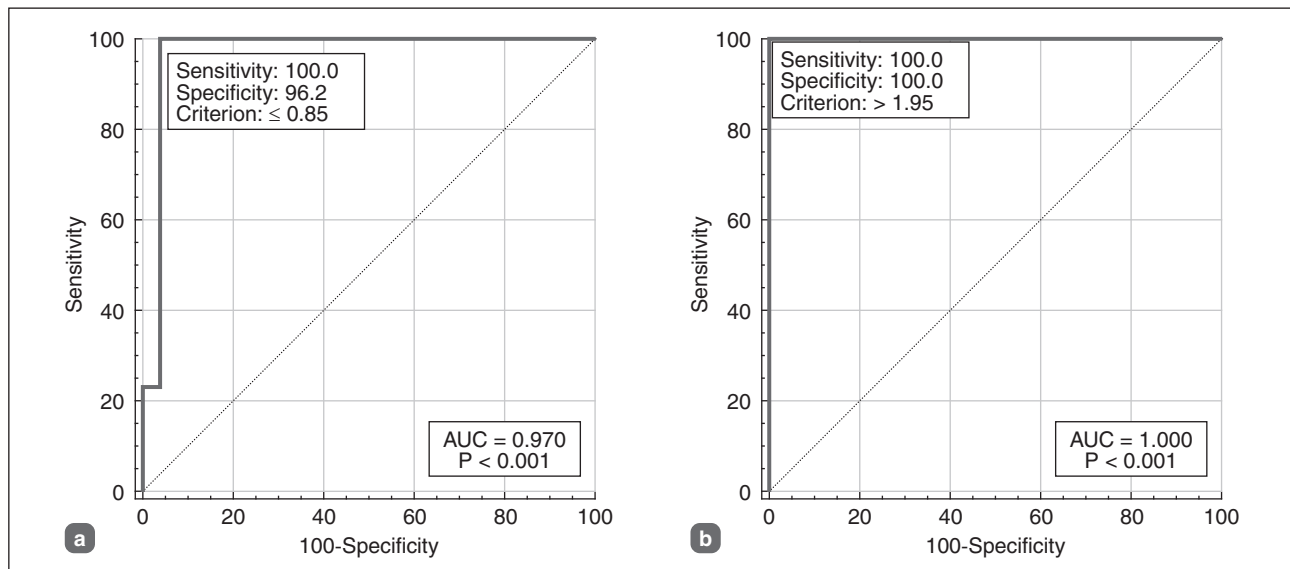


Рисунок 4. ROC-крива прогнозування ризику ССО за експресією miRNA-146a-5p (а) та miRNA-450b-5p (б)

запалення при автоімунних захворюваннях, а з іншого боку, підтвердило модулюючий характер регуляції мікроРНК щодо патологічних процесів [8].

Фактори родини TGF є найпотужнішими інгібіторами реакцій імунної системи, що має значення при пухлинному рості [16]. На прикладі міогенної диференціації рабдоміосаркоми (RMS) було показано, що деякі мікроРНК пов'язані з TGF, і серед них miR-450b-5p значною мірою регулюється TGF- β 1.

При дослідженні слюзи 138 пацієнтів із ССО та 138 здорових осіб було встановлено, що концентрація miR-450b-5p була значно вищою у пацієнтів із ССО і супроводжувалась зниженням вмісту TGF- β 2 [14]. Математична модель, яка поєднувала вміст miR-450b-5p, miR-1283, miR-3671 і TGF- β 2, мала задовільні характеристики прогнозу ССО (AUC = 0,907, 95% ВІ 0,876–0,939; P < 0,001) з чутливістю і специфічністю 77,7 і 92,7 % відповідно. Ці результати в цілому відповідають даним, отриманим у нашому дослідженні, та висвітлюють значення мікроРНК у розвитку ССО.

У наших дослідженнях також відмічена певна закономірність — на тлі різноспрямованої експресії miR-146a-5p (пригнічення) і miR-450b-5p (збільшення) відмічено суттєве зниження вмісту TGF- β 2. Такі результати відповідали даним літератури та обґрунтовували можливість використання цих показників для прогнозу виникнення ССО. Крім того, нами не було знайдено інших джерел, які б висвітлювали значення експресії miR-146a-5p і miR-450b-5p, а також вмісту у слюзі TGF- β 2 для прогнозу ССО після ЕЛК міопії.

Висновки

1. Експресія miRNA-146a-5p, визначена у слюзі пацієнтів до ЕЛК міопії, за наявності ССО через 6 місяців після ЕЛК міопії була статистично значуще зменшена у 3,6 раза (p < 0,001) порівняно з контролем та пацієнтами, у яких ССО не виник.

2. Експресія miRNA-450b-5p, визначена у слюзі пацієнтів до ЕЛК міопії, була підвищеною за наявності ССО у 2,5 раза порівняно з контролем та у 2,0 раза порівняно з пацієнтами без ССО (p < 0,001).

3. Уміст TGF- β 2 у слюзі пацієнтів до ЕЛК міопії за наявності ССО був зменшеним у 1,6 раза (p < 0,001) порівняно з пацієнтами, у яких ССО не був діагностований.

4. Було встановлено значення рівня експресії мікроРНК у виникненні ССО через 6 місяців після ЕЛК міопії. Критичний поріг виникнення ССО щодо відносної експресії miRNA-146a-5p становив $\leq 0,85$, експресії miRNA-450b-5 — $> 1,95$ (p < 0,001).

Список літератури

1. World Health Organisation. World report of vision. Geneva, Switzerland: WHO, 2019. P. 154. Available on: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516570>.
2. Burton M.J., Ramke J., Marques A.P., Bourne R.R.A., Congdon N., Jones I., et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob. Health.* 2021 Apr. 9(4). e489-e551. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30488-5.

3. Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y., Jalbert I., Lekhanont K., Malet F., et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul. Surf.* 2017 Jul. 15(3). 334-365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
4. Cohen E., Spierer O. Dry Eye Post-Laser-Assisted In Situ Keratomileusis: Major Review and Latest Updates. *J. Ophthalmol.* 2018 Jan 28. 2018. 4903831. doi: 10.1155/2018/4903831.
5. Kanellopoulos A.J., Asimellis G. In pursuit of objective dry eye screening clinical techniques. *Eye Vis. (Lond).* 2016 Jan 18. 3. 1. doi: 10.1186/s40662-015-0032-4.
6. Tedja M.S., Haarman A.E.G., Meester-Smoor M.A., Kaprio J., Mackey D.A., Guggenheim J.A., et al.; CREAM Consortium. IMI — Myopia Genetics Report. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019 Feb 28. 60(3). M89-M105. doi: 10.1167/iovs.18-25965.
7. D'Souza S., James E., Swarup R., Mahuvakar S., Pradhan A., Gupta K. Algorithmic approach to diagnosis and management of post-refractive surgery dry eye disease. *Indian J. Ophthalmol.* 2020 Dec. 68(12). 2888-2894. doi: 10.4103/ijo.IJO_1957_20.
8. Altman J., Jones G., Ahmed S., Sharma S., Sharma A. Tear Film MicroRNAs as Potential Biomarkers: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023 Feb 12. 24(4). 3694. doi: 10.3390/ijms24043694.
9. Jámor I., Szabó K., Zeher M., Papp G. A mikro-RNS-ek jelentősége szisztémás autoimmun betegségek kialakulásában [The importance of microRNAs in the development of systemic autoimmune disorders]. *Orv. Hetil.* 2019 Apr. 160(15). 563-572. Hungarian. doi: 10.1556/650.2019.31349.
10. Xu W.D., Lu M.M., Pan H.F., Ye D.Q. Association of MicroRNA-146a with autoimmune diseases. *Inflammation.* 2012 Aug. 35(4). 1525-9. doi: 10.1007/s10753-012-9467-0.
11. Pucker A.D., Ngo W., Postnikoff C.K., Fortinberry H., Nichols J.J. Tear Film miRNAs and Their Association with Human Dry Eye Disease. *Curr. Eye Res.* 2022 Nov. 47(11). 1479-1487. doi: 10.1080/02713683.2022.2110597.
12. Ren Y., Feng J., Lin Y., Reinach P.S., Liu Y., Xia X., et al. MiR-223 inhibits hyperosmolarity-induced inflammation through downregulating NLRP3 activation in human corneal epithelial cells and dry eye patients. *Exp. Eye Res.* 2022 Jul. 220. 109096. doi: 10.1016/j.exer.2022.109096.
13. Yin L., Zhang M., He T., Chen S. The expression of miRNA-146a-5p and its mechanism of treating dry eye syndrome. *J. Clin. Lab. Anal.* 2021 Jan. 35(1). e23571. doi: 10.1002/jcla.23571.
14. Wang Q., Xie X., Li H., Hao S. Discovery of microRNA expression profiles involved in regulating TGF- β 2 expression in the tears of dry eye patients. *Annals of Clinical Biochemistry.* 2020. 57(6). 420-428. doi: 10.1177/0004563220961746.
15. Fang J., Kuang J., Hu S., Yang X., Wan W., Li J., Fan X. Upregulated microRNA-450b-5p represses the development of acute liver failure via modulation of liver function, inflammatory response, and hepatocyte apoptosis. *Immun. Inflamm. Dis.* 2023 Feb. 11(2). e767. doi: 10.1002/iid3.767.
16. Sun M.M., Li J.F., Guo L.L., Xiao H.T., Dong L., Wang F., et al. TGF- β 1 suppression of microRNA-450b-5p expression: a novel mechanism for blocking myogenic differentiation of rhabdomyosarcoma. *Oncogene.* 2014 Apr 17. 33(16). 2075-86. doi: 10.1038/onc.2013.165.
17. Benito M.J., Calder V., Corrales R.M., Garcia-Vázquez C., Narayanan S., Herreras J.M., et al. Effect of TGF- β on ocular surface epithelial cells. *Exp. Eye Res.* 2013 Feb. 107. 88-100. doi: 10.1016/j.exer.2012.11.017.
18. Rentka A., Koroskenyi K., Harsfalvi J., Szekanecz Z., Szucs G., Szodoray P., Kemeny-Beke A. Evaluation of commonly used tear sampling methods and their relevance in subsequent bio-

chemical analysis. *Ann. Clin. Biochem.* 2017 Sep. 54(5). 521-529. doi: 10.1177/0004563217695843.

19. Bachhuber F., Huss A., Senel M., Tumani H. Diagnostic biomarkers in tear fluid: from sampling to preanalytical processing. *Scientific Reports.* 2021. 11(1). 10064. doi: 10.1038/s41598-021-89514-8.

20. Dara M., Habibi A., Azarpira N., Dianatpour M., Nejabat M., Khosravi A., Tanideh N. Novel RNA extraction method from human tears. *Mol. Biol. Res. Commun.* 2022. 11(4). 167-172. doi: 10.22099/mbrc.2022.45266.1801.

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

22. Mogilevskyy S.Yu., Zhovtoshtan M.Yu. Assessing the early and late impact of excimer laser correction for myopia on the development of dry eye syndrome. *J. Ophthalmol. (Ukraine).* 2022. 5. 23-29. doi: 10.31288/ofthalmolzh202252329.

23. Mogilevskyy S.Yu., Zhovtoshtan M.Yu., Bushuyeva O.V. Persistent dry eye syndrome after and late functional outcomes of excimer laser correction for myopia. *J. Ophthalmol. (Ukraine).* 2023. 1. 19-26. doi: 10.31288/ofthalmolzh202311926.

24. Rassi D.M., De Paiva C.S., Dias L.C., Módulo C.M., Adriano L., Fantucci M.Z., Rocha E.M. Review: MicroRNAs in ocular surface and dry eye diseases. *Ocul. Surf.* 2017 Oct. 15(4). 660-669. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.007.

25. Hou Y., Lu X., Zhang Y. IRAK Inhibitor Protects the Intestinal Tract of Necrotizing Enterocolitis by Inhibiting the Toll-Like Receptor (TLR) Inflammatory Signaling Pathway in Rats. *Med. Sci. Monit.* 2018 May 22. 24. 3366-3373. doi: 10.12659/MSM.910327.

26. Wang L., Wang X., Chen Q., Wei Z., Xu X., Han D., et al. MicroRNAs of extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells alleviate inflammation in dry eye disease by targeting the IRAK1/TAB2/NF- κ B pathway. *Ocul. Surf.* 2023 Apr. 28. 131-140. doi: 10.1016/j.jtos.2023.03.002.

27. Han R., Gao J., Wang L., Hao P., Chen X., Wang Y., et al. MicroRNA-146a negatively regulates inflammation via the IRAK1/TRAF6/NF- κ B signaling pathway in dry eye. *Sci. Rep.* 2023 Jul 11. 13(1). 11192. doi: 10.1038/s41598-023-38367-4.

28. Shi H., Zheng L.Y., Zhang P., Yu C.Q. miR-146a and miR-155 expression in PBMCs from patients with Sjögren's syndrome. *J. Oral. Pathol. Med.* 2014 Nov. 43(10). 792-7. doi: 10.1111/jop.12187.

29. Wang X., Xin S., Wang Y., Ju D., Wu Q., Qiu Y., et al. MicroRNA-146a-5p enhances T helper 17 cell differentiation via decreasing a disintegrin and metalloprotease 17 level in primary sjögren's syndrome. *Bioengineered.* 2021 Dec. 12(1). 310-324. doi: 10.1080/21655979.2020.1870321.

Отримано/Received 29.07.2023

Рецензовано/Revised 22.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2023 ■

S.V. Zyablitshev¹, M.Yu. Zhovtoshtan²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Prognostic role of microRNAs and TGF- β 2 in dry eye syndrome after excimer laser correction of myopia

Abstract. Background. A frequent complication of excimer laser correction (ELC) for myopia is dry eye syndrome (DES), which occurs in 60 % of patients in the first month after surgery, with a gradual regression of symptoms to 20 % over the next 6 months. Objective: to investigate the prognostic role of miRNA and transforming growth factor β 2 (TGF- β 2) in dry eye syndrome after excimer laser myopia correction. **Materials and methods.** The study included data from 68 patients (136 eyes) diagnosed with myopia, aged 20 to 44 years, who were divided according to the presence of DES 6 months after ELC using LASIK or Femto-LASIK. As a control group, 15 people (30 eyes) without visual problems were enrolled. The relative expression of miRNA-146a-5p and miRNA450b-5p to U6 in tears was determined by the polymerase chain reaction (Thermo Fisher Scientific, USA), the content of TGF- β 2 in tears was measured by the enzyme immunoassay (eBioscience, Austria). SPSS 61 11.0, MedStat and MedCalc v.15.1 software packages (MedCalc Software bvba) were used for statistical analysis. **Results.** The expression of miRNA-146a-5p in tears before ELC of myopia in patients with

DES after 6 months of treatment was significantly reduced (3.6-fold; $p < 0.001$) compared to controls and patients without DES. The expression of miRNA-450b-5p was increased in the presence of DES by 2.5 times compared to controls and by 2.0 times compared to patients without DES ($p < 0.001$). The TGF- β 2 content was significantly lower in DES (1.6-fold; $p < 0.001$) compared to patients without DES. The determining value of miRNA expression for the occurrence of DES was proven in the receiver operating characteristic analysis, the critical threshold for the occurrence of DES according to the relative expression of miRNA-146a-5p was ≤ 0.85 , for miRNA-450b-5, it was > 1.95 ($p < 0.001$). **Conclusions.** Divergent changes in the expression of miRNA-146a-5p (suppression) and miRNA-450b-5p (increase) when TGF- β 2 content is reduced in the tears of patients with DES after ELC of myopia substantiated the possibility of using these indicators to predict the DES occurrence. **Keywords:** excimer laser correction; dry eye syndrome; miRNA-146a-5p; miRNA450b-5p; transforming growth factor β 2; receiver operating characteristic analysis

Пінчук Є.А.

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

Дослідження показників внутрішньоочного тиску у пацієнтів з еметропічною та міопічною рефракцією при різних видах тонометрії

Резюме. В офтальмологічній літературі останнього десятиліття активно обговорюється роль офтальмобіометричних показників у формуванні офтальмотонуса. Взаємозв'язок порушень біомеханіки ока з розвитком деяких офтальмологічних захворювань стосується проміжної галузі знань і дотепер залишається маловивченим. Проведені дослідження з порівняння рикошетної тонометрії з використанням тонометра iCare IC200, аплаційної тонометрії з використанням тонометра Гольдмана, тонометра Маклакова та пневмотонометрії. Обстежено 372 ока (184 правих та 188 лівих) 194 пацієнтів. Встановлено, що рикошетна тонометрія безпечна і добре переноситься пацієнтами. Рикошетна тонометрія є надійною альтернативою аплаційній тонометрії Гольдмана на очах з еметропічною та міопічною рефракцією слабкого та середнього ступеня, більш ефективною у вимірюванні внутрішньоочного тиску порівняно з тонометрією Маклакова і пневмотонометрією. Однак у пацієнтів з міопією високого ступеня вимірювання, отримані з використанням рикошетної тонометрії, погано корелюють з аплаційною тонометрією Гольдмана.

Ключові слова: внутрішньоочний тиск; ригідність; рикошетна тонометрія; аплаційна тонометрія Гольдмана; тонометрія Маклакова; пневмотонометрія

Вступ

В офтальмологічній літературі останнього десятиліття активно обговорюється роль офтальмобіометричних показників у формуванні офтальмотонуса [1–6]. Розглядається вплив на гідростатику і гідродинаміку ока анатомічної будови кута передньої камери, центральної товщини рогівки, передньозаднього розміру очного яблука, будови заднього полюса ока тощо [7, 8]. Взаємозв'язок порушень біомеханіки ока з розвитком деяких офтальмологічних захворювань стосується проміжної галузі знань і дотепер залишається маловивченим. Відомо, що фіброзна оболонка ока, утворена рогівкою та склерою, відіграє провідну роль у забезпеченні фізіологічних властивостей органа зору та у формуванні цілої низки офтальмологічних патологій [9–12].

На сьогодні метод тонометрії залишається важливою клінічною процедурою для оцінки рівня внутрішньоочного тиску, і особливо він корисний при диференційній діагностиці та визначенні обсягу лікування патологій

органа зору. Точні вимірювання внутрішньоочного тиску (ВОТ) є ключовими для діагностики цілого спектра станів, і особливо для моніторингу глаукоми [13–16].

Аномальна рогівка створює особливі проблеми для офтальмологів при вимірюванні ВОТ. Деякі аномалії можуть призвести до того, що стандартні методи вимірювання ВОТ є неточними та неадекватними. Такими аномаліями, що можуть впливати на показники ВОТ, є кератоконус, аномалії рефракції, хвороба сухого ока, стан рогівки після кераторефракційної хірургії тощо [17–21].

Поодинокі дослідження свідчать про залежність рівня внутрішньоочного тиску від центральної товщини рогівки, гістерезису рогівки, ригідності рогівки і склери та інших показників біомеханічних властивостей фіброзної оболонки ока. Отримані результати суперечливі [17–21].

Таким чином, важливим науково-практичним завданням сучасної офтальмології є визначення найбільш точного приладу для тонометрії — фундаментальної

процедури в рутинному офтальмологічному обстеженні, та визначення впливу біомеханічних властивостей рогівки на показники ВОТ при різних видах тонометрії.

На сьогодні апланаційний тонометр Гольдмана (ГАТ) залишається еталонним стандартом тонометрії [22]. Однак, незважаючи на визначені переваги, ГАТ також має свої обмеження.

Останнім часом на світовому офтальмологічному ринку активно впроваджується нова портативна альтернатива ГАТ — рикошетна тонометрія (rebound tonometry, РТ), для якої застосовується тонометр іСаре (ІС) [22–24].

Метою нашого дослідження було порівняння показників внутрішньоочного тиску, отриманих за допомогою декількох тонометрів: тонометра Гольдмана, тонометра Маклакова, тонометра іСаре та пневмотонометра у пацієнтів з еметропією та міопією різного ступеня.

Матеріали та методи

Робота виконана в рамках НДР кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Теоретичні та практичні аспекти удосконалення клінічних та експериментальних методів діагностики, лікування та профілактики захворювань та травм органу зору і їх ускладнень» (№ державної реєстрації 0123U104207) та НДР кафедри офтальмології НУОЗ України імені П.Л. Шупика «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування і профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органу зору» (№ державної реєстрації 0116U002821) і «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (№ державної реєстрації 0120U105324).

У дослідженні взяли участь 194 пацієнти (372 ока, серед яких 184 правих та 188 лівих) з еметропією та міопією різної рефракцією різних ступенів. Гендерна і вікова характеристика пацієнтів виглядала таким чином: се-

ред обстежених було 95 чоловіків (48,97 %) і 99 жінок (51,03 %), середній вік яких становив 25 ± 2 роки. Пацієнти з глаукомою, рубцем рогівки, набряком рогівки, після хірургічних втручань на рогівці, а також пацієнти з рогівковим астигматизмом $\geq 3,0$ D були виключені з дослідження.

Усі пацієнти були поінформовані про мету, хід дослідження та підписали інформовану згоду на участь у ньому.

Протягом дослідження всім пацієнтам було проведено комплексне офтальмологічне обстеження, яке включало: клінічні обстеження — візометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, рефрактометрію, офтальмометрію, біометрію, пахіметрію (ОСТ Visante, Ziess), пневмотонометрію (Торсон, Япон, ПТ), тонометрію Маклакова, апланаційну тонометрію Гольдмана, рикошетну тонометрію (іСаре IC200, РТ).

Вимірювання ВОТ виконували три незалежні лікарі, які не знали результати досліджень один одного. При проведенні дослідження дотримувалися принципів рандомізації.

Обробка статистичних даних проводилася в програмі Windows Microsoft Excel 2010, статистичне програмне забезпечення SPSS 17.0 (Chicago, IL, USA). Отримані результати оброблялися методами варіаційної статистики, кореляційного аналізу, Bland-Altman аналізу з парним t-критерієм для визначення відмінностей, критерію Стьюдента, лінійної регресії Пірсона. $P < 0,05$ вказувало на статистичну значущість.

Результати та обговорення

Аналіз отриманих результатів наведений у табл. 1–3.

Аналіз результатів свідчив, що середні значення ВОТ 372 очей, визначені за допомогою РТ і ГАТ, становили $19,03 \pm 4,83$ та $19,29 \pm 4,12$ мм рт.ст. відповідно. Показники РТ були відносно нижчими, ніж отримані за допомогою ГАТ. Однак їх різниця не мала статистичної значущості ($t = -1,29$, $P = 0,22$) (табл. 1).

Лінійний регресійний аналіз свідчив, що вимірювання двох тонометрів мали вірогідну кореляцію ($r = 0,847$, $P = 0,001$). Слід відмітити, що різниця ВОТ, визначе-

Таблиця 1. Аналіз параметрів ВОТ (мм рт.ст.) при використанні РТ та ГАТ, n = 372

Показник	РТ	ГАТ	Δ ВОТ
M \pm m	19,03 \pm 4,83	19,29 \pm 4,12	-0,26 \pm 3,44
Range	8–29	9–26	-11–9
95% ДІ	8,26–27,30	9,37–28,67	-6,12–5,60

Примітки: Δ ВОТ = РТ – ГАТ; ВОТ — внутрішньоочний тиск; РТ — рикошетна тонометрія іСаре; ГАТ — апланаційна тонометрія Гольдмана; ДІ — довірчий інтервал.

Таблиця 2. Аналіз параметрів ВОТ (мм рт.ст.) при використанні РТ та ТМ, n = 372

Показник	РТ	ТМ	Δ ВОТ
M \pm m	19,03 \pm 4,83	20,54 \pm 5,96	-1,51 \pm 3,71
Range	8–29	11–30	-13–8
95% ДІ	8,26–28,30	9,93–30,48	-7,1–4,08

Примітки: Δ ВОТ = РТ – ТМ; ВОТ — внутрішньоочний тиск; РТ — рикошетна тонометрія іСаре; ТМ — апланаційна тонометрія Маклакова; ДІ — довірчий інтервал.

ного на 372 очах за допомогою двох тонометрів, на 308 очах (82,79 %) становила $\leq \pm 3$ мм рт.ст. Діаграма Bland-Altman показала, що значення різниці вимірювань між РТ і ГАТ становило $-0,26 \pm 3,44$ мм рт.ст., з вірогідністю 95 %, довірчий інтервал (ДІ) — $6,12-5,60$ мм рт.ст. (табл. 1).

Водночас середні значення ВОТ, визначені за допомогою РТ і ТМ, становили $19,03 \pm 4,83$ та $20,54 \pm 5,96$ мм рт.ст. відповідно. Показники РТ були на $1,51$ мм рт.ст. нижчими, ніж отримані за допомогою ТМ, та статистично значимими ($t = -2,73$, $P = 0,005$) (табл. 2).

Лінійний регресійний аналіз визначив кореляцію середнього ступеня між РТ і ТМ ($r = 0,529$, $P = 0,001$). Діаграма Bland-Altman свідчила, що значення різниці вимірювань між РТ і ТМ дорівнювало $-1,51 \pm 3,71$ мм рт.ст., з вірогідністю 95 %, ДІ $-7,1-4,08$ мм рт.ст. (табл. 2).

Крім того, у 72,04 % випадків (268 очей) різниця ВОТ, визначеного за допомогою двох тонометрів, становила $\leq \pm 3$ мм рт.ст., а в 6,45 % (24 ока) — $> \pm 5$ мм рт.ст.

Протягом дослідження було проведено порівняння показників внутрішньоочного тиску, отриманих за допомогою тонометра iCare та пневмотонометра. Аналіз свідчить, що середні значення ВОТ, визначені за допомогою РТ і ПТ, становили $19,03 \pm 4,83$ та $23,01 \pm 6,04$ мм рт.ст. відповідно. Показники ПТ були на $3,98$ мм рт.ст. вищими, ніж отримані за допомогою РТ (табл. 3).

Лінійний регресійний аналіз визначив слабку кореляцію між РТ і ПТ ($r = 0,129$, $P = 0,001$). Діаграма Bland-Altman свідчила, що значення різниці вимірювань між РТ і ПТ дорівнювало $-3,98 \pm 4,02$ мм рт.ст., з вірогідністю 95 %, ДІ $-9,8-1,85$ мм рт.ст. (табл. 3).

Крім того, лише в 37,63 % випадків (140 очей) різниця ВОТ, визначеного за допомогою РТ і ПТ, становила $\leq \pm 3$ мм рт.ст., а в 38,44 % (143 ока) — $> \pm 5$ мм рт.ст.

Одним із завдань дослідження було порівняння показників тонометрії у пацієнтів з різною рефракцією.

Аналіз результатів проведеного дослідження свідчив, що різниця вимірювання значення ВОТ за допомогою РТ і ГАТ на еметропічних очах була досить малою і не мала статистичної значущості ($t = 0,24$, $P = 0,80$), як і при міопії слабкого ($t = 0,27$, $P = 0,79$) та середнього ступеня ($t = 0,20$, $P = 0,85$). Однак на очах з міопією високого ступеня значення, отримані за допомогою РТ, були нижчими, ніж за допомогою ГАТ. Різниця була статистично значимою ($t = -2,63$, $P = 0,005$). Аналіз лінійної регресії свідчив, що РТ ($r = 0,348$, $P = 0,001$) і ГАТ ($r = 0,189$, $P = 0,001$) мали позитивну кореляцію із ступенем міопії. Однак вплив ступеня міопії на результати РТ був сильнішим, ніж при ГАТ (табл. 4).

Водночас різниця вимірювання значення ВОТ за допомогою РТ і ТМ на еметропічних очах і очах з міопією слабкого ступеня була також малою і статистично незначимою ($t = 0,25$, $P = 0,83$, і $t = 0,27$, $P = 0,80$, відповідно). При міопії середнього і високого ступеня значення, отримані за допомогою РТ, були нижчими, ніж за допомогою ТМ ($t = -2,69$, $P = 0,006$). Значення РТ ($r = 0,348$, $P = 0,001$) і ТМ ($r = 0,411$, $P = 0,001$) мали позитивну кореляцію із ступенем міопії. Вплив ступеня міопії на результати ТМ був сильнішим, ніж при РТ (табл. 4).

Слід також відмітити, що значення вимірювання ВОТ на еметропічних очах за допомогою РТ були нижчими ніж з використанням ПТ. При міопії слабкого, середнього та високого ступенів різниця була статистично

Таблиця 3. Аналіз параметрів ВОТ (мм рт.ст.) при використанні РТ та ПТ, n = 372

Показник	РТ	ПТ	Δ ВОТ
M \pm m	$19,03 \pm 4,83$	$23,01 \pm 6,04$	$-3,98 \pm 4,02$
Range	8–29	8–31	-14–8
95% ДІ	8,26–28,30	9,22–32,24	-9,8–1,85

Примітки: Δ ВОТ = РТ – ПТ; ВОТ — внутрішньоочний тиск; РТ — рикошетна тонометрія iCare; ПТ — пневмотонометрія; ДІ — довірчий інтервал.

Таблиця 4. Аналіз параметрів ВОТ (мм рт.ст.) у пацієнтів з еметропічною та міопічною рефракцією при використанні різних тонометрів, n = 372

Показник		Еметропія, n = 60	Міопія 0,25–3,0, n = 122	Міопія 3,25–6,0, n = 106	Міопія > 6,0, n = 84
РТ — ГАТ	Δ ВОТ, M \pm m	$0,05 \pm 2,36$	$-0,11 \pm 2,71$	$-0,17 \pm 3,08$	$-0,71 \pm 2,01$
	Range	-10–9	-10–9	-11–9	-12–9
	95% ДІ	-5,52–5,62	-6,42–6,20	-6,43–6,08	-8,39–7,37
РТ — ТМ	Δ ВОТ, M \pm m	$-1,16 \pm 2,44$	$-1,28 \pm 2,95$	$-1,54 \pm 3,64$	$-1,84 \pm 4,01$
	Range	-10–8	-12–8	-13–7	-12–7
	95% ДІ	-7,92–5,60	-8,11–5,56	-8,46–5,38	-7,65–3,97
РТ — ПТ	Δ ВОТ, M \pm m	$-2,32 \pm 2,61$	$-3,14 \pm 2,19$	$-3,72 \pm 4,02$	$-5,16 \pm 3,58$
	Range	-11–9	-12–8	-14–6	-15–5
	95% ДІ	-10,6–5,96	-9,2–2,92	-16,1–8,67	-15,3–4,8

Примітки: ВОТ — внутрішньоочний тиск; РТ — рикошетна тонометрія iCare; ГАТ — апланційна тонометрія Гольдмана; ТМ — апланційна тонометрія Маклакова; ПТ — пневмотонометрія; ДІ — довірчий інтервал.

значимою ($t = -2,88$, $P = 0,008$). Значення РТ ($r = 0,348$, $P = 0,001$) і ПТ ($r = 0,469$, $P = 0,001$) мали позитивну кореляцію із ступенем міопії. Вплив ступеня міопії на результати ПТ був сильнішим, ніж при РТ (табл. 4).

Крім того, аналіз лінійної регресії показав, що РТ ($r = 0,334$, $P = 0,001$), ТМ ($r = 0,532$, $P = 0,001$), ПТ ($r = 0,611$, $P = 0,001$) і ГАТ ($r = 0,186$, $P = 0,001$) мали позитивну кореляцію з центральною товщиною рогики (ЦТР). Вплив ЦТР на показники ПТ та ТМ був сильнішим, ніж на результати РТ і ГАТ.

При вимірюванні ВОТ за допомогою РТ на 372 очах не було виявлено дефекта епітелію рогики у всіх 194 пацієнтів.

На сьогодні тонометрія залишається фундаментальною процедурою в рутинному офтальмологічному обстеженні кожного пацієнта. Точне вимірювання ВОТ особливо цінне при діагностиці та моніторингу глаукоми, яка є основною причиною необоротної сліпоти. Відомо про великий спектр видів та типів глаукоми. З кожним роком все більшу частку в Україні становить глаукома нормального тиску. Хоча внутрішньоочна гіпертензія не є обов'язковою умовою, вона все одно залишається значним фактором ризику розвитку глаукомної оптичної нейропатії. Крім того, зниження рівня ВОТ — єдиний ефективний засіб лікування та зниження ризиків прогресування глаукоми в клінічній практиці. Тому точне вимірювання ВОТ і виявлення чинників, які мають позитивний вплив на значення цього показника, залишаються важливим науково-прикладним завданням сучасної офтальмології [23–25].

Вимірювання ВОТ за допомогою канюлі, що введена в передню камеру ока, є найбільш точним, однак це інвазивна процедура, застосування якої можливе тільки в експериментальному дослідженні. Останнім часом ГАТ визначається як глобальний еталонний стандарт тонометрії [4, 24].

При ГАТ використовується невеликий зонд для м'якого сплюснення частини рогики для вимірювання очного тиску і мікроскоп, відомий як щілинна лампа для огляду ока. Тиск в оці вимірюється величиною сили, необхідної для сплюснення рогики. Цей тип тонометрії надзвичайно точний і часто використовується для вимірювання ВОТ після простого скринінг-тесту. Крім того, ГАТ завжди застосовують як стандарт для перевірки надійності інших тонометрів при клінічних дослідженнях [4, 5, 24, 25].

Незважаючи на те, що ГАТ вважається еталонним стандартом, він має певні обмеження. Його застосування вимагає використання місцевого анестетика, який може знизити ВОТ. Крім того, необхідна наявність щілинної лампи, проведення вимірювання лише в положенні пацієнта сидячи, досвідченим тонометристом. Дуже складне проведення ГАТ у дітей, пацієнтів, прикутих до ліжка, та у тих, які мають аномальну рогику. Потрібна обов'язкова хімічна дезінфекція приладу після кожного пацієнта [24, 25].

Рикошетна тонометрія — портативна альтернатива ГАТ. Зворотний тонометр iCare останніми роками активно застосовується українськими офтальмологами. iCare-тонометрія базується на принципі тонометрії швидкого відскоку. ВОТ обчислюється шляхом вимірю-

вання параметричної зміни руху зонда після апланації рогики [24, 26, 27].

Порівняно з ГАТ РТ зручна та незалежна від іншого обладнання. Зонд використовується одноразовий, це тонкий намагнічений сталевий дріт з круглим пластиковим наконечником. Рухомий магніт у зонді індукує напругу в закритому просторі соленоїду. Зонд відскакує від рогики, і імпеданс, який виявляється, використовується для обчислення ВОТ [24, 25, 27, 28].

Цей вид тонометрії не вимагає місцевого знеболювання, мінімізує травмування рогики і не несе ризику перехресної інфекції. Дослідження свідчать [24, 27, 28], що вимірювання ВОТ з використанням РТ потенційно простіше, ніж ГАТ, і не потребує великого клінічного досвіду, що розширює можливості для застосування РТ недосвідченими тонометристами. Водночас РТ забезпечує точне вимірювання ВОТ, яке корелює із значеннями ГАТ.

Аналізуючи значення ВОТ, слід брати до уваги той факт, що рогика має кінцеву товщину і саме око не є ідеальною еластичною структурою. Тому вимірювання ВОТ не можуть точно відповідати закону Імберта — Фіка [29]. Таким чином, для правильної інтерпретації вимірюваного ВОТ слід враховувати вплив ЦТР та біомеханічних властивостей на отримані значення.

Поточні знання про вплив біомеханічних властивостей рогики на ВОТ на сьогодні здебільшого отримані з досліджень ЦТР, значення якої застосовувалися для корекції значень ВОТ [30]. Результати низки досліджень [1, 24, 34] демонструють необхідність внесення поправки при визначенні ВОТ на тонких та товстих рогиках.

Однак ціла низка інших досліджень підтверджують той факт, що біомеханічні властивості рогики в цілому мають більший вплив на ВОТ, ніж тільки ЦТР [1, 34]. Результати підтверджують рекомендацію не коригувати значення ВОТ за допомогою тільки визначення ЦТР [33].

На сьогодні біомеханіка ока залишається найскладнішим та маловивченим предметом [7, 12, 34]. Упровадження нових методів прижиттєвої оцінки біомеханічних властивостей тканин ока [7, 12] відкриває нові можливості для проведення подальших досліджень з метою визначення поправочних коефіцієнтів на ригідність рогики для оптимізації тактики визначення внутрішньоочного тиску при різних клінічних станах.

Висновки

У результаті проведеного дослідження встановлено, що рикошетна тонометрія безпечна і добре переноситься пацієнтами. РТ є надійною альтернативою апланаційній тонометрії Гольдмана на очах з еметропічною та міопічною рефракцією слабкого та середнього ступеня, більш ефективною у вимірюванні ВОТ порівняно з ТМ і ПТ. Однак у пацієнтів з міопією високого ступеня вимірювання, отримані з використанням РТ, погано корелюють з ГАТ. Необхідні подальші дослідження для визначення впливу біомеханічних властивостей рогики на результати вимірювання ВОТ при різних видах тонометрії.

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

Список літератури

1. Liu J., Roberts C.J. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: Quantitative analysis. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2005. 31. 146-55.
2. Сергієнко М.М., Лаврик Н.С., Кондратенко Ю.М., Устименко В.Л. Товщина рогової оболонки при короткозорості. *Офтальмологічний журнал.* 1987. № 3. С. 168-169.
3. Shemesh G., Soiberman U., Kurtz S. Intraocular pressure measurements with Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry in eyes after IntraLASIK or LASEK. *Clin. Ophthalmol.* 2012. 6. 1967-70.
4. Salim S., Du H., Wan J. Comparison of intraocular pressure measurements and assessment of intraobserver and interobserver reproducibility with the portable iCare rebound tonometer and Goldmann applanation tonometer in glaucoma patients. *J. Glaucoma.* 2013. 22. 325-9.
5. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2005. 31. 156-162.
6. Perkins E.S. Ocular volume and ocular rigidity. *Exp. Eye Res.* 1981. 33. 141-145.
7. Sergienko N.M., Shargorodska I.V. Determining corneal hysteresis and preexisting intraocular pressure. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2009. 35. 2033-2034.
8. Touboul D., Roberts C., Kerautret J. [et al.]. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure and corneal central pachymetry. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2008. 34. 616-622.
9. Shevchenko M.V., Bratko O.V. Assessment of biomechanical features of the fibrous capsule of the eye in myopia and glaucoma. *Clinical Ophthalmology.* 2011. 12(4). 124-125.
10. Edmund C. Corneal elasticity and ocular rigidity in normal and keratoconic eyes. *Acta Ophthalmol. (Copenh.).* 1988. 66. 134-140.
11. Ortiz D., Pinero D., Shabayek M.H., Arnalich-Montiel F., Alio J.L. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2007. 33. 1371-1375.
12. Sergienko N.M., Shargorodska I.V. The scleral rigidity of the eyes with different refractions. *Graefé's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2012. 250 (7). 1009-1012. DOI: 10.1007/s00417-012-1973-0.
13. Tamburrelli F.C., Genitiempo M., Bochicchio M., Donisi L., Ratto C. Cauda equina syndrome: evaluation of the clinical outcome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014. 18. 1098-1105.
14. Zicari A.M., Rugiano A., Ragusa G., Savastano V., Bertin S., Vittori T., Duse M. The evaluation of adenoid hypertrophy and obstruction grading based on rhinomanometry after nasal decongestant test in children. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. 17. 2962-2967.
15. Portincasa P., Moschetta A., Giampaolo M., Palasciano G. Diffuse gastrointestinal dysmotility by ultrasonography, manometry and breath tests in colonic inertia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2000. 4. 81-87.
16. Jiang S.P., Huang L.W. Role of gastroesophageal reflux disease in asthmatic patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2005. 9. 151-160.
17. Kohlhaas M., Spoerl E., Boehm A.G. [et al.]. A correction formula for the real intraocular pressure after LASIK for the correction of myopic astigmatism. *J. Refract. Surg.* 2006. 22. 263-267.
18. McMonnies C.W. Intraocular pressure spikes in keratectasia, axial myopia and glaucoma. *Optom. Vis. Sci.* 2008. 85. 1018-1026.
19. Scheler A., Spoerl E., Boehm A.G. Effect of diabetes mellitus on corneal biomechanics and measurement of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol.* 2012. 90. 447-51.
20. Maloley L.A., Razeghinejad M.R., Havens Sh.J., Gulati V., Fan Sh., High R., Ghatge D.A. Pneumotonometer Accuracy Using Manometric Measurements after Radial Keratotomy, Clear Corneal Incisions and Lamellar Dissection in Porcine. *Eyes Curr. Eye Res.* 2020 Jan. 45(1). 1-6. doi: 10.1080/02713683.2019.1652915.
21. Pallikaris I.G., Siganos C.S., Kymionis G.D., Astyrakakis N. Management of corneal ectasia after laser in situ keratomileusis with INTACS. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2002. 18. 43-46.
22. Kass M.A. Standardizing the measurement of intraocular pressure for clinical research. *Guidelines from the Eye Care Technology Forum. Ophthalmology.* 1996. 103. 183-185.
23. Kaushik S., Pandav S.S. Ocular response analyzer. *J. Curr. Glaucoma Pract.* 2012. 6. 17-9. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1103.
24. Gao F., Liu X., Zhao Q., Pan Y. Comparison of the iCare rebound tonometer and the Goldmann applanation tonometer. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2017. DOI: 10.3892/etm.2017.4164.
25. Kontiola A. A new induction-based impact method for measuring intraocular pressure. *Doc. Ophthalmol.* 1997. 93(3). 265-276. doi: 10.1007/BF02569066.
26. Sagri D., Lösche C.C., Bestges B.B., Krummenauer F. [Is There Really Agreement between Rebound and Goldmann Applanation Tonometry Methods? Results of a Systematic Review of the Period 01/2005 to 08/2014]. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2015 Jul. 232(7). 850-7.
27. Kontiola A., Puska P. Measuring intraocular pressure with the Pulsair 3000 and Rebound tonometers in elderly patients without an anesthetic. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2004. 242(1). 3-7. doi: 10.1007/s00417-003-0671-3.
28. Detry-Morel M. Update in rebound tonometry. Phosphene and rebound tonometries, self-tonometry and technologies for the future. *Bull Soc. Belge Ophtalmol.* 2007. 303. 87-95.
29. Whitacre M.M., Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv. Ophthalmol.* 1993. 38. 1-30. 10.1016/0039-6257(93)90053-a.
30. Ehlers N., Bramsen T., Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol.* 1975. 53(1). 34-43. 10.1111/j.1755-3768.1975.tb01135.x.
31. Doughty M.J., Zaman M.L. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv. Ophthalmol.* 2000 Mar-Apr. 44(5). 367-408. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00110-7.
32. Gundreddy P., Thool A.R., Rao S.L., Vaishnav L.M. Cureus. Ocular Dominance and Its Association With Central Corneal Thickness: An Observational Study in Central India. *Cureus.* 2023. 15(6). e41033. doi: 10.7759/cureus.41033. eCollection 2023 Jun. PMID: 37519501.
33. Zhang Y., Bian A., Hang Q., Li L., Zhang S., Cheng G., Zhou Q. Corneal Biomechanical Properties of various types of glaucoma and their impact on measurement of intraocular pressure. *Ophthalmic Res.* 2023. 66(1). 742-9. doi: 10.1159/000530291. Online ahead of print. PMID: 36958304.
34. Шаргородська І.В. Роль біомеханічних властивостей фіброзної оболонки ока при аномаліях рефракції та кератоконусі: Дис. ... д-ра мед. наук. Київ, 2017. 403 с.

Отримано/Received 16.08.2023

Рецензовано/Revised 11.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 21.09.2023 ■

Information about author

Pinchuk Ie.A., Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: pea34ot@gmail.com; http://orcid.org/0009-0007-1158-8275

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

Ie.A. Pinchuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Study of intraocular pressure in patients with emmetropic and myopic refraction using different types of tonometry

Abstract. Background. Accurate measurements of intraocular pressure (IOP) are key to diagnose a range of conditions, and especially to monitor glaucoma. Single studies are evidence of the intraocular pressure dependence on the central corneal thickness, corneal hysteresis, rigidity of the cornea and sclera, and other biomechanical indicators of the fibrous membrane of the eye. The obtained results are contradictory. Today, Goldmann applanation tonometer (GAT) remains the reference standard of tonometry. However, despite the identified advantages, it also has limitations. Recently, a new portable alternative to Goldmann applanation tonometry — rebound tonometry (RT) — has been actively introduced on the global ophthalmology market. The purpose of our study was to compare the results of intraocular pressure measurement using several tonometers: Goldmann applanation tonometer, Maklakov tonometer (MT), iCare tonometer and pneumotonometer (PT) in patients with emmetropia and myopia of various degrees. **Materials and methods.** One hundred and ninety-four patients (372 eyes) with emmetropia and myopic refraction of various degrees participated in the study. The gender and age characteristics were as follows: there were 95 men (48.97 %) and 99 women (51.03 %), whose average age was 25 ± 2 years. Patients with glaucoma, corneal scarring, corneal edema, after corneal surgery, and those with corneal astigmatism > 3.0 D were excluded from the study. All patients were informed about the purpose and course of the study and signed informed consent to participate in it. During the study, all patients underwent a comprehensive ophthalmological examination, which included: visometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, refractometry, ophthalmometry, biometry, pachymetry (Visante OCT, Zeiss), PT (Topcon, Japan), MT, GAT, RT (iCare IC200). IOP was measured by three independent physicians who did not know the results of each other's studies. When conducting the research, the principles of randomization were followed. Statistical data processing was carried out in Windows Microsoft Excel 2010 using SPSS 17.0 statistical software (Chicago, IL, USA). **Results.** The analysis of the results showed that the average IOP of 372

eyes determined by RT and GAT was 19.03 ± 4.83 mmHg and 19.29 ± 4.12 mmHg, respectively. RT readings were relatively lower than those obtained with GAT. However, their difference was not statistically significant ($t = -1.29$, $p = 0.22$). The Bland-Altman plot showed that the difference in measurements between PT and MT was -1.51 ± 3.71 mmHg, with a confidence level of 95 %. PT readings were 3.98 mmHg higher than those obtained using RT. In addition, only in 37.63 % of cases (140 eyes), the difference in IOP determined using RT and PT was $\leq \pm 3$ mmHg, and in 38.44 % (143 eyes), $> \pm 5$ mmHg. The difference in the measured value of IOP using RT and GAT in emmetropic eyes was quite small and did not have statistical significance ($t = 0.24$, $P = 0.80$). However, in eyes with high myopia, RT values were lower than those obtained with GAT. The difference was statistically significant ($t = -2.63$, $P = 0.005$). Linear regression analysis showed that RT ($r = 0.348$, $P = 0.001$) and GAT ($r = 0.189$, $P = 0.001$) had a positive correlation with the degree of myopia. However, the influence of the latter on RT was higher than when measuring GAT. In addition, linear regression analysis showed that RT ($r = 0.334$, $P = 0.001$), MT ($r = 0.532$, $P = 0.001$), PT ($r = 0.611$, $P = 0.001$) and GAT ($r = 0.186$, $P = 0.001$) had a positive correlation with central corneal thickness. The effect of central corneal thickness on PT and MT indicators was higher than that on RT and GAT. **Conclusions.** It has been found that rebound tonometry is safe and well tolerated by patients. Rebound tonometry is a reliable alternative to Goldmann applanation tonometry in eyes with mild to moderate emmetropic and myopic refraction, it is more effective in measuring IOP compared to MT and PT. However, in patients with high myopia, measurements obtained using RT poorly correlated with GAT. Further research is needed to determine the influence of biomechanical indicators of the cornea on the results of IOP measurement with different types of tonometry.

Keywords: intraocular pressure; rigidity; rebound tonometry; Goldmann applanation tonometry; Maklakov tonometry; pneumotonometry

Ілюк О.Ю.

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

Аналіз факторів розвитку, клінічного перебігу та особливостей лікування гемофтальму при гіпертонічній ретинопатії

Резюме. Актуальність. Гіпертонічна хвороба (ГХ) є фактором ризику для розвитку мікросудинних аномалій та оклюзій судин сітківки. Обидва ці патологічні стани можуть бути причиною виникнення крововиливу у склоподібне тіло при гіпертонічній хворобі. Оцінка впливу тяжкості системної патології, стажу захворювання, віку, статі, наявності попередньо визначених офтальмологічних ознак, а також клінічного перебігу та виникнення рецидивів гемофтальму при різних механізмах розвитку є актуальним завданням для сучасної офтальмології. **Метою** наших досліджень було вивчення особливостей розвитку, клінічного перебігу і хірургічного лікування гемофтальму при гіпертонічній хворобі. **Матеріали та методи.** Протягом клінічних досліджень обстежено 100 пацієнтів (200 очей), 54 жінки і 46 чоловіків віком від 30 до 82 років, яким було встановлено діагноз гіпертонічної ретинопатії та гемофтальму. Термін динамічного спостереження за пацієнтами з гіпертонічною ретинопатією становив п'ять років. Усі пацієнти дали інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні. Згідно з Наказом МОЗ України від 15.03.2007 № 117, усім пацієнтам з гемофтальмом на тлі гіпертонічної ретинопатії спочатку проводилось спостереження та консервативне лікування. При неефективності лікування протягом 4–5 тижнів було виконане хірургічне втручання. Хірургічне втручання проводилось в обсязі закритої субтотальної вітректомії 23/27га з видаленням внутрішньої обмежувальної мембрани та ендотампонадою газоповітряною сумішшю. Була проаналізована частота виникнення гемофтальму при гіпертонічній ретинопатії з урахуванням статі, віку, стажу загального захворювання, рівня артеріального тиску (АТ), прийому антигіпертензивних препаратів та антикоагулянтів, наявності гіпертонічних кризів в анамнезі, ступеня тяжкості гіпертонічної ретинопатії. Також були оцінені візуальні результати та частота виникнення ускладнень і рецидивів протягом всього терміну спостереження. **Результати.** Аналіз результатів свідчить, що частота гемофтальму серед пацієнтів з ГХ становила 21 %. Виявлено зростання частоти гемофтальму при ГХ з віком — найбільший рівень спостерігався у віковій групі 61–70 років, з підвищенням рівня АТ, зі збільшенням стажу загального захворювання та за наявності гіпертонічних кризів в анамнезі. Частота гемофтальму була статистично значимо вища за відсутності лікування. Ступінь тяжкості гіпертонічної ретинопатії впливав на частоту виникнення гемофтальму. Встановлено, що 71 % пацієнтів потребували хірургічного лікування. Хірургічне лікування супроводжувалось післяопераційними ускладненнями у 17 % пацієнтів через 2 тижні, у 7 % — через 1 місяць та у 34 % — через 6 місяців після операції. Нами було зафіксовано 7 % рецидивів гемофтальму через 1 місяць після хірургічного лікування та 10 % через 6 місяців. **Висновки.** Наше дослідження продемонструвало вплив загального стану при гіпертонічній хворобі на клінічний перебіг, виникнення і частоту рецидивів гемофтальму. Хірургічне лікування гемофтальму сприяє статистично значимому поліпшенню зорових функцій та якості життя цієї категорії пацієнтів. Наявність ускладнень і рецидивів після проведеного хірургічного лікування більшою мірою залежить від ступеня тяжкості ГХ у таких пацієнтів.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба; гемофтальм; гіпертонічна ретинопатія; вітректомія

Вступ

Гемофтальм — це наявність екстравазованої крові у вітреальній порожнині, у просторі, обмеженому задньою капсулою кришталика спереду, внутрішньою обмежувальною мембраною (ILM) ззаду та непігментним епітелієм циліарного тіла латерально [1, 2]. За даними літератури відомо, що щорічна захворюваність на гемофтальм сягає від 7 до 15,4 випадку на 100 000 осіб, але залежить від досліджуваної популяції [3].

Як відомо, гіпертонічна хвороба (ГХ) є фактором ризику для розвитку мікросудинних аномалій та оклюзій судин сітківки. Обидва ці патологічні стани можуть бути причиною виникнення крововиливу у склоподібне тіло при гіпертонічній хворобі.

Гіпертонічна ретинопатія часто досліджується при супутніх захворюваннях, як, наприклад, у хворих з інсультом. На підставі опублікованих клінічних досліджень відомо, що особливості сітківки та особливості судинної системи головного мозку мають схожі анатомічні, фізіологічні та ембріологічні характеристики. Артеріоли сітківки мають діаметр від 50 до 250 мкм, що практично дорівнює діаметру дрібних мозкових артерій (від 50 до 400 мкм) [4].

За даними літератури, гіпертонія є найбільш частою причиною геморагічного інсульту [5]. Аналіз літератури свідчить, що частота інсультів значно зростає з віком, однак понад 60 % інсультів трапляються у віці до 70 років, а 16 % трапляються у віці менше від 50 років. Геморагічний інсульт становить від 10 до 20 % інсультів щорічно. Згідно зі статистичними даними, захворюваність з урахуванням статі серед осіб віком старше за 65 років була вищою у чоловіків (2875/100 000/рік), ніж у жінок (1839/100 000/рік) [6–8, 14, 15].

Але, як відомо, ретинальна артеріальна макроаневризма — поширена причина гемофтальму при гіпертонії, найчастіше спостерігається у літніх жінок віком від 66 до 74 років, і перевага частоти серед жінок становить приблизно 70 % [9–11].

Отже, розподілення частоти виникнення гемофтальму, пов'язаного з гіпертонічною хворобою, за віком та статтю не є очевидним на сьогодні і потребує вивчення, особливо з урахуванням протиріч статистичних даних для зазначених вище патологій.

Оцінка змін загального стану, що відображається змінами на очному дні, давно становить науковий інтерес. Відомо, що існують розробки автоматизованої системи, яка дозволяє оцінювати кореляцію змін частоти серцевих скорочень (ЧСС) та стану очного дна при гіпертонічній хворобі, а саме артеріовенозне співвідношення та набряк диска зорового нерва за допомогою томографії сітківки [12]. Також вчені визначали взаємозв'язок між жорсткістю судинної стінки і калібром судин у пацієнтів з нормальним тиском і пацієнтів з гіпертензією на ранніх стадіях. Виявили, що за наявності гіпертонічної ретинопатії порушення мікро- і макроциркуляції при гіпертензії є динамічним, взаємозалежним процесом, присутнім навіть на найбільш ранніх стадіях [13]. Проте виявлення найбільш значимого системного фактора, що сприяє виникненню гемофтальму при гіпертонічній хворобі, потребує подальших досліджень.

Відомо, що найбільш поширеною очною маніфестацією артеріальної гіпертензії є гіпертонічна ретинопатія. Ознаки гіпертонічної ретинопатії можуть бути виявлені у 6–15 % недіабетичного населення віком 40 років і старше, але це число вважається значно заниженим [16]. Поширеність гіпертонічної ретинопатії становить близько 75 % серед людей з гіпертонічною хворобою [17]. Клінічна картина гіпертонічної ретинопатії відома з 1859 року. Класифікація гіпертонічної ретинопатії була запропонована Кейтом — Вагенером — Баркером в 1939 році для оцінки змін очного дна у хворих на артеріальну гіпертензію, згідно з якою виділяють 4 ступеня: 1 — м'яке генералізоване звуження артерій сітківки; 2 — зміни, притаманні 1-му ступеню + аномальне розташування судин, вузькі перетяжки, симптом мідного дроту; 3 — зміни, які спостерігаються при 2-му ступені + тверді ексудати, ватні плями, інтратретинальні крововиливи у вигляді язичків полум'я; 4 — зміни, притаманні 3-му ступеню + плями Ельшніга та/або набряк диска зорового нерва [18].

На сьогодні відомо [18], що розширення венул є однією з найбільш ранніх реакцій на гіпоксію сітківки, тоді як звуження артеріол сітківки довгий час вважалося ранньою ознакою гіпертонічної ретинопатії. Таким чином, враховуючи мікроструктурні зміни, що пов'язані з гіпертонічною ретинопатією, доцільно провести вивчення впливу загального стану та ступеня тяжкості гіпертонічної ретинопатії при гіпертонічній хворобі на ризики виникнення та частоту рецидивів гемофтальму.

З огляду на потенційну подібність механізму крововиливу при гіпертонічній хворобі в головному мозку і з судин ока можна погодитись з думкою, що найбільш імовірною причиною гемофтальму при гіпертонічній хворобі є макроаневризма. Згідно з даними літератури, макроаневризми сітківки можуть виникати приблизно в 1 з 9000 очей [20]. Аневризмальні зміни в деяких випадках можуть бути вторинними внаслідок оклюзії глок вени сітківки, діабетичної ретинопатії та інших патологій [21]. Також варто відмітити ризик виникнення крововиливів у склоподібне тіло при оклюзії центральної вени сітківки (ОЦВС) [22].

Аналіз доступної літератури не виявив джерел, які свідчать про дослідження впливу конкретних системних факторів, а також специфічних ознак очної маніфестації, що сприяють розвитку гемофтальму при гіпертонічній хворобі. Враховуючи той факт, що при цьому захворюванні може бути характерне специфічне розподілення частоти гемофтальму залежно від віку та статі пацієнтів, а також можлива участь інших невідомих факторів у розвитку цього захворювання, доцільним буде проведення комплексної оцінки впливу факторів на розвиток гемофтальму при ГХ.

Таким чином, оцінка впливу тяжкості системної патології, стажу ГХ, віку, статі, наявності попередньо діагностованої ретинопатії та іншої офтальмологічної патології, а також клінічного перебігу та виникнення рецидивів гемофтальму при різних механізмах розвитку є актуальним та важливим науково-прикладним завданням сучасної офтальмології.

Мета: дослідити особливості розвитку, клінічного перебігу і хірургічного лікування гемофтальму при гіпертонічній хворобі.

Матеріали та методи

Дослідження було проспективним інтервенційним обсерваційним клінічним за типом «випадок — контроль».

Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., а також з дозволу комісії з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Усі пацієнти дали інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні. Під нашим спостереженням знаходилось 100 пацієнтів (200 очей), 54 жінки і 46 чоловіків віком від 30 до 82 років, яким було встановлено діагноз гіпертонічної ретинопатії за класифікацією гіпертонічної ретинопатії Кейта — Вагенера — Баркера протягом попереднього офтальмологічного динамічного спостереження. Усі пацієнти проходили обстеження та лікування на клінічних базах кафедри офтальмології НУОЗ України імені П.Л. Шупика та кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти ІПО Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Термін динамічного спостереження за пацієнтами становив 5 років.

Пацієнтам згідно з Наказом МОЗ України від 15.03.2007 № 117, протоколом надання медичної допомоги хворим з крововиливом в склисте тіло, помутнінням та дегенеративними змінами склистого тіла, код МКХ-10 H43.1; H44.8; H43.8, проводилось спостереження та консервативне лікування, яке передбачало: ліжковий режим, загальну та місцеву терапію, автогемотерапію та фізіотерапевтичні засоби лікування.

При неефективності консервативного лікування протягом 4–5 тижнів нами було виконане хірургічне втручання. Хірургічне втручання проводилось в обсязі закритої субтотальної вітректомії (ЗСВ) 23/27га з видаленням ІЛМ та ендотампонадою газоповітряною сумішшю.

Була проаналізована частота виникнення гемофтальму з урахуванням статі, віку, стажу загального захворювання, рівня АТ, прийому антигіпертензивних препаратів та антикоагулянтів, наявності гіпертонічних кризів в анамнезі, ступеня тяжкості гіпертонічної ретинопатії. Нами також оцінювались візуальні результати та частота виникнення рецидивів протягом всього терміну спостереження. Комплексне офтальмологічне обсте-

ження проводили після виникнення гемофтальму, через 2 тижні і через 1 місяць після початку консервативного лікування. Після проведеного хірургічного втручання контроль здійснювали через 2 тижні, через 1 та 6 місяців і порівнювали з доопераційним обстеженням.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою пакета програм SPSS 61 11.0, MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). У всіх випадках відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Аналіз отриманих результатів наведено в табл. 1–15. Проведено дослідження впливу супутніх системних патологічних станів, які потенційно можуть мати значення у виникненні гемофтальму та впливати на його частоту.

Визначено, що частота гемофтальму серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою становить 21 % (42 ока). Проведено аналіз залежності розвитку гемофтальму у пацієнтів з ГХ від статі (табл. 1).

Результати свідчать, що хоча є деяка перевага в частоті виникнення гемофтальму серед чоловіків, але відсутня статистично значима різниця між різними статями (табл. 1).

Таблиця 1. Залежність розвитку гемофтальму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою від статі (у відсотках, $P \pm t$)

Стать	Частота гемофтальму
Жіноча (n = 108)	10
Чоловіча (n = 92)	11
Статистичні показники $\chi^2 = 0,577$; $p = 0,448$	

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона) із поправкою Єйтса.

Аналіз результатів визначення залежності розвитку гемофтальму у пацієнтів з ГХ від віку наведено в табл. 2.

Результати свідчать про статистично значиму різницю між частотою виникнення гемофтальму у різних вікових групах пацієнтів з гіпертонічною хворобою (табл. 2). Частота виникнення гемофтальму зростала з віком, і найбільший рівень спостерігався у віковій групі 61–70 років ($\chi^2 = 23,767$; $p < 0,001$).

Крім того, протягом дослідження ми аналізували вплив рівня артеріального тиску (вимірюного амбулаторно або в домашніх умовах) та стажу гіпертонічної хвороби на частоту виникнення гемофтальму.

Аналіз залежності розвитку гемофтальму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою від рівня артеріального тиску наведено в табл. 3.

Таблиця 2. Залежність розвитку гемофтальму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою від віку (у відсотках, $P \pm t$)

Вік	31–40 років (n = 12)	41–50 років (n = 38)	51–60 років (n = 76)	61–70 років (n = 54)	71 і старше (n = 20)
Частота гемофтальму	0	1	6	11	3
Статистичні показники $\chi^2 = 23,767$; $p < 0,001$					

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона) із поправкою Єйтса.

Таблиця 3. Залежність розвитку гемофтальму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою від рівня артеріального тиску (у відсотках, $P \pm t$)

АТ	CAT 120–129 мм рт.ст.; ДАТ 80–84 мм рт.ст. (n = 29)	CAT 130–139 мм рт.ст.; ДАТ 85–89 мм рт.ст. (n = 81)	CAT 140–159 мм рт.ст.; ДАТ 90–99 мм рт.ст. (n = 52)	CAT 160–179 мм рт.ст.; ДАТ 100–109 мм рт.ст. (n = 20)	CAT \geq 180 мм рт.ст.; ДАТ \geq 110 мм рт.ст. (n = 18)
Частота гемофтальму	0	1	4	8	8
Статистичні показники $\chi^2 = 117,434$; $p < 0,001$					

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона) із поправкою Єйтса.

Таблиця 4. Залежність розвитку гемофтальму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою від стажу захворювання (у відсотках, $P \pm t$)

Стаж захворювання	Менше ніж 1 рік (n = 10)	До 5 років (n = 32)	5 років і більше (n = 80)	10 років і більше (n = 62)	20 років і більше (n = 16)
Частота гемофтальму	1,5	2	4	6	7,5
Статистичні показники $\chi^2 = 58,861$; $p < 0,001$					

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона) із поправкою Єйтса.

Як видно з табл. 3, частота гемофтальму статистично значуще залежить від рівня артеріального тиску. Чим вищий показник АТ, тим вища частота гемофтальму ($\chi^2 = 117,434$; $p < 0,001$).

Аналіз залежності розвитку гемофтальму у пацієнтів з ГХ від стажу захворювання наведено в табл. 4.

Результати свідчать про статистично значиме збільшення частоти розвитку гемофтальму зі збільшенням стажу загального захворювання (табл. 4). Однак варто відмітити, що при стажі захворювання менше від 1 року також відмічаються випадки розвитку гемофтальму ($\chi^2 = 58,861$; $p < 0,001$).

Особливим невідкладним станом при гіпертонічній хворобі є гіпертонічний криз, що може викликати низку змін в органах-мішенях, зокрема і на очному дні, та призводити до серйозного погіршення зору.

У табл. 5 наведено результати аналізу залежності розвитку гемофтальму у пацієнтів з ГХ від наявності в анамнезі гіпертонічних кризів.

Як свідчать результати (табл. 5), за наявності гіпертонічних кризів в анамнезі статистично значимо вища частота розвитку гемофтальму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою ($\chi^2 = 31,991$; $p < 0,001$).

За даними ВООЗ, у світі менше половини дорослих (42 %) мають діагностовану гіпертонію, але не лікуються. Ми проаналізували також залежність розвитку гемофтальму у пацієнтів з ГХ від режиму прийому антигіпертензивних препаратів (табл. 6).

Встановлено (табл. 6), що частота гемофтальму статистично значимо була вищою у пацієнтів, які не отримували лікування антигіпертензивними препаратами.

Таблиця 6. Залежність розвитку гемофтальму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою від режиму прийому антигіпертензивних препаратів (у відсотках, $P \pm t$)

Режим прийому	Регулярно (n = 56)	Не регулярно (n = 55)	Епізодично (у разі \uparrow АТ) (n = 67)	Не приймає (n = 22)
Частота гемофтальму	0	5	7	9
Статистичні показники $\chi^2 = 64,200$; $p < 0,001$				

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона) із поправкою Єйтса.

При регулярному прийомі антигіпертензивних препаратів частота гемофтальму, навпаки, була найнижчою ($\chi^2 = 64,200$; $p < 0,001$).

У табл. 7 наведено аналіз залежності розвитку гемофтальму у пацієнтів з ГХ від прийому антикоагулянтів.

Слід відмітити що не зафіксовано статистично значимої різниці в частоті виникнення гемофтальму за умови застосування пацієнтами з гіпертонічною хворобою антикоагулянтів ($\chi^2 = 1,977$; $p = 0,160$) (табл. 7).

Протягом дослідження нами було також проведено визначення залежності розвитку гемофтальму у пацієнтів з ГХ від ступеня тяжкості гіпертонічної ретинопатії (табл. 8).

Аналіз результатів свідчить, що при 1-му ступені гіпертонічної ретинопатії випадків гемофтальму не було зафіксовано (табл. 8), і навпаки, найвища частота розвитку гемофтальму була у пацієнтів з 3-м і 4-м ступенем гіпертонічної ретинопатії. Отже, ступінь тяжкості гіпертонічної ретинопатії дійсно може статистично значуще

Таблиця 5. Залежність розвитку гемофтальму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою від наявності гіпертонічних кризів в анамнезі (у відсотках, $P \pm t$)

Гіпертонічні кризи	Частота гемофтальму
Зафіксовано (n = 71)	15,5
Не зафіксовано (n = 129)	5,5
Статистичні показники $\chi^2 = 31,991$; $p < 0,001$	

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона) із поправкою Єйтса.

Таблиця 7. Залежність розвитку гемофтальму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою від прийому антикоагулянтів (у відсотках, $P \neq t$)

Прийом антикоагулянтів	Частота гемофтальму
Приймає (n = 112)	9,5
Не приймає (n = 88)	11,5
Статистичні показники $\chi^2 = 1,977$; $p = 0,160$	

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона) із поправкою Сйтса.

впливати на частоту виникнення гемофтальму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою ($\chi^2 = 67,680$; $p < 0,001$) (табл. 8).

Важливими факторами для встановлення причини гемофтальму та обрання подальшої тактики лікування був об'єм та локалізація крововиливу. У табл. 9 наведено розподіл залежно від об'єму крововиливу пацієнтів з гемофтальмом при ГХ.

Результати свідчать, що масивні крововиливи у пацієнтів з гіпертонічною хворобою зустрічалися статистично значимо рідше, ніж частковий та субтотальний гемофтальм ($\chi^2 = 19,929$; $p < 0,001$) (табл. 9).

Крім того, протягом дослідження проведено аналіз розподілу за локалізацією крововиливу пацієнтів з гемофтальмом при ГХ (табл. 10).

Встановлено, що статистично значимо частіше фіксувались інтравітреальні крововиливи ($\chi^2 = 20,616$; $p < 0,001$) (табл. 10). Проте варто відмітити, що в окремих випадках відповідно до розподілу фіксувалось поєднання кількох локалізацій крововиливу.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення причини розвитку гемофтальму у пацієнтів з ГХ залежно від вітреоретинальної патології, а саме: макроаневризми (МА), оклюзії центральної вени сітківки, заднього відшарування склоподібного тіла (ЗВСТ), відшарування сітчастої оболонки (ВСО). Розподіл пацієнтів з гемофтальмом при ГХ залежно від вітреоретинальної патології наведений у табл. 11.

Отримані результати свідчать, що найчастіше гемофтальм при гіпертонічній хворобі був пов'язаний з макроаневризмою (табл. 11). Це може підтвердити той факт, що гіпертонічна хвороба дійсно викликає специфічні судинні аномалії, які призводять до крововиливу, подібного до інтракраніального при геморагічному інсульті. Досить високий відсоток пацієнтів мали ознаки ОЦВС, що загалом теж не вносить протиріч у картину судинних аномалій як головного мозку, так і ока при гіпертонічній хворобі ($\chi^2 = 19,429$; $p < 0,001$) (табл. 11).

Офіційних рекомендацій щодо рутинного скринінгу гіпертонічної ретинопатії у пацієнтів із системною артеріальною гіпертензією немає, але для уникнення

Таблиця 8. Залежність розвитку гемофтальму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою від ступеня тяжкості гіпертонічної ретинопатії (у відсотках, $P \neq t$)

Ступінь тяжкості	1-й (n = 68)	2-й (n = 62)	3-й (n = 41)	4-й (n = 29)
Частота гемофтальму	0	4,5	7	10,5
Статистичні показники $\chi^2 = 67,680$; $p < 0,001$				

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона) із поправкою Сйтса.

Таблиця 9. Розподіл залежно від об'єму крововиливу пацієнтів з гемофтальмом при гіпертонічній хворобі (у відсотках, $P \neq t$)

Об'єм крововиливу	Частковий (n = 42)	Субтотальний (n = 42)	Тотальний (n = 42)
Частота	50	43	7
Статистичні показники $\chi^2 = 19,929$; $p < 0,001$			

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона) із поправкою Сйтса.

Таблиця 10. Розподіл за локалізацією крововиливу пацієнтів з гемофтальмом при гіпертонічній хворобі (у відсотках, $P \neq t$)

Локалізація крововиливу	Інтравітреальний (n = 42)	Субгіалоїдний (n = 42)	Суб-ILM (n = 42)	Субретинальний (n = 42)
Частота	45	38	36	2
Статистичні показники $\chi^2 = 20,616$; $p < 0,001$				

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона) із поправкою Сйтса.

Таблиця 11. Розподіл пацієнтів з гемофтальмом при гіпертонічній хворобі залежно від вітреоретинальної патології (у відсотках, $P \neq t$)

Діагноз	МА (n = 42)	ОЦВС (n = 42)	ЗВСТ (n = 42)	ВСО (n = 42)
Частота	43	35	15	7
Статистичні показники $\chi^2 = 19,429$; $p < 0,001$				

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона) із поправкою Сйтса.

серйозних очних ускладнень та виникнення їх рецидивів обов'язково має здійснюватися контроль загального стану і зниження системного артеріального тиску.

Згідно з Наказом МОЗ України від 15.03.2007 № 117, всім пацієнтам з крововиливом в склисте тіло, помутніннями та дегенеративними змінами склистого тіла спочатку рекомендовано застосовувати консервативне лікування, а у випадку неефективності або при виникненні ускладнень обирають хірургічне втручання. Протягом дослідження ми визначали зорові функції на тлі консервативного лікування, а також динаміку показників гостроти зору у пацієнтів, яким відповідно до показань було проведено хірургічне втручання.

Аналіз показників зорових функцій пацієнтів з гемофтальмом при гіпертонічній хворобі після консервативного лікування наведено в табл. 12.

Аналіз результатів демонструє статистично значиме поліпшення функціональних результатів після проведеного консервативного лікування гемофтальму у пацієнтів з ГХ ($t_{\text{до лікув.} - 2 \text{ тижні}} = 10,44$, $t_{\text{до лікув.} - 1 \text{ міс.}} = 11,38$; $p = 0,000000$) (табл. 12).

Слід визначити, що серед всіх випадків, які були включені в наше дослідження, в 71 % пацієнти потребували хірургічного лікування в обсязі ЗСВ 23/27га з видаленням ІЛМ та ендотампонадою газоповітряною сумішшю.

Протягом дослідження, після проведеного хірургічного лікування всім пацієнтам проводили комплексне обстеження, яке включало визначення зорових функцій, наявність рецидивів гемофтальму, а також післяопераційних ускладнень. Результати аналізу зорових функцій після хірургічного лікування наведено в табл. 13.

Як видно з табл. 13, відмічається статистично значиме поліпшення гостроти зору після хірургічного лікування у пацієнтів з гемофтальмом при ГХ ($t_{\text{до лікув.} - 2 \text{ тижні}} = 6,4$, $t_{\text{до лікув.} - 1 \text{ міс.}} = 8,31$, $t_{\text{до лікув.} - 6 \text{ міс.}} = 7,78$; $p = 0,000000$).

Крім того, протягом дослідження було проведено визначення частоти розвитку післяопераційних ускладнень. До ускладнень відносили відшарування сітківки, післяопераційний увеїт, ендотампіт, розвиток катаракти, вторинної глаукоми. Аналіз частоти виникнення ускладнень після проведеного хірургічного лікування у пацієнтів з гемофтальмом при ГХ наведено в табл. 14.

Як видно з табл. 14, протягом дослідження після хірургічного лікування пацієнтів з гемофтальмом при ГХ визначалися статистично значущі як ранні, так і віддалені післяопераційні ускладнення ($\chi^2 = 7,107$; $p = 0,029$).

Також важливий показник, який було проаналізовано протягом дослідження, — частота виникнення рецидивів гемофтальму. Аналіз частоти рецидивів гемофтальму після проведеного хірургічного лікування пацієнтів з гемофтальмом при ГХ наведено в табл. 15.

Таблиця 12. Зорові функції пацієнтів з гемофтальмом при гіпертонічній хворобі після проведеного консервативного лікування (гострота зору за Снеленом)

Гострота зору (n = 42)	До лікування	Через 2 тижні	Через 1 місяць
		0,08 ± 0,01	0,41 ± 0,03
Статистичні показники			
$t_{\text{до лікув.} - 2 \text{ тижні}} = 10,44$; $p = 0,000000$		$t_{\text{до лікув.} - 1 \text{ міс.}} = 11,38$; $p = 0,000000$	

Примітка: рівень значущості відмінностей в групах порівняно з даними до хірургічного втручання розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 13. Зорові функції пацієнтів з гемофтальмом при гіпертонічній хворобі після проведеного хірургічного лікування (гострота зору за Снеленом)

Гострота зору (n = 30)	До лікування	Через 2 тижні	Через 1 місяць	Через 6 місяців
		0,20 ± 0,04	0,61 ± 0,05	0,67 ± 0,04
Статистичні показники				
$t_{\text{до лікув.} - 2 \text{ тижні}} = 6,4$; $p = 0,000000$		$t_{\text{до лікув.} - 1 \text{ міс.}} = 8,31$; $p = 0,000000$		$t_{\text{до лікув.} - 6 \text{ міс.}} = 7,78$; $p = 0,000000$

Примітка: рівень значущості відмінностей у групах порівняно з даними до хірургічного втручання розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 14. Частота виникнення ускладнень у пацієнтів з гемофтальмом при ГХ після проведеного хірургічного лікування (у відсотках, $P \pm t$)

Наявність ускладнень (n = 30)	Через 2 тижні	Через 1 місяць	Через 6 місяців
		17	7
Статистичні показники $\chi^2 = 7,107$; $p = 0,029$			

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона) із поправкою Єйтса.

Таблиця 15. Частота рецидивів гемофтальму після проведеного хірургічного лікування пацієнтів з гемофтальмом при ГХ (у відсотках, $P \pm t$)

Наявність рецидивів (n = 30)	Через 2 тижні	Через 1 місяць	Через 6 місяців
		0	7
Статистичні показники $\chi^2 = 2,965$; $p = 0,228$			

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона) із поправкою Єйтса.

Встановлено поодинокі випадки рецидивів гемофтальму після проведеного хірургічного лікування пацієнтів з гемофтальмом при ГХ, що більшою мірою свідчить про тяжкість цієї категорії пацієнтів, а не про безпосередній вплив, пов'язаний з методом хірургічного втручання ($\chi^2 = 2,965$; $p = 0,228$) (табл. 15).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження було встановлено, що в частоті виникнення гемофтальму у пацієнтів з ГХ статистично значимої різниці між різними статями не фіксувалось. Визначено, що частота гемофтальму зростає з віком, і найбільший рівень спостерігався у віковій групі 61–70 років. Виявлено залежність частоти гемофтальму від рівня артеріального тиску — чим вищий показник АТ, тим вища частота виникнення гемофтальму. Також встановлено статистично значиме збільшення частоти розвитку гемофтальму при збільшенні стажу загального захворювання. За даними ВООЗ, приблизно лише у 1 з 5 дорослих (21 %) з ГХ рівень АТ та перебіг захворювання знаходяться під контролем. Протягом нашого дослідження виявлено, що за відсутності лікування у пацієнтів з ГХ статистично значимо вища частота розвитку гемофтальму.

Отже, враховуючи отримані результати, необхідність контролю ГХ для уникнення гемофтальму не залишає сумнівів.

За статистичними даними, від 50 до 75 мільйонів людей страждають на гіпертонію, серед яких від 1 до 2 % мають невідкладні стани, асоційовані з гіпертензією. На людей похилого віку (віком > 65 років), хворих на есенціальну гіпертензію, припадає 424 000 звернень до відділень невідкладної допомоги на рік, причому приблизно 0,5 % усіх випадків припадає на гіпертонічний криз [14, 15].

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7) визначає гіпертонічний криз як невідкладний стан, який «характеризується значним підвищенням артеріального тиску (понад 180/120 мм рт.ст.), що загрожує або ускладнюється прогресуванням дисфункції органів-мішеней» [14, 15].

Під час нашого дослідження встановлено, що наявність гіпертонічного кризу в анамнезі може бути фактором ризику розвитку гемофтальму при ГХ, враховуючи статистично значимо вищу частоту розвитку гемофтальму у цієї категорії пацієнтів.

Гемофтальм при ГХ має специфічні особливості через мікроструктурні зміни судин, які патогномонічні цьому захворюванню. Мікроаневризми церебральних артеріол є важливою причиною другої за частотою форми інсульту, внутрішньомозкового крововиливу. Тривала гіпертензія призводить до дегенерації *tunica media*, розриву еластичної пластинки і фрагментації гладкої мускулатури артерій. В артеріолах спостерігаються ліпогліаліоз, субендотеліальний фібриноїдний некроз, мікроаневризми та вогнищеві розширення. Невеликі гілки артерій діаметром від 50 до 700 мкм часто мають множинні місця розриву, асоційовані з нашаруванням тромбоцитів і фібринових агрегатів [19].

Подібність структури судин головного мозку і сітківки була розглянута в раніше опублікованих клінічних дослідженнях. Артеріальні макроаневризми сітківки зазвичай визначають як окрему патологію, враховуючи

особливі зміни судин на фоні тривалої артеріальної гіпертензії, що спричинює гемофтальм. Найбільш поширеним місцем ураження є ділянка артеріовенозного перетину або артеріолярної біфуркації, враховуючи той факт, що це ділянки, у яких судини анатомічно слабкіші [20].

Для макроаневризми (МА) характерний динамічний процес формування, збільшення та наступний поступовий тромбоз, фіброз і спонтанна інволюція через деякий час. Гістологічно в місці аневризми виявлено потовщення стінки судини, фібрин і пінисті макрофаги. При артеріовенозних переходах стінки судин контактують без підтримки адвентиціального шару, відсутність якого, як припускають, і є причиною формування МА [21]. Виявлені раніше емболії можуть спричинити локальний дефект і призвести до утворення МА. Старіння і склеротична фаза гіпертонічної ретинопатії пов'язані із заміщенням гладкої мускулатури *tunica media* колагеном і збільшенням колагену інтими. Артерії втрачають свою еластичність і стають жорсткими і відносно ширшими. Вважається, що такі типи вікових та артеріосклеротичних змін стінок судин закінчуються утворенням МА, коли підвищення тиску розширює такі судини [21].

У нашому дослідженні ми виявили, що ступінь тяжкості гіпертонічної ретинопатії впливає на частоту виникнення гемофтальму. Найчастіше гемофтальм спостерігався у пацієнтів з 3-м та 4-м ступенем гіпертонічної ретинопатії. Також важливо відмітити, що в нашому дослідженні найбільш частою вітреоретинальною патологією, що пов'язана з гемофтальмом при ГХ, була саме макроаневризма.

Таким чином, вищеописана гіпотеза механізму розвитку патологічних судинних змін сітківки цілком підтверджується. Крім того, варто відмітити високу частоту ОЦВС, виявлену у пацієнтів, що перебували під нашим спостереженням.

За даними літератури, у випадку ОЦВС гемофтальм найчастіше пов'язаний з новоутвореними судинами сітківки або диска зорового нерва, але може бути і внаслідок прориву крові через ІЛМ, особливо в очах із множинними або масивними крововиливами. Крововилив у склоподібне тіло з новоутворених судин виникає на пізніх стадіях захворювання [22].

В опублікованих закордонних сучасних клінічних дослідженнях встановлено, що однією з причин гемофтальму при ГХ може бути розвиток ЗВСТ з пошкодженням поверхневих судин, які патологічно змінені внаслідок тривалого підвищення артеріального тиску, а також, інколи, розрив та відшарування сітківки [23].

Під час дослідження нами також були виявлені випадки гемофтальму на фоні ЗВСТ, що іноді супроводжувались розривом та відшаруванням сітківки.

Крім того, протягом дослідження нами проведена оцінка ефективності сучасних методів лікування цієї патології. Встановлено, що існують різні підходи у лікувальній тактиці, але більшість клініцистів надає перевагу консервативним методам лікування даної категорії пацієнтів, враховуючи ризики, пов'язані з вітректомією [24].

Однак за наявності розривів і відшарування сітківки вичікувальна тактика, навпаки, є надзвичайно небезпечною для майбутнього візуального прогнозу цих пацієнтів.

Тому в таких випадках необхідно проведення термінового хірургічного втручання [25, 26]. У випадках наявності стійкої геморагічної МА із сильною кровотечею доцільно застосовувати хірургічне втручання. Описано [25, 26], що при масивних крововиливах вітректомія pars plana з використанням інтравітреального тканинного активатора плазміногену та з ендотампонадою газоповітряною сумішшю призводить до сприятливого візуального результату.

Наразі поширеною стратегією лікування гемофтальму з ОЦВС є вітректомія pars plana, яка виконується одночасно з інтраопераційною ПРЛК [27, 28].

Теоретично анти-VEGF терапія також може відіграти потенційну роль у лікуванні ОЦВС з крововиливом у склоподібне тіло, оскільки його патогенез подібний до гемофтальму при проліферативній діабетичній ретинопатії [27, 28].

У нашому дослідженні ми виявили, що консервативна тактика лікування пацієнтів з гемофтальмом при ГХ була ефективною лише у 29 % випадків. Більшість пацієнтів потребували подальшого хірургічного лікування.

Хірургічне лікування в обсязі вітректомії pars plana статистично значимо поліпшувало гостроту зору, але, незважаючи на сучасні технологічні підходи у вітреоретинальній хірургії, передбачало наявність ускладнень у 17 % випадків через 2 тижні, у 7 % — через 1 місяць та у 34 % — через 6 місяців після операції.

Також встановлено, що, незважаючи на сучасні хірургічні технології, в 7 % випадків відбувся рецидив гемофтальму через 1 місяць після хірургічного лікування, а в 10 % — через 6 місяців. Цей факт більшою мірою є свідченням ступеня тяжкості патології таких пацієнтів, а не впливу методу лікування.

Висновки

У результаті проведеного дослідження встановлено, що частота гемофтальму серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою становила 21 %.

Виявлено зростання частоти гемофтальму при гіпертонічній хворобі з віком (найбільший рівень спостерігався у віковій групі 61–70 років), з підвищенням рівня артеріального тиску, зі збільшенням стажу загального захворювання та за наявності гіпертонічних кризів в анамнезі. Частота гемофтальму у пацієнтів з ГХ була статистично значимо вища за відсутності лікування. Ступінь тяжкості гіпертонічної ретинопатії впливав на частоту виникнення гемофтальму.

Встановлено, що 71 % пацієнтів потребували хірургічного лікування. Хірургічне лікування супроводжувалося післяопераційними ускладненнями в 17 % випадків через 2 тижні, в 7 % — через 1 місяць та у 34 % — через 6 місяців після операції.

Визначено, що, незважаючи на сучасні хірургічні технології, в 7 % випадків зафіксовано рецидив гемофтальму через 1 місяць після хірургічного лікування та у 10 % — через 6 місяців, що є свідченням тяжкості патології цих пацієнтів.

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

Список літератури

1. Conart J.B., Berrod J.P. Hémorragies du vitré non traumatiques [Non-traumatic vitreous hemorrhage]. *J. Fr. Ophtalmol.* 2016 Feb. 39(2). 219–25. French. doi: 10.1016/j.jfo.2015.11.001. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26826742.
2. Shaikh N., Srishti R., Khanum A., Thirumalesh M.B., Dave V., Arora A., et al. Vitreous hemorrhage — Causes, diagnosis, and management. *Indian J. Ophthalmol.* 2023 Jan. 71(1). 28–38. doi: 10.4103/ijo.IJO_928_22. PMID: 36588205; PMCID: PMC10155538.
3. Salcedo-Villanueva G., Trujillo-Alvarez M., Becerra-Revollo C., Ibarra-Elizalde E., Mayorquín-Ruiz M., Velez-Montoya R., et al. A Proposed Method to Quantify Vitreous Hemorrhage by Ultrasound. *Clin. Ophthalmol.* 2019 Dec 2. 13. 2377–2384. doi: 10.2147/OPTH.S229857. PMID: 31819363; PMCID: PMC6896922.
4. Baker M.L., Hand P.J., Wang J.J., Wong T.Y. Retinal signs and stroke — Revisiting the link between the eye and brain. *Stroke.* 2008. 39. 1371–1379. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.496091.
5. Kitagawa K. Blood pressure management for secondary stroke prevention. *Hypertens. Res.* 2022 Jun. 45(6). 936–943.
6. Chen S., Zeng L., Hu Z. Progressing haemorrhagic stroke: categories, causes, mechanisms and managements. *J. Neurol.* 2014 Nov. 261(11). 2061–78.
7. Ojaghihaghghi S., Vahdati S.S., Mikaeilpour A., Ramouz A. Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke. *World J. Emerg Med.* 2017. 8(1). 34–38.
8. An S.J., Kim T.J., Yoon B.W. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. 2017. *J. Stroke.* 2017 Jan. 19(1). 3–10.
9. Mechrgui M. Multilayered Hemorrhage Secondary to Retinal Arterial Macroaneurysm Rupture: A Case Report and Review of Literature. *Cureus.* 2022 Apr 7. 14(4). e23903. doi: 10.7759/cureus.23903. PMID: 35530862; PMCID: PMC9076047.
10. Pal B. Retinal arterial macroaneurysm (RAM). *eOphtha*, Published. April 12, 2021. Available from: <https://www.eophtha.com/posts/i-file-retinal-arterial-macroaneurysm-ram>. Accessed April 11, 2023.
11. Singh D., Tripathy K. Retinal Macroaneurysm. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—*. PMID: 35015432.
12. Mirsharif Q., Tajeripour F., Pourreza H. Automated characterization of blood vessels as arteries and veins in retinal images. *Computerized Medical Imaging and Graphics.* 2013. 37(7–8). 607–617. DOI: 10.1016/j.compmedimag.
13. Triantafyllou A., Anyfanti P., Gavriilaki E., Zabulis X., Gkaliagkousi E., Petidis K., et al. Association Between Retinal Vessel Caliber and Arterial Stiffness in a Population Comprised of Normotensive To Early-Stage Hypertensive Individuals. *American Journal of Hypertension.* 2014. 27. 1472–1478. DOI: 10.1093/ajh/hpu074.
14. Agarwal A.K., Rees C.J., Pollack C.V. Hypertensive Crisis. *Cardiology Secrets (Fourth Edition).* 2013. 371–379. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4815-0.00052-0>.
15. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S., et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet.* 383(9932). 1899–1911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1).
16. Bhargava M., Ikram M.K., Wong T.Y. How does hypertension affect your eyes? *J. Hum. Hypertens.* 2012. 26(2). 71–83; Ong Y.-T., Wong T.Y., Klein R., et al. Hypertensive retinopathy and risk of stroke. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979).* 2013. 62(4). 706–11.

17. Chen X., Meng Y., Li J., She H.C., Zhao, Zhang J., et al. Serum Uric Acid Concentration Is Associated With Hypertensive Retinopathy In Hypertensive Chinese Adults. *BMC Ophthalmology*. 2017. 17. 83. DOI: 10.1186/S12886-017-0470-Y.
18. Chopra A., Sharma A., Singh S., Bahl V. Changing Perspectives in Classifications of Hypertensive Retinopathy. *Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. 2014. 13(6). 51-54.
19. Unnithan A.K.A., M Das J., Mehta P. Hemorrhagic Stroke. [Updated 2023 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559173>.
20. Singh D., Tripathy K. Retinal Macroaneurysm. [Updated 2023 Feb 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576407/>.
21. Pitkänen L., Tommila P., Kaarniranta K., Jääskeläinen J.E., Kinnunen K. Retinal arterial macroaneurysms. *Acta Ophthalmologica*. 2014. 92(2). 101-104. <https://doi.org/10.1111/aos.12210>.
22. Hayreh S.S. Retinal vein occlusion. *Indian J. Ophthalmol*. 1994. 42. 109-32.
23. Witmer M.T., Cohen S.M. Oral anticoagulation and the risk of vitreous hemorrhage and retinal tears in eyes with acute posterior vitreous detachment. *Retina*. 2013. 33(3). 621-626.
24. Rossi T., Ripandelli G. Pars Plana Vitrectomy and the Risk of Ocular Hypertension and Glaucoma: Where Are We? *J. Clin. Med*. 2020 Dec 10. 9(12). 3994. doi: 10.3390/jcm9123994. PMID: 33321697; PMCID: PMC7763583.
25. Temkar S., Stephen M., Agarwal D., Kumar Deb A. Multilayered retinal bleed in ruptured retinal artery macroaneurysm. *BMJ Case Reports*. 2023. 10.1136/bcr-2023-254669, 16, 4 (e254669).
26. Meng Y., Xu Y., Li L., He L., Yi Z., Chen Ch. Retinal arterial macroaneurysm rupture by Valsalva maneuver: a case report and literature review. *BMC Ophthalmology*. 2022. 10.1186/s12886-022-02662-x, 22, 1.
27. Wakabayashi T., Patel N., Bough M., Nahar A., Sheng Y., Momenaei B., et al. Vitrectomy for Vitreous Hemorrhage Associated with Retinal Vein Occlusion: Visual Outcomes, Prognostic Factors, and Sequelae. *Retina*. 2023 Sep 1. 43(9). 1506-1513. doi: 10.1097/IAE.0000000000003839. PMID: 37294906.
28. Dervenis P., Dervenis N., Smith J.M., Steel D.H. Anti-vascular endothelial growth factors in combination with vitrectomy for complications of proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2023 May 31. 5(5). CD008214. doi: 10.1002/14651858.CD008214.pub4. PMID: 37260074; PMCID: PMC10230853.

Отримано/Received 08.08.2023

Рецензовано/Revised 10.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.09.2023 ■

Information about authorOksana Ilyuk, Institute of Postgraduate Education of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oksana.ilyuk9@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0008-3082-4779>**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.Yu. Ilyuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Analysis of development factors, clinical course and features of hemophthalmos treatment in hypertensive retinopathy

Abstract. Background. Hypertension is a risk factor for the development of microvascular anomalies and retinal vessel occlusions. Both pathological conditions can be the cause of hemorrhage in the vitreous body in hypertension. Assessment of the influence of the severity of systemic pathology, disease history, age, gender, the presence of previously diagnosed ophthalmological signs, as well as the clinical course and recurrences of hemophthalmos with various mechanisms of development is an urgent task for modern ophthalmology. The purpose of our research was to study the features of development, clinical course and surgical treatment of hemophthalmos in hypertension. **Materials and methods.** During clinical studies, 100 patients (200 eyes) were examined: 54 women and 46 men aged 30 to 82 years, who were diagnosed with hypertensive retinopathy and hemophthalmos. Duration of dynamic observation was five years. All patients gave informed voluntary consent to participate in the study. According to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 117 issued on March, 15, 2007, all patients with hemophthalmos against the background of hypertensive retinopathy were initially observed and conservatively treated. In case of treatment failure for 4–5 weeks, surgical intervention was performed. It was carried out in the scope of a closed subtotal vitrectomy 23/27ga with removal of the inner limiting membrane and endotamponade with a gas-air mixture. The frequency of hemophthalmos in hypertensive retinopathy was analyzed taking into account gender, age, history of the general disease, blood pressure, administration of antihypertensive drugs and anti-

coagulants, a history of hypertensive crises, the degree of severity of hypertensive retinopathy. Visual results and the frequency of complications and recurrences during the entire observation period were also evaluated. **Results.** Analysis of the results showed that the frequency of hemophthalmos among patients with hypertension was 21 %. An increase in the frequency of hemophthalmos with hypertension was detected with age — the highest level was observed in the age group of 61–70 years, with an increase in blood pressure, the length of the general illness and with a history of hypertensive crises. The frequency of hemophthalmos was statistically significantly higher in the absence of treatment. The severity of hypertensive retinopathy affected the frequency of hemophthalmos. It was found that 71 % of patients required surgical treatment. Surgical treatment was accompanied by postoperative complications in 17 % of patients after 2 weeks, in 7 % after 1 month, and in 34 %, six months after surgery. We recorded 7 % recurrence of hemophthalmos 1 month after surgical treatment and 10% after 6 months. **Conclusions.** Our study demonstrated the influence of the general condition in hypertension on the clinical course, occurrence and frequency of hemophthalmos recurrences. Surgical treatment of hemophthalmos statistically significant improved visual functions and quality of life in this category of patients. The presence of complications and relapses after surgical treatment largely depends on the severity of hypertension in these patients.

Keywords: hypertension; hemophthalmos; hypertensive retinopathy; vitrectomy

Опатадин ЕКО

олопатадин 0,1%

ШВИДКА ДОПОМОГА ПРИ АЛЕРГІЇ ОЧЕЙ

БЕЗ КОНСЕРВАНТІВ



**Подвійний механізм дії
при алергії очей**



Відсутність консервантів



Зручне використання 2 р/д



**Зберігається до 90 днів
після відкриття флакона**



УДК 616.211-002-056:615.5

Сучасні підходи до діагностики і лікування алергічного кон'юнктивіту

9–10 червня в Києві за підтримки кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця, Асоціації дитячих офтальмологів та оптометристів України й Асоціації фахівців офтальмопластики та очного протезування відбулася XI Науково-практична конференція дитячих офтальмологів, офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити». У рамках закладу розглядалися актуальні питання діагностики й лікування стрічкоподібної дегенерації рогівки, хоріоретиніту, діабетичної ретинопатії, порушень акомодатції, кон'юнктивітів, у тому числі алергічних.

Алергічний кон'юнктивіт (АК) вважається одним з найпоширеніших алергічних захворювань (АЗ). За даними різних авторів, його симптоми спостерігаються приблизно в 15–25 % населення планети. АК може бути самостійним захворюванням, однак частіше він супроводжує інші АЗ, зокрема сезонний або цілорічний алергічний риніт (АР), бронхіальну астму (БА), атопічний дерматит, кропив'янку, медикаментозну, харчову, інсектну алергію тощо. Гострий і особливо затяжний перебіг АК істотно знижує якість життя пацієнтів і може супроводжуватися розвитком ускладнень (помутніння рогівки, васкуліт), які часто призводять до істотного зниження гостроти зору. Усе це диктує необхідність використання сучасних підходів до діагностики й терапії алергічного кон'юнктивіту.

З доповіддю «Алергічний кон'юнктивіт» виступила доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України Інна Володимирівна Гогунська (Центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка).

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно 40 % населення світу має алергічні реакції, з яких більше ніж половина — це діти. В Україні проблема алергічних захворювань, зокрема алергічного кон'юнктивіту, також є актуальною. Ураження очей у пацієнтів з алергією реєструються у 80–90 % випадків. Алергічні кон'юнктивіти вражають близько 20 % усього населення (у нашої країні — понад 8 млн осіб) і є важливою клінічною проблемою.

Хронічний (цілорічний) алергічний кон'юнктивіт частіше зустрічається серед міських жителів (75 %). Такі пацієнти звертаються по медичну допомогу переваж-

но в зимово-весняний період. Часто АК поєднується з алергічним ринітом, бронхіальною астмою, харчовою алергією, атопічним дерматитом. У дітей з АК нерідко спостерігається спадкова схильність до алергічних проявів.

Алергічні кон'юнктивіти супроводжуються свербінням, відчуттям стороннього предмета в оці, слезотечею, частим кліпанням, іноді світлобоязню, що викликає емоційний дискомфорт, погіршує зорове сприйняття і якість життя пацієнтів. Об'єктивними клінічними ознаками АК є набряк і гіперемія слизової оболонки, слизові або серозні виділення із очей, сосочкові розростання кон'юнктиви й ураження рогівки.

За етіологією АК поділяється на імунологічний, неімунний та інфекційний алергічний кон'юнктивіт. Підтипами імунологічного АК є сезонний; хронічний (персистуючий) цілорічний; індукований лікарськими засобами АК; весняний кератокон'юнктивіт; гігантопапілярний кон'юнктивіт. Сезонний АК (сінна лихоманка, поліноз) зазвичай спричинений повітряними алергенами, які виробляють рослини весною, літом і осінню. Хронічний (персистуючий) цілорічний алергічний кон'юнктивіт викликається пиловими кліщами та іншими несезонними алергенами, що присутні вдома протягом року; індукований лікарськими засобами АК виникає при негативному впливі медикаментозних препаратів. У дітей віком від 5 до 20 років найтяжчим типом є весняний кератокон'юнктивіт, який минає тільки взимку. Розвиток гігантопапілярного кон'юнктивіту пов'язаний з носінням контактних лінз, які знаходяться на поверхні ока і призводять до збільшення розміру папілярів на кон'юнктиві.

Крім того, АК поділяються на сезонні й цілорічні; за ступенем тяжкості виділяють легкий, середньої тяжкості і тяжкий перебіг; за стадіями — загострення та ремісію.

Консенсусним документом щодо АК (DECA) запропонована класифікація алергічних кон'юнктивітів на інтермітуючий, який триває ≤ 4 дні на тиждень або ≤ 4 тижні підряд, і персистуючий, який триває ≥ 4 дні на тиждень або ≥ 4 тижні поряд. І інтермітуючий, і персистуючий АК можуть бути легкими, середньої тяжкості й важкими. При легкому перебігу АК відсутні постійні ознаки й симптоми, він не впливає на гостроту зору, роботу або навчання, не ускладнює повсякденну діяльність, читання і/або спорт. При середньотяжкому й тяжкому перебігу є постійні ознаки й симптоми, він впливає на гостроту зору, роботу або навчання, ускладнює повсякденну діяльність, читання і/або спорт. Для середньої тяжкості перебігу АК необхідна наявність 1–3 пунктів із 4, для важкого — 4 пунктів із 4.

Персистуючий АК може бути пов'язаний із сезонними алергенами. Наприклад, пацієнт має сенсibilізацію до пилку дерев, лугових трав і бур'янів. Симптоми АК у цього пацієнта будуть тривати з лютого по кінець осені, тобто понад 4 тижні. Згідно з класифікацією DECA це персистуючий АК, пов'язаний із сезонними алергенами.

Алергени, що викликають АК, добре відомі. Це пилки рослин — дерев, бур'янів і лугових трав. Також до поширених алергенів належить пліснява, яка може знаходитися в приміщенні або на вулиці. *Alternaria alternata* — пліснявий грибок, який зустрічається в 30 % пацієнтів, сенсibilізованих до бур'янів. Він довго персистує в повітрі й активно розпоршується в період з травня до перших морозів. Діти і дорослі, які люблять відпочивати в парках і шуршати листям, дуже часто отримують загострення алергічного кон'юнктивіту і риніту. Чорні плями на листі — це *Alternaria alternata*. Вона потрапляє в ніс та очі пацієнта, реалізуючи більш сильну алергічну реакцію. Друга група пліснявих грибів, *Alternaria alternata*, знаходиться в приміщеннях, у кімнатах, де постійно живе людина. Має вигляд плям жовтого, зеленого або чорного кольору і також викликає алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт і бронхіальну астму.

Стосовно тварин слід зазначити, що шерсть кішок не є головною причиною виникнення алергічних реакцій, тому що основним алергеном є секреторні протеїни слинних залоз і шкіри. А через те, що кішки дуже охайні й ретельно очищують свою шерсть, вилізуючи її, вони активно розносять алергени. Цікавим є той факт, що кішки виробляють набагато менше алергенів на відміну від котів. Алергія на собачу шерсть зустрічається набагато рідше, ніж на шерсть кішки. Найчастіше негативну реакцію провокують короткошерсті породи собак. Пояснюється цей факт досить просто: основна частина алергенів локалізується саме в шкірному покриві собаки. Крім того, причинами алергії на собачу шерсть нерідко стає собача слина, а також кліщі, які живуть у шерсті тварини.

До алергенів, що викликають АК, також належать пилові кліщі, які контактують з оболонкою очей. Часто вони викликають не тільки АК, але і алергічний риніт і бронхіальну астму.

В основі розвитку алергічного ринокон'юнктивіту лежить IgE-залежний тип алергічної реакції. При контакті з причинно-значущими алергенами в сенсibilізованого пацієнта виникає гіперпродукція В-клітинами специфічних IgE. З ними на поверхні тучних клітин зв'язується алерген, відбувається дегрануляція мастоцитів, вивільняються медіатори запалення (у тому числі гістамін), які і визначають клінічну картину гострого АК.

Залежно від алергенів, що викликають алергічний кон'юнктивіт, його симптоми можуть мати сезонний або цілорічний характер. З кінця лютого по середину листопада пилкують ті чи інші рослини. Спочатку це дерева, потім лугові трави, потім бур'яни. Усі ці рослини опилуються вітром, і пилок розноситься на десятки-сотні кілометрів, викликаючи сезонні симптоми АК, АР і БА. Основні алергени березня — квітня — береза, клен, ліщина, тополя, верба, вільха, кипарисові.

На сьогодні завдяки молекулярній діагностиці алергенів можливо діагностувати не тільки екстракти, але і молекули алергенів, що створює позитивні умови для персоналізованого підбору імуноспецифічної терапії. Серед дерев основним алергеном є береза, яка викликає симптоми АК у 8–16 % населення щорічно. Комітетом міжнародної номенклатури алергенів було виявлено 7 молекул пилку беріз, однак найбільш потужним є Bet v 1.

До дерев, пилок яких є алергеном, також належать тополі. На території України вони починають цвісти вже на початку березня. Період цвітіння триває як мінімум до середини квітня. Через кілька тижнів після цього тополя викидає пух, який розноситься вітром. Це крилате насіння рослини, її ембріон. А от пилок тополі та інших рослин, що є чинником сезонної алергії, — це сперматозоїд рослини. Він якраз і потрібний, щоб утворити ембріон разом із яйцеклітиною, яка знаходиться на жіночих квітках рослини.

Пух тополі помилково вважається причиною алергії. Насправді поява пуху відбувається після того, як дерева запліднилися пилом. А тому тополіний пух, тобто насіння тополі, не алерген, а механічний подразник. Він лоскоче ніс та очі, потрапляючи до них. Люди ж сприймають свої чхання та виділення з носа, які є захисною реакцією на чужорідний предмет, як алергію.

Пилок амброзії вдвічі частіше викликає алергічну астму, ніж інші пилкові алергени. Амброзія коротка (*A. artemisiifolia* або *A. elator*) є найпоширенішою причиною пізнього полінозу в чутливих верств населення. Кожна окрема рослина може давати до 62 000 насінин за період цвітіння, створюючи максимальну концентрацію пилку в повітрі в серпні та вересні (800 зерен/м³). В Україні цей небезпечний бур'ян поширений майже на 70 % території. Він засмічує найбільші площі в таких областях країни, як Херсонська, Запорізька, Миколаївська, Кіровоградська, Дніпропетровська і Донецька.

Amb a₁ — найважливіший алерген пилку амброзії, що демонструє > 95 % сенсibilізації в пацієнтів з алергією на пилок амброзії. Він перехресно-реактивний з Art v₆ (полин), Amb a₂ (амброзія), Cha o₁ (японське кипарисове дерево), Cup a₁ (кипарис), Cgu j₁ (японський кедр), Sun a₁ (гірський кедр).

Стосовно клінічних проявів: весняний кератокон'юнктивіт зазвичай повторюється сезонно і дає двобічне запалення кон'юнктиви переважно в дітей чоловічої статі та молодих людей дорослого віку. До симптомів весняного кератокон'юнктивіту належить свербіж в очах (72 %), блефароспазм, фотофобія, затьмарений зір, слизові виділення. Згідно з результатами досліджень АК нерідко поєднується з чиханням (84 %), нежиттю (77 %), закладеністю носа (71 %), свербежем у носі (57 %), головним болем (50 %), кашлем/хрипами (41 %).

В Україні згідно з наказом щодо надання допомоги пацієнтам, які страждають від алергії (лютий 2023 року), лише дорослі й дитячі алергологи можуть використовувати діагностичне шкірне тестування з алергенами. Лабораторна діагностика алергії *in vitro* виконується в більшості комерційних лабораторій. Проводиться визначення специфічних IgE до екстрактів та окремих компонентів алергенів, що дозволяє вирішити діагностично складні випадки: наявність чіткої симптоматики за відсутності об'єктивних даних анамнезу та алергологічного обстеження *in vivo*, у дітей раннього віку, за необхідності постійного застосування антигістамінних препаратів, при загостренні захворювання, наявності алергодерматозів, особливо в стадії загострення, вагітності, дистанційному обстеженні.

Скринінгові міксти ImmunoCAP — комплексні скринінгові дослідження, що дозволяють виявити сенсibilізацію організму до групи алергенів узагальнено, через дослідження суміші алергенів: fx5 — суміш харчових алергенів (ячний білок, молоко, тріска, пшениця, арахіс, соя); ex5 — суміш епітелію тварин (лупа кішки, собаки, коня, корови); mx2 — суміш пліснявих грибів (*Penicillium chrysogenum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Setomelanomma rostrata*).

Скринінг змішаної алергії для дітей Phadiator infant — це мікст інгаляційних (пилок бур'янів, трав, дерев, домашнього пилу, плісняв, алергени трави) і харчових алергенів, які більш актуальні для дітей віком до 4 років. Це перший крок у визначенні джерела симп-

томів у дитини. У разі позитивного результату виникає необхідність кількісного вимірювання рівня специфічних IgE в сироватці пацієнта до алергенів, що входять до складу суміші. При негативному результаті скринінгового тесту алергія як причина симптомів у дитини є малоімовірною.

Скринінг інгаляційної алергії Phadiator дозволяє з високою імовірністю спростувати або підтвердити алергічну природу респіраторних симптомів у пацієнтів. Чутливість тесту становить 93 %, а його специфічність — 89 %. Даний скринінговий тест вважається якісним, тобто в разі позитивного результату виникає необхідність кількісного вимірювання рівня специфічних IgE в сироватці пацієнта до алергенів (пилок бур'янів, злакових трав, кущів, дерев, кліщі, домашній пил, пліснява, шерсть кішки, собаки та інші). Якщо скринінговий тест показав негативний результат, алергічну етіологію захворювання повністю виключати не слід, однак з великою імовірністю слід розглянути інші можливі етіологічні причини.

Для лікування алергічного кон'юнктивіту міжнародними стандартами рекомендована елімінація алергену; антигістамінні препарати другого покоління; блокатор Н₁-гістамінових рецепторів + інгібітор вивільнення протизапальних медіаторів тучними клітинами кон'юнктиви (Опатадин® ЕКО); протизапальні засоби у вигляді очних крапель; кортикостероїдвмісні краплі — при тяжких випадках загострення; алергенспецифічна імунна терапія (АСІТ) (ефективність 82–96 %). Для досягнення бажаного найвищого ефекту АСІТ алергологи рекомендують робити ін'єкції або приймати препарати, що містять алерген, з чітко визначеною періодичністю протягом 3–5 років. Для пилкових алергенів, що мають певну сезонність цвітіння, найкращий час для початку алергенспецифічної імунотерапії — це період, коли пилок лікування необхідно починати за кілька місяців до початку цвітіння рослини-алергену.

Незалежно від того, який спосіб введення алергену обраний, лікування буде складатися з двох фаз: початкової фази, під час якої проводиться поступовий набір дози алергену до максимально переносимої, і підтримувальної фази, під час якої пацієнт тривалий час отримує максимально переносиму терапевтичну дозу алергену.

Підготувала **Тетяна Чистик** ■

Епітеліальний профіль рогівки і стабільність рефракції після ексимерлазерної корекції аметропії, виконаної на різних платформах

Резюме. Актуальність. За даними 2020 року, 161 млн світової популяції мали аметропії, які пов'язані з помірними та тяжкими порушеннями зору або сліпотою. Лазерний кератомільоз *in situ* (LASIK) широко використовується у світі для корекції міопії, гіперметропії та астигматизму. Гіперметропічний профіль ексимерлазерної абляції призначений для збільшення кривизни центральної ділянки. Лазери попереднього покоління та попередні профілі абляції асоціювалися зі значним регресом, недокорекцією та втратою максимальної скоригованої гостроти зору на відстані. Оцінка профілю епітелію відіграє важливу роль для визначення механізму виникнення і ризиків регресу рефракційного результату. **Мета:** оцінити епітеліальний профіль рогівки і стабільність рефракції після ексимерлазерної корекції (ЕЛК) аметропії, виконаної на різних платформах. **Матеріали та методи.** Було проаналізовано медичну документацію 40 пацієнтів (80 очей), віком 18–40 років, яким з 2021 по 2023 р. проводили ЕЛК методом LASIK для корекції гіперметропії у медичному центрі «Лазер плюс» (м. Львів, Україна). До 1-ї групи увійшли 22 пацієнти (44 ока), яким було виконано ЕЛК методом LASIK для корекції гіперметропії за допомогою ексимерного лазера MEL 80 (Carl Zeiss Meditec). Групу 2 становили 18 пацієнтів (36 очей), яким виконували ЕЛК методом LASIK для корекції гіперметропії за допомогою ексимерного лазера MEL 90 (Carl Zeiss Meditec). Динамічні зміни оцінювались за допомогою контролю маніфестної рефракції, а також за картами товщини епітелію за результатами ОСТ рогівки. Термін спостереження — 1 рік. **Результати.** У групі 1 максимальна товщина епітелію фіксувалась на межі 5- і 7-міліметрової зони, а в групі 2 — на 7 мм. Різке збільшення товщини епітелію в обох групах фіксувалось у термін 3 місяці після LASIK. У 2-й групі найбільший приріст товщини був на 10 % меншим, ніж в 1-й групі. Незначний гіперметропічний зсув на термінах з 3-го місяця до 1 року. Статистично значущої різниці між результатами двох досліджуваних груп на різних термінах післяопераційного спостереження не відмічалось. **Висновки.** Поточне дослідження при даному об'ємі і тривалості показало, що результуючий профіль товщини епітелію є достатньо стабільним для підтримки необхідної сили заломлення рогівки протягом 1 року спостереження, але потрібний контроль цих параметрів на віддалених термінах, враховуючи різницю приросту товщини епітелію після LASIK на різних ексимерлазерних платформах — MEL 80 і MEL 90.

Ключові слова: ексимерлазерна корекція; аметропія; LASIK; епітеліальний профіль рогівки; стабільність рефракції

Вступ

За даними 2020 року, 161 млн світової популяції мали аметропії, які пов'язані з помірними та тяжкими порушеннями зору або сліпотою [1]. Лазерний кератомільоз *in situ* (LASIK) широко використовується у світі для корекції міопії, гіперметропії та астигматизму [1–3].

З 1993 року, коли Dausch та ін. вперше опублікували результати застосування фоторефракційної кератектомії для корекції гіперметропії до +7,50 D за допомогою ексимерного лазера MEL 60 (Carl Zeiss Meditec), ексимерлазерна корекція (ЕЛК) далекозорості почала широко застосовуватись у світі [2]. Специфічним профілем

абляції при гіперметропічному лазерному кератомільозі *in situ* (LASIK) відповідно до правила товщин Барракера є кільцева зона абляції для сплюснення периферичної рогівки з результируючим збільшенням кривизни центру — оптичної зони [3].

Лазери попереднього покоління та попередні профілі абляції асоціювалися зі значним регресом, недокорекцією та втратою максимальної скоригованої гостроти зору на відстані [1–4].

Значне поліпшення результатів гіперметропічної абляції при ЕЛК відбулося завдяки збільшенню оптичної та перехідної зони. У різних дослідженнях було виявлено значно кращу стабільність результатів завдяки цій модифікації [5]. З появою лазерів з літаючим променем на заміну широкопроменевим щільним лазером відмічалось поліпшення результатів при використанні різних лазерних платформ такого типу [5–7]. На додаток до розробки технологій ексимерного лазера значний прогрес був досягнутий завдяки врахуванню у дизайні профілю абляції карт товщини епітелію [8].

Відомо, що епітелій рогівки має здатність змінювати свій профіль товщини, щоб відновити гладку, симетричну оптичну поверхню, і частково або повністю маскує нерівності стромы [4, 9]. Будь-яка зміна форми стромальної поверхні рогівки призводить до зміни профілю товщини епітелію, і градієнт кривизни та величина зміни кривизни впливають на ремодельовання епітелію. Була опублікована велика кількість робіт про потовщення центрального епітелію після міопічної ексимерної лазерної абляції, що було пов'язано з міопічним регресом [10–19]. З огляду на численні дослідження щодо змін товщини епітелію після міопічної ексимерлазерної абляції цілком ймовірно, що епітеліальні зміни також спостерігатимуться після гіперметропічної абляції і також можуть бути пов'язані з регресом рефракційного результату. Гіперметропічний профіль ексимерлазерної абляції призначений для збільшення кривизни центральної ділянки, який створює морфологію, подібну до кератоконічної рогівки. Як відомо з джерел літератури, при кератоконусі фіксують стоншення епітелію в ділянці найбільшого вигину рогівки [20–25]. Тому можна припустити, що профіль товщини епітелію після гіперметропічної абляції буде подібним до того, що спостерігається при кератоконусі. У цьому контексті, згідно з даними літератури, слід зауважити, що хоча виявлено позитивну кореляцію між найтоншим епітелієм і показниками кератометрії, сама по собі післяопераційна кератометрія може ввести в оману, оскільки є випадки з відносно пласкою кератометрією і тонким епітелієм та очі з крутою кератометрією (> 50,00 D) і відносно товстим, здоровим епітелієм [26]. Тому оцінка профілю епітелію відіграє важливу роль для визначення механізму виникнення і ризиків регресу рефракційного результату.

Хоча за останні роки зросла кількість публікацій, що демонструють безпечність та ефективність лікування гіперметропії, порівняння віддалених функціональних результатів на фоні специфічних біомеханічних змін тканини рогівки при використанні різних ексимерлазерних платформ для корекції гіперметропії

є актуальним завданням сучасної офтальмології з огляду на об'єм аномалій рефракції у світі і їх соціально-економічний вплив.

Мета: оцінити епітеліальний профіль рогівки і стабільність рефракції після ексимерлазерної корекції аметропії, виконаної на різних платформах.

Матеріали та методи

Нами було проведено ретроспективне клінічне дослідження.

Дослідження проведене з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.).

Усі пацієнти дали добровільну інформовану згоду. Інформована згода та дозвіл на використання даних для загального аналізу та публікації були отримані від кожного пацієнта перед операцією як частина нашого стандартного протоколу.

Було проаналізовано медичну документацію 40 пацієнтів (80 очей), віком 18–40 років, яким з 2021 по 2023 р. проводили ЕЛК методом LASIK для корекції гіперметропії у медичному центрі «Лазер плюс» (м. Львів, Україна).

Критерії включення: відсутність протипоказань для LASIK, відсутність попередніх операцій на очах, повіках або орбіті, максимальна скоригована гострота зору вдаль 20/40 або вище та мінімальний період спостереження 1 рік.

Передопераційні показники рефракції коливались у межах від +2,25 до +5,75 D за сфероеквівалентом. Середній передопераційний показник сфероеквівалента рефракції становив 4,0 D, а середній показник рогівкового астигматизму становив 1,01 D.

До 1-ї групи увійшли 22 пацієнти (44 ока), яким було виконано ЕЛК методом LASIK для корекції гіперметропії за допомогою ексимерного лазера MEL 80 (Carl Zeiss Meditec).

Групу 2 становили 18 пацієнтів (36 очей), яким виконували ЕЛК методом LASIK для корекції гіперметропії за допомогою ексимерного лазера MEL 90 (Carl Zeiss Meditec).

Усім пацієнтам перед операцією і в ході динамічного післяопераційного спостереження — 1 день, 1, 3 і 6 місяців і 1 рік після ЕЛК — виконували стандартні офтальмологічні обстеження: автокераторефрактометрію, візіометрію, включно з оцінкою некоригованої гостроти зору вдаль (НКГЗ) і максимальної коригованої гостроти зору вдаль, визначали маніфестну рефракцію, рефракцію в умовах циклоплегії, кератотопографію, пневмотонометрію, кератопахиметрію, біомікроскопію, офтальмоскопію в умовах мідріазу за допомогою асферичної лінзи Volk Super/Field (NC, USA), а також тридзеркальної лінзи Гольдмана, оптичну когерентну томографію (ОСТ) переднього сегмента ока, визначали сльозопродукцію, стабільність слізної плівки.

Динамічні зміни оцінювались за допомогою контролю маніфестної рефракції, а також за картами товщини епітелію за результатами ОСТ рогівки.

Визначення маніфестної рефракції виконували без попередньої інстиляції крапель для циклоплегії за допомогою автоматизованого робочого місця (Haag-Streit, Swiss) з використанням авторефрактокератометра (ARK-1000 OPD-Scan II, Nidek, Japan), комп'ютеризованого фороптера (Refractor RT-5100, Nidek, Japan) та проектора оптичних знаків (CP-770, Nidek, Japan).

Епітеліальний профіль рогівки визначали за допомогою Anterior Segment Spectral Domain-ОСТ (AS-ОСТ) на приладі REVO SOCT Corneicus. Товщину епітелію було відображено у трьох зонах різного діаметру — 2, 2–5 і 5–7 мм. Результати з показниками якості скану < 7 не були включені в дослідження. Оцінювали товщину епітелію в центральній 2-міліметровій зоні, середню товщину епітелію в центральній 5-міліметровій зоні, середню товщину периферичного епітелію у восьми різних меридіанах в усіх учасників дослідження, а також різницю між динамічними змінами товщини в різних зонах в обох групах спостереження.

У всіх випадках LASIK проводився однією і тією ж хірургічною бригадою з використанням мікрокератома Zyoptix XP (Bausch & Lomb) з голівкою 120 мкм і кільцем 20/9,5 мм.

Використовувалася найбільша можлива оптична зона, відповідно до індивідуальних розрахунків, у межах від 6,5 до 7 мм, з 2-мм перехідною зоною.

Пацієнтам 1-ї групи було виконано ЕЛК за допомогою профілю Aberration Smart Ablation ексимерним лазером MEL 80 (Carl Zeiss Meditec).

Пацієнтам 2-ї групи виконували ЕЛК за допомогою ексимерного лазера MEL 90 (Carl Zeiss Meditec). Профіль абляції Triple-A використовувався на частоті імпульсів 500 Гц для всіх випадків, який базується на профілі інтелектуальної абляції аберацій лазерної платформи MEL 80, а також включає функцію корекції енергії для компенсації радіальної проекції потоку енергії та втрати на відбиття та периферичні біомеханічні зміни.

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 61 11.0, MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). Рівень значущості відмінностей показників порівняно з результатами до операції був розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента. У всіх випадках відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Термін спостереження — 1 рік.

Результати

У поточному дослідженні на всіх очах фіксувалася специфічна епітеліальна карта у формі бублика, яка характеризувалася локальною центральною зоною тонкого епітелію, оточеною кільцем потовщеного епітелію. Порівняно з даними літератури, у яких зазначено, що за показниками усередненого для загальної популяції профілю товщини епітелію найтонкіший епітелій фіксується в центральній ділянці, з мінімальною товщиною 46,9 мкм, а найтовстіший епітелій — парацентрально,

з максимальною товщиною до 70,9 мкм на радіусі 3,4 мм від вершини рогівки, нами виявлено, що середня товщина найтоншого епітелію у всіх досліджуваних випадках становила 40,3 мкм, а середнє значення найтовстішого епітелію для всіх очей становило 85,4 мкм [27]. Це демонструє, що епітелій компенсував видалення парацентральної стромальної тканини внаслідок гіперметропічної абляції. Також було виявлено, що найтонший епітелій позитивно корелює з післяопераційною кератометрією.

Зміни товщини епітелію рогівки за AS-ОСТ під час динамічного спостереження після гіперметропічного LASIK (наступного дня, через 1, 3, 6 місяців і 1 рік) на ексимерному лазері MEL 80 (1-ша група) та LASIK на ексимерному лазері MEL 90 (2-га група) наведені в табл. 1.

За результатами, відображеними в табл. 1, можна відмітити різницю в товщині епітелію між двома групами спостереження, в радіусі і швидкості приросту товщини епітелію. У групі 1 максимальна товщина епітелію фіксувалася на межі 5- і 7-міліметрової зони, а в групі 2 — на 7 мм. Різде збільшення товщини епітелію в обох групах фіксувалось у термін 3 місяці після LASIK. У 2-й групі найбільший приріст товщини був на 10 % меншим, ніж в 1-й групі.

Найтонший епітелій у досліджуваній популяції за картами товщини епітелію знаходився в центральній ділянці, діаметром 2 мм. Найтонший показник центрального епітелію становив 32 мкм, тоді як найтонший парацентрально епітелій становив 63 мкм.

Максимальна товщина епітелію у досліджуваній популяції була зафіксована у парацентральної ділянці навколо тонкого епітелію в центрі. Найбільша товщина епітелію становила 112 мкм і знаходилася в 7-міліметровій зоні зі скроневої сторони. Тоді як найбільша товщина центрального епітелію в ділянці діаметром 2 мм становила лише 50 мкм. Усереднена товщина епітелію 2–5-міліметрової ділянки поступово збільшувалася і становила 52 мкм. За межами радіусу 5 мм товщина епітелію була значно більшою, досягаючи усередненого максимуму в 69,7 мкм.

Динамічні зміни показників маніфестної рефракції наступного дня, через 1, 3, 6 місяців і 1 рік після проведення гіперметропічного LASIK на MEL 80 (1-ша група) та LASIK на MEL 90 (2-га група) наведені в табл. 2.

З табл. 2 видно, що у пацієнтів обох груп спостереження відмічався незначний гіперметропічний зсув на термінах з 3-го місяця до 1 року. Статистично значущої різниці між результатами двох досліджуваних груп на різних термінах післяопераційного спостереження не відмічалось.

Обговорення

Визначена в цьому дослідженні різниця швидкості приросту епітелію на периферичних ділянках рогівки між різними ексимерлазерними платформами може бути пояснена асиметричною біомеханічною реакцією, яка спостерігається при застосуванні гіперметропічної абляції неконцентрично до пахіметричного профілю рогівки. Швидкість приросту товщини епітелію рогівки

Таблиця 1. Зміни товщини епітелію рогівки за AS-OCT під час динамічного спостереження після гіперметропічного LASIK (наступного дня, через 1, 3, 6 місяців і 1 рік) на ексимерному лазері MEL 80 (1-ша група) та LASIK на ексимерному лазері MEL 90 (2-га група) (мкм, $M \pm m$)

Показник	Термін після ЕЛК									
	1 день		Через 1 місяць		Через 3 місяці		Через 6 місяців		Через 1 рік	
	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2
Товщина епітелію в зоні 2 мм	49,2 ± 1,2	48,8 ± 1,3	42,1 ± 1,3	41,9 ± 1,2	41,7 ± 1,4	41,0 ± 1,6	40,3 ± 2,3	39,1 ± 2,1	38,1 ± 2,2	37,8 ± 2,2
	t = 0,23; p = 0,82		t = 0,11; p = 0,91		t = 0,33; p = 0,74		t = 0,39; p = 0,7		t = 0,1; p = 0,9	
Товщина епітелію в зоні 5 мм	55,7 ± 1,1	56,0 ± 1,15	47,1 ± 1,2	46,9 ± 1,2	48,0 ± 1,5	48,2 ± 1,4	50,5 ± 2,1	49,7 ± 2,0	52,3 ± 2,2	51,8 ± 2,15
	t = 0,19; p = 0,85		t = 0,12; p = 0,9		t = 0,1; p = 0,92		t = 0,28; p = 0,78		t = 0,16; p = 0,87	
Товщина епітелію в зоні 5–7 мм	63,7 ± 1,0	62,6 ± 1,2	65,3 ± 1,3	65,5 ± 1,2	72,8 ± 1,7	66,9 ± 1,6*	81,1 ± 1,9	73,9 ± 2,0*	88,1 ± 2,3	80,8 ± 2,2*
	t = 0,7; p = 0,48		t = 0,11; p = 0,9		t = 2,53; p = 0,01		t = 2,61; p = 0,01		t = 2,29; p = 0,02	

Примітки: t — t-критерій Стьюдента у пацієнтів, яким виконано LASIK на ексимерному лазері MEL 80 та LASIK на ексимерному лазері MEL 90; * — рівень значущості відмінностей порівняно з контрольною групою та з результатами до операції, p < 0,05 між пацієнтами однієї групи, розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 2. Динамічні зміни показників маніфестної рефракції наступного дня, через 1, 3, 6 місяців і 1 рік після проведення гіперметропічного LASIK на MEL 80 (1-ша група) та LASIK на MEL 90 (2-га група) (D, $M \pm m$)

Показник	Термін після ЕЛК									
	1 день		Через 1 місяць		Через 3 місяці		Через 6 місяців після ЕЛК		Через 1 рік	
	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2
Маніфестна рефракція	-0,51 ± 0,08	-0,48 ± 0,08	-0,47 ± 0,05	-0,45 ± 0,05	-0,34 ± 0,05	-0,39 ± 0,05	-0,10 ± 0,08	-0,15 ± 0,08	+0,14 ± 0,1	+0,11 ± 0,09
	t = 0,27; p = 0,8		t = 0,28; p = 0,78		t = 0,71; p = 0,48		t = 0,44; p = 0,66		t = 0,22; p = 0,82	

Примітки: t — t-критерій Стьюдента у пацієнтів, яким виконано LASIK на MEL 80 (1-ша група) та LASIK на MEL 90 (2-га група); * — рівень значущості відмінностей порівняно з результатами в різні терміни після операції, p < 0,05 між пацієнтами різних груп, розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

збільшується від центру до периферії, і тому застосування гіперметропічного профілю абляції спричинює більш різкий градієнт викривлення строми для сектора, розташованого ближче до центру пахіметричного профілю рогівки. Було показано, що це призводить до формування асиметричного профілю товщини епітелію через збільшення епітеліального потовщення в ділянці, де градієнт кривизни строми вищий.

Відомо, що профіль товщини епітелію має здатність змінюватись за товщиною для того, щоб компенсувати зміни строми і відновити гладеньку, сферичну оптичну поверхню. Компенсаторні зміни товщини епітелію були описані після міопічної ексимерлазерної абляції, гіперметропічної ексимерлазерної абляції, радіальної кератомії, кератоконуса та у випадках неправильного астигматизму. У попередніх опублікованих дослідженнях було відмічено, що зміни товщини епітелію корелюють зі ступенем гіперметропічної корекції; товщина центрального епітелію тонша, а товщина парацентрального епітелію товстіша для вищих ступенів гіперметропії [27–32]. Це подібно до епітеліальних змін, які спостерігаються після міопічних абляцій, коли спостерігалось більше центрального потовщення епітелію для вищих міопічних корекцій, що може частково пояснити, чому спостерігається більший регрес при вищих вихідних показниках аметропії [10–17]. У поточне дослідження не було включено пацієнтів з гіперметропією високого

ступеня, але незначний гіперметропічний зсув був зафіксований в обох групах спостереження, при цьому не було відмічено статистично значимої різниці між двома дослідними групами.

Показник маніфестної рефракції на 1-й день після операції становив $-0,5 D$, який через 3 місяці знизився до $-0,37 D$, далі відмічався гіперметропічний зсув до $+0,13 D$ між 3 місяцями і 1 роком спостереження. Про подібну тенденцію повідомлялось і в інших дослідженнях, які вивчали стабільність рефракції після ЕЛК на сучасних ексимерних лазерах, у тому числі і на MEL 80. Гіперметропічний рефракційний зсув пов'язують в основному зі сплюсненням рогівки і зміною середньої кривизни рогівки у терміни між 3-м і 12-м місяцями, унаслідок біомеханічних змін рогівки після LASIK, наприклад, як-от потовщення строми периферії рогівки після LASIK при будь-якій вихідній рефракції. Це також може пояснюватись потовщенням епітелію периферичних ділянок рогівки та навіть природним прогресуванням гіперметропії; наприклад, є дані про прогресування далекозорості протягом 5 років на $0,42 D$ ($0,08 D$ на рік) у пацієнтів від 50 років і старше.

Також нами були проаналізовані результати НКГЗ, у цьому дослідженні подібні до вже опублікованих результатів гіперметропічного LASIK, виконаного за допомогою сучасних ексимерних лазерних платформ. Частота НКГЗ на рівні 20/20 або вище коливалася від

18 до 87 %, а 20/40 або вище — від 84 до 100 % після первинного лікування за даними літератури, порівняно з 80 та 95 %, отриманими в поточному дослідженні [33].

Незважаючи на приголомшливий успіх лазерної рефракційної хірургії, який, очевидно, ґрунтується на тому, що сучасні технології поліпшують якість оптики і надають стабільність післяопераційних результатів, необхідне подальше накопичення клінічного досвіду в цьому напрямку, враховуючи вищезазначені особливості і ризики даного втручання.

Висновки

1. Проведене нами дослідження встановило особливості профілю епітелію після LASIK в обох групах спостереження. Після LASIK, виконаного на платформі MEL 90, швидкість приросту товщини епітелію була порівняно нижчою, а радіус найбільшого потовщення відносно вершини рогівки був більшим.

2. При даному об'ємі і тривалості дослідження не було виявлено статистично значимої різниці функціональних результатів, визначених за маніфестною рефракцією, між ЕЛК, виконаною різними ексимерними лазерами.

3. Поточне дослідження при даному об'ємі і тривалості показало, що результуючий профіль товщини епітелію є достатньо стабільним для підтримки необхідної сили заломлення рогівки протягом 1 року спостереження, але потрібний контроль цих параметрів на віддалених термінах, з огляду на різницю приросту товщини епітелію після LASIK на різних ексимерлазерних платформах — MEL 80 і MEL 90.

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

Інформація про фінансування. Зовнішні джерела фінансування цього дослідження відсутні.

Внесок авторів. Панченко Ю.О. — концепція, дизайн дослідження, написання, редагування статті; Путієнко О.О. — написання, редагування статті; Косуба С.І. — збір, аналіз, обробка даних, написання статті.

Список літератури

- Burton M.J. et al. *The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. The Lancet Global Health. Vol. 9, Iss. 4. e489-e551.*
- Dausch D., Smecka Z., Klein R., Schroder E., Kirchner S. *Excimer laser photorefractive keratectomy for hyperopia. J. Cataract. Refract. Surg. 1997. 23. 169-176.*
- Barraquer J.I. *Queratomileusis y queratofakia. Bogota: Instituto Barraquer de America, 1980. 342.*
- Reinstein D.Z., Archer T. *Combined Artemis very high-frequency digital ultrasound-assisted transepithelial phototherapeutic keratectomy and wavefront-guided treatment following multiple corneal refractive procedures. J. Cataract. Refract. Surg. 2006. 32. 1870-1876.*
- Kermani O., Schmeidt K., Oberheide U., Gerten G. *Hyperopic laser in situ keratomileusis with 5.5-, 6.5-, and 7.0-mm optical zones. J. Refract. Surg. 2005. 21. 52-58.*

- Kanellopoulos A.J. *Topography-guided hyperopic and hyperopic astigmatism femtosecond laser-assisted LASIK: long-term experience with the 400 Hz eye-Q excimer platform. Clin. Ophthalmol. 2012. 6. 895-901.*

- de Ortueta D., Arba-Mosquera S. *Laser in situ keratomileusis for high hyperopia with corneal vertex centration and asymmetric offset. Eur. J. Ophthalmol. 2016. 27. 141-152.*

- Reinstein D.Z., Carp G.I., Archer T.J., et al. *LASIK for the correction of high hyperopic astigmatism with epithelial thickness monitoring. J. Refract. Surg. 2017. 33. 314-321.*

- Reinstein D.Z., Srivannaboon S., Gobbe M., Archer T.J., Silverman R.H., Sutton H., Coleman D.J. *Epithelial thickness profile changes induced by myopic LASIK as measured by Artemis very high-frequency digital ultrasound. J. Refract. Surg. 2009. 25. 444-450.*

- Li H., Han Q., Zhang J., Shao T., Wang H., Long K. *Role of corneal epithelial thickness during myopic regression in femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis and transepithelial photorefractive keratectomy. BMC Ophthalmol. 2022 Dec 8. 22(1). 481. doi: 10.1186/s12886-022-02727-x. PMID: 36482343; PMCID: PMC9733129.*

- Chen H., Wang Z., Li K., Wang Y., Li X., Du L., Lin M., Savini G., Wang Q., Yu A., Chen S. *Agreement Between Predicted and Actual Measured Ablation Depth After FS-LASIK Using Different Rotating Scheimpflug Cameras and OCT. Front. Med. (Lausanne). 2022 May 19. 9. 907334. doi: 10.3389/fmed.2022.907334. PMID: 35665335; PMCID: PMC9160334.*

- Reinstein D.Z., Silverman R.H., Sutton H.F., Coleman D.J. *Very high-frequency ultrasound corneal analysis identifies anatomic correlates of optical complications of lamellar refractive surgery: anatomic diagnosis in lamellar surgery. Ophthalmology. 1999. 106. 474-482.*

- Lohmann C.P., Güell J.L. *Regression after LASIK for the treatment of myopia: the role of the corneal epithelium. Semin. Ophthalmol. 1998. 13. 79-82.*

- Erie J.C., Patel S.V., McLaren J.W., Ramirez M., Hodge D.O., Maguire L.J., Bourne W.M. *Effect of myopic laser in situ keratomileusis on epithelial and stromal thickness: a confocal microscopy study. Ophthalmology. 2002. 109. 1447-1452.*

- Spadea L., Fasciani R., Necozone S., Balestrazzi E. *Role of the corneal epithelium in refractive changes following laser in situ keratomileusis for high myopia. J. Refract. Surg. 2000. 16. 133-139.*

- Gauthier C.A., Holden B.A., Epstein D., Tengroth B., Fagerholm P., Hamberg-Nyström H. *Role of epithelial hyperplasia in regression following photorefractive keratectomy. Br. J. Ophthalmol. 1996. 80. 545-548.*

- Reinstein D.Z., Ameline B., Puech M., Montefiore G., Laroche L. *VHF digital ultrasound three-dimensional scanning in the diagnosis of myopic regression after corneal refractive surgery. J. Refract. Surg. 2005. 21. 480-484.*

- Мозілевський С., Жовтоштан М., Бушуєва О.В. *Персистоючий синдром сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії та віддалені функціональні результати. Офтальмологічний журнал. 2023, лютий. Вип. 1. С. 19-26. doi: 10.31288/oftalmolzh202311926.*

- Patel S.V., Erie J.C., McLaren J.W., Bourne W.M. *Confocal microscopy changes in epithelial and stromal thickness up to 7 years after LASIK and photorefractive keratectomy for myopia. J. Refract. Surg. 2007. 23. 385-392.*

- Scroggs M.W., Proia A.D. *Histopathological variation in keratoconus. Cornea. 1992. 11. 553-559.*

- Haque S., Simpson T., Jones L. *Corneal and epithelial thickness in keratoconus: a comparison of ultrasonic pachymetry, Orb-*

scan II, and optical coherence tomography. *J. Refract. Surg.* 2006. 22. 486-493.

22. Aktekin M., Sargon M.F., Cakar P., Celik H.H., Firat E. Ultrastructure of the cornea epithelium in keratoconus. *Okajimas Folia Anat. Jpn.* 1998. 75. 45-53.

23. Reinstein D.Z., Gobbe M., Archer T.J., Silverman R.H., Coleman D.J. Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J. Refract. Surg.* 2010. 26. 259-271.

24. Reinstein D.Z., Archer T.J., Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2009. 25. 604-610.

25. Benlarbi A., Kallel S., David C., Barugel R., Hays Q., Goemaere I., et al. Asymmetric Intrastromal Corneal Ring Segments with Progressive Base Width and Thickness for Keratoconus: Evaluation of Efficacy and Analysis of Epithelial Remodeling. *J. Clin. Med.* 2023 Feb 20. 12(4). 1673. doi: 10.3390/jcm12041673. PMID: 36836208; PMCID: PMC9962479.

26. Varley G.A., Huang D., Rapuano C.J., Schallhorn S., Boxer Wachler B.S., Sugar A.; Ophthalmic Technology Assessment Committee Refractive Surgery Panel, American Academy of Ophthalmology. LASIK for hyperopia, hyperopic astigmatism, and mixed astigmatism: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2004. 111. 1604-1617.

27. Reinstein D.Z., Archer T.J., Gobbe M., Silverman R.H., Coleman D.J. Epithelial thickness after hyperopic LASIK: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound.

J. Refract. Surg. 2010 Aug. 26(8). 555-64. doi: 10.3928/1081597X-20091105-02. PMID: 19928697; PMCID: PMC4492162.

28. Reinstein D.Z., Srivannaboon S., Gobbe M., Archer T.J., Silverman R.H., Sutton H., Coleman D.J. Epithelial thickness profile changes induced by myopic LASIK as measured by Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J. Refract. Surg.* 2009. 25. 444-450.

29. de Ortueta D., von Rueden D., Arba-Mosquera S. Refractive Effect of Epithelial Remodelling in Myopia after Transepithelial Photorefractive Keratectomy. *Vision (Basel).* 2022 Dec 13. 6(4). 74. doi: 10.3390/vision6040074. PMID: 36548936; PMCID: PMC9781313.

30. Jaycock P.D., O'Brart D.P., Rajan M.S., Marshall J. 5-year follow-up of LASIK for hyperopia. *Ophthalmology.* 2005. 112. 191-199.

31. Esquenazi S. Five-year follow-up of laser in situ keratomileusis for hyperopia using the Technolas Keracor 117C excimer laser. *J. Refract. Surg.* 2004. 20. 356-363.

32. Desai R.U., Jain A., Manche E.E. Long-term follow-up of hyperopic laser in situ keratomileusis correction using the Star S2 excimer laser. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2008. 34. 232-237.

33. Reinstein D.Z., Carp G.I., Archer T.J., Day A.C., Vida R.S. Outcomes for Hyperopic LASIK with the MEL 90° Excimer Laser. *J. Refract. Surg.* 2018 Dec 1. 34(12). 799-808. doi: 10.3928/1081597X-20181019-01. PMID: 30540362.

Отримано/Received 26.06.2023

Рецензовано/Revised 11.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 14.07.2023 ■

Information about authors

Y.O. Panchenko, MD, PhD, Professor at the Department of ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: panchenko@laserplus.com.ua

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

S.I. Kosuba, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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.

Iu.O. Panchenko, O.O. Putienko, S.I. Kosuba
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Corneal epithelial profile and refractive stability after excimer laser correction for ametropia performed on different platforms

Abstract. Background. According to 2020 data, 161 million of the world's population had ametropia associated with moderate to severe visual impairment or blindness. The laser-assisted in situ keratomileusis (LASIK) is widely used in the world to correct myopia, hypermetropia and astigmatism. The hypermetropic profile of excimer laser ablation is designed to increase the curvature of the central area. Previous generation lasers and previous ablation profiles have been associated with significant regression, undercorrection, and loss of maximum corrected distance visual acuity. Evaluating the profile of the epithelium is important for determining the mechanism of occurrence and risks of regression of the refractive result. The purpose of the study: to evaluate the corneal epithelial profile and refractive stability after excimer laser correction (ELC) for ametropia performed on different platforms. **Materials and methods.** The medical documentation of 40 patients (80 eyes) aged 18–40 years were analyzed, they underwent ELC by the LASIK to correct hypermetropia at the Laser Plus Medical Center (Lviv, Ukraine) in 2021–2023. The first group included 22 patients (44 eyes) who underwent ELC by the LASIK to correct hypermetropia using the MEL 80 excimer laser (Carl Zeiss Meditec). Group 2 consisted of 18 patients (36 eyes) who underwent ELC by the LASIK to correct

hypermetropia using the MEL 90 excimer laser (Carl Zeiss Meditec). Changes were evaluated by monitoring the manifest refraction, as well as by maps of the epithelial thickness based on the results of corneal optical coherence tomography. The observation period was 1 year. **Results.** In the first group, the maximum epithelial thickness was at the border of 5- and 7-millimeter zone, and in the second group — at 7 mm. The epithelial thickness rapidly increased in both groups on the third month after LASIK. In the second group, the highest increase in epithelial thickness was 10 % less than in the first group. Slight hypermetropic shift was observed in the period from 3 months to 1 year. There was no statistically significant difference between the results of the two studied groups at different periods of postoperative follow-up. **Conclusions.** The current study at this volume and duration showed that the resulting profile of epithelial thickness is stable enough to maintain the required corneal refractive power during the 1-year follow-up, but long-term monitoring of these parameters is required, given the difference in an increase in the epithelial thickness after LASIK on different excimer laser platforms — MEL 80 and MEL 90.

Keywords: excimer laser correction; ametropia; LASIK; corneal epithelial profile; refractive stability

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.333>Панченко Ю.О.^{1,2}, Путієнко О.О.¹, Косу́ба С.І.¹¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Медичний центр «Лазер Плюс», м. Львів, Україна

Аналіз інтраопераційних та післяопераційних ускладнень сучасних технологій ексимерлазерної корекції міопії

Резюме. Актуальність. Загальна поширеність міопії найбільш висока в країнах з високим рівнем доходу: в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні (53,4 %), за яким йде Східна Азія (51,6 %) [2, 14]. Серед підлітків у міських районах Китаю і Південної Кореї показники досягають 67 і 97 % відповідно. Поширеність нескоректованих порушень зору удалину у багатьох регіонах з низьким і середнім рівнем доходу, за оцінками, у чотири рази вища, ніж у регіонах з високим рівнем доходу. Розвиток офтальмологічного устаткування і технологій дозволяє використати масу методів лазерної корекції зору залежно від показань і апаратної доступності. Найбільш ефективними є LASIK, SMILE і Femto-LASIK. Проте, як і будь-якому іншому лазерному втручанню, цим методам властиві операційні і післяопераційні ускладнення. **Мета:** проаналізувати інтраопераційні та післяопераційні ускладнення сучасних технологій ексимерлазерної корекції (ЕЛК) міопії. **Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням було 117 пацієнтів (234 ока), 57 чоловіків і 60 жінок віком 19–41 рік з міопією різного ступеня тяжкості. На 175 очах був складний міопічний астигматизм до 3,5 D. Ці пацієнти становили дві групи спостереження. Перша — 62 пацієнти (124 ока), друга — 55 пацієнтів (110 очей). Усім пацієнтам виконані загальноприйнятні офтальмологічні дослідження. Усім пацієнтам було виконано ЕЛК методом LASIK з використанням мікрокератома Zyoptix XP (Vausch & Lomb) для формування клаптя, товщиною 120 мкм, та ексимерного лазера MEL 90 (Carl Zeiss Meditec) досвідченим хірургом (перша група спостереження) та хірургом, який щойно пройшов навчання стандартизованій хірургічній техніці LASIK (друга група). Тривалість спостереження 6 місяців. **Результати.** У нашому дослідженні ми порівнювали результати міопічної корекції LASIK між досвідченим хірургом і хірургом-початківцем, щоб оцінити криву навчання при виконанні LASIK та вплив на частоту виникнення ускладнень хірургічних навичок лікаря. Частота інтраопераційних та післяопераційних ускладнень в обох групах спостереження не перевищувала 15,4 %. Відмічалась статистично значима різниця у частоті інтраопераційних ускладнень між двома групами. У першій групі відмічалась статистично менша частота ускладнень у ході операції. Статистично значимо менша частота післяопераційних ускладнень спостерігалась в першій групі, що також вказує на вагомий вплив хірургічних навичок при виконанні LASIK. **Висновки.** 1. У результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що частота інтраопераційних та післяопераційних ускладнень не перевищувала 15,4 % в обох групах спостереження. 2. Ускладнення, що виникали у пацієнтів, не призводили до значного негативного впливу на функціональний результат і зниження якості життя пацієнтів. 3. Стандартизована хірургічна технологія ЕЛК за методом LASIK є безпечною і прогнозованою для пацієнтів з міопією навіть при виконанні хірургом-початківцем.

Ключові слова: міопія; ексимерлазерна корекція; ускладнення

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologii Ukraïni»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Панченко Юлія Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри офтальмології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: panchenko@laserplus.com.ua; телефон: +380 (50) 908 22 59

For correspondence: Iulia Panchenko, MD, PhD, Professor at the Department of ophthalmology, Shpyuk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: panchenko@laserplus.com.ua; tel. +380 (50) 908 22 59

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

Вступ

Зір, як орган чуття, і здатність бачити, як найважливіший і найбільш інформаційно насичений потік сприйняття, є ключовими у людини, особливо на сучасному етапі розвитку, коли об'єм даних для аналізу власної життєдіяльності постійно росте. Це актуально на кожному етапі нашого життя: новонародженим потрібен зір, щоб упізнавати матір і підтримувати з нею взаємозв'язок, малюкові — щоб опанувати просторове сприйняття, рівновагу і навчитися ходити, школяру — щоб відвідувати школу, читати і вчитися, молодим людям — щоб брати участь у трудовій і соціальній діяльності, літнім — щоб підтримувати свою незалежність. Проте, як показують багаторічні дослідження ВООЗ, захворювання очей і порушення зору досить поширені і занадто часто залишаються без лікування. У всьому світі щонайменше 2,2 мільярда людей живуть з тією або іншою формою порушення зору, і з них як мінімум 1 мільярд страждає від порушень зору, яким можна було б запобігти або усунути їх взагалі [13]. Поширеність порушення зору більшою мірою стосується країн з низьким і середнім рівнем доходу, літніх людей і сільського населення.

Загальна поширеність міопії найбільш висока в країнах з високим рівнем доходу: в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні (53,4 %), за яким йде Східна Азія (51,6 %) [2, 14]. Серед підлітків у міських районах Китаю і Південної Кореї показники досягають 67 і 97 % відповідно [1].

Поширеність нескоректованих порушень зору удалину у багатьох регіонах з низьким і середнім рівнем доходу, за оцінками, у чотири рази вища, ніж у регіонах з високим рівнем доходу. Тільки на три азіатські регіони (у яких мешкає 51 % населення світу) припадає 62 % загальносвітової кількості в 216,6 мільйона чоловік з двосторонніми нескоректованими порушеннями зору удалину від помірного до важкого ступеня: Південна Азія (61,2 млн), Східна Азія (52,9 млн) і Південно-Східна Азія (20,8 млн) [3]. Відповідно до цих оцінок, поширеність двосторонньої сліпоти в країнах з низьким і середнім рівнем доходу в західному і східному регіоні, країнах Африки на південь від Сахари (5,1 %) і Південної Азії (4,0 %) у 8 разів вища, ніж в усіх країнах з високим рівнем доходу (< 0,5 %) [2, 3].

На сьогодні розвиток офтальмологічного устаткування і технологій дозволяє використати масу методів лазерної корекції зору залежно від показань і апаратної доступності. Найбільш ефективними є LASIK, SMILE і Femto-LASIK. Проте, як і будь-якому іншому лазерному втручанню, цим методам властиві операційні і післяопераційні ускладнення [8–12].

Узагалі найбільш відомими ускладненнями різних видів ексимерлазерної корекції (ЕЛК) є дискомфорт у перші тижні після операції (до 14 %), недо- або гіперкорекція (1,2–1,7 %), помутніння рогівки (haze) (0,07–8,7 %), індукований астигматизм (0,35–5,1 %), вrostання епітелію (0,07–4,3 %), залишки лентикули в стромі (0,02–0,9 %), button hole (0,04–2,6 %), проблеми з клаптом (зміщення, зморщування, тонкий клапоть, повна деепітелізація клаптя (0,1–4 %)), ДЛК, запальні ускладнення та інші [4–7].

Лазерний кератомільоз *in situ* (LASIK) є однією з найбільш часто виконуваних офтальмологічних хірургічних процедур. Є думка, що запровадження фемтосекундних лазерних систем для створення рогівкових клаптів може поліпшити криву навчання для хірургів-початківців, оскільки багато з найбільш загрозливих для зору ускладнень, пов'язаних з етапом формування клаптя рогівки, трапляються при використанні мікрокератома. До таких ускладнень належать free cap, button hole [4, 7]. Натомість фемтосекундні лазери пов'язані з іншими інтраопераційними ускладненнями. До них належать вертикальний прорив газу та непрозорий шар бульбашок [5–7]. Децентровані клапті, дефекти епітелію та лімбаляна кровотеча можуть спостерігатися при обох методах ЕЛК.

Післяопераційні ускладнення, за даними літератури, подібні, але фіксують різницю за частотою для різних методів LASIK.

Очевидно, що для профілактики і зменшення частоти ускладнень після ексимерлазерних операцій потрібне ретельне дослідження впливу на них досвіду хірурга, клініки в цілому, розробка чіткої стандартизованої техніки операції, методів боротьби з ускладненнями і післяопераційного ведення пацієнтів.

Мета: дослідити та проаналізувати інтраопераційні і післяопераційні ускладнення сучасних технологій ексимерлазерної корекції міопії.

Матеріали та методи

Проведене дослідження було проспективним інтервенційним клінічним одноцентровим.

Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.).

Дозвіл на використання даних для загального аналізу та інформована добровільна згода на участь у дослідженні були отримані від кожного пацієнта перед операцією як частина нашого стандартного протоколу.

Під нашим спостереженням було 117 пацієнтів (234 ока), 57 чоловіків і 60 жінок віком 19–41 рік. На 75 очах міопія була слабого ступеня, на 88 — середнього і на 71 — високого ступеня. На 175 очах був складний міопічний астигматизм до 3,5 D. На всіх очах була стабілізована міопія, що підтверджувалось медичною документацією й у низці випадків спостерігалось у динаміці. На 103 очах при обстеженні була встановлена периферична вітреоретинальна дегенерація. З них на 83 очах (80,6 %) була виконана профілактична периферична лазеркоагуляція сітківки, на 38 очах (39,6 %) — відмежувальна лазеркоагуляція. Ці пацієнти становили дві групи спостереження. Перша — 62 пацієнти (124 ока), друга — 55 пацієнтів (110 очей). Обидві групи спостереження були статистично порівнянні відповідно до статі, віку, ступеня міопії та астигматизму.

Усім пацієнтам виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, статичну периметрію Humphrey, рефрактометрію, керато-

топографію на приладі ATLAS 9000 Carl ZEISS meditec, пахіметрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою асферичної лінзи Volk Super/Field (NC, USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана. Усім хворим виконували спектрально-доменну оптичну когерентну томографію переднього відрізка ока на приладі Optopoltechnology, SOCT, Sorernicus REVO (протокол Retina3D, RetinaRaster).

Наше дослідження включало аналіз інтраопераційних та післяопераційних ускладнень ексимерлазерної корекції міопії методом LASIK з використанням мікрокератома Zyoptix XP (Bausch & Lomb) для формування клаптя, товщиною 120 мкм, та ексимерного лазера MEL 90 (Carl Zeiss Meditec) при абляції рогівки для досвідченого рефракційного хірурга (3000 попередніх процедур LASIK з мікрокератомом) — перша група спостереження, та рефракційного хірурга, який щойно пройшов навчання стандартизованої хірургічної техніці ексимерлазерної корекції методом LASIK (100 процедур LASIK виконано під спостереженням) — друга група.

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 61 11.0, MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). Рівень значущості відмінностей між групами спостереження розрахований за допомогою ϕ -критерію Фішера. У всіх випадках відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Термін спостереження 6 місяців.

Результати

У нашому дослідженні ми порівнювали результати міопічної корекції LASIK між досвідченим хірургом і хірургом-початківцем, який пройшов навчання стандартизованої технології, щоб оцінити криву навчання при виконанні LASIK та вплив на частоту виникнення ускладнень хірургічних навичок лікаря.

Частота інтраопераційних та післяопераційних ускладнень в обох групах спостереження не перевищувала 15,4 %. У першій групі загальна частота інтраопераційних ускладнень була статистично значимо менша, ніж у другій.

У табл. 1 наведено частоту інтраопераційних ускладнень у двох групах спостереження.

За результатами табл. 1 відмічається статистично значима різниця між частотою інтраопераційних ускладнень між двома групами. Неповний зріз клаптя зафіксовано тільки у другій групі спостереження ($\phi = 4,9$; $p < 0,01$). Частота дефекту епітелію у другій групі була більшою в 7 разів ($\phi = 2,2$; $p < 0,05$), децентрації клаптя — в 4 рази ($\phi = 1,95$; $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами першої групи.

Також ми оцінювали частоту післяопераційних ускладнень і порівнювали результати двох груп спостереження.

У табл. 2 наведено частоту післяопераційних ускладнень в обох групах спостереження.

Як видно з табл. 2, статистично значимо менша частота післяопераційних ускладнень спостерігалась у першій групі, а саме набряк клаптя та стрії зменшилися в 3 рази ($\phi = 2,05$; $\phi = 1,66$; $p < 0,05$), що також вказує на вагомий вплив хірургічних навичок при виконанні LASIK.

Обговорення

Ми виявили, що частота як інтраопераційних, так і післяопераційних ускладнень не перевищує 15 %. Встановлені нами частота та характер інтраопераційних та післяопераційних ускладнень узгоджувались з даними сучасної спеціальної літератури [4–7, 19].

У нашому дослідженні, при даному об'ємі і тривалості, ми виявили статистично значимий вплив досвіду хірурга на частоту інтраопераційних і післяопераційних ускладнень при LASIK. Але у літературі відмічаються суперечливі дані з цього приводу.

Таблиця 1. Частота інтраопераційних ускладнень LASIK у двох групах спостереження

	Неповний зріз клаптя	Лімбальна кровотеча	Дефект епітелію	Децентрація клаптя
Перша група (n = 124), %	0	0,8	0,8	1,6
Друга група (n = 110), %	10	3,6	5,5	6,3
Стат. показники	$\phi = 4,9$; $p < 0,01$	$\phi = 1,55$; $p > 0,05$	$\phi = 2,2$; $p < 0,05$	$\phi = 1,95$; $p < 0,05$

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостереження $p < 0,05$ розрахований за допомогою ϕ -критерію Фішера.

Таблиця 2. Частота післяопераційних ускладнень LASIK в обох групах спостереження

	Набряк клаптя	Мікро-/ макрострії клаптя	Травматична дислокація клаптя	Недокорекція/ гіперкорекція	ДЛК	Вростання епітелію	Синдром сухого ока
Перша група (n = 124), %	2,4	1,6	0	0,8	0	0	10,4
Друга група (n = 110), %	8,1	5,4	0	2,7	0	0	15,4
Стат. показники	$\phi = 2,05$; $p < 0,05$	$\phi = 1,66$; $p < 0,05$		$\phi = 1,16$; $p > 0,05$			$\phi = 1,13$; $p > 0,05$

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостереження $p < 0,05$ розрахований за допомогою ϕ -критерію Фішера.

Yo et al. порівняли результати 19 нещодавно сертифікованих офтальмологів і виявили, що результати були такими ж, як і у досвідчених хірургів [15]. Al-Swailem and Wagoner виявили, що результати LASIK були подібними у 4 досвідчених і 10 хірургів-початківців, але частота ускладнень при застосуванні мікрокератома для формування клаптя була вищою у хірургів-початківців [16]. Чотири інші дослідження повідомляють про результати для хірургів-початківців; у всіх були хороші результати, хоча не проводилося прямого порівняння з досвідченими хірургами. В одному з цих досліджень Wagoner et al. виявили, що початкові результати хірургів-початківців були кращими для фоторефрактивної кератектомії, ніж для LASIK [17]. Ці дослідження показують, що LASIK, який виконується резидентами під прямим контролем, може мати результати на рівні з результатами досвідчених хірургів, хоча є крива навчання, пов'язана з використанням механічних мікрокератомів, навіть з урахуванням вдосконалення їх конструкції.

Очевидно, що досвід є важливим фактором у зниженні частоти ускладнень при використанні механічних мікрокератомів для створення клаптя LASIK. В одному дослідженні було показано, що досвід, накопичений хірургами як групою, значно поліпшує результати порівняно з окремим хірургом. Запровадження фемтосекундних лазерів потенційно мало зменшити частоту ускладнень LASIK, пов'язаних з клаптем, які можуть негативно впливати на функціональні результати, особливо в руках менш досвідченого хірурга. Це є однією з причин такої поширеності застосування фемтосекундного лазера при ЕЛК. Зараз у Сполучених Штатах Америки Femto-LASIK використовують у понад 50 % всіх процедур ЕЛК [18].

На нашу думку, перевага попереднього хірургічного досвіду у виконанні LASIK перед хірургом-початківцем є значимою для рівня безпеки процедури і досягнення пацієнтами високих функціональних результатів. Проте в будь-якому випадку при виконанні втручання згідно зі стандартизованою хірургічною процедурою частота ускладнень залишається невисокою і не має значного негативного впливу на функціональний результат та якість життя пацієнтів. Але порівняння швидкості процесу навчання при використанні мікрокератома і фемтолазера хірургами-початківцями є також потенційно цікавим для подальших досліджень щодо порівняння безпеки цих технологій.

Отже, незважаючи на технологічне удосконалення методів ексимерлазерної корекції міопії, високий рівень безпеки і прогнозованості результатів стандартизованої хірургічної техніки, досвід хірурга має значення для досягнення високих функціональних результатів і підвищення якості життя пацієнтів з міопією.

Висновки

1. У результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що частота інтраопераційних та післяопераційних ускладнень не перевищувала 15,4 % в обох групах спостереження.

2. Ускладнення, що виникали у пацієнтів, не призводили до значного негативного впливу на функціональний результат і зниження якості життя пацієнтів.

3. Стандартизована сучасна хірургічна технологія ЕЛК за методом LASIK є безпечною і прогнозованою для пацієнтів з міопією навіть при виконанні її рефракційним хірургом-початківцем.

Список літератури

1. Bastawrous A., Rono H.K., Livingstone I.A., Weiss H.A., Jordan S., Kuper H., et al. Development and validation of a smartphone-based visual acuity test (peek acuity) for clinical practice and community-based fieldwork. *JAMA Ophthalmology*. 2015. 133(8). 930-7. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.1468.
2. Chiang M.F., Sommer A., Rich W.L., Lum F., Parke D.W. The 2016 American Academy of Ophthalmology IRIS(I) Registry (Intelligent Research in Sight) Database: Characteristics and Methods. *Ophthalmology*. 2018. 125(8). 1143-8. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.12.001.
3. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., Ackland P., Braithwaite T., Cicinelli M.V., et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2017. 5(12). e1221-e34. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
4. Lim E.W.L., Lim L. Review of Laser Vision Correction (LASIK, PRK and SMILE) with Simultaneous Accelerated Corneal Crosslinking — Long-term Results. *Curr. Eye Res*. 2019 Nov. 44(11). 1171-1180. DOI: 10.1080/02713683.2019.1656749.
5. Liu C., Wang Z., Wu D., Luo T., Su Y., Mo J., et al. Comparison of 1-Year Outcomes Between Small Incision Lenticule Extraction with Prophylactic Cross-Linking and Femtosecond Laser-Assisted In Situ Keratomileusis with Prophylactic Cross-Linking. *Cornea*. 2021 Jan. 40(1). 12-18. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002547.
6. Mahfouth A. Bamashmus, Hisham A. Al-Akhlee, Yasmin A. Al-Azani, Najeeb A. Al-Kershy. Results of laser enhancement for residual myopia after primary laser in situ keratomileusis. *Taiwan J. Ophthalmol*. 2019 Nov 7. 10(4). 264-268. DOI: 10.4103/tjo.tjo_32_19.
7. Moshirfar M., Megerdichian A., West W., Miller C., Alek R., Neilsen C., et al. Comparison of Visual Outcome After Hyperopic LASIK Using a Wavefront-Optimized Platform Versus Other Excimer Lasers in the Past Two Decades. *Ophthalmol. Ther*. 2021 Sep. 10(3). 547-563. DOI: 10.1007/s40123-021-00346-1.
8. Shi-Ming Li, Meng-Tian Kang, Ning-Li Wang, Samuel A. Abariga. Wavefront excimer laser refractive surgery for adults with refractive errors. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2020 Dec 18. 12(12). CD012687. DOI: 10.1002/14651858.CD012687.pub2.
9. Song J., Cao H., Chen X., Zhao X., Zhang J., Wu G., et al. Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) Versus Laser Assisted Stroma In Situ Keratomileusis (LASIK) for Astigmatism Corrections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Ophthalmol*. 2023 Mar. 247. 181-199. DOI: 10.1016/j.ajo.2022.11.013.
10. Steven E. Biology of keratorefractive surgery — PRK, PTK, LASIK, SMILE, inlays and other refractive procedures. *Exp. Eye Res*. 2020 Sep. 198. 108136. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108136.
11. Wen D., McAlinden C., Flitcroft I., Tu R., Wang Q., Alió J., et al. Postoperative Efficacy, Predictability, Safety, and Visual Quality of Laser Corneal Refractive Surgery: A Network Meta-analysis. *Am. J. Ophthalmol*. 2017 Jun. 178. 65-78. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.03.013.
12. Wen D., Tu R., Flitcroft I., Wang Q., Huang Y., Song D., et al. Corneal Surface Ablation Laser Refractive Surgery for the Correction of Myopia: A Network Meta-analysis. *J. Refract. Surg*. 2018 Nov. 1. 34(11). 726-735. DOI: 10.3928/1081597X-20180905-01.

13. *World report on vision*. Geneva: World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

14. WHO. *Universal access to eye health: A Global Action Plan for 2014–2019* World Health Organization, 2013. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/105937/9789244506561.pdf>. 17 Sep 2019.

15. Yo C., Vroman C., Ma S., Chao L., McDonnell P.J. *Surgical outcomes of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis by inexperienced surgeons*. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2000. 26. 510–515.

16. Al-Swailem S.A., Wagoner M.D., and King Khaled Eye Specialist Hospital Excimer Laser Study Group. *Complications and visual outcome of LASIK performed by anterior segment fellows vs experienced faculty supervisors*. *Am. J. Ophthalmol.* 2006. 141. 13–23.

17. Wagoner M.D., Wickard J.C., Wandling G.R. Jr, Milder L.C., Rauen M.P., Kitzmann A.S., Sutphin J.E., Goins K.M. *Initial resident refractive surgical experience: outcomes of PRK and LASIK for myopia*. *J. Refract. Surg.* 2011. 27. 181–188.

18. Contreras J.M., Kim B., Tristao I.M. *Does doctors' experience matter in LASIK surgeries?* *Health Econ.* 2011. 20. 699–722.

19. Могілевський С.Ю., Жовтоштан М.Ю., Бушуєва О.В. *Персистуючий синдром сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії та віддалені функціональні результати*. *Офтальмол. журн.* 2023. № 1. С. 19–26. doi: 10.31288/ofthalmolzh202311926.

Отримано/Received 09.08.2023

Рецензовано/Revised 02.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 04.09.2023 ■

Information about authors

Y.O. Panchenko, MD, PhD, Professor at the Department of ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: panchenko@laserplus.com.ua

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

S.I. Kosuba, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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.

Y.O. Panchenko^{1,2}, O.O. Putienko¹, S.I. Kosuba¹

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Medical Center "LASER Plus", Lviv, Ukraine

Analysis of intraoperative and postoperative complications of modern technologies for excimer laser myopia correction

Abstract. Background. The overall prevalence of myopia is the highest in high-income countries: in the Asia-Pacific region (53.4 %), followed by East Asia (51.6 %) [2, 14]. Among adolescents in urban areas of China and South Korea, indicators reach 67 and 97 %, respectively. The prevalence of uncorrected distance vision impairment in many low- and middle-income regions is estimated to be four times higher than in high-income regions. Advances in ophthalmic equipment and technologies allow using many methods for laser vision correction depending on indications and hardware availability. The most effective are LASIK, SMILE and Femto-LASIK. However, like any other laser intervention, these methods are characterized by operative and post-operative complications. The purpose was to analyze intraoperative and postoperative complications of modern technologies for excimer laser myopia correction. **Materials and methods.** We monitored 117 patients (234 eyes), 57 men and 60 women aged 19–41 years with myopia of varying severity. Complex myopic astigmatism, up to 3.5D, was detected in 175 eyes. These patients made up two observation groups: the first one included 62 people (124 eyes), the second one — 55 patients (110 eyes). All of them underwent generally accepted ophthalmological examinations. All patients underwent excimer laser surgery using LASIK method with a Zyoptix XP microkeratome (Bausch & Lomb) to create a 120 μm flap and with an excimer laser MEL 90 (Carl Zeiss Meditec). The

procedure was performed by an experienced surgeon (first group) and by a surgeon who had just completed training in standardized LASIK surgical technique (second group). Duration of observation was 6 months. **Results.** In our study, we compared the results of myopia LASIK correction between an experienced and a novice surgeon to assess the learning curve in performing LASIK and the effect of the surgeon's skills on complication rates. The frequency of intraoperative and postoperative complications in both observation groups did not exceed 15.4 %. There was a statistically significant difference in the frequency of intraoperative complications between the two groups. In the first group, a statistically lower frequency of complications was noted during the operation. A statistically significantly lower frequency of postoperative complications was observed in the first group, which also indicates a strong influence of surgical skills when performing LASIK. **Conclusions.** 1. The frequency of complications of excimer laser correction when using LASIK method was not higher than 15.4 % in both observation groups. 2. Complications that did not lead to a significant negative impact on the functional result and a decrease in the quality of life of patients. 3. The standardized surgical technology of excimer laser surgery according to the LASIK method is safe and predictable for patients with myopia, even when performed by a novice surgeon.

Keywords: myopia; excimer laser correction; complications

Оцінка функціональних результатів, стану сітківки й зорового нерва після вітреоретинальних втручань із застосуванням газової тампонади у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію

Резюме. Актуальність. Метою дослідження було провести оцінку функціональних результатів стану сітківки й зорового нерва після вітреоретинальних втручань із застосуванням тільки газової тампонади у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію (ПДР) з різними стадіями проліферативного процесу. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 48 хворих (48 очей) на ПДР з повною прозорістю вітrealного вмісту через 2 місяці після операції. Показанням до вітректомії на 26 очах (54,2 %) був гемофтальм, екстрамакулярна епіретинальна мембрана (ЕРМ) без тракційного відшарування макули — I група. II група — 18 очей (37,5 %) з ЕРМ і тракційним відшаруванням макули і 4 ока (8,3 %) — з тракційно-регіматогенним відшаруванням сітківки. Вітректомію виконували калібром 25 G за стандартною схемою. **Результати.** У пацієнтів, у яких до операції макула була прилеглою, гострота зору покращується в 92,3 % випадків, у випадках з тракційним відшаруванням макули — в 72,7 %. Товщина сітківки після вітректомії у хворих, у яких до операції макула була прилеглою, становить у середньому $206,0 \pm 16,8$ (без ознак макулярного набряку), стоншення шару нервових волокон в I секторі має місце в 16,6 % випадків. У пацієнтів із тракційним відшаруванням макули товщина сітківки в макулярній зоні після вітректомії становить у середньому $291,0 \pm 108,7$ (у 15 % випадків має місце макулярний набряк), стоншення шару нервових волокон спостерігається в 75 % випадків, переважно в I секторі (60 % випадків). Гострота зору значущо нижче при стонненні шару нервових волокон одночасно верхнього і нижнього секторів (коефіцієнт кореляції $R = 0,682$; $p = 0,031$) і при стонненні шару волокон у трьох секторах і більше ($R = 0,713$; $p = 0,028$). **Висновки.** Виконання вітректомії в ранньому терміні (з макулою, яка до операції була прилеглою) є головним чинником збереження високої функціональної активності сітківки й зорового нерва зі збереженням високих зорових функцій.

Ключові слова: проліферативна діабетична ретинопатія; вітреоретинальні втручання; газова тампонада; функціональний результат; стан сітківки й зорового нерва

Вступ

Діабетичні ураження органа зору, зокрема проліферативна діабетична ретинопатія (ПДР), є основною причиною необоротної сліпоти в розвинених країнах Європи та США. Очікується, що глобальна поширеність і тягар захворювань на діабетичну ретинопатію значно зростуть протягом наступних кількох десятиліть:

від приблизно 103 млн осіб у 2020 році до 130 млн у 2030 році та 161 млн у 2045 році [1, 2].

Показання до вітреоретинальної хірургії ПДР нині зазнають суттєвих змін у зв'язку з широким застосуванням анти-VEGF-терапії. Застосування анти-VEGF-препаратів при першому гемофтальмі з подальшою панретинальною лазерною коагуляцією дає змогу істотно

віддалити термін виконання вітректомії або взагалі уникнути її. Тому кількість вітректомій у світі у хворих на ПДР поступово зменшується [3].

Незважаючи на такі тенденції у світі, вітреальна хірургія в Україні, як і раніше, залишається провідним методом лікування таких ускладнень ПДР, як довготривалі гемофтальми, що не розсмоктовуються, тракційне відшарування сітківки, яке захоплює макулу або загрожує їй, тракційно-регімагенне відшарування сітківки.

Вітректомія є патогенетичним методом лікування, оскільки розриває ланцюг патологічного процесу в порожнині ока у хворих на ПДР завдяки повному усуненню тракцій на сітківку й зоровий нерв. Унаслідок операції відбувається повне відновлення прозорості вітреального вмісту, нормального анатомічного положення сітківки, нормального рівня оксигенації у вітреальній порожнині й метаболічних процесів у ретинальній тканині. Досягнуті позитивні ефекти цього втручання призводять до головного результату операції — стабілізації проліферативного процесу. Сучасні можливості вітректомії у хворих на ПДР дають змогу максимально видалити епіретинальні мембрани (ЕРМ), повністю розправити сітківку, досягти стабільного анатомічного результату, і водночас у 85–90 % випадків вдається домогтися поліпшення гостроти зору [4, 5].

Важливим етапом вітреоретинального втручання є тампонада вітреальної порожнини, яка виконується як з гемостатичною метою, так і для досягнення прилягання сітківки. Газова тампонада віддаляє термін відновлення зорових функцій (на період розсмоктування газового міхура), але при цьому дає змогу уникнути таких ускладнень, як офтальмогіпертензія, перисиліконова проліферація та ін. [6, 7].

Необхідність використання силіконового масла для ендотампонади є послідовним довгостроковим предиктором низької гостроти зору після операції. Факторами низької гостроти зору після операції є також низька передопераційна гострота зору, далеко розвинуті стадії діабетичної ретинопатії та похилий вік пацієнтів [8].

Метою даного дослідження було: провести оцінку функціональних результатів, стану сітківки й зорового нерва після вітреоретинальних втручань із застосуванням газової тампонади у хворих на ПДР з різною стадією проліферативного процесу.

Матеріали та методи

Під наглядом перебувало 48 хворих (48 очей) на ПДР з повною прозорістю вітреального вмісту через 2 місяці після операції. З них жінок було 25, чоловіків — 23. Середній вік пацієнтів становив 53,8 SD (14,4) року. ЦД I типу — 10 випадків (20,8 %), II типу — 38 випадків (79,2 %). Тривалість ЦД у середньому становила 16 SD (8,3) років. Тривалість проліферативного процесу була від 6 місяців до 5 років. На 28 очах до операції було виконано панретинальну лазерну коагуляцію. 18 очей були артефакічними, 30 очей — факічними. Пацієнти з глаукомою в дослідження не включалися. Показанням до вітректомії на 26 очах (54,2 %) був гемофтальм, екстрамакулярна епіретинальна мембрана без тракційного відшарування макули — I група. II групу становили 18 очей (37,5 %) з ЕРМ і тракційним відшаруванням макули і 4 ока (8,3 %) — з тракційно-регімагенним відшаруванням сітківки. У пацієнтів цієї групи на 14 очах до операції вводили 2 мг афліберсепту.

Вітректомію виконували калібром 25 G на вітреотомі Constellation. Епіретинальні мембрани видаляли повністю. Розправлення сітківки за необхідності проводили через дренаж ретинотомію або власний розрив шляхом подачі стерильного повітря в порожнину ока. Проводили ендолазеркоагуляцію розривів сітківки і додаткову панретинальну лазеркоагуляцію.

У I групі на 10 очах операція завершилася тампонадою стерильним повітрям, на 8 очах — тампонадою 30% газово-повітряною сумішшю шестифтористої сірки (SF₆) і на 8 очах — 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану (C₃F₈).

У II групі на 6 очах використовували 15% газово-повітряну суміш C₃F₈ і на 16 очах — 20% газово-повітряну суміш C₃F₈.

Таблиця 1. Вихідний стан хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію в досліджуваних групах

Клінічна ознака	Гемофтальм (I група), n = 26	Тракційне відшарування макули (II група), n = 22	Значущість відмінності
Тривалість ЦД: — < 10 років — 10–15 років — > 15 років	11 (42,3) 9 (34,6) 6 (23,1)	6 (30,0) 10 (45,0) 6 (25,0)	$\chi^2 = 0,11$; $p = 0,731$
ЦД I типу ЦД II типу	3 (11,5) 23 (88,5)	7 (31,8) 15 (68,2)	$I\chi^2 = 4,16$; $P = 0,042$
Тривалість проліферативного процесу: — 2 роки і більше — менше за 2 роки	3 (11,5) 23 (88,5)	8 (36,4) 14 (63,6)	$I\chi^2 = 5,37$; $P = 0,028$
ЦД: — компенсований — субкомпенсований	21 (80,8) 5 (19,2)	11 (50,0) 11 (50,0)	$I\chi^2 = 5,08$; $P = 0,024$
Лазеркоагуляція: — виконувалась — не виконувалась	10 (38,5) 16 (61,5)	17 (77,3) 5 (22,7)	$I\chi^2 = 5,81$; $P = 0,016$

Для статистичного опрацювання отриманих даних використовували параметричний критерій Стьюдента і непараметричний критерій χ^2 . Дослідження проводили з виконанням усіх необхідних заходів для забезпечення безпеки й здоров'я пацієнтів, збереження їхніх прав, гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини й відповідних законів України.

Результати та обговорення

Інтраопераційних ускладнень у переважній більшості випадків в обох групах не спостерігалось.

У I групі на 1 оці (3,8 %) під час формування відшарування задньої гіалоїдної мембрани виникла кровотеча, у II групі під час видалення ЕРМ на 3 очах (13,6 %) виникла масивна кровотеча, яку в усіх випадках було купіровано за допомогою ендодіатермії. У ранньому післяопераційному періоді в I групі ускладнень не спостерігалось.

У II групі на 2 очах (9,1 %) розвинулася гіфема, у зв'язку з чим було проведено промивання передньої камери, на 2 очах (9,1 %) спостерігалось підвищення внутрішньоочного тиску, яке потребувало призначення крапель для його зниження.

Через 2 місяці після лікування в I групі пацієнтів у всіх випадках передній відділ ока був у нормі, у 3 випадках мало місце прогресування помутніння кришталика, рубеозу райдужки й офтальмогіпертензії не спостерігалось. У II групі пацієнтів передній відділ ока також у всіх випадках був у нормі, на 5 очах було відмічено прогресування помутніння кришталика, на одному оці був відмічений рубеоз райдужки з офтальмогіпертензією, що вимагало відповідної терапії.

Порівняльна оцінка стану макулярної зони за даними оптичної когерентної томографії (ОКТ) у пацієнтів I і II груп через 2 місяці після лікування подана в табл. 2.

У I групі пацієнтів набряку макулярної ділянки виявлено не було. У II групі в 4 випадках (18,8 %) був

виражений макулярний набряк. Порівняння основних показників ОКТ, що характеризують макулярну ділянку, не виявило вірогідних відмінностей між групами, на наш погляд, це пов'язано з недостатньою кількістю спостережень і великим розкидом даних у пацієнтів II групи. Порівняльна оцінка стану диска зорового нерва (ДЗН) за даними ОКТ у пацієнтів I і II груп подана в табл. 3.

Як видно з поданих у табл. 3 даних, вірогідної різниці за середніми величинами всіх досліджуваних показників виявлено не було.

При цьому аналіз кожного випадку засвідчив, що в пацієнтів I групи стоншення шару нервових волокон було виявлено тільки в 4 випадках (15,4 %), а в пацієнтів II групи — в 16 (72,7 %), з них у 10 випадках — в одному секторі (62,5 %), у 3 випадках — у 2 секторах (18,8 %), у 2 випадках — у 3 секторах (12,5 %) і в 1 випадку — в 4 секторах (6,2 %). Різниця за цим показником між групами була статистично значущою ($\chi^2 = 13,85$; $p = 0,0002$).

Кореляційний аналіз не виявив вірогідного зв'язку між ОКТ-параметрами макулярної зони, параметрами ДЗН і гостротою зору в пацієнтів I групи. Динаміка гостроти зору до і після лікування подана на рис. 1.

Як видно з наведених на рис. 1 даних, після лікування в більшості випадків (21 око) гострота зору була від 0,12 до 0,85, водночас до операції в більшості пацієнтів (19) гострота зору була в діапазоні від 0,005 до 0,05, різниця в досягнутій гостроті зору до й після лікування є статистично вірогідною ($\chi^2 = 13,08$; $p = 0,0002$).

Необхідно підкреслити, що 4 випадки низької гостроти зору — від 0,08 до 0,12 після лікування були пов'язані з наявністю твердих ексудатів у макулі.

У хворих II групи кореляційний аналіз також не виявив вірогідного зв'язку між ОКТ-параметрами макулярної зони і гостротою зору, водночас між параметрами ДЗН і гостротою зору було виявлено прямий чіткий зв'язок. Коефіцієнт кореляції був значущим при стонненні шару нервових волокон одночасно верхнього

Таблиця 2. Порівняльна оцінка стану макулярної зони за даними ОКТ у пацієнтів I і II груп через 2 місяці після лікування

Показники	I група, діапазон (M ± m)	II група, діапазон (M ± m)	Значущість відмінності
Minimum in Fovea (мкм)	152–212 (184,0 ± 17,4)	141–652 (253,0 ± 125,1)	t = 0,55; p > 0,05
Central sector (мкм)	178–234 (206,0 ± 16,8)	198–680 (291,0 ± 108,7)	t = 0,78; p > 0,05
Area thickness (мкм)	247–295 (272,0 ± 16,9)	260–564 (326,0 ± 71,4)	t = 0,73; p > 0,05
Volume (мм ³)	7,65–8,23 (7,95 ± 0,18)	7,34–15,95 (8,91 ± 2,16)	t = 0,44; p > 0,05

Таблиця 3. Порівняльна оцінка стану ДЗН за даними ОКТ у пацієнтів I і II груп

Показники (мкм)	I група, діапазон (M ± m)	II група, діапазон (M ± m)	Значущість відмінності
Назальний	58–94 (76,0 ± 11,1)	48–91 (72,0 ± 13,3)	t = 0,24; p > 0,05
Верхній	105–167 (137,0 ± 20,1)	94–161 (119,0 ± 20,6)	t = 0,64; p > 0,05
Темпоральний	52–91 (71,0 ± 10,1)	50–87 (69,0 ± 10,9)	t = 0,14; p > 0,05
Нижній	135–167 (151,0 ± 10,4)	84–161 (123,0 ± 23,6)	t = 1,12; p > 0,05

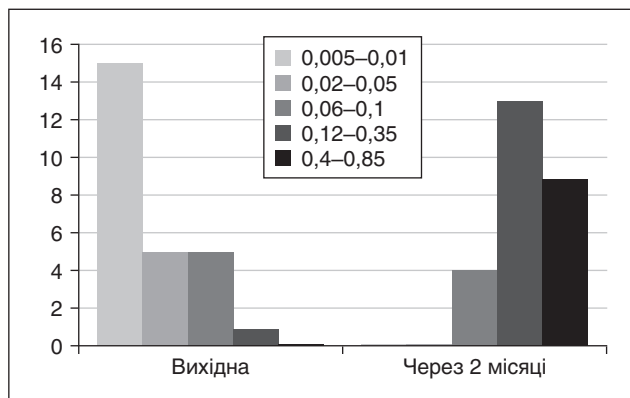


Рисунок 1. Динаміка гостроти зору через 2 місяці після лікування в пацієнтів I групи

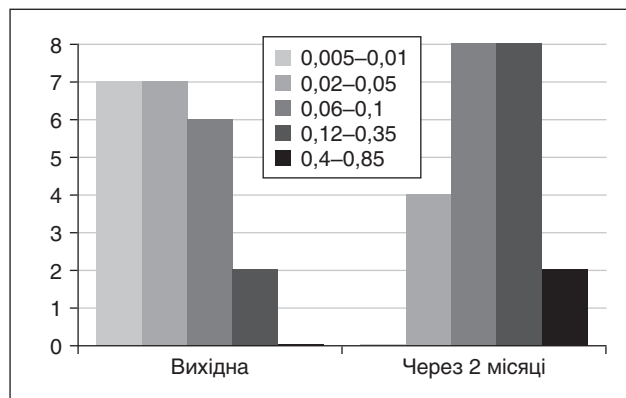


Рисунок 2. Динаміка гостроти зору в пацієнтів II групи

і нижнього секторів ($R = 0,682$; $p = 0,031$) і стоншенні шару волокон у трьох секторах і більше ($R = 0,713$; $p = 0,028$). Динаміка гостроти зору подана на рис. 2.

Як видно з наведених на рис. 2 даних, у 14 хворих вихідна гострота зору була в межах 0,005–0,05, у 8 пацієнтів — понад 0,06. Після операції гострота зору вірогідно покращилася в більшості випадків — 16 очей і була в межах від 0,06 до 0,35. Поліпшення гостроти зору після лікування було статистично вірогідним ($\chi^2 = 5,87$; $p = 0,015$).

ПДР є однією з провідних причин сліпоти в розвинених країнах світу та Україні. Незважаючи на широке застосування анти-VEGF-препаратів, інтравітреальне втручання залишається провідним методом лікування таких ускладнень ПДР, як рецидивуючі гемофтальми, тракційне відшарування сітківки, тракційно-регіматогенне відшарування сітківки. Тампонада вітреальної порожнини є важливим етапом вітреоретинального втручання і застосовується щонайменше в 50 % випадків, з одного боку, для гемостатичного ефекту, з іншого — для досягнення стабільного анатомічного прилягання сітківки. При цьому є роботи, у яких показана відсутність гемостатичного ефекту газової тампонади, тобто значущої різниці в розвитку гемофтальмів після вітректомії із застосуванням і без застосування тампонади не було [6].

У даній статті розглядаються результати вітреальної хірургії ПДР тільки із застосуванням газової тампонади, у тому числі в пацієнтів з далеко розвинутими стадіями ПДР, такими як тракційне відшарування макули і тракційно-регіматогенне відшарування сітківки, у таких випадках більшість хірургів використовують силіконову тампонаду. При цьому низка дослідників переконливо підтверджують, що застосування газової тампонади у випадках розвинутих проліферативних змін дозволяє досягти значущо більш високої гостроти зору порівняно з тампонадою силіконом [7]. У поданому дослідженні тільки в одному випадку в пацієнта другої групи спостерігалась офтальмогіпертензія, при цьому в жодному випадку не спостерігалось репроліферації (ускладнення, яке найбільш частіше виникає при силіконових тампонадах), що свідчить про високу ефективність втручань з використанням газової тампонади при далеко розвинених стадіях ПДР.

Важливим етапом дослідження було вивчення стану сітківки й зорового нерва після вітректомії. У цій роботі не було виявлено кореляційного зв'язку між показниками стану сітківки й гостротою зору (можливо, це пов'язано з недостатньою кількістю спостережень), при цьому був виявлений чіткий кореляційний зв'язок між показниками стану зорового нерва й гостротою зору. У низці досліджень було показано, що гострота зору значуще залежить від стану деяких показників, що характеризують макулярну ділянку, а саме потовщення сітківки в макулі, порушення в зовнішній пограничній мембрані та еліпсоїдній зоні (тобто при більш детальному аналізі даних ОКТ) [9, 10].

Подане дослідження повністю підтверджується роботою T. Wang et al., у якій чітко доведено, що застосування силіконової тампонади у вітреоретинальній хірургії ПДР призводить до значущо більшого стоншення шарів нервових волокон через 90 днів спостереження порівняно з випадками, коли застосовувалась газова тампонада [11].

Отже, застосування газової тампонади у вітреоретинальній хірургії ПДР різних стадій дозволяє отримати високі функціональні результати: так, гострота зору в пацієнтів, у яких до операції макула була прилеглою, покращується в 92,3 % випадків, у випадках з тракційним відшаруванням макули — в 72,7 %.

У пацієнтів з ПДР, у яких до операції макула була прилеглою, товщина сітківки після вітректомії із застосуванням тільки газової тампонади становить у середньому $206,0 \pm 16,8$ (без ознак макулярного набряку), стоншення шару нервових волокон в 1 секторі має місце в 16,6 % випадків.

У пацієнтів з ПДР із тракційним відшаруванням макули товщина сітківки в макулярній зоні після вітректомії із застосуванням тільки газової тампонади становить у середньому $291,0 \pm 108,7$ (у 15 % випадків має місце макулярний набряк), стоншення шару нервових волокон спостерігається в 75 % випадків, переважно в 1 секторі (60 % випадків). Гострота зору значущо нижче при стоншенні шару нервових волокон одночасно верхнього і нижнього секторів ($R = 0,682$; $p = 0,031$) і при стоншенні шару волокон у трьох секторах і більше ($R = 0,713$; $p = 0,028$).

Висновки

Виконання вітректомії в ранньому терміні (з макулою, яка до операції була прилеглою) є головним чинником збереження високої функціональної активності сітківки й зорового нерва зі збереженням високих зорових функцій.

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

Список літератури

1. Teo Z.L., Tham Y.-C., Yu M., Chee M.L., Rim T.H., Cheung N. et al. *Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. Ophthalmology.* 2021. 128. 1580-91. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.02.
2. Wong T.Y., Sabanayagam C. *Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. Ophthalmologica.* 2020. 243(1). 9-20. doi: 10.1159/000502387.
3. Vaideanu D., Sandhu S.S., Ling J., Richardson J., Steel D.H.W. *Rate of diabetic vitrectomy in a defined geographical part of North East England Ophthalmic. Epidemiol.* 2014. 21(3). 178-83. doi: 10.3109/09286586.2014.906628. Epub 2014 Apr 17.
4. Gupta V., Arevalo J.F. *Surgical Management of Diabetic Retinopathy. Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2013. 20(4). 283-292. doi: 10.4103/0974-9233.120003.
5. Hendrick A.M., Gibson M.V., Kulshreshtha A. *Diabetic Retinopathy Review. Prim. Care.* 2015. 42(3). 451-64. doi: 10.1016/j.pop.2015.05.005.
6. Balakrishnan D., Jain B., Nayaka A. et al. *Role of Tamponade in Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy with Vitreous Hemorrhage. Semin. Ophthalmol.* 2017. 32(4). 488-491. doi: 10.3109/08820538.2015.1120757. Epub 2016 Apr 29.
7. Rush R.B., Penella A.D.V., Reinauer R.M., Sloan W., Rush S.W., Bastar P.D. *Silicone oil versus perfluoropropane gas tamponade during vitrectomy for tractional retinal detachment or fibrous proliferation: A Randomized Clinical Trial. Retina.* 2021. 41(7). 1407-1415. doi: 10.1097/IAE.0000000000003052.
8. Ostri C., Lux A., Lund-Andersen H., la Cour M. *Long-term results, prognostic factors and cataract surgery after diabetic vitrectomy: a 10-year follow-up study. Acta Ophthalmol.* 2014. 92(6). 571-6. doi: 10.1111/aos.12325. Epub 2013 Dec 23.
9. Murakami T., Uji A., Ken Ogino K. et al. *Macular morphologic findings on optical coherence tomography after microincision vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. Jpn J. Ophthalmol.* 2015. 59(4). 236-43 doi: 10.1007/s10384-015-0382-4. Epub 2015 May 9.
10. Im J.C., Kim J.H., Park D.H., Shin J.P. *Structural Changes of the Macula on Optical Coherence Tomography after Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy. Ophthalmologica.* 2017. 238(4). 186-195. doi: 10.1159/000477826. Epub 2017 Jul 21.
11. Wang T., Wang E., Chen H., Li N., Min H. *Comparison of Retinal Changes Following Silicone Oil and Perfluoropropane Gas Tamponade for Proliferative Diabetic Retinopathy Patients. Front. Physiol.* 2022. 13. 915563. doi: 0.3389/fphys.2022.915563. eCollection 2022.

Отримано/Received 16.07.2023

Рецензовано/Revised 01.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 04.08.2023 ■

Information about authors

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

Y.O. Panchenko, MD, PhD, Professor at the Department of ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: panchenko@laserplus.com.ua

S.Yu. Mogilevskyy, MD, PhD, Professor at the Department of ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

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.

O.O. Putienko, Y.O. Panchenko, S.Yu. Mogilevskyy
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Assessment of functional outcomes, retinal and optic nerve status after vitreoretinal surgery with gas tamponade in patients with proliferative diabetic retinopathy

Abstract. Background. The purpose was to evaluate the functional outcomes, retinal and optic nerve status after vitreoretinal surgery using only gas tamponade in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) with different stages of the proliferative process. **Materials and methods.** Forty-eight patients (48 eyes) with PDR with complete transparency of the vitreous contents 2 months after surgery were under observation. The indication for vitrectomy in 26 eyes (54.2 %) was hemophthalmos, extra-macular epiretinal membrane without tractional macular detachment — group I. Group II — 18 eyes (37.5 %) with epiretinal membrane and tractional macular detachment, 4 eyes (8.3 %) with tractional rhegmatogenous retinal detachment. Vitrectomy was performed with a 25 G gauge according to the standard scheme. **Results.** Among those with the macula adjacent before the operation, visual acuity improved in 92.3 % of patients, in case of tractional macular detachment — in 72.7 %. The retinal thickness after vitrectomy in

patients with the macula adjacent before the surgery is on average 206.0 ± 16.8 (without signs of macular edema), and the nerve fiber layer thinning in sector 1 occurs in 16.6 % of cases. In patients with tractional macular detachment, the retinal thickness in the macular zone after vitrectomy averaged 291.0 ± 108.7 (macular edema was present in 15 % of cases), and nerve fiber layer thinning was observed in 75 %, mainly in sector 1 (60 % of cases). Visual acuity is significantly lower in the nerve fiber layer thinning of both the upper and lower sectors (correlation coefficient $R = 0.682$, $p = 0.031$) and with nerve fiber layer thinning in three sectors or more ($R = 0.713$, $p = 0.028$). **Conclusions.** Early vitrectomy (with the macula adjacent before the surgery) is the main factor in preserving high functional activity of the retina and optic nerve with high visual functions.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy; vitreoretinal surgery; gas tamponade; functional outcome; retinal and optic nerve status

Для нотаток

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

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



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55