

Том 13,
№ 1,
2025

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

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ



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

**АРХІВ
ОФТАЛЬМОЛОГІЇ
УКРАЇНИ**

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

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у лютому 2013 року

Періодичність виходу: до 4 разів на рік

Том 13, № 1, 2025

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

Журнал реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України



АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 13, № 1, 2025

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)



Засновник

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

Адреса редакції:

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

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

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

anastasiagulida@gmail.com

З питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

Наказом МОН України від 17.03.2020 (зі змінами від 30.11.21
№ 1290) (зі змінами від 26.06.2024 № 920) журнал внесено до
Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть
публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня
доктора філософії, категорія «Б»

Рекомендується до друку вченою радою НУОЗУ імені П.Л. Шупика
від 09.04.2025 року, протокол № 4

Підписано до друку 23.05.2025

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

Українською та англійською мовами

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,37
Тираж 2000 прим. Зам. 2025-аоу-31.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідчення суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

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

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

Відповідальний секретар
**Гуліда
Анастасія Олегівна**
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Бездітко П.А. (Харків, Україна)
Веселовська З.Ф. (Київ, Україна)
Веселовська Н.М. (Київ, Україна)
Варивончик Д.В. (Дніпро, Україна)
Венгер Л.В. (Одеса, Україна)
Гудзь А.С. (Львів, Україна)
Денисюк Л.І. (Київ, Україна)
Жупан Б.Б. (Київ, Україна)
Ковтун М.І. (Київ, Україна)
Лаврик Н.С. (Київ, Україна)
Панченко Ю.О. (Київ, Україна)
Сердюк В. М. (Дніпро, Україна)
Улянова Н.А. (Одеса, Україна)
Bendelic Eugeniu
(Chisinau, Republic of Moldova)
Grupchev Dimitar Ivanov
(Varna, Bulgaria)
Rejdak Robert (Lublin, Poland)

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, 2025
© Заславський О.Ю., 2025

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Arhiv oftal'mologії Ukraïni
Archive Of Ukrainian Ophthalmology

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 13, № 1, 2025

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



Founders

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Editorial office address:

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

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

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

anastasiia.gulida@gmail.com

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 “B” (updated 30.11.21 № 1290)
(updated 26.06.2024 № 920)*

*Recommended for publication and circulation via the Internet on
the resolution of Scientific Council of Shupyk National Healthcare
University of Ukraine dated 09.04.2025, Protocol № 4*

Signed for print 23.05.2025

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

In Ukrainian and English

Folio 60×84/8. Printer's sheet 8,37
Circulation 2000. Order 2025-aou-31.

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

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Putienko Oleksii

(Kyiv, Ukraine)

Vice-Chief

Mogilevskyy Sergiy

(Kyiv, Ukraine)

Executive Secretary

Gulida Anastasiia

(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Bezditko Pavel (Kharkiv, Ukraine)

Denysiuk Lubov (Kyiv, Ukraine)

Hudz Andrii (Lviv, Ukraine)

Kovtun Mykhailo (Kyiv, Ukraine)

Lavryk Natalya (Kyiv, Ukraine)

Panchenko Iuliia (Kyiv, Ukraine)

Serdiuk Valerii (Dnipro, Ukraine)

Varyvonchik Denys (Dnipro, Ukraine)

Venger Ludmila (Odesa, Ukraine)

Veselovska Nataliya (Kyiv, Ukraine)

Veselovska Zoya (Kyiv, Ukraine)

Ulyanova Nadiia (Odesa, Ukraine)

Zhupan Bohdan (Kyiv, Ukraine)

Bendelic Eugeniu

(Chisinau, Republic of Moldova)

Grupchev Dimitar Ivanov

(Varna, Bulgaria)

Rejdak Robert (Lublin, Poland)

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, 2025
© Zaslavsky O.Yu., 2025

Зміст

Contents

Клінічна офтальмологія

Clinical Ophthalmology

Веселовська З.Ф., Панченко Ю.О., Жупан Б.Б., Ковтун М.І., Гуліда А.О. Системні фактори ризику прогресування діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу	6	Z.F. Veselovskaya, Iu.O. Panchenko, B.B. Zhupan, M.I. Kovtun, A.O. Gulida Systemic risk factors for progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus	6
Путієнко О.О., Парій І.О. Аналіз результатів вітреоретинальної хірургії ідіопатичних епіретинальних мембран із застосуванням газової тампонади	11	O.O. Putiienko, I.O. Parii Analysis of the results of vitreoretinal surgery of idiopathic epiretinal membranes with the use of gas tamponade	11
Могілевський С.Ю., Пархоменко Г.Я., Романюк А.В., Жупан Б.Б. Віддалені результати нових двохетапних та комбінованих методів лікування первинної відкритокутової глаукоми в поєднанні з катарактою	18	S.Y. Mogilevskyy, G.Y. Parkhomenko, A.V. Romaniuk, B.B. Zhupan Long-term outcomes of new two-stage and combined methods of treatment of patients with primary open-angle glaucoma and cataract	18
Афанасьєв І.В. Ефективність різних методів ексимерлазерних втручань у комплексному лікуванні кератоконуса	24	I.V. Afanasyev The effectiveness of various methods for excimer laser interventions in the comprehensive treatment of keratoconus	24
Могілевський С.Ю., Калініченко А.А. Нові етіологічні чинники ускладнень ексимерлазерної корекції аметропії	33	S.Yu. Mogilevskyy, A.A. Kalinichenko New etiological factors of complications after excimer laser correction of ametropia	33
Лаврик Н.С., Шулєжко І.А., Гуржий Ю.М., Туманова О.В., Денисюк О.Ю. Аналіз ускладнень при факоемульсифікації катаракти на очах із синдромом мілкої передньої камери	39	N.S. Lavryk, I.A. Shulezhko, Y.M. Gurzhyi, O.V. Tumanova, O.Yu. Denysiuk Analysis of phacoemulsification complications in eyes with shallow anterior chamber syndrome	39
Скрипник Р.Л., Гребень Н.К., Скрипниченко І.Д. Стан рогівки як предиктор успішності факоемульсифікації катаракти	44	R.L. Skrypnyk, N.K. Greben, I.D. Skrypnychenko Corneal state as a predictor of phacoemulsification success	44
Цибульська Т.Є., Тіткова О.У. Доцільність використання вітамінної терапії у дітей з прогресуючою міопією	50	T.E. Tsybul'ska, O.U. Titkova The feasibility of using vitamin therapy in children with progressive myopia	50

Експериментальні дослідження

Усенко К.О.
Вплив блокади клітинних протеїнкіназ
на експресію нейрофіламентів
у сітківці при експериментальній
діабетичній ретинопатії 56

Денисюк О.Ю., Гуліда А.О.
Нейропептиди як медіатори
нейродегенерації сітківки в моделі
діабетичної ретинопатії у щурів 64

Experimental Research

K.O. Usenko
Effect of cellular protein kinase blockade
on neurofilament expression
in the retina during experimental
diabetic retinopathy 56

O.Yu. Denysiuk, A.O. Gulida
Neuropeptides as mediators of retinal
neurodegeneration
in a rat model of diabetic retinopathy 64

Проблеми вищої школи

Путієнко О.О., Панченко Ю.О.,
Могілевський С.Ю., Жупан Б.Б.,
Денисюк О.Ю., Гуліда А.О.
Особливості викладання теми
«Зміни органа зору при цукровому діабеті:
класифікація, етіологія,
патогенез, фактори ризику.
Алгоритм ранньої діагностики»
в умовах воєнного стану 68

Problems of High School

O.O. Putiienko, I.O. Panchenko,
S.Yu. Mogilevskyy, B.B. Zhupan,
O.Yu. Denysiuk, A.O. Gulida
Specifics of teaching the topic
“Ocular changes in diabetes mellitus:
classification, etiology,
pathogenesis, risk factors.
Algorithm for early diagnosis”
under wartime conditions 68

Веселовська З.Ф.¹, Панченко Ю.О.², Жупан Б.Б.², Ковтун М.І.², Гуліда А.О.²¹ Київський медичний університет, м. Київ, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Системні фактори ризику прогресування діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Актуальність. За даними IDF, кількість дорослих із цукровим діабетом (ЦД) у всьому світі у 2021 році досягла 537 млн, що становить 9,8 % населення світу; в Україні кількість пацієнтів з діабетом становила 2,35 млн осіб. Відомо, що діабетична ретинопатія (ДР) є одним із найтяжчих судинних ускладнень діабету та головних причин сліпоти, що вражає близько 40 % хворих на ЦД. **Мета:** встановити найбільш значущі системні фактори ризику прогресування діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. **Матеріали та методи.** Проведено аналітичне проспективне когортне дослідження з загальною вибіркою 186 осіб з ЦД2 з української популяції. Обстежені хворі були розподілені на такі групи за станом гіршого ока: основна група — з наявністю будь-якої форми діабетичної ретинопатії (112 осіб), група порівняння — без ознак діабетичної ретинопатії (74 пацієнти). Критеріями включення у дослідження були добровільна інформована згода на участь у дослідженні, вік понад 18 років, наявність верифікованого ЦД2. Вид цукрознижуючої терапії прописував лікар-ендокринолог. Усім пацієнтам було виконано стандартне офтальмологічне обстеження (візометрія, рефрактометрія, дослідження внутрішньоочного тиску та поля зору, гоніоскопія, біомікроскопія, офтальмоскопія, оптико-когерентна томографія, дослідження очного дна на фундус-камері). Серед системних факторів враховувалися показники артеріального тиску — систолічного та діастолічного, показники глікозильованого гемоглобіну, рівень феритину крові та гемоглобіну, рівень холестерину та ЛПНЩ. Статистична обробка результатів дослідження проводилась з використанням ліцензійного пакета програм статистичного аналізу Statistica v6.1. **Результати.** У більшості хворих на цукровий діабет 2-го типу основної групи (75,89 %) діагностовано тяжку форму захворювання порівняно з 29,72 % групи контролю ($p < 0,01$). Відповідно до цього на інсулінотерапії перебувало 69,64 % пацієнтів основної групи і лише 43,24 % хворих на ЦД без проявів ретинопатії ($p < 0,05$). Встановлено, що рівень глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів основної групи був значно вищим, ніж у пацієнтів контрольної групи — $8,64 \pm 0,62$ проти $6,9 \pm 0,21$ % ($p < 0,05$). Рівні гемоглобіну в крові, феритину та холестерину у пацієнтів основної групи були статистично значуще вищими за аналогічні показники контрольної групи ($p < 0,05$). Рівень ЛПНЩ не мав статистично значущої різниці у пацієнтів обох груп ($p > 0,05$), проте в основній групі показник був вищим, ніж у контрольній. **Висновки.** Виникнення діабетичної ретинопатії залежить від тяжкості перебігу цукрового діабету 2-го типу. За нашими даними, у 75,89 % пацієнтів з діабетичною ретинопатією різних стадій діагностовано тяжку форму ЦД порівняно з 29,72 % пацієнтів без проявів ДР ($p < 0,01$). До системних факторів ризику виникнення ДР можна віднести підвищений рівень глікозильованого гемоглобіну, феритину, гемоглобіну, холестерину крові ($p < 0,05$).

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; фактори ризику

Вступ

За даними Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF), кількість дорослих (віком 20–79 років) із цукровим діабетом (ЦД) у всьому світі у 2021 році досягла 537 млн, що становить 9,8 % населення світу. В Україні кількість таких пацієнтів становила 2,35 млн осіб [1]. Відомо, що діабетична ретинопатія (ДР) є одним із найтяжчих судинних ускладнень діабету та головних причин сліпоти, що вражає близько 40 % хворих на ЦД [2]. Мікросудинні захворювання є одними з найбільш серйозних та поширених ускладнень, пов'язаних з ЦД2.

В Україні за останні десятиріччя відмічається зростання рівня захворюваності на ЦД, що відповідає загальносвітовій тенденції [3]. Але необхідно враховувати, що за останні 3 роки повномасштабної війни в Україні через нестачу ліків чи можливості вчасного отримання кваліфікованої медичної допомоги ми стикнулися з ще більшим зростанням випадків пізнього виявлення ЦД, декомпенсації ЦД та виявлення ДР на пізніх стадіях розвитку. Через зниження зору пацієнти з діабетичною ретинопатією стикаються зі зниженням якості життя та перешкодами у виконанні професійної діяльності, погіршенням рівня фізичного, емоційного та соціального благополуччя [4].

Згідно з дослідженнями, основними факторами ризику розвитку ДР є системна гіпертензія, поганий контроль глікемії, хронізація діабету, синдром дисліпідемії та мікроальбумінурія [5, 6]. Незалежними предикторами прогресування ДР є рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) ($p < 0,001$), тривалість перебігу цукрового діабету ($p < 0,001$), рівень холестерину та ЛПНЩ ($p = 0,05$), підвищений артеріальний тиск ($p = 0,013$) і діастолічний АТ ($p < 0,001$). Виявлення системних факторів ризику в прогресуванні ДР у пацієнтів з української популяції є актуальним завданням сучасної офтальмології.

Мета: встановити найбільш значущі системні фактори ризику прогресування діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу.

Матеріали та методи

Проведено аналітичне проспективне когортне дослідження з загальною вибіркою 186 осіб з ЦД2 з української популяції. Обстежені хворі були розподілені на такі групи за станом гіршого ока (згідно з критеріями International Council of Ophthalmology [7]): основна група — з наявністю будь-якої форми діабетичної ретинопатії (112 осіб), група порівняння — без ознак діабетичної ретинопатії (74 пацієнти).

Критеріями включення у дослідження були добровільна інформована згода на участь у дослідженні, вік понад 18 років, наявність верифікованого ЦД2. Підставою для включення пацієнтів у групи з ДР відповідно до протоколу ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study standard grading protocol) [2] була кольорова фотографія очного дна. Критеріями невиключення були пацієнти з ЦД1, гострі інфекційні захворювання, ендокринна патологія (акромегалія, гіпопітuitarизм, гіпогонадізм, гіперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, спадкові ендокринопатії), онкологічні захворювання, зокрема в анамнезі, деком-

пенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейролептиків, антидепресантів, алкоголізм, наркоманія, наявність нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи (хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз тощо), хронічна хвороба нирок термінальної стадії або з протеїнурією, хронічні запальні захворювання кишечника у стадії загострення, пошкодження зорового нерва, глаукома, офтальмогіпертензія, зріла катаракта, вагітність та лактація.

Клінічні дослідження хворих на ДР та ЦД2 проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (перегляд 59-ю Генеральною асамблеєю ВМА, Сеул, жовтень 2008 р.), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000 р., № 355 від 25.09.2002 р.) в редакції наказів МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р.).

Тип цукрознижуючої терапії (дієта, пероральні цукрознижувальні препарати або інсулінотерапія) прописував лікуючий лікар-ендокринолог за місцем проживання.

Методи офтальмологічних досліджень включали: збір анамнезу, візометрію, рефрактометрію, біомікроскопію заднього відрізка ока, пневмотонометрію, гоніоскопію, комп'ютерну периметрію, фотографування очного дна, оптичну когерентну томографію (ОКТ), ОКТ-ангіографію.

Дослідження та визначення гостроти зору (візометрія) проводилось за допомогою цифрової проєкційної панелі оптосимволів MediWorks C-901 та фороптера.

Визначення клінічної рефракції проводили за допомогою авторефрактометра PRK-800 (Potes, Корея).

Біомікроскопію виконували за допомогою щілинної лампи S260 (Mediworks) та асферичної лінзи 90 дптр (Volk, USA) в умовах медикаментозного мідріазу за загальноприйнятою методикою.

Вимірювання внутрішньоочного тиску (ВОТ) проводилось безконтактним способом за допомогою автоматичного пневмотонометра NCT 200 (Rehxm від Shin-Nippon, Японія) за стандартною методикою.

Гоніоскопія проводилася на щілинній лампі S260 (Mediworks) за допомогою тридзеркальної лінзи Гольдмана V3MIR (Volk Optical, США).

Комп'ютерна периметрія виконувалась за допомогою автоматичного периметра Optopol PTS 920 (Optopol Technology S.A., Польща).

Фотографування очного дна проводилося на ретинальній камері TRC-NW8 (Topcon, Японія) за стандартною методикою в умовах медикаментозного мідріазу.

Оптична когерентна томографія (ОКТ) сітківки виконувалася на спектральному оптичному томографі Revo Nx Optopol (Optopol Technology S.A., Польща) за допомогою протоколу сканування Retina 3D для дослідження макулярної товщини, товщини хоріоїдеї та протоколу Disk 3D для дослідження перипапільного шару нервових волокон. ОКТ-ангіографія виконувалась в режимі Retina Angio 6 × 6 мм за допомогою приладу Revo Nx Optopol для оцінки стану поверхневого, глибокого судинних сплетень сітківки та хоріокапілярів.

Серед системних факторів враховувалися показники артеріального тиску — систолічного та діастолічного, показники глікозильованого гемоглобіну, рівень феритину крові та гемоглобіну, рівень холестерину та ЛПНЩ.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась з використанням ліцензійного пакета програм статистичного аналізу Statistica v6.1 (Statsoft Inc., США). Для характеристики і порівняння кількісних ознак з нормальним розподілом використовували середню арифметичну (М), стандартне відхилення (SD), критерій Стюдента (t) для незалежних вибірок. Для оцінки статистичної значущості різниці між групами за якісними ознаками проводили аналіз таблиць спряженості з розрахунком χ^2 статистики Пірсона, в тому числі з поправкою Єйтса для значень, близьких до 0. За критичний рівень статистичної значущості для усіх видів аналізу прийнято $p < 0,05$.

Результати

За результатами наших досліджень, середній вік пацієнтів основної групи становив $62,4 \pm 6,5$ року (М $\pm$ SD), у групі порівняння — $61,8 \pm 7,1$ року ($p > 0,05$). Розподіл пацієнтів за статтю у групах дослідження також не мав значущих відмінностей — 45,5 % чоловіків і 55,5 % жінок в основній групі проти 51,3 і 49,7 % пацієнтів відповідної статі у групі порівняння ($p > 0,05$). Таким чином, можна стверджувати про однорідність досліджуваних груп за статтю та віком. У більшості хворих на ЦД2 основної групи (75,89 %) діагностовано тяжку форму захворювання порівняно з 29,72 % групи контролю ($p < 0,01$). Відповідно до цього на інсулінотерапії перебувало 69,64 % пацієнтів основної групи і лише 43,24 % хворих на ЦД без проявів ретинопатії ($p < 0,05$). У табл. 1 наведена загальна характеристика пацієнтів груп дослідження.

Як видно з табл. 1, рівень як систолічного, так і діастолічного артеріально тиску не мав статистично

значущої різниці між двома групами ($p > 0,05$), хоча в основній групі дані показники були вищими, ніж у групі контролю. Встановлено, що рівень HbA1c у пацієнтів основної групи був значно вищий, ніж у пацієнтів контрольної групи — $8,64 \pm 0,62$ % проти $6,90 \pm 0,21$ % ($p < 0,05$). Рівні гемоглобіну в крові, феритину та холестерину у пацієнтів основної групи були статистично значуще вищими за аналогічні показники контрольної групи ($p < 0,05$). Рівень ЛПНЩ не мав статистично значущої різниці у пацієнтів обох груп ($p > 0,05$), проте в основній групі показник був вищий, ніж у контрольній.

Обговорення

Наші отримані дані були зіставлені з даними світової літератури та досліджень.

У дослідженні Ting, Cheung & Wong [8] показана роль артеріальної гіпертензії, запальних біомаркерів та генетичних факторів ризику розвитку й прогресування ДР, що веде до неминучої втрати зору. Проте в нашому дослідженні вірогідної різниці за рівнем артеріального тиску у пацієнтів з ЦД2 з ретинопатією та без ретинопатії встановлено не було, хоча спостерігалася тенденція до підвищення як систолічного, так і діастолічного АТ у пацієнтів з проявами ДРП. У дослідженні Soloman et al. [9] показано, що оптимізація рівня глікемії та контроль ліпідів сироватки крові разом із контролем артеріального тиску призводить до зниження ризику ДР. А за результатами Foo et al. [10] було показано, що адекватний контроль рівня глікемії та помірної ДР пов'язані з більшою мінливістю систолічного артеріального тиску. Також у дослідженні Hammes et al. [11] зазначається, що артеріальний тиск і рівень глікемії є модифікованими факторами ризику розвитку ДР.

Kansal et al. [12] показали, що пацієнти з ЦД та анемією піддаються більшому ризику розвитку ДР порівняно з особами без цих хвороб, оскільки анемія впливає

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів груп дослідження

Показник	Групи пацієнтів (n = 186)		p
	Основна (n = 112)	Контрольна (n = 74)	
Стать, абс./%: — чоловіча — жіноча	51/45,5 61/55,5	38/51,3 36/49,7	> 0,05**
Вік, роки, М $\pm$ SD	62,4 $\pm$ 6,5	61,8 $\pm$ 7,1	> 0,05*
Ступінь тяжкості ЦД, абс./%: — легкий — середній — тяжкий	— 37/33,04 85/75,89	5/6,75 47/85,13 22/29,72	< 0,05** < 0,01** < 0,01**
Інсулінотерапія, %	69,64	43,24	< 0,05**
Системні фактори ризику, М $\pm$ SD: — рівень АТ систолічного/діастолічного, мм рт.ст. — рівень HbA1c, % — рівень гемоглобіну крові, г/л — рівень феритину крові, нг/мл — рівень холестерину, ммоль/л — рівень ЛПНЩ, ммоль/л	151 $\pm$ 5/98 $\pm$ 2 8,64 $\pm$ 0,62 112,0 $\pm$ 4,2 15,6 $\pm$ 5,4 7,4 $\pm$ 1,6 2,2 $\pm$ 1,4	148 $\pm$ 4/86 $\pm$ 3 6,90 $\pm$ 0,21 134,0 $\pm$ 6,9 37,8 $\pm$ 2,1 5,2 $\pm$ 1,3 1,5 $\pm$ 1,1	> 0,05* < 0,05* < 0,01* < 0,05* < 0,05* > 0,05*

Примітки: p — статистична значущість різниці між групами; * — за t-критерієм Стюдента; ** — за критерієм χ^2 з поправкою Єйтса; в інших випадках — за критерієм χ^2 без поправки.

на рівень гіпоксії сітківки [13]. Існує значний вплив гіпоксії на проникність капілярного русла, ангиогенез та вазомоторну відповідь [14]. Тому існує позитивна кореляція між підвищеним ризиком ретинопатії і розвитком тяжкої форми ретинопатії серед осіб з низьким рівнем гемоглобіну у пацієнтів з ЦД. Ці дані підтверджуються даними наших досліджень, де ми отримали вірогідне підвищення рівнів гемоглобіну та феритину крові у пацієнтів з ЦД2 та проявами діабетичної ретинопатії.

Висновки

1. Виникнення діабетичної ретинопатії залежить від тяжкості перебігу цукрового діабету 2-го типу. За нашими даними, у 75,89 % пацієнтів з ДР різних стадій діагностовано тяжку форму ЦД порівняно з 29,72 % у пацієнтів без проявів ДР ($p < 0,01$).

2. До системних факторів ризику виникнення діабетичної ретинопатії можна віднести підвищений рівень глікозильованого гемоглобіну, феритину, гемоглобіну, холестерину крові ($p < 0,05$).

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

Інформація про фінансування. Відсутня фінансова підтримка.

Внесок авторів. Веселовська З.Ф. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Панченко Ю.О., Ковтун М.І., Жупан Б.Б. — аналіз отриманих даних; Гуліда А.О. — збирання й обробка матеріалів, написання тексту.

Список літератури

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, 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. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Solomon SD, Goldberg MF. *ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? Ophthalmic Res.* 2019;62(4):190-195. https://doi.org/10.1159/000501372.
3. Cavan D, Makaroff L, da Rocha Fernandes J, Sylvanowicz M, et al. *The Diabetic Retinopathy Barometer Study: Global perspectives on access to and experiences of diabetic retinopathy screening and treatment. Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Jul;129:16-24. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.023.

4. Mohammadi K, Woodward M, Hirakawa Y, et al. *Microvascular and Macrovascular Disease and Risk for Major Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care.* 2016;39(10):1796-1803. doi: 10.2337/dc16-0588.

5. Pedro RA, Ramon SA, Marc BB, Juan FB, Isabel MM. *Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. Ophthalmic Epidemiol.* 2010;17(4):251-65. http://dx.doi.org/10.3109/09286586.2010.498661. PMID: 20642348.

6. Karoli R, Fatima J, Shukla V, Garg P, Ali A. *Predictors of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes who have normoalbuminuria. Ann Med Health Sci Res* 2013;3(4):536-40. http://dx.doi.org/10.4103/2141-9248.122087. PMID: 24380004.

7. International Council of Ophthalmology. *ICO Guidelines for Diabetic Eye Care (2017).* Available at: https://icoph.org/eyecare-delivery/diabetic-eye-care/.

8. Ting DS, Cheung GC, Wong TY. *Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. Clin Exp Ophthalmol.* 2016;44(4):260-77. http://dx.doi.org/10.1111/ceo.12696. PMID: 26716602.

9. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. *Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care.* 2017;40:412-8. doi: 10.2337/dc16-2641.

10. Foo V, Quah J, Cheung G, et al. *HbA1c, systolic blood pressure variability and diabetic retinopathy in Asian type 2 diabetics. J Diabetes.* 2017;9(2):200-7. http://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.12403. PMID: 27043025.

11. Hammes HP, Welp R, Kempe HP, et al. *DPV Initiative — German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes—Results from the German/Austrian DPV Database. PLoS One.* 2015;10(7):e0132492. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132492. PMID: 26177037.

12. Kansal A, Chouhan M, Singh N, Tripathi S, Verghese J. *Study of anemia in diabetes and its association with diabetic retinopathy. Int J Adv Med.* 2017;4:1437-40. http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20174299.

13. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care.* 2010;33(1):S62-9. http://dx.doi.org/10.2337/dc10-S062. PMID: 20042775.

14. Irace C, Scarinci F, Scordia V, et al. *Association among low whole blood viscosity, haematocrit, haemoglobin and diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes. Br J Ophthalmol.* 2011;95(1):94-8. doi: 10.1136/bjo.2009.172601.

Отримано/Received 09.05.2024

Рецензовано/Revised 16.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 08.02.2025 ■

Information about authors

Zoya Veselovskaya, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Head of the department of surgical diseases with a course in ophthalmology, PHEI Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: zvesel@gmail.com

Iuliia Panchenko, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.iuliapanchenko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0256-8121

Bogdan Zhupan, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ophtahalm.mil@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8428-2508

Myhailo Kovtun, MD, PhD in Medicine, Associated Professor of the Department of Ophthalmology Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: mik.60@ukr.net; https://orcid.org/0009-0004-6622-3626

Anastasiia Gulida, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: anastasiagulida@gmail.com; https://orcid.org/0009-0007-4923-0957

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

Information about funding. There was no external financial support during the realization of this research.

Authors' contribution. Z.F. Veselovskaya — concept and design of the study, analysis of the data obtained; Iu.O. Panchenko, M.I. Kovtun, B.B. Zhupan — analysis of the data obtained; A.O. Gulida — collection and processing of materials, writing the text.

Z.F. Veselovskaya¹, Iu.O. Panchenko², B.B. Zhupan², M.I. Kovtun², A.O. Gulida²¹ Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Systemic risk factors for progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. According to the International Diabetes Federation (IDF), the number of adults with diabetes mellitus worldwide reached 537 million in 2021, which is 9.8 % of the world's population. In Ukraine, according to the IDF, the number of patients with diabetes was 2.35 million people in 2021. It is known that diabetic retinopathy is one of the most severe vascular complications of diabetes and the main cause of blindness, affecting about 40 % of patients. The purpose was to establish the most significant systemic risk factors for the progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. **Materials and methods.** An analytical prospective cohort study was conducted with a total of 186 people with type 2 diabetes from the Ukrainian population. They were divided into the following groups according to the condition of the worse eye: the main group — any form of diabetic retinopathy (112 people) and the comparison group — no signs of diabetic retinopathy (74 patients). The inclusion criteria were voluntary informed consent to participate in the study, age over 18 years, presence of verified type 2 diabetes. The type of glucose-lowering therapy was prescribed by an endocrinologist. All patients underwent a standard ophthalmological examination (visometry, refractometry, intraocular pressure and visual field test, gonioscopy, biomicroscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography, fundus photography). Systemic factors included were blood pressure — systolic and diastolic, glycosylated hemoglobin, blood ferritin and

hemoglobin, cholesterol and low-density lipoprotein levels. Statistical analysis of the study results was performed using the licensed software package Statistica v6.1. **Results.** Most patients with type 2 diabetes in the main group (75.89 %) were diagnosed with a severe form of disease compared to 29.72 % of controls ($p < 0.01$). Accordingly, 69.64 % of patients in the main group and only 43.24 % of patients with diabetes without manifestations of retinopathy were on insulin therapy ($p < 0.05$). It was found that the level of glycosylated hemoglobin in the main group was significantly higher than in controls: 8.64 ± 0.62 % versus 6.90 ± 0.21 % ($p < 0.05$). The levels of hemoglobin, ferritin and cholesterol in the main group were statistically significantly higher than in the control one ($p < 0.05$). Low-density lipoprotein level did not have a statistically significant difference in both groups ($p > 0.05$); however, in the main group, the indicator was higher than in controls. **Conclusions.** The occurrence of diabetic retinopathy depends on the severity of type 2 diabetes. According to our data, 75.89 % of patients with diabetic retinopathy of various stages were diagnosed with a severe form of diabetes compared to 29.72 % of those without manifestations of diabetic retinopathy ($p < 0.01$). Systemic risk factors for diabetic retinopathy include elevated levels of glycosylated hemoglobin, ferritin, hemoglobin, and blood cholesterol ($p < 0.05$).

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes mellitus; risk factors

Аналіз результатів вітреоретинальної хірургії ідіопатичних епіретинальних мембран із застосуванням газової тампонади

Резюме. Актуальність. Виникнення ідіопатичних епіретинальних мембран (ЕРМ) — захворювання, яке характеризується клітинною проліферацією із метоплазією клітин, що призводить до формування патологічної фіброзно-клітинної тканини, яка безпосередньо перекриває внутрішню поверхню сітківки. Таке захворювання діагностується у 7–17,8 % осіб, а в осіб старше 80 років — до 28,9 %. На сьогодні найбільш актуальним залишається питання відновлення анатомічного рельєфу сітківки до норми, особливо в далеко розвинутих стадіях процесу, коли спостерігається суттєвий зсув шарів сітківки. Тому виникає питання додаткового впливу на структури сітківки після видалення ЕРМ для її скорішого повного анатомічного відновлення. **Мета:** оцінити ефективність вітреоретинальної хірургії ідіопатичних ЕРМ із застосуванням газової тампонади. **Матеріали та методи.** Обстежено 74 пацієнти (85 очей) з ідіопатичними ЕРМ. Згідно з класифікацією за Говетто хворі були розподілені на 4 групи: I група — 12 очей з першою стадією; II група — 30 очей з другою стадією; III група — 25 очей з третьою стадією; IV група — 18 очей з четвертою стадією. Операції виконували калібром 25 або 23G, після виконання субтотальної вітректомії із видаленням задньої гіалоїдної мембрани видаляли епіретинальну мембрану без видалення внутрішньої пограничної мембрани. У I групі операцію завершували на розчині BSS, у II групі — із тампонадою стерильним повітрям, у III та IV групах відповідно — із тампонадою 15% та 20% газоповітряною сумішшю перфторпропану. **Результати.** У пацієнтів з I стадією через 6–8 місяців спостереження товщина сітківки в центральному секторі (ТСЦС) значуще зменшилась на $53,9 \pm 2,7$ мкр та в усіх випадках метаморфопсії були відсутні. У пацієнтів із II стадією ТСЦС значуще зменшилась на $77,6 \pm 3,4$ мкр з вірогідним зменшенням очей з порушенням еліпсоїдної зони (ЕЗ) з 23,3 % до 3,3 %, метаморфопсії залишились тільки на 3 очах (10 %). У пацієнтів з III стадією зменшення ТСЦС в середньому було на $105,2 \pm 6,1$ мкр з вірогідним зменшенням кількості очей з порушенням ЕЗ з 44 до 16 % та очей з метаморфопсіями з 22 (88,0 %) до 12 (48 %). При IV стадії зменшення ТСЦС було на $166,5 \pm 8,2$ мкр, порушення ЕЗ з 16 випадків (88,9 %) значуще зменшилось до 8 (44,4 %). Метаморфопсії залишились у більшості випадків — 13 очей (66,7 %). **Висновки.** Видалення ідіопатичних ЕРМ призводить до значущого покращення гостроти зору, зменшення товщини сітківки, відновлення еліпсоїдної зони та зменшення проявів метаморфопсій протягом 6–8 місяців спостереження на всіх стадіях розвитку цієї патології. Використання стерильного повітря у пацієнтів з II стадією, 15% та 20% газоповітряної суміші перфторпропану як тампонади вітреальної порожнини на очах з III та IV стадією відповідно дає змогу пришвидшити строк відновлення морфофункціонального стану сітківки та досягти значущого покращення гостроти зору.

Ключові слова: ідіопатичні епіретинальні мембрани; вітреоретинальна хірургія; оптична когерентна томографія; газова тампонада; гострота зору

Вступ

Ідіопатичні епіретинальні мембрани (ЕРМ) становлять захворювання, яке характеризується клітинною проліферацією із метаплазією клітин, що призводить до формування патологічної фіброзно-клітинної тканини, яка безпосередньо перекриває внутрішню поверхню сітківки [1, 2].

Клінічна поширеність ідіопатичних ЕРМ становить від 7 до 17,8 %, а в осіб старше 80 років цей показник досягає 28,9 %, двосторонній процес спостерігається у від 19,5 до 31 % випадків, частота ураження другого ока протягом 5 років становить 13,5 % [1, 2]. Метаморфопсії є найпоширенішим симптомом цього захворювання, характеризуються спотворенням видимих об'єктів і виникають в результаті зміщення фоторецепторів унаслідок тракції сітківки та/або реорганізації зорової кори як нове налаштування сприйняття у відповідь на порушення її сенсорної роботи [3].

Хірургічне видалення ЕРМ забезпечує відновлення фовеальної структури та запобігає подальшому зниженню як зорових функцій, так і прогресуванню метаморфопсій. Видалення внутрішньої пограничної мембрани (ВПМ) одночасно із видаленням ЕРМ, за даними деяких авторів, покращує прогноз хірургічного втручання та зменшує ризик рецидиву ЕРМ. При цьому в жодному з досліджень не було доведено, що пілінг ВПМ прискорює відновлення анатомічного рельєфу сітківки, пов'язане зі зникненням метаморфопсій, або позитивно впливає на відновлення гостроти зору [4–6].

Сьогодні найбільш актуальним залишається питання відновлення анатомічного рельєфу сітківки до норми, особливо в далеко розвинутих стадіях процесу, коли спостерігається суттєвий зсув шарів сітківки. Незважаючи на відсутність тракції після видалення ЕРМ, анатомічні зміни шарів сітківки та відсутність відновлення рельєфу макулярної зони можуть спостерігатись до 6 місяців, а іноді до 1 року. У деяких випадках порушення не відновлюються взагалі [7].

Тому виникає питання додаткового впливу на структури сітківки після видалення ЕРМ для її скорішого повного анатомічного відновлення. У роботі J. Kuhwan et al. було показано, що порівняння двох груп хворих із застосуванням повітряної тампонади та без неї не виявило значущих відмінностей від 6 місяців до 2 років спостереження [8]. При цьому слід зазначити, що автори не поділяли хворих на групи залежно від класифікації Говетто (2017) [9], що є суттєвим недоліком. Проте дослідження М.А. Leitritz et al. показало, що повітряна тампонада призводить до швидшого анатомічного відновлення порівняно з відсутністю тампонади [10].

Хірургічне видалення ЕРМ є єдиним методом лікування цієї патології, при цьому у методиці виконання хірургічного втручання залишається невирішеним питання ефективності тампонади вітреальної порожнини.

Мета: оцінити ефективність вітреоретинальної хірургії ідіопатичних ЕРМ із застосуванням газової тампонади.

Матеріали та методи

У дослідження включено 74 пацієнти (85 очей) з ідіопатичними ЕРМ. Залежно від стадії розвитку ЕРМ згідно з класифікацією Говетто хворі були розподілені на 4 групи. I група — 12 очей з першою стадією (фовеолярна ямка збережена, є чітко виражені шари сітківки). II група — 30 очей з другою стадією (фовеолярна ямка згладжена (відсутня), є чітко виражені шари сітківки). III група — 25 очей з третьою стадією (фовеолярна ямка відсутня, є додавання безперервного ектопічного внутрішнього фовеального шару (ЕВФС)), але шари сітківки все ще чітко визначені. IV група — 18 очей з четвертою стадією (фовеальна ямка відсутня, є ЕВФС із пошкодженими шарами сітківки). Не включали в дослідження пацієнтів, якщо вони мали в анамнезі попередні вітреоретинальні втручання, внутрішньоочні ін'єкції або лазеркоагуляцію, діагностовану вторинну ЕРМ або ЕРМ із пошировим отвором; пацієнтів із тракційним вітреомакулярним синдромом; пацієнтів із тяжкими захворюваннями макули, такими як прогресуюча стадія вікової макулярної дегенерації (волога форма), телеангіектазії або увеїт; пацієнтів з помірною або тяжкою діабетичною ретинопатією, міопією високого ступеня (осьова довжина > 26 мм або рефракційна похибка < -6,0 дптр), глаукомою або неконтрольованими системними захворюваннями.

Усім пацієнтам проведено комплексне офтальмологічне обстеження, включаючи визначення максимально коригованої гостроти зору (МКГЗ), аплікаційну тонометрію, дослідження на щілинній лампі, непрямую офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію (ОКТ) та кольорову фотографію очного дна. ОКТ проводилася за допомогою апарату REVO NX (Optopol). За результатами ОКТ визначали такі вихідні показники: товщину центральної зони сітківки, товщину сітківки у верхньому, назальному, темпоральному та нижньому секторах парамакулярної зони та порушення еліпсоїдної зони (ЕЗ).

Вітреоретинальне втручання виконували калібром 25 або 23G, після виконання субтотальної вітректомії із видаленням задньої гіалоїдної мембрани видаляли епіретинальну мембрану без видалення внутрішньої пограничної мембрани (ВПМ), при пошкодженні ВПМ (12 очей в IV групі) забарвлювали макулярну зону повторно та видаляли ВПМ протяжністю до середини відстані від фовеа до краю диска зорового нерва. У I групі хворих операцію завершували без тампонади вітреальної порожнини на розчині BSS, у II групі — із тампонадою стерильним повітрям, у III групі — із тампонадою 15% газоповітряною сумішшю перфторпропану, у IV групі — із тампонадою 20% газоповітряною сумішшю перфторпропану. Пацієнтам із використанням стерильного повітря рекомендували дотримуватись вимушеного положення голови обличчям донизу протягом 3 днів, із тампонадою 15% газоповітряною сумішшю перфторпропану — до 10 днів, а тампонадою 20% газоповітряною сумішшю перфторпропану — до 14 днів.

Результати хірургії оцінювали через 1–2 та 6–8 місяців, враховуючи МКГЗ, наявність або відсутність метаморфопсій та стан сітківки за даними ОКТ. Для

статистичної обробки отриманих даних використовували параметричний критерій Стюдента та непараметричний критерій χ^2 .

Результати

Операції перебігали без ускладнень в усіх випадках у пацієнтів I та II груп, у хворих III групи на 4 очах (16,0 %), а у пацієнтів IV групи на 6 очах (33,3 %) при видаленні ЕРМ спостерігались поодинокі крововиливи, що було пов'язано із дуже щільним зрощенням мембрани з сітківкою. Усі операції завершилися повним видаленням епіретинальної тканини із заднього полюсу ока. У ранньому післяопераційному періоді ускладнень не спостерігалось, кількість газу у вітреальній порожнині на очах, на яких використовували стерильне повітря, становила 60–65 %, на очах із використанням 15% газоповітряної суміші перфторпропану — до 75 %, на очах із використанням 20% газоповітряної суміші перфторпропану — 75 % і вище.

Динаміка низки параметрів сітківки за даними ОКТ та МКГЗ у пацієнтів I групи до та після лікування подана у табл. 1.

Як видно з наведених у табл. 1 даних, мінімальна товщина сітківки у фовеа значущо зменшилась у середньому на $53,8 \pm 3,9$ мкр через 6–8 місяців спостереження порівняно з вихідною та на $16,5 \pm 1,4$ мкр порівняно з терміном 1–2 місяці, що свідчить про те, що відновлення рельєфу сітківки у фовеа потребує тривалого часу. При порівнянні вихідних даних товщини центрального сектора із даними через 6–8 місяців спостереження також було виявлено вірогідно значуще зменшення на $53,9 \pm 2,7$ мкр, при цьому значущої зміни інших показників, що вивчались у всі терміни спостереження, відмічено не було. У цій групі хворих не було очей з порушенням ЕЗ. Треба відмітити, що до операції у 5 хворих (41,7 %) відмічались метаморфопсії, після лікування протягом 6–8 місяців метаморфопсії в усіх випадках були відсутні.

До лікування у більшості випадків МКГЗ була 0,6 на 7 очах, після лікування протягом 6–8 місяців МКГЗ 0,6 залишилась тільки на одному оці, 0,7 також на одному оці, а в більшості випадків (9 очей) МКГЗ була в межах 0,8–1,0. Покращення МКГЗ до лікування та протягом 6–8 місяців було статистично значущим (як через 1–2 місяці спостереження, так і через 6–8 місяців порівняно із вихідною).

Зміни низки параметрів сітківки, стану ЕЗ за даними ОКТ та МКГЗ до та після лікування у пацієнтів II групи представлені у табл. 2.

Як видно з поданих у табл. 2 даних, у пацієнтів II групи мінімальна товщина сітківки у фовеа вірогідно зменшилась в середньому на $53,5 \pm 4,1$ мкр через 1–2 місяці спостереження та на $84,8 \pm 5,4$ мкр через 6–8 місяців спостереження порівняно із вихідною, що свідчить про суттєве відновлення рельєфу сітківки вже на ранньому терміні спостереження. Зменшення показника товщини центрального сектора сітківки також було статистично значущим у усі терміни порівняння. При цьому товщина та об'єм ділянки, що вимірювалась, статистично значуще не змінилися протягом лікування. У цій групі хворих на 7 очах (23,3 %) до лікування було порушення ЕЗ, проведення хірургічного втручання дозволило відновити ЕЗ протягом 6–8 місяців спостереження на 6 очах. Треба відмітити, що до операції у 18 хворих (63,3 %) відмічались метаморфопсії, після лікування у термін 6–8 місяців метаморфопсії залишились тільки на 3 очах, що свідчить про те, що у пацієнтів з більш вираженими змінами, що характерні для 2-ї стадії за Говетто, метаморфопсії залишаються протягом тривалого часу.

Динаміка МКГЗ у пацієнтів цієї групи свідчить про статистично значуще покращення як у термін 1–2 місяці, так і 6–8 місяців спостереження порівняно із вихідними показниками ($\chi^2 = 4,44$; $p = 0,035$ та $\chi^2 = 11,28$; $p = 0,004$ відповідно).

Результати вітреоретинальних втручань у пацієнтів III групи подані у табл. 3.

Таблиця 1. Динаміка параметрів сітківки та МКГЗ у пацієнтів I групи до та після лікування

Показники, що вивчались	До лікування, M ± SD	Через 1–2 місяці, M ± SD	Через 6–8 місяців, M ± SD	Вірогідність відмінностей
Мінімальна товщина фовеа, мкр	317,61 ± 49,89	301,12 ± 46,43	263,82 ± 41,23	t = 0,93; p ₁ > 0,05 t = 2,88; p ₂ < 0,05 t = 2,34; p ₃ < 0,05
Товщина центрального сектора, мкр	338,98 ± 52,28	317,68 ± 48,38	285,03 ± 42,16	t = 1,02; p ₁ > 0,05 t = 2,82; p ₂ < 0,05 t = 1,72; p ₃ > 0,05
Товщина всієї ділянки, що вимірювалась, мкр	289,23 ± 41,16	271,19 ± 40,95	258,18 ± 40,09	t = 1,12; p ₁ > 0,05 t = 1,93; p ₂ > 0,01 t = 0,82; p ₃ > 0,05
Об'єм ділянки, що вимірювалась, мм³	8,46 ± 0,81	8,25 ± 0,74	7,98 ± 0,64	t = 1,71; p ₁ > 0,05 t = 0,84; p ₂ > 0,01 t = 1,08; p ₃ > 0,05
МКГЗ (кількість очей): ≥ 0,8 < 0,8	2 10	7 5	9 3	1 χ^2 = 4,44; p ₁ = 0,035 2 χ^2 = 8,22; p ₂ = 0,004 3 χ^2 = 0,75; p ₃ = 0,386

Примітки: p₁, 1 χ^2 — вірогідність відмінностей між даними до лікування та через 1–2 місяці; p₂, 2 χ^2 — вірогідність відмінностей між даними до лікування та через 6–8 місяців; p₃, 3 χ^2 — вірогідність відмінностей між терміном 1–2 місяці та 6–8 місяців.

Таблиця 2. Динаміка параметрів сітківки, стану ЕЗ та МКГЗ у пацієнтів II групи до та після лікування

Показники, що вивчались	До лікування, M ± SD	Через 1–2 місяці, M ± SD	Через 6–8 місяців, M ± SD	Вірогідність відмінностей
Мінімальна товщина фовеа, мкр	372,61 ± 66,17	319,12 ± 61,74	287,82 ± 57,98	t = 2,77; p ₁ < 0,05 t = 4,72; p ₂ < 0,01 t = 1,82; p ₃ > 0,05
Товщина центрального сектора, мкр	405,88 ± 74,79	365,82 ± 62,05	328,23 ± 61,01	t = 2,25; p ₁ < 0,05 t = 4,69; p ₂ < 0,01 t = 2,17; p ₃ < 0,05
Товщина всієї ділянки, що вимірювалась, мкр	321,73 ± 59,96	314,53 ± 58,03	307,76 ± 53,09	t = 1,02; p ₁ > 0,05 t = 0,52; p ₂ > 0,01 t = 0,62; p ₃ > 0,05
Об’єм ділянки, що вимірювалась, мм³	9,11 ± 0,97	8,98 ± 0,85	8,86 ± 0,74	t = 1,19; p ₁ > 0,05 t = 0,56; p ₂ > 0,01 t = 0,60; p ₃ > 0,05
Порушення ЕЗ (кількість очей): - має місце - не має	7 23	4 26	1 29	1χ² = 0,881; p ₁ = 0,35 2χ² = 5,19; p ₂ = 0,023 3χ² = 1,46; p ₃ = 0,228
МКГЗ (кількість очей): ≥ 0,6 < 0,6	8 22	16 14	21 9	1χ² = 4,44; p ₁ = 0,035 2χ² = 11,28; p ₂ = 0,004 3χ² = 1,76; p ₃ = 0,184

Примітки: p₁, 1χ² — вірогідність відмінностей між даними до лікування та через 1–2 місяці; p₂, 2χ² — вірогідність відмінностей між даними до лікування та через 6–8 місяців; p₃, 3χ² — вірогідність відмінностей між терміном 1–2 місяці та 6–8 місяців.

Таблиця 3. Динаміка параметрів сітківки, стану ЕЗ та МКГЗ у пацієнтів III групи до та після лікування

Показники, що вивчались	До лікування, M ± SD	Через 1–2 місяці, M ± SD	Через 6–8 місяців, M ± SD	Вірогідність відмінностей
Мінімальна товщина фовеа, мкр	440,79 ± 76,17	389,12 ± 61,74	342,48 ± 57,98	t = 2,67; p ₁ < 0,05 t = 5,12; p ₂ < 0,01 t = 2,47; p ₃ < 0,05
Товщина центрального сектора, мкр	493,25 ± 94,63	434,82 ± 85,35	388,23 ± 71,01	t = 2,32; p ₁ < 0,05 t = 4,43; p ₂ < 0,01 t = 1,98; p ₃ > 0,05
Товщина всієї ділянки, що вимірювалась, мкр	389,73 ± 68,96	338,53 ± 63,03	301,76 ± 61,09	t = 2,73; p ₁ < 0,05 t = 4,77; p ₂ < 0,01 t = 2,05; p ₃ > 0,05
Об’єм ділянки, що вимірювалась, мм³	10,37 ± 1,69	9,41 ± 1,15	9,11 ± 1,13	t = 2,47; p ₁ < 0,05 t = 3,15; p ₂ < 0,01 t = 0,76; p ₃ > 0,05
Порушення ЕЗ (кількість очей): - має місце - не має	11 14	7 18	4 21	1χ² = 1,39; p ₁ = 0,234 2χ² = 4,67; p ₂ = 0,030 3χ² = 1,05; p ₃ = 0,312
МКГЗ (кількість очей): ≥ 0,4 < 0,4	8 17	15 10	18 7	1χ² = 3,95; p ₁ = 0,047 2χ² = 8,01; p ₂ = 0,005 3χ² = 0,80; p ₃ = 0,371

Примітки: p₁, 1χ² — вірогідність відмінностей між даними до лікування та через 1–2 місяці; p₂, 2χ² — вірогідність відмінностей між даними до лікування та через 6–8 місяців; p₃, 3χ² — вірогідність відмінностей між терміном 1–2 місяці та 6–8 місяців.

У цій групі пацієнтів видалення ЕРМ також призвело до статистично значущого покращення мінімальної товщини фовеа через 1–2 місяці та 6–8 місяців спостереження порівняно з вихідним показником на 51,8 ± 2,8 та 98,3 ± 2,8 мкр відповідно. Також було відмічено значуще зменшення товщини центрального сектора сітківки на 58,4 ± 3,1 мкр через 1–2 місяці та на 105,2 ± 6,1 мкр через 6–8 місяців спостереження порівняно із вихідною товщиною. Треба зазначити, що в цій групі пацієнтів видалення епіретинальної тканини призвело до статистично значущого змен-

шення товщини всієї ділянки, що вимірювали у термін 6–8 місяців спостереження, порівняно з вихідною, а також об’єму ділянки, що вимірювали, в обох термінах спостереження порівняно з вихідною, чого не спостерігалось у хворих з першою та другою стадією за Говетто. Тобто видалення ЕРМ у пацієнтів з третьою стадією за Говетто, коли сітківка до операції суттєво потовщена, призводить до значного анатомічного відновлення рельєфу сітківки, зменшення її товщини та об’єму всієї ділянки, що вимірювали в задньому полюсі ока. Ці позитивні зміни також відображаються

Таблиця 4. Динаміка параметрів сітківки, стану ЕЗ та МКГЗ у пацієнтів IV групи до та після лікування

Показники, що вивчалися	До лікування, М ± SD	Через 1–2 місяці, М ± SD	Через 6–8 місяців, М ± SD	Вірогідність відмінностей
Мінімальна товщина фовеа, мкр	485,61 ± 82,17	394,12 ± 71,04	356,82 ± 68,08	t = 3,55; p ₁ < 0,05 t = 5,12; p ₂ < 0,01 t = 1,72; p ₃ > 0,05
Товщина центрального сектора, мкр	578,88 ± 99,65	478,82 ± 83,85	412,23 ± 77,41	t = 3,25; p ₁ < 0,01 t = 5,55; p ₂ < 0,01 t = 2,35; p ₃ < 0,05
Товщина всієї ділянки, що вимірювалася, мкр	414,13 ± 69,92	367,23 ± 65,43	337,76 ± 62,09	t = 2,21; p ₁ < 0,05 t = 3,42; p ₂ < 0,01 t = 1,34; p ₃ > 0,05
Об'єм ділянки, що вимірювалася, мм ³	11,43 ± 2,02	10,17 ± 1,89	9,28 ± 1,48	t = 1,93; p ₁ > 0,05 t = 3,64; p ₂ < 0,01 t = 1,32; p ₃ > 0,05
Порушення ЕЗ (кількість очей): - має місце - не має	16 2	14 4	8 10	1χ ² = 2,09; p ₁ = 0,154 2χ ² = 10,6; p ₂ = 0,001 3χ ² = 4,21; p ₃ = 0,041
МКГЗ (кількість очей): ≥ 0,3 < 0,3	5 13	9 9	15 3	1χ ² = 1,87; p ₁ = 0,174 2χ ² = 11,3; p ₂ = 0,001 3χ ² = 4,51; p ₃ = 0,034

Примітки: p₁, 1χ² — вірогідність відмінностей між даними до лікування та через 1–2 місяці; p₂, 2χ² — вірогідність відмінностей між даними до лікування та через 6–8 місяців; p₃, 3χ² — вірогідність відмінностей між терміном 1–2 місяці та 6–8 місяців.

на вірогідно значущому збільшенні кількості очей з відновленням ЕЗ (χ² = 4,67; p = 0,030) у віддаленому терміні спостереження. При цьому значуще покращується МКГЗ. Так, якщо до операції пацієнтів з МКГЗ ≥ 0,4 було 8, то через 1–2 місяці їх стало 15 (χ² = 3,95; p = 0,047, а через 6–8 місяців — 18 (χ² = 8,01; p = 0,005). Важливим ефектом операції також було зменшення кількості очей із метаморфопсіями з 22 (88,0 %) до операції до 12 (48 %) через 6–8 місяців, причому хворі, у яких метаморфопсії залишалися, відмічали суттєве зменшення викривлення ліній.

Результати вітреоретинальних втручань у пацієнтів IV групи подані у табл. 4.

Четверта стадія за Говетто, до якої були віднесені пацієнти IV групи, характеризується максимальними вихідними змінами як товщини, так і структури сітківки. Як видно з поданих у табл. 4 даних, видалення ЕРМ із заднього полюса ока у хворих IV групи, як і у пацієнтів з менш вираженими стадіями процесу, призводить до значущого зменшення товщини у фовеа в ранньому та віддаленому терміні спостереження, при цьому навіть через 6–8 місяців зона фовеа залишається суттєво потовщеною — 356,82 ± 68,08 мкр. Товщина центрального сектора також значуще зменшилась в усіх термінах спостереження порівняно з вихідним показником, але залишилась майже у 2 рази вище від норми (412,23 ± 77,41 мкр) через 6–8 місяців. Показники товщини та об'єму всієї ділянки, що вимірювали, вірогідно зменшились у віддаленому терміні порівняно з вихідними і також, як і інші показники, значно перевищували норму.

У цій групі хворих в 16 випадках (88,9 %) була порушена ЕЗ. Проведене хірургічне втручання дозволило зменшити їх до 8 (44,4 %) (χ² = 10,6; p₂ = 0,001).

Метаморфопсії, які були у всіх хворих до операції, залишалися у більшості випадків — 13 очей (66,7 %) — у термін 6–8 місяців спостереження. МКГЗ значуще покращилась до та після лікування, при цьому в цій групі, на відміну від попередніх, значуще покращення спостерігалось у термін від 1–2 до 6–8 місяців (χ² = 4,51; p₃ = 0,034). Вірогідного покращення МКГЗ через 1–2 місяці порівняно з вихідним показником не відбулося. Таким чином, у пацієнтів з четвертою стадією за Говетто спостерігається суттєве сповільнення відновлення товщини, рельєфу та структури сітківки. У термін 6–8 місяців спостереження жоден з показників ОКТ, що вивчалися, не відновлюється до норми, а гострота зору покращується значно пізніше, ніж у хворих з ідіопатичними ЕРМ на ранніх стадіях процесу.

Обговорення

Сучасний підхід до лікування ідіопатичних ЕРМ у світі базується на їх хірургічному видаленні, при цьому операція, яка виконується на ранніх стадіях (I чи II стадія за класифікацію Говетто), призводить до скорішого анатомічного відновлення сітківки та досягнення високої гостроти зору. Результати хірургії більш розвинутих стадій ідіопатичних ЕРМ (III та IV стадія за Говетто), незважаючи на видалення ЕРМ разом із ВПМ, є значно менш ефективними [3, 4, 11]. Особливістю даного дослідження було використання тривалої газової тампонади у пацієнтів з III стадією (15% газоповітряна суміш перфтопропану) та максимально тривалої тампонади (20% газоповітряна суміш перфторпропану) у пацієнтів з IV стадією. Газова бульбашка за рахунок високого поверхневого натягу механічно притискає сітківку і дозволяє швидше відновити

рельєф та товщину сітківки після операції. Треба зазначити, що в літературі є невелика кількість досліджень застосування тампонади вітреальної порожнини в хірургії видалення ЕРМ, переважно це стерильне повітря. У дослідженні Y.C. Ni et al. застосовували шестифтористу сірку, яка повністю розсмоктується через три тижні і не більше тижня тампонує макулярну ділянку, на відміну від 15% газоповітряної суміші перфторпропану — 2,5 тижня та 20% газоповітряної суміші перфторпропану — 3,5 тижня. У дослідженні автори не поділяли хворих на стадії, середня товщина центрального сектора сітківки, яка була в дослідженні, свідчить про те, що більшість очей була з II і частково з III стадією за Говетто, переваг застосування газової тампонади виявлено не було [12].

У поданому дослідженні у пацієнтів з III стадією зменшення товщини сітківки в центральному секторі було в середньому на 105 мкр у терміні спостереження 6–8 місяців, кількість очей з порушенням ЕЗ значуще зменшилась з 44 до 16 %. У більшості робіт через 6 місяців після операції товщина центрального сектора сітківки у пацієнтів з III стадією зменшується на 70–85 мкр, при цьому кількість очей з порушенням ЕЗ значуще не зменшується (10–15 %) [13–15].

На очах з IV стадією також вдалося досягти суттєвого зменшення товщини сітківки на 166 мкр у терміні спостереження 6–8 місяців, кількість очей з порушенням ЕЗ значуще зменшилась з 88,9 до 44 %, що також краще, ніж в інших дослідженнях без застосування тампонади (зменшення в діапазоні 130–140 мкр та відновлення ЕЗ в 20–25 % випадків) [13–15].

Висновки

Видалення ідіопатичних ЕРМ призводить до значущого покращення гостроти зору, зменшення товщини сітківки, відновлення ЕЗ та зменшення проявів метаморфозії протягом 6–8 місяців спостереження на всіх стадіях розвитку цієї патології. При цьому пацієнти з ранньою стадією отримують кращий результат відновлення. Використання стерильного повітря у пацієнтів з II стадією за Говетто, 15% газоповітряної суміші перфторпропану у пацієнтів з III стадією та 20% газоповітряної суміші перфторпропану у пацієнтів з IV стадією як тампонади вітреальної порожнини дає змогу пришвидшити відновлення морфофункціонального стану сітківки та досягти значущого покращення МКГЗ. Дотримання вибору тампонади відповідно до вираженості патологічного процесу дозволяє досягти максимального результату за найкоротший термін та зменшити відсоток залишкових метаморфозій.

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

Інформація про фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Путієнко О.О. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Парій І.О. — збирання й обробка матеріалів, написання тексту.

Список літератури

1. Fraser-Bell S, Guzowski M, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. Five-year cumulative incidence and progression of epiretinal membranes: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110:34–40.
2. Ng CH, Cheung N, Wang JJ, Islam AF, Kawasaki R, Meuer SM, et al. Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. *Ophthalmology*. 2011;118:694–9.
3. Kinoshita T, Imaizumi H, Okushiba U, Miyamoto H, Ogino T, Mitamura Y. Time course of changes in metamorphopsia, visual acuity and OCT parameters after successful epiretinal membrane surgery. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;53:3592–3597.
4. Schechet SA, DeVience E, Thompson JT. The effect of internal limiting membrane peeling on idiopathic epiretinal membrane surgery, with a review of the literature. *Retina*. 2017;37:873–880.
5. Azuma K, Ueta T, Eguchi S, Aihara M. Effects of internal limiting membrane peeling combined with removal of idiopathic epiretinal membrane: A systematic review of literature and meta-analysis. *Retina*. 2017;37:1813:1819.
6. Chang W, Lin C, Lee C, Sung T, Tung T, Liu J. Vitrectomy with or without internal limiting membrane peeling for idiopathic epiretinal membrane: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Jun 16;12(6):e0179105.
7. Scheerlinck LME, Van Der Valk R, Van Leeuwen R. Predictive factors for postoperative visual acuity in idiopathic epiretinal membrane: A systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2018;93:203–212.
8. Kyuhwan Jang, Daniel Duck-Jin Hwang, Jayoung Ahn, Gisung Son, Ji In Park, Joonhong Sohn. Comparison of the effect of air tamponade versus no tamponade after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane *Scientific Reports*. 2021;11:5082. doi: 10.1038/s41598-021-84442-z.
9. Govetto A, Lalane RA III, Sarraf D, Figueroa MS, Hubschman JP. Insights into epiretinal membranes: presence of ectopic inner foveal layers and a new optical coherence tomography staging scheme. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:99–113.
10. Leitritz MA, et al. Early postoperative changes of the foveal surface in epiretinal membranes: Comparison of 23-gauge macular surgery with air vs. balanced salt solution. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2014;252:1213–9.
11. Lim JW, An TS. Results at 12 months after surgery for epiretinal membrane: the foveal configurations by optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2011;89:e661–e662.
12. Hi Y-C, ChuW-L, Chen K-J, Cheng K-C. Morphological Change in Optical Coherence Tomography and Functional Outcomes in Epiretinal Membrane Peeling with or without SF6 Tamponade. *Diagnostics*. 2024;14:1483. doi: 10.3390/diagnostics14141483.
13. Yang HS, Choi S, Kim S, et al. Epiretinal membrane: Correlations among clinical, immunohistochemical, and biochemical features and their prognostic implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(14):25. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.14.25>.
14. Post M, Cicinelli MV, Zanzottera EC, Marchese A, Bandello F, Coppola M. Prevalence and risk factors of ellipsoid zone damage after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Retina*. 2022;42(2):256–264.
15. Kim J, Rhee KM, Woo SJ, Yu YS, Chung H, Park KH. Long-term temporal changes of macular thickness and visual outcome after vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(5):701–709.e1.

Отримано/Received 09.03.2025

Рецензовано/Revised 19.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 24.04.2025 ■

Information about authors

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

Iliia Parii, PhD-student, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: pariy.ilya@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-9069-0784>

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

Information about funding. There was no external financial support during the realization of this research.

Authors' contribution. O.O. Putiienko — concept and design of the study, analysis of the data obtained; I.O. Parii — collection and processing of materials, writing the text.

O.O. Putiienko, I.O. Parii

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Analysis of the results of vitreoretinal surgery of idiopathic epiretinal membranes with the use of gas tamponade

Abstract. Background. Idiopathic epiretinal membranes (ERM) is a disease characterized by cell proliferation and metaplasia, which leads to the formation of pathological fibrous cell tissue that directly overlaps the inner surface of the retina. It occurs in 7–17.8 % of patients, and among people over 80 years of age — in up to 28.9 % of cases. At present, the most urgent issue is to restore the anatomical structure of the retina to normal, especially in advanced stages, when there is a significant shift in the retinal layers. Therefore, there is a question of additional influence on the retinal structures after the removal of ERM for its early full anatomical recovery. **Materials and methods.** We examined 74 patients (85 eyes) with idiopathic ERM. According to the Govetto classification, patients were divided into 4 groups: group I — 12 eyes with the first stage; group II — 30 eyes with the second stage; group III — 25 eyes with the third stage; group IV — 18 eyes with the fourth stage. The surgeries were performed with 25 or 23G; after subtotal vitrectomy with removal of the posterior hyaloid membrane, the epiretinal membrane was removed without removing the internal limiting membrane. In group I, the operation was finished with BSS, in group II — with sterile air tamponade, in group III and IV, respectively, using tamponade with 15% and 20% perfluoropropane gas-air mixture. **Results.** In patients with stage I, after 6–8 months of observation, the central retinal thickness (CRT)

decreased significantly, by $53.9 \pm 2.7 \mu\text{m}$, and in all cases, there was no metamorphopsia. In participants with stage II, the CRT decreased significantly, by $77.6 \pm 3.4 \mu\text{m}$, with a significant reduction in the number of eyes with ellipsoid zone (EZ) disorders from 23.3 to 3.3 %, and metamorphopsia remained in only 3 eyes (10 %). In patients with stage III, the average reduction in the CRT was $105.2 \pm 6.1 \mu\text{m}$, with a significant decrease in the number of eyes with EZ disorders from 44 to 16 % and eyes with metamorphopsia from 22 (88.0 %) to 12 (48 %). At stage IV, the reduction in the CRT was $166.5 \pm 8.2 \mu\text{m}$, and the number of EZ disorders significantly decreased from 16 (88.9 %) to 8 cases (44.4 %). Metamorphopsia remained in most cases — 13 eyes (66.7 %).

Conclusions. Removal of idiopathic ERM leads to a significant improvement in visual acuity, reduction of retinal thickness, restoration of the ellipsoid zone and a decrease in manifestations of metamorphopsia within 6–8 months of observation at all stages of this pathology. The use of sterile air in patients with stage II, 15% and 20% perfluoropropane gas-air mixture as vitreous cavity tamponade in eyes with stage III and IV, respectively, allows to accelerate the recovery of the morphological and functional state of the retina and to achieve a significant improvement in visual acuity.

Keywords: idiopathic epiretinal membranes; vitreoretinal surgery; optical coherence tomography; gas tamponade; visual acuity

Могілевський С.Ю.^{1,2}, Пархоменко Г.Я.², Романюк А.В.^{1,2}, Жупан Б.Б.¹¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Медичний центр ТОВ «ОК Новий Зір», м. Київ, Україна

Віддалені результати нових двохетапних та комбінованого методів лікування первинної відкритокутової глаукоми в поєднанні з катарактою

Резюме. Актуальність. Підхід до вибору тактики лікування пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою та катарактою є актуальною проблемою сучасної офтальмології. Мікроімпульсна транссклеральна циклофотокоагуляція (МІТСЦФК) — це відносно новий метод лікування пацієнтів з глаукомою, про ефективність та безпечність якого у пацієнтів з ранніми стадіями глаукоми та високим центральним зором повідомляють все більше дослідників, що пояснюється значно меншою кількістю ускладнень порівняно з класичною циклофотокоагуляцією. Віддалені результати даного методу у комбінації з факоемульсифікацією катаракти мало вивчені. **Мета:** дослідити віддалені результати ефективності нових двохетапних та комбінованого методів лікування первинної відкритокутової глаукоми в поєднанні з катарактою. **Матеріали та методи.** 112 (112 очей) пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою та ускладненою катарактою були розділені на 3 групи спостереження, які статистично не відрізнялися за віком, статтю, вихідним рівнем ВОТ, стадією глаукоми. Пацієнтам першої групи ($n = 34$) на першому етапі була виконана факоемульсифікація катаракти з імплантацією ІОЛ та через 1 місяць МІТСЦФК. Пацієнтам другої групи ($n = 36$) на першому етапі була виконана МІТСЦФК та через 1 місяць факоемульсифікація катаракти з імплантацією ІОЛ. У пацієнтів третьої групи ($n = 42$) були виконані ці два втручання в комбінації. Групи порівнювалися за частотою післяопераційних ускладнень, динамікою гіпотензивних та функціональних результатів. Додатково порівнювалася частка пацієнтів, котрим знадобилися додаткові етапи МІТСЦФК. Термін спостереження становив 12 місяців. **Результати.** У третій групі спостереження, у якій проводилося комбіноване лікування, частота виникнення транзиторної гіпертензії та запальних ускладнень була вищою, а різниця між групами спостереження статистично значущою ($p = 0,01$ та $p = 0,04$ відповідно). За даними аналізу виживаності при терміні спостереження 12 місяців, найкращі функціональні результати були у пацієнтів другої групи (МІТСЦФК/ФЕК) ($p = 0,037$), також у цій групі спостерігалися найкращі гіпотензивні результати з найбільшою часткою пацієнтів, які зменшили кратність закапувань місцевих гіпотензивних препаратів ($p = 0,045$). Хоча в третій групі (комбіноване втручання) спостерігалася найвища частка пацієнтів, у яких не вдалося нормалізувати внутріньоочний тиск, та найвища частка пацієнтів, котрим знадобилося проведення додаткової МІТСЦФК, статистично значущої різниці між групами спостереження не було виявлено ($p = 0,38$ та $p = 0,28$ відповідно). **Висновки.** Було встановлено, що при терміні спостереження 12 місяців у пацієнтів, у яких виконувалася МІТСЦФК та через 1 місяць факоемульсифікація катаракти з імплантацією ІОЛ другим етапом, були найкращі функціональні та гіпотензивні результати, а також нижча частота післяопераційних ускладнень порівняно з пацієнтами, у яких виконувалася факоемульсифікація катаракти першим етапом чи комбіноване втручання. **Ключові слова:** первинна відкритокутова глаукома; катаракта; двохетапне лікування; комбіноване лікування; мікроімпульсна транссклеральна циклофотокоагуляція

Вступ

Підхід до вибору тактики лікування пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою та катарактою є актуальною проблемою сучасної офтальмології [1]. Безпечність та довготривала ефективність є основними вимогами до обраного втручання при різноманітних клінічних умовах, які включають стадію глаукоми, швидкість прогресування глаукомної оптиконейропатії (ГОН), вік пацієнта, переносимість консервативної терапії, соціально-економічні фактори, а також доступність лікування [2].

Відомо, що сьогодні фістулізуючі втручання є золотим стандартом хірургічного лікування пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою [3]. Потреба у видаленні катаракти для покращення як центральної гостроти зору, так і контрастної чутливості може ускладнити клінічне завдання, адже, за даними численних ретроспективних досліджень, виконання факоемульсифікації катаракти одночасно з фістулізуючими втручаннями чи після них може негативно вплинути на величину та тривалість гіпотензивного ефекту останніх за рахунок впливу запалення на прискорення рубцювання в зоні оперативного втручання [4–6]. Тому наразі триває пошук нових методів лазерного та хірургічного лікування глаукоми, які дають пацієнту з глаукомою та катарактою шанс уникнути або відтермінувати проведення фістулізуючих втручань, при цьому займають свою нішу, а не замінюють їх. Це трабекулярні пристрої для мінімально інвазивної хірургії глаукоми й ендоскопічна циклофотокоагуляція [7].

Мікроімпульсна транссклеральна циклофотокоагуляція (МІТСЦФК) — це відносно новий метод лікування пацієнтів з глаукомою, механізм досягнення гіпотензивного впливу якого мало вивчений. Численні гістологічні дослідження показали, що мікроімпульсний вплив не тільки зменшує продукування водянистої вологи, а і збільшує як трабекулярний, так і увеосклеральний відтік, що не визначає дану методику повністю як циклодеструктивне втручання [8–10]. Все більше дослідників повідомляє про ефективність і безпечність даного методу у пацієнтів з ранніми стадіями глаукоми та високим центральним зором, що пояснюється значно меншою кількістю ускладнень порівняно з класичною циклофотокоагуляцією [11, 12].

Раніше ми встановили, що поєднання МІТСЦФК та факоемульсифікації катаракти є ефективним та безпечним методом лікування пацієнтів з глаукомою в поєднанні з катарактою при терміні спостереження 6 місяців [13, 14].

Мета: дослідити віддалені результати ефективності нових двохетапних та комбінованих методів лікування первинної відкритокутової глаукоми в поєднанні з катарактою.

Матеріали та методи

Дослідження було клінічне, інтервенційне, проспективне, мультицентрове.

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

Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усього було залучено в дослідження 112 пацієнтів (112 очей), в яких була діагностована первинна відкритокутова глаукома I–IV стадії та ускладнена катаракта. Середній вік пацієнтів становив $68,0 \pm 3,3$ року. Серед них — 65 жінок та 47 чоловіків.

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

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

Усім пацієнтам перед втручанням та під час динамічного післяопераційного спостереження — на наступний день, через 2 тижні, 1, 3, 6 місяців після проведеного лікування — робили візіометрію, включаючи оцінювання некоригованої гостроти зору вдаль (НКТЗ), максимальної коригованої гостроти зору вдаль, виконували пневмотонометрію, що включала трикратний вимір рівня ВОР за допомогою безконтактного тонометра NT-510, Nidek (Японія). Перед комбінованим та двохетапним лікуванням та через 1, 3, 6, 9 та 12 місяців пацієнтам усіх груп виконували статичну комп'ютерну периметрію за тестом «24-2» за допомогою автоматизованого периметра Compass, iCare (Фінляндія). Результати периметрії з кількістю хибно позитивних або хибно негативних похибок більше 25 % не були включені в дослідження. Оцінка динаміки результатів комп'ютерної периметрії відбувалася за показниками Mean Deviation (MD) та Pattern Standard Deviation (PSD). Також проводили біомікроскопію переднього та заднього відрізка ока за допомогою щілинної лампи SL 990, CSO (Італія) та широкопольної лінзи 90D Digital Wide Field, Volk (США). До втручання усім пацієнтам була виконана гоніоскопія та офтальмоскопія лінзою Гольдмана 18 мм, Ocular (США). Також усім пацієнтам була виконана оптична когерентна томографія ділянки макули та диска зорового нерва на приладі DRI OCT Triton Plus, Topcon (Японія). При дослідженні оцінювалася площа нейроретинального обідка, вертикальне співвідношення екскавації та диска, товщина шару нервових волокон (RNFL), товщина гангліонарного шару в макулярній ділянці (GCL).

Усім пацієнтам з ПВКГ і ускладненою катарактою було проведене комбіноване або двохетапне лікування, яке включало мікроімпульсну транссклеральну циклофотокоагуляцію та факоемульсифікацію катаракти з імплантацією гнучкої монофокальної інтраокулярної лінзи (ІОЛ).

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

Другу групу ($n = 36$) спостереження становили пацієнти, яким була виконана МІТСЦФК першим етапом та через 1 місяць факоемульсифікація катаракти з імплантацією ІОЛ другим етапом.

Третю групу ($n = 42$) становили пацієнти, яким було проведено комбіноване втручання: МІТСЦФК та факоемульсифікація катаракти з імплантацією ІОЛ.

Групи статистично не відрізнялися за віком, статтю, вихідним рівнем ВОТ, стадією ПВКГ та щільністю ядра кришталика.

Середній рівень внутрішньоочного тиску з використанням місцевих антигіпертензивних препаратів перед втручанням становив у першій, другій та третій групах $27,5 \pm 1,3$; $27,0 \pm 1,1$ та $28,0 \pm 1,7$ мм рт.ст. відповідно.

Комбіноване втручання проводили під місцевою ретробульбарною анестезією. Спочатку виконувалася мікроімпульсна трансклеральна циклофотокоагуляція за допомогою діодного лазера «Ліка-хірург М» (довжина хвилі 810 нм) та датчика G-Probe Micropulse P3, Iridex (США) першого покоління, ковзаючими рухами вздовж всього лімба, оминаючи ділянки на 3 та 9 годин. Потужність імпульсу становила 2000 мВт, загальна тривалість впливу — 160 секунд. Далі виконували факоемульсифікацію катаракти за стандартною методикою з використанням офтальмологічної системи Centurion Vision System, Alcon (США): виконували чистий роговковий розтин 2,2 мм та 2 парацентези. У передню камеру вводили 1% розчин мезатону, 0,5% розчин маркаїну. Далі проводили забарвлення передньої капсули 0,5% розчином трепанового синього та наповнення передньої камери віскоеластиком. Виконували передній капсулорексис діаметром 5 мм, гідродисекцію та гідродиленацію. Далі відбувалося видалення ядра факонаконечником, видалення кортикальних мас іригаційно-аспіраційною системою. Проводили імплантацію ІОЛ, виведення віскоеластика та герметизацію розтинів. У кінці процедури вводили субкон'юнктивально 2 мл 0,1% розчину дексаметазону.

При проведенні двохетапного лікування мікроімпульсна трансклеральна циклофотокоагуляція та факоемульсифікація катаракти виконувалися за вищеописаними методиками окремо з проміжком 1 місяць.

Критеріями проведення повторної МІТСЦФК були неможливість досягти через 1 місяць зниження внутрішньоочного тиску мінімум на 20 % при значеннях до 21 мм рт.ст. за умови збереження режиму місцевої гіпотензивної терапії. При повторному проведенні МІТСЦФК використовувалася потужність 2500 мВт із загальною тривалістю впливу 180 секунд (4 ковзаючі рухи на напівсферу).

Усі втручання у всіх пацієнтів були виконані однією командою хірургів.

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

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

Первинним критерієм успіху комбінованого та двохетапного лікування була нормалізація внутрішньоочного тиску з використанням антиглаукомних препаратів або при зменшенні режиму гіпотензивної терапії за відсутності необхідності проведення повторних лазерних (окрім повторних етапів МІТСЦФК), а також фістулізуючих втручань через 1, 3, 6, 9 та 12 місяців.

Вторинним та кінцевим критерієм успіху була стабілізація або розширення полів зору при оцінці після другого етапу через 1, 3, 6, 9 та 12 місяців.

Ефективність комбінованого та двохетапного лікування визначалася за часткою пацієнтів, у яких було досягнуто успіху як за первинним, так і за вторинним критерієм.

У кожній групі спостереження оцінювалася частка пацієнтів, яким був проведений додатковий етап МІТСЦФК.

Додатково оцінювалися частота та характер ускладнень після виконання втручання.

Статистичний аналіз виконувався за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS 29. Рівень значущості різниці в частоті виникнення ускладнень між групами спостереження визначався за допомогою критерію χ^2 -квадрат (при порівнянні трьох груп) та точного тесту Фішера (при порівнянні двох груп). Також для порівняння функціональних та гіпотензивних результатів за 12 місяців спостереження використовувався аналіз виживаності, а значення p розраховувалося за логарифмічним ранговим критерієм. У всіх випадках відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Термін спостереження становив 12 місяців.

Результати

Через 1 місяць після втручання середній рівень ВОТ у пацієнтів першої, другої та третьої груп спостереження становив $15,3 \pm 2,7$; $13,4 \pm 1,6$ та $14,5 \pm 1,6$ мм рт.ст. відповідно.

Частота та характер ускладнень у пацієнтів першої, другої і третьої груп спостереження (у відсотках) подані на рис. 1.

Як видно на рис. 1, у третій групі спостереження, де проводилося комбіноване лікування, частота виникнення транзиторної гіпертензії та запальних ускладнень була вищою, а різниця між групами спостереження статистично значущою ($p = 0,01$ та $p = 0,04$ відповідно).

Ми навмисно навели дані про характер і частоту ранніх післяопераційних ускладнень у всіх групах спостереження, адже вважаємо, що це також відповідає даним літератури з досліджуваної проблеми про те, що ці ускладнення можуть негативно вплинути як на найближчі, так і на віддалені гіпотензивні і відповідно функціональні результати лікування.

Через 3, 6, 9 та 12 місяців після лікування при огляді пацієнтів першої, другої та третьої групи спостереження всі очі були спокійні, також спостерігалися ознаки глаукомної оптиконейропатії. Середній рівень ВОТ пацієнтів трьох груп спостереження через 3 місяці становив

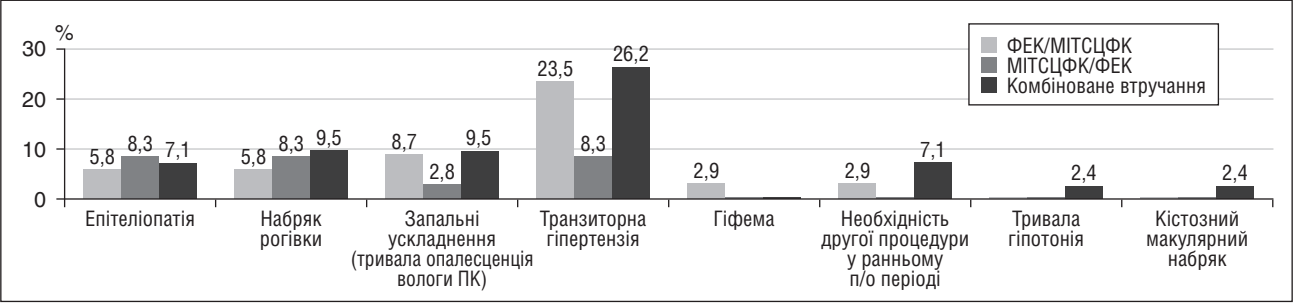


Рисунок 1. Частота та характер ускладнень у пацієнтів першої, другої і третьої груп спостереження, %

18,5 ± 1,7; 16,5 ± 1,0 та 19,1 ± 1,7 мм рт.ст. відповідно, через 6 місяців — 20,0 ± 1,5; 17,1 ± 1,6 та 20,7 ± 1,2 мм рт.ст. відповідно із застосуванням місцевої гіпотензивної терапії. Через 9 місяців — 20,1 ± 1,1; 18,1 ± 1,3 та 20,5 ± 1,6 мм рт.ст. відповідно із застосуванням місцевої гіпотензивної терапії. Через 12 місяців — 20,3 ± 0,6; 18,8 ± 1,8 та 20,8 ± 1,9 мм рт.ст. відповідно із застосуванням місцевої гіпотензивної терапії.

Порівняльна характеристика функціональних результатів лікування між трьома групами у віддалені терміни спостереження подана на рис. 2.

Як видно на рис. 2, найкращі функціональні результати при терміні спостереження 12 місяців були у пацієнтів другої групи (МІТСЦФК/ФЕК). Різниця між групами спостереження була статистично значущою (p = 0,037).

Порівняльна характеристика гіпотензивних результатів лікування у трьох групах при терміні спостереження 12 місяців подана на рис. 3.

Як видно на рис. 3, найкращі гіпотензивні результати були у пацієнтів другої групи спостереження. Також спостерігалася статистично значуща різниця між трьома групами при терміні спостереження 12 місяців (p = 0,045). Слід зазначити, що до відсотка пацієнтів із задовільними гіпотензивними результатами ми включили пацієнтів, у яких внутрішньоочний тиск був нормалізований без місцевої гіпотензивної терапії, а також пацієнтів, яким додатково довелося призначити 0,25% розчин неселективного бета-адреноблокатора двічі на день.

Порівняння відсотка успіху втручання при збереженні місцевої гіпотензивної терапії на доопераційному рівні наведено на рис. 4.

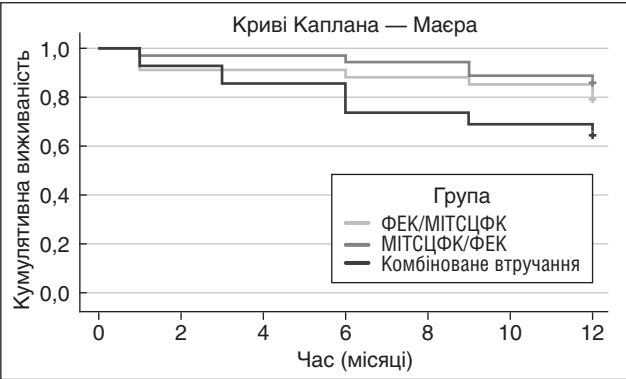


Рисунок 2. Порівняльна характеристика функціональних результатів лікування між трьома групами у віддалені терміни спостереження

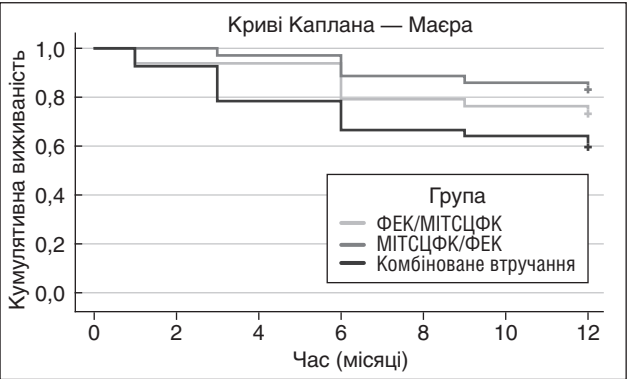


Рисунок 3. Порівняльна характеристика гіпотензивних результатів лікування у трьох групах при терміні спостереження 12 місяців

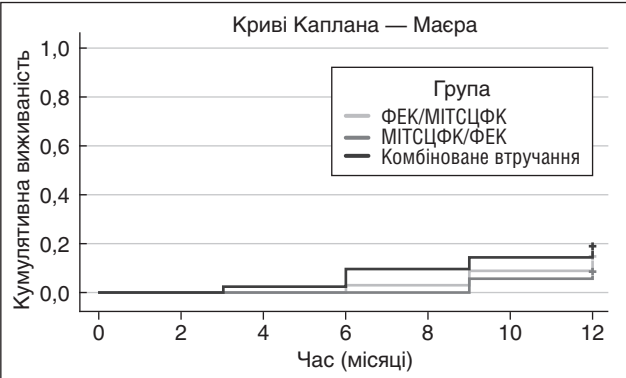


Рисунок 4. Порівняння відсотка успіху втручання при збереженні місцевої гіпотензивної терапії на доопераційному рівні

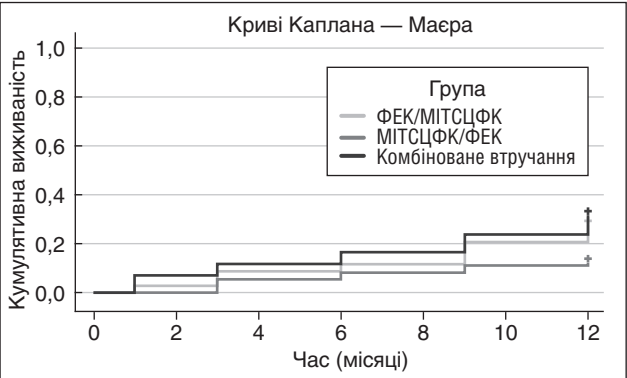


Рисунок 5. Порівняння між групами спостереження частки пацієнтів, у яких був проведений додатковий етап МІТСЦФК

Як видно на рис. 4, найбільша частка пацієнтів, у яких не вдалося нормалізувати ВОТ після проведених втручань за умови збереження місцевої гіпотензивної терапії при терміні спостереження 12 місяців, була у групі, де було виконане комбіноване втручання, хоча статистично значущої різниці між трьома групами спостереження не було ($p = 0,38$). Кумулятивна частка пацієнтів, яким не вдалося нормалізувати ВОТ при виконанні повторних етапів МІТСЦФК, а також при використанні максимально толерованої місцевої гіпотензивної терапії, у трьох групах при терміні спостереження 12 місяців становила 14,7; 8,3 та 19 % відповідно. Цим пацієнтам були проведені фістулізуючі антиглаукомні втручання.

Порівняння між групами спостереження частки пацієнтів, у яких був проведений додатковий етап МІТСЦФК, наведено на рис. 5.

Як видно на рис. 5, найменша кількість повторних етапів МІТСЦФК при терміні спостереження 12 місяців знадобилася пацієнтам другої групи, де на першому етапі проводилася МІТСЦФК, але різниця між трьома групами спостереження не була статистично значущою ($p = 0,28$).

Обговорення

Проведене нами дослідження встановило, що виконання мікроімпульсної трансклеральної циклофотокоагуляції в поєднанні з факоемульсифікацією катаракти є ефективним та безпечним методом лікування пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою та катарактою при терміні спостереження 12 місяців. Раніше нами було показано, що частота транзиторної гіпертензії та запальних ускладнень у вигляді іридоцикліту різних ступенів прояву була статистично вищою у групі, де проводилося комбіноване втручання, що може пояснюватися травматичністю даного втручання [14].

Метою будь-якого лазерного або хірургічного втручання у пацієнтів з глаукомою є стабілізація меж полів зору шляхом впливу на один з факторів ризику виникнення та прогресування глаукомної оптиконейропатії, а саме на рівень внутрішньоочного тиску [15]. Нами було показано, що найкращі функціональні результати при терміні спостереження 12 місяців були у пацієнтів, яким на першому етапі виконувалася МІТСЦФК, а на другому — факоемульсифікація катаракти. У цій групі також були статистично кращі гіпотензивні результати при зменшенні місцевої гіпотензивної терапії, при цьому не було виявлено статистично значущої різниці у частці пацієнтів, у яких не вдалося нормалізувати ВОТ при терміні спостереження 12 місяців, також не було виявлено статистичної різниці в частоті проведення повторних втручань. Крім того, було встановлено, що середній рівень внутрішньоочного тиску у пацієнтів трьох груп спостереження через місяць знижується, потім збільшується до 6 місяців та залишається на одному рівні до 12-го місяця. Це може пояснюватися суттєвим зниженням запалення до 6-го місяця після МІТСЦФК та факоемульсифікації катаракти, що підтверджується даними сучасної літератури [16, 17].

Висновки

1. Результати дослідження свідчать, що нові двох-етапні та комбіновані методи лікування є безпечними

та ефективними при терміні спостереження 12 місяців. У третій групі, де в комбінації виконувалася мікроімпульсна трансклеральна циклофотокоагуляція та факоемульсифікація катаракти, спостерігалася найвища частота післяопераційних ускладнень. Статистично значуща різниця між групами спостереження була у частоті виникнення транзиторної гіпертензії та у частоті виникнення іридоцикліту різних ступенів прояву.

2. Найкращі функціональні результати при терміні спостереження 12 місяців були у пацієнтів другої групи, де на першому етапі виконувалася мікроімпульсна трансклеральна циклофотокоагуляція, а на другому — факоемульсифікація катаракти. Була виявлена статистично значуща різниця між трьома групами спостереження ($p = 0,037$).

3. Найкращі гіпотензивні результати були у пацієнтів другої групи (МІТСЦФК/ФЕК), при цьому спостерігалася статистично значуща різниця між трьома групами при терміні спостереження 12 місяців ($p = 0,045$). Також слід зазначити, що у даній групі була найбільша частка пацієнтів, у яких вдалося зменшити кратність закапувань місцевих гіпотензивних препаратів, хоча статистично значущої різниці у кількості проведення повторних етапів МІТСЦФК при терміні спостереження 12 місяців не було виявлено ($p = 0,28$).

4. Перевагою МІТСЦФК як етапу є можливість виконувати її повторно без негативних наслідків для структур ока у випадках повторного підвищення ВОТ на всіх термінах спостереження.

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

Список літератури

1. Marchini G, Ceruti P, Vizzari G, Berzaghi D, Zampieri A. Management of Concomitant Cataract and Glaucoma. *Dev Ophthalmol*. 2017;59:155-164. doi: 10.1159/000458494.
2. Kung JS, Choi DY, Cheema AS, Singh K. Cataract surgery in the glaucoma patient. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015 Jan-Mar;22(1):10-7. doi: 10.4103/0974-9233.148343.
3. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jun;105(1):1-169. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines.
4. Husain R, Liang S, Foster PJ, et al. Cataract surgery after trabeculectomy: the effect on trabeculectomy function. *Arch Ophthalmol*. 2012 Feb;130(2):165-70. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.329.
5. Arimura S, Iwasaki K, Orii Y, Takamura Y, Inatani M. Comparison of 5-year outcomes between trabeculectomy combined with phacoemulsification and trabeculectomy followed by phacoemulsification: a retrospective cohort study. *BMC Ophthalmol*. 2021 Apr 24;21(1):188. doi: 10.1186/s12886-021-01949-9.
6. Sacchi M, Monsellato G, Villani E, et al. Intraocular pressure control after combined phacotrabeculectomy versus trabeculectomy alone. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Jan;32(1):327-335. doi: 10.1177/1120672121999997.
7. Abegao Pinto L, Sunaric Mégevand G, Stalmans I, et al. EGS Surgery Taskforce. European Glaucoma Society — A guide on surgical innovation for glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2023 Dec 21;107(1):1-114. doi: 10.1136/bjophthalmol-2023-egsguidelines.

8. Moussa K, Feinstein M, Pekmezci M, et al. Histologic Changes Following Continuous Wave and Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation: A Randomized Comparative Study. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 Apr 28;9(5):22. doi: 10.1167/tvst.9.5.22.

9. Nemoto H, Honjo M, Okamoto M, Sugimoto K, Aihara M. Potential Mechanisms of Intraocular Pressure Reduction by Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Rabbit Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 Jun 1;63(6):3. doi: 10.1167/iops.63.6.3.

10. Johnstone MJ, Padilla S, Wen K, Wang R. Translational laser induces aqueous outflow pathway motion & reorganization. 2017 American Glaucoma Society meeting; March 2-5, 2017; Coronado, CA.

11. Varikuti VNV, Shah P, Rai O, et al. Outcomes of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Eyes with Good Central Vision. *J Glaucoma*. 2019 Oct;28(10):901-905. doi: 10.1097/IJG.0000000000001339.

12. Murtaza F, Kaba Q, Somani S, Tam ES, Yuen D. Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Non-Incisional Eyes with Ocular Hypertension and Primary Open-Angle Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2024 May 11;18:1295-1312. doi: 10.2147/OPHT.5447875.

13. Могілевський С.Ю., Романюк А.В. Ефективність нових двохетапних методів хірургічного і лазерного лікування первин-

ної відкритокутової глаукоми в поєднанні з катарактою. *Архів офтальмології України*. 2024;12(2):121-127. doi: 10.22141/2309-8147.12.2.2024.38.

14. Романюк А.В. Нове двохетапне та комбіноване лікування первинної відкритокутової глаукоми та катаракти: порівняльна характеристика та ускладнення. *Архів офтальмології України*. 2024;12(3):186-192. doi: 10.22141/2309-8147.12.3.2024.391.

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

16. Tekeli O, Köse HC. Comparison of Aqueous Flare Values after Micropulse Transscleral Laser Treatment and Continuous Wave Transscleral Cyclophotocoagulation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023 Apr;31(3):541-549. doi: 10.1080/09273948.2022.2042315.

17. Zaarour K, Abdelmassih Y, Arej N, Cherfan G, Tomey KF, Khoueir Z. Outcomes of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Uncontrolled Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. 2019 Mar;28(3):270-275. doi: 10.1097/IJG.0000000000001174.

Отримано/Received 14.02.2025

Рецензовано/Revised 28.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 24.04.2025 ■

Information about authors

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

G. Parkhomenko, MD, PhD, Head Doctor of Medical Center "OK Novyi Zir" LLC, Kyiv, Ukraine; e-mail: nov.zir@gmail.com; https://orcid.org/0009-0003-3336-7685

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

Bogdan Zhupan, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ophtahalm.mil@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8428-2508

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

S.Y. Mogilevskyy^{1,2}, G.Y. Parkhomenko², A.V. Romaniuk^{1,2}, B.B. Zhupan¹

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Medical Center "OK Novyi Zir" LLC, Kyiv, Ukraine

Long-term outcomes of new two-stage and combined methods of treatment of patients with primary open-angle glaucoma and cataract

Abstract. Background. The approach to managing patients with primary open-angle glaucoma and cataract is a critical problem of modern ophthalmology. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation (MP-TSCPC) is a relatively new method of treating individuals with glaucoma. Many researchers report its high efficacy, safety and significantly fewer complications compared to continuous-wave cyclophotocoagulation in patients with early stages of glaucoma and good central visual acuity. The long-term results of this method in combination with phacoemulsification are poorly studied. The purpose is to investigate the long-term results of the new two-stage and combined methods of treatment of patients with primary open-angle glaucoma and cataract. **Materials and methods.** One hundred and twelve patients (112 eyes) with primary open-angle glaucoma and complicated cataract were included into 3 observation groups, which did not statistically differ in terms of age, sex, baseline intraocular pressure, and glaucoma stage. Participants in the first group (n = 34) underwent phacoemulsification with intraocular lens (IOL) implantation and MP-TSCPC one month later. Patients of the second group (n = 36) underwent MP-TSCPC and one month later phacoemulsification with IOL implantation. In the third group (n = 42), these two interventions were combined. The groups were compared by the frequency of postoperative complications, the dynamics of hypotensive and functional outcomes. Additionally, the proportion of patients

who required additional stages of MP-TSCPC was compared. The follow-up was 12 months. **Results.** In the third group with combined treatment, the incidence of transient hypertension and inflammatory complications was higher, and the difference between the observation groups was statistically significant (p = 0.01 and p = 0.04, respectively). According to the survival analysis, the best functional outcomes were observed in the second group (MP-TSCPC/phacoemulsification) (p = 0.037), and this group also had the best hypotensive results with the highest proportion of patients with reduced use of antiglaucoma medications (p = 0.045). Although the third group (combined intervention) had the highest proportion of patients who failed to normalize intraocular pressure and the highest proportion of those who required additional MP-TSCPC, there was no statistically significant difference between the study groups (p = 0.38 and p = 0.28, respectively). **Conclusions.** The study demonstrates that at a 12-month follow-up, patients who underwent MP-TSCPC and one month later phacoemulsification with IOL implantation had the best functional and hypotensive results, as well as a lower incidence of postoperative complications compared to those who underwent phacoemulsification in the first stage or combined intervention.

Keywords: primary open-angle glaucoma; cataract; two-stage treatment; combined treatment; micropulse transscleral cyclophotocoagulation

Афанасьєв І.В.

ТОВ «Ексімер Одеса», м. Одеса, Україна

Ефективність різних методів ексімерлазерних втручань у комплексному лікуванні кератоконуса

Резюме. Актуальність. Кератоконус — дегенеративне захворювання, що призводить до погіршення якості зору, зниження гостроти зору, неможливості використання стандартних оптичних методів корекції аметропії та інколи — до сліпоти. Поширеність цього захворювання коливається від 50 до 265 на 100 000 населення. Сучасне лікування кератоконуса полягає не тільки в зупинці ектатичного процесу, але й у корекції аномалій рефракції. Тому нам видається актуальним дослідження ефективності та результатів лікування методиками крослінкінгу (CXL), поєднаними з ад'ювантними рефракційними процедурами, та їхнього впливу на корекцію аметропії. **Мета:** дослідити ефективність різних методів ексімерлазерних втручань у комплексному лікуванні кератоконуса при терміні спостереження 1 рік. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 58 пацієнтів (64 ока). Серед них було 40 чоловіків (69 %) і 18 жінок (31 %) віком від 20 до 40 років, які були розподілені на 2 групи залежно від методу втручання. Пацієнтам 1-ї групи виконано фоторефракційну кератектомію під контролем топографії з конвенційним (дрезденським) крослінкінгом (TG PRK з CXL). Пацієнтам 2-ї групи виконано транс-епітеліальну фототерапевтичну кератектомію під контролем топографії (без корекції рефракційного компонента) з конвенційним (дрезденським) крослінкінгом (TG t-PTK з CXL). **Результати.** TG PRK з CXL і TG t-PTK з CXL були ефективними методиками для стабілізації рогівки й поліпшення гостроти зору в пацієнтів з кератоконусом 1–3-ї стадії. TG PRK з CXL мала перевагу щодо стабільного поліпшення максимально коригованої гостроти зору (МКГЗ), але асоціювалася з вищою частотою ускладнень, зокрема з помутнінням рогівки й тривалішою епітелізацією. Натомість TG t-PTK з CXL характеризувалася меншою кількістю ускладнень і швидшим відновленням епітелію, хоча мала менш сприятливий вплив на некориговану гостроту зору (НKGЗ) у довгостроковій перспективі. **Висновки.** У результаті проведених нами досліджень встановлено, що TG PRK з CXL і TG t-PTK з CXL були достатньо ефективними в стабілізації рогівки й поліпшенні гостроти зору в пацієнтів з кератоконусом. Обидві групи показували поліпшення МКГЗ, але погіршення НКГЗ через 12 місяців без статистично значущої різниці між групами. Для обох технологій характерні ускладнення, однак їх кількість була вищою в 1-й групі спостереження без значущих міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$), а помутніння рогівки через рік спостерігалось у 8 разів частіше в 1-й групі (23,5 % проти 3 %, $p = 0,029$), що, можливо, асоційовано з тривалішою епітелізацією ($5,41 \pm 0,45$ доби для 1-ї групи і $4,70 \pm 0,25$ доби для 2-ї групи, $p = 0,048$). На наш погляд, перспективами подальших досліджень є вивчення й аналіз нових факторів ризику, етіологічних і генетичних чинників, які можуть оптимізувати вибір методики для конкретного пацієнта. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення оптимальних параметрів процедур (наприклад, глибини й об'єму абляції, дози ультрафіолету в крослінкінгу), а також на рефракційні зміни. **Ключові слова:** кератоконус; фоторефракційна кератектомія під контролем топографії; фототерапевтична кератектомія під контролем топографії; комбіноване лікування

Вступ

Кератоконус (КК) є двостороннім та асиметричним ектатичним очним захворюванням, що призводить до поступового витончення й конусоподібного викривлення рогівки, що спричиняє іррегулярний астигматизм і призводить до зниження гостроти зору [1]. Незважаючи на двосторонній характер захворювання, одне око зазвичай уражається сильніше, ніж інше [2–6].

Поширеність КК, за різними оцінками, становить від 0,2 до 4790 випадків на 100 000 осіб і 1,5 і 25 випадків на 100 000 осіб на рік відповідно, причому найвищі показники, як правило, спостерігаються у 20–30-річних осіб [7]. Нещодавній метааналіз, який включав понад 50 мільйонів осіб із 15 країн, оцінив поширеність кератоконуса в 138/100 000 [8].

Зміни, пов'язані з даним захворюванням, включають локалізоване викривлення рогівки, збільшення різниці між нижньою та верхньою кривизною рогівки й посилення передніх аберацій рогівки, особливо подібних до коми [9]. Саме ці зміни в подальшому спричиняють погіршення якості зору, зниження максимального коригованої гостроти зору (МКГЗ), неможливість використання стандартних оптичних методів корекції аметропії.

Сьогодні найбільш сучасною, поширеною і ефективною методикою лікування КК є крослінкінг (CXL). Незважаючи на те, що CXL зменшує кривизну рогівки та дещо покращує МКГЗ, більшість пацієнтів не досягають бажаного рефракційного ефекту і якості зору, тому потребують додаткової корекції аметропії [10, 11]. Із цієї причини зростає привабливість поєднання CXL з ад'ювантними рефракційними процедурами, щоб не лише забезпечити стабілізацію захворювання, але й покращити функціональну корекцію зору. Існує кілька протоколів, які включають фоторефракційну кератектомію (PRK), трансепітеліальну фототерапевтичну кератектомію (PTK) та їх поєднання з конвенційним (дрезденським) крослінкінгом, прискореним (високоенергетичним) трансепітеліальним крослінкінгом (epi-он CXL) [12, 13]. Враховуючи особливості процесу відновлення після стандартних рефракційних втручань методами поверхневої абляції, ми вважаємо за доцільне порівняти ці методи в поєднанні з ад'ювантним конвенційним крослінкінгом [14].

Сучасні дані свідчать про те, що запальні механізми можуть відігравати певну роль у патофізіології КК. Деякі дослідження показують зв'язок зі значними змінами в медіаторах запалення [15–19]. Враховуючи ці дані, важливо оцінити, наскільки патологічні механізми, задіяні при кератоконусі, можуть мати вплив на результати лікування сучасними комбінованими методиками крослінкінгу, ризики прогресування захворювання, виникнення післяопераційних ускладнень і рефракційний результат. Тому ми вважаємо актуальним дослідження найближчих і віддалених результатів різних комбінованих протоколів лікування КК та їх впливу на рефракційні результати, особливо в контексті доцільності подальших дослідницьких пошуків молекулярно-генетичних чинників даного захворювання і, у свою чергу, їхнього впливу на результати лікування.

Мета дослідження: дослідити ефективність різних методів ексимерлазерних втручань у комплексному лікуванні кератоконуса при терміні спостереження 1 рік.

Матеріали та методи

Дослідження було проспективним, клінічним, обсерваційним, когортним, інтервенційним.

Усі дослідження були проведені відповідно до біоетичних норм Гельсінської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 та з дозволу комісії з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Усі пацієнти, залучені в дослідження, надали письмову інформовану згоду.

Аналізувалися результати лікування пацієнтів з діагнозом КК, яким було проведено TG PRK з CXL (1-ша група спостереження) і TG t-PTK з CXL (2-га група спостереження).

Критерієм включення був кератоконус 1, 2, 3-ї стадії відповідно до класифікації Амслера — Крумейха (1998), задокументований топографією протягом попередніх 12 місяців спостереження, з товщиною рогівки ≥ 420 мкм [20].

Критеріями виключення були: вік пацієнтів до 18 років, прогресуючий кератоконус (стадія 4 за класифікацією Амслера — Крумейха (1998)), центральне помутніння рогівки, попередня рефракційна хірургія та інші перенесені оперативні втручання на очному яблуці, герпетичний кератит в анамнезі, вагітність і лактація, інші системні та інфекційні захворювання.

Параметрами оцінки прогресування КК були: погіршення НКГЗ і/або МКГЗ понад одну лінію логарифма мінімального кута роздільної здатності (logMAR), збільшення центрального рогівкового астигматизму принаймні на 1,00 D, збільшення максимальної кривизни верхівки конуса не менше ніж на 1,00 D і зменшення пахіметрії щонайменше на 10 мкм або більше в найтоншій точці. Прогресування встановлювали як зміни всіх вищевказаних параметрів.

Пацієнтам обох груп спостереження виконували обстеження, яке включало визначення маніфестної та циклоплегічної рефракції, кератометрію, візометрію (НКГЗ, МКГЗ), дослідження внутрішньоочного тиску, топографію рогівки та кератопахіметрію за допомогою приладу Pentacam (Oculus GmbH, Wetzlar, Німеччина), біомікроскопію та офтальмоскопію, ендотеліальну біомікроскопію, тести, що досліджували наявність або відсутність хвороби сухого ока до і після втручання — Ширмера, Джонса, Норна, анкетування за індексом захворювання поверхні ока (Ocular Surface Disease Index® (OSDI) 2) [21].

За 4 тижні до передопераційного дослідження усім пацієнтам відмінено застосування м'яких і жорстких контактних лінз.

НКГЗ і МКГЗ реєстрували в logMAR для аналізу.

У дослідження було включено 58 пацієнтів (64 ока). Серед них було 40 чоловіків (69 %) і 18 жінок (31 %) віком від 20 до 40 років, які були розподілені на 2 групи залежно від методу втручання. Групи були порівнянні за віком і статтю.

Пацієнти 1-ї групи пройшли комбіновану процедуру, яка включала TG PRK і CXL. Після місцевої анестезії центральні 9 мм епітелію були механічно очищені після того, як рогівка була піддана дії 18% етилового спирту протягом 20 секунд. З метою зменшення нерегулярного астигматизму, а також аметропії була виконана PRK з контролем топографії ексимерним лазером Schwind Amaris 500 platform (Schwind eye-tech-solutions GmbH & Co KG). Діаметр оптичної зони був 5,0–6,0 мм з перехідною зоною 2 мм. Максимальна межа глибини абляції становила 50 мкм. У цьому контексті була зроблена спроба корекції до 70 % циліндра і до 40 % сферичного компонента. Після фотоабляції застосовували рясне зрошення збалансованим розчином солі. Далі виконували стандартний CXL із застосуванням 0,1% розчину рибофлавіну і 20% розчину декстрану, які вводили інстиляційно місцево кожні 2 хв протягом 30 хв і продовжували кожні 2 хв під час впливу ультрафіолетового випромінювання типу А (УФА). Рогівку піддавали дії УФА 370 nm світла системою UV-X 1000 (IROC Inno-cross, Цюрих, Швейцарія) протягом 30 хв з опроміненням 3,0 мВт/см².

Пацієнти 2-ї групи пройшли комбіновану процедуру, яка включала TG t-PTK і CXL. Ексимерним лазером Schwind Amaris 500 platform (Schwind eye-tech-solutions GmbH & Co KG) виконували t-PTK з контролем топографії (без корекції рефракційного компонента) після місцевої анестезії. Діаметр оптичної зони був 5,0–6,0 мм з перехідною зоною 2 мм. Максимальна глибина абляції — 25 мкм, без урахування епітелію. Далі виконували стандартний CXL із застосуванням 0,1% розчину рибофлавіну і 20% розчину декстрану, які вводили інстиляційно місцево кожні 2 хв протягом 30 хв і продовжували кожні 2 хв під час впливу УФА. Рогівку піддавали дії UVA 370 nm світла (UV-X System; Peschke Meditrade GmbH, Hünenberg, Швейцарія) протягом 30 хв з опроміненням 3,0 мВт/см².

Після операції пацієнтам обох груп спостереження проводили інстиляції очних крапель 0,1% офлоксацину і дексаметазону фосфату та використовували терапевтичні контактні лінзи (Air Optix Night and Day Aqua, ALCON, США).

Пацієнтам обох груп спостереження призначали стандартне однакове лікування — тобраміцин у краплях 4 рази на добу протягом 1 тижня, дексаметазону фосфат 0,1% 4 рази на добу протягом 2 тижнів, а потім зменшували дозу ще 2 тижні, місцево застосовували крапель гіалуронової кислоти 4–5 разів на день протягом 3 місяців. Контактна лінза була видалена після повної епітелізації рогівки.

Під час кожного візиту пацієнти проходили вимірювання НКГЗ і МКГЗ. За допомогою біомікроскопії оцінювали терміни епітелізації рогівки, наявність післяопераційних ускладнень, таких як хейз, за методикою, описаною Fantes і співавт. (1990) [22], стерильні

інфільтрати рогівки, помутніння рогівки. Топографію рогівки проводили під час кожного візиту для визначення частоти виникнення регресу після процедур та оцінки динамічних змін показників іррегулярності рогівки, рогівкового астигматизму, аберацій, тестів, що досліджували наявність або відсутність хвороби сухого ока та рогівкового синдрому до і після втручання — Ширмера, Джонса, Норна, анкетування за індексом захворювання поверхні ока (OSDI).

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою пакета програм SPSS 61 11.0, MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). Рівень значущості відмінностей показників (p) визначався за тестом Фішера, тестом Манна — Уїтні, Z-критерієм Вілкоксона і вважався значущим при $p < 0,05$. Визначалися середні значення показників (M) із середньоквадратичним відхиленням (SD).

Результати пацієнтів оцінювали через 1, 6, 12 місяців після операції.

Термін спостереження — 1 рік.

Результати

Першим етапом нашого дослідження був аналіз профілю й частоти операційних і післяопераційних ускладнень в обох групах спостереження.

Слід зазначити, що ні в першій, ні в другій групі інтраопераційних ускладнень зафіксовано не було. Частоту ускладнень, які виникали після проведеного лікування на різних термінах спостереження, подано в табл. 1.

Як видно з табл. 1, у 1-й групі спостерігалася більш висока частота рогівкового синдрому через 1 місяць після втручання (14,7 %) з подальшим зниженням через 6 місяців (5,8 %) і стабільною низькою частотою через 1 рік (5,8 %). У 2-й групі спостереження частота цього синдрому була меншою (10 % через 1 місяць), з незначними змінами в подальшому (6,6 % через 6 місяців і 0 % через рік). Частота хейзу в 1-й групі зросла з 8,82 % через 1 місяць до 14,7 % через 6 місяців, а потім зменшилася до 8,82 % через 1 рік. У 2-й групі спостерігався стійкий рівень хейзу, який через 1 рік знизився з 10 до 6,6 %. Помутніння рогівки не спостерігалася в жодній групі через 1 місяць після втручання, але через 6 місяців його частота становила 8,82 % у 1-й групі, а у 2-й групі помутніння рогівки не спостерігалася. Через 1 рік частота помутніння рогівки в 1-й групі значно зросла до 23,5 %, у той час як у 2-й групі спостерігалася лише 3 % таких випадків. Перший місяць після втручання в обох групах характеризувався високою частотою синдрому сухого ока — 55 % у 1-й групі та 56,6 % у 2-й групі. Проте з часом частота цього синдрому знижувалася в обох групах: у 1-й групі — до 32 % через 6 місяців і до 14,7 % через рік, у той час як у другій групі — до 6,6 %.

Слід зазначити що синдром сухого ока був найбільш поширеним післяопераційним явищем, яке спостерігалася протягом першого місяця після втручання, але мало тенденцію до зниження в обох групах з часом. Що стосується рогівкового синдрому та хейзу, то вони переважно знижувались через 6 місяців і 1 рік, хоча їх частота могла коливатися залежно від групи пацієнтів.

Таблиця 1. Частота післяопераційних ускладнень у першій і другій групах спостереження (% , P ± m)

Група, етап спостереження	Рогівковий синдром	Хейз	Помутніння рогівки	Синдром сухого ока
1-ша група через 1 місяць після втручання	14,7 ± 6,1	8,82 ± 4,90	0	55,0 ± 8,5
2-га група через 1 місяць після втручання	10,0 ± 5,6	10,0 ± 5,6	0	56,6 ± 9,1
1-ша група через 6 місяців після втручання	5,8 ± 4,0	14,7 ± 6,1	8,82 ± 4,90	32,0 ± 7,8
2-га група через 6 місяців після втручання	6,6 ± 4,6	16,6 ± 7,0	0	26,0 ± 8,0
1-ша група через 1 рік після втручання	5,8 ± 4,0	8,82 ± 4,90	23,5 ± 7,6	14,7 ± 6,1
2-га група через 1 рік після втручання	0	6,6 ± 4,6	3,0 ± 3,0	6,6 ± 4,6
Порівняння між 1-ю і 2-ю групами	$P_{(1\text{ міс.})} = 0,7$ $p_{(6\text{ міс.})} = 1,0$ $p_{(1\text{ рік})} = 0,494$	$p_{(1\text{ міс.})} = 1,0$ $p_{(6\text{ міс.})} = 1,0$ $p_{(1\text{ рік})} = 1,0$	$p_{(6\text{ міс.})} = 0,24$ $p_{(1\text{ рік})} = 0,029$	$p_{(1\text{ міс.})} = 1,0$ $p_{(6\text{ міс.})} = 0,785$ $p_{(1\text{ рік})} = 0,43$

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостереження розрахований за допомогою точного тесту Фішера.

На основі порівняння виникнення ускладнень між двома групами на 1, 6 і 12-й місяці можна зробити висновок, що між двома групами пацієнтів щодо рогівкового синдрому, хейзу, синдрому сухого ока немає статистично значущих відмінностей, але спостерігалася статистично значуща різниця між групами щодо частоти помутніння рогівки через рік після проведення втручання. У 1-й групі помутніння рогівки виникало в 8 разів частіше ($p = 0,029$). Слід зазначити, що в нашому дослідженні виникали помірні локалізовані ділянки центрального або парацентрального помутніння рогівки, які не призводили до значної втрати гостроти зору або до необхідності наскрізної кератопластики.

Для оцінки ефективності даних лікувальних методик було важливо оцінити частоту прогресування КК.

Оцінку частоти прогресуванні КК проводили в терміни 6 і 12 місяців в обох групах (% , $P \pm m$), рівень значущості відмінностей між групами спостереження розраховувався за допомогою точного тесту Фішера.

Фіксувалося прогресування кератоконуса у 2 пацієнтів з 34 ($5,9 \pm 4,0$ %), $p = 0,5$, після комбінованого лікування в 1-й групі через 12 місяців. Можна зробити висновок, що немає статистично значущої різниці в прогресуванні кератоконуса між двома групами при термінах спостереження 6 місяців і 1 рік.

Тривала епітелізація часто пов'язана з процесами рубцювання, тому в даному контексті варто визначити і порівняти тривалість епітелізації рогівки після комбінованого лікування, що може впливати на виникнення хейзу і помутніння рогівки в післяопераційному періоді.

Тривалість епітелізації в 1-й і 2-й групах спостереження ($M_{\text{ср}} \pm m$) подано в табл. 2.

Як видно з табл. 2, відзначалася статистично значуща різниця між двома групами за тривалістю епітелізації

($p = 0,048$). На нашу думку, це могло означати, що методика впливає на швидкість епітелізації рогівки.

Критерій функціонального результату й ефективності процедур — це НКГЗ і МКГЗ. Динаміку НКГЗ і МКГЗ у першій і другій групах спостереження за 1 місяць, 6 місяців, 1 рік після втручання (logMAR, $M \pm m$) подано в табл. 3.

Динаміку НКГЗ показано на рис. 1.

Динаміку МКГЗ показано на рис. 2.

Дослідження показало різні тенденції в динаміці НКГЗ і МКГЗ у двох групах після втручання. Як видно з табл. 3, у 1-й групі середнє значення НКГЗ покращилося з $0,52 \pm 0,30$ перед лікуванням до $0,475 \pm 0,34$ через 6 місяців ($p = 0,04$), але погіршилося до $0,65 \pm 0,30$ через 12 місяців ($p = 0,03$). Середнє значення МКГЗ покращилося з $0,24 \pm 0,17$ перед операцією до $0,17 \pm 0,21$ через 12 місяців ($p = 0,006$), що свідчило про статистично значуще поліпшення гостроти зору. У 2-й групі середнє значення НКГЗ погіршилося з $0,48 \pm 0,21$ перед лікуванням до $0,63 \pm 0,41$ через 12 місяців ($p = 0,05$), демонструючи статистично значуще зниження гостроти зору. Середнє значення МКГЗ у цій групі покращилося з $0,32 \pm 0,11$ перед операцією до $0,18 \pm 0,17$ через 12 місяців ($p = 0,001$), що також вказувало на статистично значуще поліпшення.

Порівняння між групами показало, що для НКГЗ не було статистично значущих відмінностей через 12 місяців ($p = 0,15$), тоді як для МКГЗ різниця між групами через 6 місяців була значущою ($p = 0,0003$), але зникла через 12 місяців ($p = 0,4$). Отже, у 1-й групі спостерігалася початкове поліпшення НКГЗ із подальшим погіршенням, тоді як МКГЗ стабільно покращувалася. У 2-й групі НКГЗ погіршувалася, а МКГЗ демонструвала значне поліпшення через 12 місяців після втручання.

Таблиця 2. Тривалість епітелізації в 1-й і 2-й групах спостереження ($M_{\text{ср}} \pm m$)

Група	Тривалість епітелізації (доба)	Статистичні показники
1-ша група (n = 34)	5,41 ± 0,45	p = 0,048
2-га група (n = 30)	4,7 ± 0,25	

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостереження розрахований за допомогою тесту Манна — Уїтні.

Таблиця 3. Динаміка НКГЗ і МКГЗ у першій і другій групах спостереження за 1 місяць, 6 місяців, 1 рік після втручання (logMAR, M ± m)

Показник	До лікування	1 місяць після лікування	6 місяців після лікування	1 рік після лікування
1-ша група, НКГЗ	0,52 (± 0,30)	0,49 (± 0,34)	0,475 (± 0,34)	0,65 (± 0,30)
2-га група, НКГЗ	0,48 (± 0,21)	0,6 (± 0,42)	0,65 (± 0,40)	0,63 (± 0,41)
1-ша група, МКГЗ	0,24 (± 0,17)	0,28 (± 0,22)	0,18 (± 0,18)	0,17 (± 0,21)
2-га група, МКГЗ	0,32 (± 0,11)	0,385 (± 0,22)	0,30 (± 0,1)	0,18 (± 0,17)
МКГЗ, 1-ша і 2-га група	p = 0,1	p = 0,01	p = 0,0003	p = 0,4
НКГЗ, 1-ша і 2-га група	p = 0,1	p = 0,5	p = 0,09	p = 0,15
НКГЗ, 1-ша група		p _(до 1 міс.) = 0,4	p _(до 6 міс.) = 0,04	p _(до 1 року) = 0,03
НКГЗ, 2-га група		p _(до 1 міс.) = 0,34	p _(до 6 міс.) = 0,01	p _(до 1 року) = 0,05
МКГЗ, 1-ша група		p _(до 1 міс.) = 0,3	p _(до 6 міс.) = 0,002	p _(до 1 року) = 0,006
МКГЗ, 2-га група		p _(до 1 міс.) = 0,08	p _(до 6 міс.) = 0,5	p _(до 1 року) = 0,001

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостереження і гостротою зору до лікування та через 1 місяць, 6 місяців, 1 рік розраховано за допомогою Z-критерію Вілкоксона.

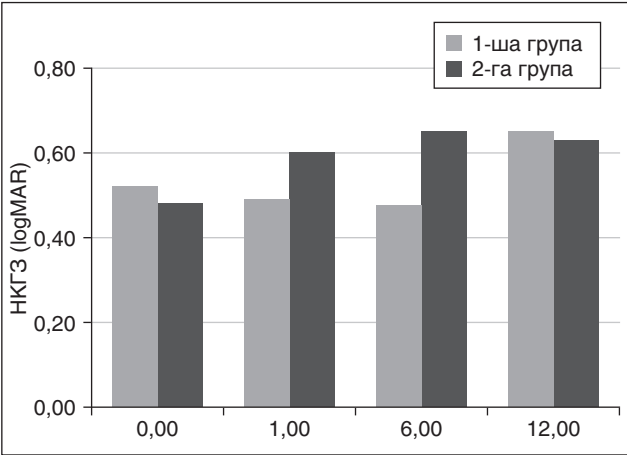


Рисунок 1. Динаміка НКГЗ у 1-й і 2-й групах спостереження до втручання, через 1 місяць, 6 місяців, 1 рік після втручання (logMAR, M)

Примітка: 0,00 — до операції; 1,00 — 1 місяць після втручання; 6,00 — 6 місяців після втручання; 12,00 — 1 рік після втручання.

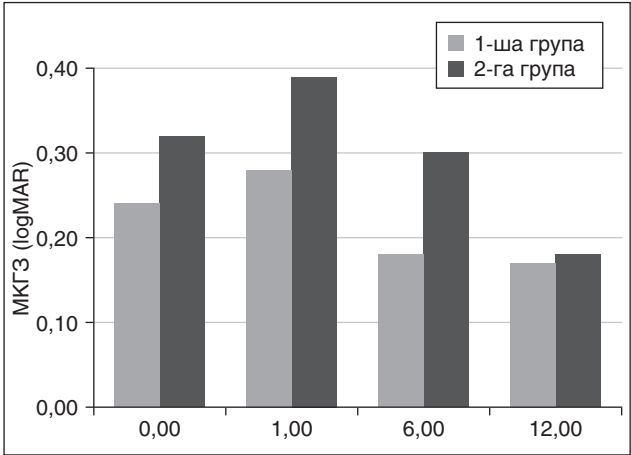


Рисунок 2. Динаміка МКГЗ у 1-й і 2-й групах спостереження до втручання, через 1 місяць, 6 місяців, 1 рік після втручання (logMAR, M)

Примітка: 0,00 — до операції; 1,00 — 1 місяць після втручання; 6,00 — 6 місяців після втручання; 12,00 — 1 рік після втручання.

Обговорення

У цьому дослідженні було проаналізовано ефективність TG PRK і CXL і TG t-PTK і CXL у лікуванні кератоконуса 1–3-ї стадії. Найбільш важливим критерієм ефективності є стабілізація КК. Отримані нами результати свідчили про те, що комбіноване лікування в обох групах було ефективним у короткостроковій перспективі (6 місяців), оскільки прогресування КК не спостерігалось. Однак через 12 місяців у 1-й групі було зафіксовано прогресування захворювання у 5,9 % пацієнтів, що є порівняним з результатами нещодавнього метааналізу [23–25]. Це вказує на необхідність подальшого моніторингу стану пацієнтів у цій групі. Відсутність статистично значущої різниці між групами (p = 0,5) свідчила про порівнянню ефективність комбінованого лікування в

обох групах через 12 місяців і дозволяє припустити, що відмінності в частоті прогресування КК могли бути обумовлені іншими факторами, такими як індивідуальні особливості пацієнтів, метаболічні порушення й генетичні фактори, а також методи лікування. Крім того, варто враховувати клінічне значення отриманих результатів. Незважаючи на відсутність статистично значущої різниці між групами, навіть незначне прогресування КК у першій групі може мати важливе значення для окремих пацієнтів, особливо якщо воно впливає на якість зору і потребує додаткових втручань. Отже, подальші дослідження мають бути спрямовані на встановлення нових факторів ризику та етіології прогресування КК у пацієнтів досліджуваних груп, а також на оцінку довгострокової ефективності комбінованого лікування.

Іншим критерієм ефективності комбінованого лікування КК була наявність ускладнень. Отримані результати свідчать про те, що інтраопераційні ускладнення в обох групах були відсутні. Післяопераційні ускладнення, такі як рогічковий синдром, хейз і синдром сухого ока, мали тенденцію до зниження з часом у обох групах, що вказувало на їх тимчасовий характер, і це підтверджують уже відомі результати досліджень інших авторів [26–28].

Однак помутніння рогівки через 1 рік після втручання було більш поширеним у 1-й групі, що може мати клінічне значення. Статистично значуща різниця через 1 рік ($p = 0,029$) вказувала на те, що при використанні комбінації TG PRK з CXL був більший ризик розвитку цього ускладнення. Повідомлялося, що гладка поверхня рогівки після рефракційної хірургії зменшувала ймовірність дефектної регенерації базальної мембрани [29]. У нашому випадку TG PRK або TG t-PTK застосовувалася перед CXL для регуляризації рогівки й лікування аметропії в пацієнтів з кератоконусом. Абляції, керовані топографією з частковою компенсацією аметропії, мали тенденцію бути глибшими та більш нерегулярними, ніж асферичні абляції, з більшим потенціалом для нерегулярної регенерації епітеліальної базальної мембрани, що могло підвищувати ризик хейзу і помутніння рогівки.

Висока частота помутніння рогівки (23,5 %) у 1-й групі також могла бути пов'язана з особливостями хірургічного втручання, індивідуальною реакцією тканин або недостатньою ефективністю післяопераційного лікування [30, 31]. Слід зазначити, що змін ендотеліальних клітин в обох групах під час спостереження виявлено не було. Це ускладнення може впливати на якість зору пацієнтів, що потребує додаткових досліджень для ідентифікації факторів ризику й розробки стратегій профілактики.

У пацієнтів обох груп частота рогічкового синдрому, хвороби сухого ока та хейзу є порівнянною, без статистично значущих відмінностей. Їх частота знижується з часом, що може свідчити про ефективність післяопераційного відновлення й адаптації рогівки. Однак у 1-й групі спостерігається тенденція до вищої частоти рогічкового синдрому і синдрому сухого ока через 1 рік, що може бути пов'язано з більшою кількістю помутніння рогівки в пацієнтів 1-ї групи. Ці дані порівнянні з результатами інших досліджень [27, 32].

У контексті ускладнень важливим аспектом, на нашу думку, є швидкість епітелізації рогівки після втручання. Отримані результати свідчать про те, що методика лікування, застосована в групах, впливала на швидкість епітелізації рогівки. У 1-й групі середня тривалість епітелізації була вищою (5,41 дня) порівняно з 2-ю групою (4,7 дня), зі статистично значущою різницею ($p = 0,048$). Це може вказувати на те, що методика лікування, використана в 1-й групі, менш сприятлива для швидкого відновлення епітеліального шару рогівки. Відомо, що ушкодження епітелію рогівки є одним з основних факторів у складному процесі загоєння рани [33]. Помітною початковою зміною після пошкодження епітелію є апоптоз кератоцитів разом з пов'язаними з ним запальними реакціями в передній стромі рогівки.

Це запускає вироблення міофібробластів і сприяє неорганізованій секреції позаклітинного матриксу, що може призводити до рубцювання і помутніння рогівки. Отже, більш тривала епітелізація рогівки є важливим етапом післяопераційного відновлення, оскільки епітеліальний шар виконує захисну функцію та сприяє прозорості рогівки [34]. У 1-й групі триваліший процес епітелізації (5,41 дня) може бути пов'язаний з підвищеною частотою помутніння рогівки через 1 рік (23,5 %), що підтверджується попередніми даними ($p = 0,029$). З іншого боку, виникнення хейзу не мало статистично значущої різниці між групами спостереження в нашому дослідженні. Це може свідчити про те, що хейз є менш залежним від тривалості епітелізації, оскільки він переважно пов'язаний з поверхневими змінами рогівки та має тенденцію до самостійного зменшення із часом. Отримані нами результати збігаються з даними поодинокими повідомлень у літературі [40, 41].

На нашу думку, різниця в тривалості епітелізації могла бути пов'язаною з відмінностями в методиках лікування. У 1-й групі використовувалася механічна деепітелізація, тоді як у 2-й проведена трансепітеліальна фототерапевтична кератектомія. Більш гладке стромальне ложе рогівки після t-PTK асоціюється зі швидшою реепітелізацією рогівки, більш раннім післяопераційним відновленням зору, коротшим періодом дискомфорту пацієнта і менш частою появою помутніння [35].

Необхідно враховувати можливий вплив інших післяопераційних ускладнень (наприклад, синдрому сухого ока) на тривалість епітелізації, оскільки вони можуть впливати на процес відновлення [36].

Сучасне лікування кератоконусу полягає не тільки в зупинці ектатичного процесу, але й у поліпшенні гостроти та якості зору. Результати нашого дослідження показали різні тенденції щодо змін НКГЗ і МКГЗ протягом 1, 6 і 12 місяців після втручання, що частково є порівнянним з даними літератури, але також підкреслює специфіку підходів і їх вплив на зорові функції.

У 1-й групі середнє значення НКГЗ покращилося з $0,52 \pm 0,30$ logMAR до лікування до $0,475 \pm 0,34$ logMAR через 6 місяців ($p = 0,004$), але погіршилося до $0,65 \pm 0,30$ через 12 місяців ($p = 0,03$). Ця тенденція до тимчасового поліпшення з подальшим регресом порівнянна з результатами Kanellopoulos (2007), який повідомив про поліпшення НКГЗ з 0,7 до 0,4 logMAR через 3 місяці після TG PRK із CXL, але зазначив можливу регресію в довгостроковій перспективі через розвиток хейзу чи помутніння рогівки [37]. У нашому дослідженні погіршення НКГЗ через 12 місяців у 1-й групі може бути пов'язане з високою частотою помутніння рогівки (23,5 %), що корелює з даними Kontadakis et al. (2016), у яких регресія НКГЗ до $0,58 \pm 0,28$ logMAR через 5 років асоціювалася з пізнім рубцюванням [38]. У 2-й групі НКГЗ поступово погіршувалася з $0,48 \pm 0,21$ logMAR до $0,63 \pm 0,41$ logMAR через 12 місяців ($p = 0,05$), без значного поліпшення на ранніх етапах. Цей результат відповідає спостереженням Kymionis et al. (2012), які виявили лише незначне поліпшення НКГЗ (з $0,65 \pm 0,25$ logMAR до $0,55 \pm 0,20$ logMAR, $p = 0,08$) після TG t-PTK із CXL

через 12 місяців [39]. Автори пояснюють це менш вираженим рефракційним ефектом TG t-PTK порівняно з TG PRK, що спрямована переважно на згладжування поверхні рогівки, а не на корекцію рефракції. У нашому випадку стабільне зниження НКГЗ у 2-й групі може відображати обмежений вплив процедури на НКГЗ, хоча частота помутніння залишалася низькою (3 %) і статистично не значущою. Порівняння між групами не виявило статистично значущих відмінностей у НКГЗ через 12 місяців ($p = 0,15$), що узгоджується з довгостроковими даними Alessio et al. (2013), які показали стабілізацію НКГЗ на рівні $0,48 \pm 0,20 \log\text{MAR}$ через 24 місяці після TG PRK із CXL, без суттєвої переваги над іншими групами в пізній період [40].

Щодо МКГЗ обидві групи продемонстрували значне поліпшення через 12 місяців. У 1-й групі МКГЗ покращилася з $0,24 \pm 0,17 \log\text{MAR}$ до $0,17 \pm 0,21 \log\text{MAR}$ ($p = 0,006$), а у 2-й групі — з $0,32 \pm 0,11 \log\text{MAR}$ до $0,18 \pm 0,17 \log\text{MAR}$ ($p = 0,001$). Ці результати відповідають літературним даним. Наприклад, Kanelloroulos і Binder (2011) повідомили про поліпшення МКГЗ з $0,4$ до $0,2 \log\text{MAR}$ через 12 місяців після TG PRK з CXL, що залишалося стабільним до 36 місяців. Аналогічно Kremer et al. (2016) зазначили поліпшення МКГЗ з $0,42 \pm 0,18 \log\text{MAR}$ до $0,28 \pm 0,16 \log\text{MAR}$ через 12 місяців після TG t-PTK з CXL ($p < 0,05$), підкреслюючи ефективність комбінованого підходу в стабілізації зорових функцій з корекцією [41]. Цікаво, що в нашому дослідженні різниця в МКГЗ між групами була статистично значущою через 6 місяців ($p = 0,0003$), але зникла через 12 місяців ($p = 0,4$). Це може свідчити про швидше досягнення оптимальних оптичних результатів у 2-й групі на ранніх етапах, можливо, через меншу частоту ускладнень (наприклад, хейзу чи помутніння) та швидшу епітелізацію ($4,70 \pm 0,25$ доби проти $5,41 \pm 0,45$ доби в 1-й групі, $p = 0,048$). Куміоніс et al. (2012) також відзначали швидшу стабілізацію МКГЗ після TG t-PTK з CXL завдяки менш інвазивному впливу на строму [39].

Висновки

1. У результаті проведених нами досліджень встановлено, що TG PRK з CXL і TG t-PTK з CXL були ефективними в стабілізації рогівки (відсутність прогресування КК) і поліпшенні гостроти зору в пацієнтів. Обидві групи показували поліпшення МКГЗ, але погіршення НКГЗ через 12 місяців без статистично значущої різниці між групами.

2. Для обох технологій характерні типові ускладнення, однак їх кількість була вищою в 1-й групі спостереження без значущих міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$). Помутніння рогівки через рік було у 8 разів частішим у 1-й групі (23,5 % проти 3 %, $p = 0,029$), що, можливо, було асоційовано з тривалішою епітелізацією ($5,41 \pm 0,45$ доби для 1-ї групи, $4,70 \pm 0,25$ доби для 2-ї групи, $p = 0,048$).

3. На наш погляд, перспективами подальших досліджень є вивчення й аналіз нових факторів ризику, етіологічних і генетичних чинників КК, які можуть оптимізувати вибір методики для конкретного пацієнта. Подальші дослідження мають бути спрямовані на ви-

вчення оптимальних параметрів процедур (наприклад, глибини й об'єму абляції, дози ультрафіолету в CXL), а також на рефракційні зміни.

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

Список літератури

1. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*. 2004;111:440-446. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.06.020.
2. Nichols JJ, Steger-May K, Edrington TB, Zadnik K. The relation between disease asymmetry and severity in keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:788-791. doi: 10.1136/bjo.2003.034520.
3. Burns DM, Johnston FM, Frazer DG, Patterson C, Jackson AJ. Keratoconus: an analysis of corneal asymmetry. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1252-1255. doi: 10.1136/bjo.2003.033670.
4. Jones-Jordan LA, Walline JJ, Sinnott LT, Kymes SM, Zadnik K. Asymmetry in keratoconus and vision-related quality of life. *Cornea*. 2013;32:267-272. doi: 10.1097/ICO.0b013e31825697c4.
5. Chopra I, Jain AK. Between eye asymmetry in keratoconus in an Indian population. *Clin Exp Optom*. 2005;88:146-152. doi: 10.1111/j.1444-0938.2005.tb06687.x.
6. Zadnik K, Steger-May K, Fink BA, Joslin CE, Nichols JJ, Rosenstiel CE et al. Between-eye asymmetry in keratoconus. *Cornea*. 2002;21:671-679. doi: 10.1097/00003226-200210000-00008.
7. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022 Jun;45(3):101559. doi: 10.1016/j.clae.2021.101559. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34991971.
8. Lucas SEM, Burdon KP. Genetic and Environmental Risk Factors for Keratoconus. *Annu Rev Vis Sci*. 2020;6:25-46.
9. Toprak I, Vega A, Alió Del Barrio JL, Espla E, Cavas F, Alió JL. Diagnostic value of corneal epithelial and stromal thickness distribution profiles in forme fruste keratoconus and subclinical keratoconus. *Cornea*. 2021;40:61-72. doi: 10.1097/ICO.0000000000002435.
10. O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, O'Brart NA. Corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus and corneal ectasia: seven-year follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1154-1163. doi: 10.1016/j.ajo.2015.08.023.
11. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(1):41-46. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.09.033.
12. Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Siganos CS, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG, Kymionis GD. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and conventional photorefractive keratectomy followed simultaneously by corneal crosslinking for keratoconus: Cretan protocol plus. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43:1257-1262. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.06.047.
13. Zhu W, Han Y, Cui C, Xu W, Wang X, Dou X, Xu L, Xu Y, Mu G. Corneal collagen crosslinking combined with phototherapeutic keratectomy and photorefractive keratectomy for corneal ectasia after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmic Res*. 2018;59:135-141. doi: 10.1159/000480242.
14. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-627. doi: 10.1016/S0002-9394(02)02220-1.

15. Wisse RPL, Kuiper JJW, Gans R, Imhof S, Radstake TRDJ, Van Der Lelij A. Cytokine expression in keratoconus and its corneal microenvironment: A systematic review. *Ocul Surf.* 2015;13:272-283. doi: 10.1016/j.jtos.2015.04.006.
16. Jun AS, Cope L, Speck C, Feng X, Lee S, Meng H, et al. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PLOS One.* 2011;6:e16437. doi: 10.1371/journal.pone.0016437.
17. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MDP. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 2012;90:303-309. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02369.x.
18. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye.* 2015;29:843-859. doi: 10.1038/eye.2015.63.
19. McMonnies CW. Inflammation and keratoconus. *Optom Vis Sci.* 2015;92:e35-e41. doi: 10.1097/OPX.0000000000000455.
20. Amsler M. Kératocône classique et kératocône fruste; arguments unitaires. *Ann Ocul (Paris).* 1947;180:112. <https://doi.org/10.1159/000300309>.
21. Ocular Surface Disease Index (OSDI). Administration and Scoring Manual Allergan, Inc., Irvine, CA. 2004.
22. Fantes FE, Hanna KD, Waring GO, Pouliquen Y, Thompson KP, Savoldelli M. Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive keratectomy) in monkeys. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:665-675. doi: 10.1001/archopht.1990.01070070051034.
23. Zhang H, Cantó-Cerdán M, Félix-Espinar B. Efficacy of Customized Photorefractive Keratectomy With Cross-Linking Versus Cross-Linking Alone in Progressive Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Ophthalmology.* 2025;274:9-23.
24. Iqbal M, Elmassry A, Tawfik A, Elgharieb ME, El Deen Al Nahrawy OM, Soliman AH et al. Evaluation of the Effectiveness of Cross-Linking Combined With Photorefractive Keratectomy for Treatment of Keratoconus. *Cornea.* 2018 Sep;37(9):1143-1150. doi: 10.1097/ICO.0000000000001663. PMID: 29952798; PMCID: PMC6092093.
25. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2009;35(8):1358-1362. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.03.035.
26. Kanellopoulos AJ. Combined Photorefractive Keratectomy and Corneal Cross-Linking for Keratoconus and Ectasia: The Athens Protocol Cornea. 2023 Oct 1;42(10):1199-1205. doi: 10.1097/ICO.0000000000003320. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37669421; PMCID: PMC10476591.
27. Netto MV, Mohan RR, Sinha S et al. Stromal haze, myofibroblasts, and surface irregularity after PRK. *Exp Eye Res.* 2006;82(5):788-797.
28. Cho MY, Kanellopoulos AJ. Short and Long-term Complications of Combined Topography-guided Photorefractive Keratectomy and Riboflavin/Ultraviolet A Corneal Collagen Cross-linking (the Athens Protocol) in 412 Keratoconus Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(14):5202.
29. Natarajan R, Giridhar D. Corneal scarring after epithelium-off collagen cross-linking. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2025;73(1):28-34. DOI: 10.4103/IJO.IJO_95_24.
30. Li L, Zhang B, Hu Y, Xiong L, Wang Z. Comparison of safety and efficiency of corneal topography-guided photorefractive keratectomy and combined with crosslinking in myopic correction: An 18-month follow-up. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jan 15;100(2):e23769. doi: 10.1097/MD.00000000000023769. PMID: 33466126; PMCID: PMC7808543.
31. Ohana O, Kaiserman I, Domniz Y, Cohen E, Franco O, Sela T, Munzer G, Varssano D. Outcomes of simultaneous photorefractive keratectomy and collagen crosslinking. *Can J Ophthalmol.* 2018 Oct;53(5):523-528. doi: 10.1016/j.jejo.2017.12.003. Epub 2018 Feb 13. PMID: 30340722.
32. Torricelli AA, Santhanam A, Wu J, Singh V, Wilson SE. The corneal fibrosis response to epithelial-stromal injury. *Exp Eye Res.* 2016 Jan;142:110-8. doi: 10.1016/j.exer.2014.09.012. PMID: 26675407; PMCID: PMC4683352.
33. Bonzano C, Cutolo CA, Musetti D, Di Mola I, Pizzorno C, Scotto R, Traverso CE. Delayed re-epithelialization after epithelium-off crosslinking: predictors and impact on keratoconus progression. *Front Med (Lausanne).* 2021 Oct 15;8:657993. doi: 10.3389/fmed.2021.657993. PMID: 34722556; PMCID: PMC8554242.
34. Bonzano C, Musetti D, Scotto R, Sturloni M, Cutolo CA, Traverso CE. Delayed re-epithelialization after epithelium-off crosslinking: associated factors and impact on keratoconus progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(9):349.
35. Gaeckle HC. Early clinical outcomes and comparison between trans-PRK and PRK, regarding refractive outcome, wound healing, pain intensity and visual recovery time in a real-world setup. *BMC Ophthalmol.* 2021;21:181. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-01941-3>.
36. Labiris G, Giarmoukakis A, Larin R, et al. Impact of preoperative dry eye disease on epithelial healing after corneal cross-linking. *Journal of Refractive Surgery.* 2016;32(5):326-331. DOI: 10.3928/1081597X-20160225-01.
37. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *Journal of Refractive Surgery.* 2007;23(8):801-806. DOI: 10.3928/1081597X-20070901-08.
38. Kontadakis GA, Kankariya VP, Tsoulfas K. Long-term complications of combined topography-guided photorefractive keratectomy and corneal cross-linking. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2016;42(8):1139-1145. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.06.023.
39. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP, et al. Long-term results of combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Cornea.* 2012;31(11):1275-1280. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31823e2d86.
40. Alessio G, L'abbate M, Sborgia C, La Tegola MG. Photorefractive keratectomy followed by cross-linking versus cross-linking alone for management of progressive keratoconus. *American Journal of Ophthalmology.* 2013;155(2):420-426. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.08.021.
41. Kremer I, Levinger E, Levinger S. Combined phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for keratoconus: A review of visual outcomes. *Eye & Contact Lens.* 2016;42(5):298-303. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000190.

Отримано/Received 04.04.2025

Рецензовано/Revised 06.05.2025

Прийнято до друку/Accepted 08.05.2025 ■

Information about authorIlyia Afanasyev, Medical Director, Excimer Odesa LLC, Ukraine, e-mail: ophthalm.ilya@gmail.com; phone +380 (93) 687-53-23; <https://orcid.org/0009-0009-8092-3334>**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.**Information about funding.** There was no external financial support during the realization of this research.

I.V. Afanasyev

Excimer Odesa LLC, Odesa, Ukraine

The effectiveness of various methods for excimer laser interventions in the comprehensive treatment of keratoconus

Abstract. Background. Keratoconus is a degenerative disease that results in progressive vision deterioration, reduced visual acuity, inability to use standard optical methods for correcting ametropia, and, in some cases, blindness. The prevalence of this condition ranges from 50 to 265 cases per 100,000 individuals. Modern keratoconus treatment aims not only to halt the ectasia but also to correct refractive errors. Therefore, evaluating the effectiveness and outcomes of crosslinking (CXL) techniques combined with adjuvant refractive procedures and their impact on ametropia correction appears highly relevant. The purpose was to investigate the effectiveness of various methods for excimer laser interventions in the comprehensive treatment of keratoconus with a follow-up period of 1 year. **Materials and methods.** The study included 58 patients (64 eyes), comprising 40 men (69 %) and 18 women (31 %) aged 20 to 40 years. Participants were divided into two groups based on the intervention method. Group 1 underwent topography-guided photorefractive keratectomy combined with conventional (Dresden) crosslinking (TG PRK with CXL). Group 2 included patients who underwent topography-guided transepithelial phototherapeutic keratectomy (without correction of the refractive component) with conventional (Dresden) crosslinking (TG t-PTK with CXL). **Results.** TG PRK with CXL and TG t-PTK with CXL were effective methods for stabilizing the cornea and improving visual acuity in patients with keratoconus stages 1–3. TG PRK with CXL demonstrated superior sustained improvement in best-corrected visual

acuity but was associated with a higher incidence of complications, including corneal opacity and prolonged epithelialization. In contrast, TG t-PTK with CXL resulted in fewer complications and faster epithelial recovery, though it had a less favorable long-term effect on uncorrected visual acuity. **Conclusions.** Our studies demonstrated that TG PRK with CXL and TG t-PTK with CXL were sufficiently effective in stabilizing the cornea and improving visual acuity in patients with keratoconus. Both groups exhibited an improvement in best-corrected visual acuity but a decline in uncorrected visual acuity at 12 months, with no statistically significant difference between the groups. Both techniques were associated with complications, though their frequency was higher in group 1; however, intergroup differences were not statistically significant ($p > 0.05$). Notably, corneal opacity after one year was eight times more frequent in group 1 (23.5 vs. 3 %, $p = 0.029$), possibly due to prolonged epithelialization (5.41 ± 0.45 days in group 1 vs. 4.70 ± 0.25 days in group 2, $p = 0.048$). We see potential for further research in exploring and analyzing new risk factors, as well as etiological and genetic factors, to optimize the selection of techniques for individual patients. Future studies should focus on determining the optimal procedural parameters (e.g., depth and volume of ablation, ultraviolet light dosage in CXL) and evaluating refractive changes.

Keywords: keratoconus; topography-guided photorefractive keratectomy; topography-guided phototherapeutic keratectomy; combined treatment

Могілевський С.Ю.^{1,2}, Калініченко А.А.^{1,3}¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна² Медичний центр «ЛАЗЕР Плюс», м. Львів, Україна³ Мережа офтальмологічних центрів «Візіум», м. Київ, Україна

Нові етіологічні чинники ускладнень ексимерлазерної корекції аметропії

Резюме. Актуальність. На сьогодні ексимерлазерна корекція аметропії є надзвичайно поширеним втручанням з огляду на поширеність аномалій рефракції серед населення та їх вплив на якість життя. Незважаючи на постійний розвиток технологій, ретельний відбір пацієнтів та всебічне передопераційне обстеження, для всіх методик ексимерлазерної корекції зору характерні ускладнення. **Мета:** дослідити нові етіологічні чинники рогівкових ускладнень ексимерлазерної корекції аметропії. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 245 пацієнтів (490 очей) з міопією та міопічним астигматизмом, віком від 18 до 40 років. У всіх пацієнтів була отримана добровільна інформована згода на участь у дослідженні. Було сформовано три групи спостереження залежно від методики ексимерлазерної корекції, яка виконувалась. Усім пацієнтам було проведено визначення рівня імуноглобулінів М та G (IgM та IgG) до вірусів герпесу 1-го та 2-го типу, а також до вірусу герпесу 5-го типу (цитомегаловірус) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу в лабораторії «Сінево». Проводили спостереження за характером та частотою ускладнень у післяопераційному періоді та аналізували залежність між частотою цих ускладнень і досліджуваними показниками. Термін спостереження — 3 місяці. **Результати.** У 87,7 % пацієнтів з усіх 3 груп спостереження, у яких виявлено ускладнення в післяопераційному періоді, наявні значно підвищені титри IgM та IgG у сироватці крові до вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типу та цитомегаловірусу. Натомість серед пацієнтів, що не мали ускладнень у післяопераційному періоді, лише 26 % мали підвищені титри IgM та IgG у сироватці крові до вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типу та цитомегаловірусу. Важливо зазначити, що титри вищевказаних антитіл серед пацієнтів без ускладнень незначно відхилені від нормативних значень, тоді як у групі пацієнтів з ускладненнями ці титри суттєво перевищують норму, що є статистично значущим. **Висновки.** Це дослідження виявило, що безсимптомна латентна герпетична та цитомегаловірусна інфекція є чинником, який підвищує ризик появи рогівкових ускладнень після різних видів ексимерлазерної корекції аметропії. Це свідчить про те, що рутинне визначення показників специфічного імунітету до вірусів простого герпесу та цитомегаловірусу на передопераційному етапі може бути корисним у клінічній практиці. **Ключові слова:** аметропія; міопія; міопічний астигматизм; ексимерлазерна корекція; ускладнення; герпетична інфекція; цитомегаловірусна інфекція

Вступ

На сьогодні аномалії рефракції є надзвичайно поширеними. Вони є першою причиною помірного та значного зниження гостроти зору (86,1 мільйона) та другою за поширеністю причиною оборотної сліпоти (2,3 мільйона) у світі [1, 2]. Серед дорослих поширеність міопії становить 26,5 %, гіперметропії — 30,9 %, астигматизму — 40,4 % [3, 4]. Серед дітей поширеність міопії становить 11,7 %, гіперметропії — 4,6 %, а астигматизму — 14,9 % [5–7].

У літературі є дані, що некориговані аномалії рефракції є чинниками соціальної ізоляції, впливають на рівень освіти та працевлаштування, підвищують рівень травматизму й економічний дистрес. Було оцінено, що некориговані аномалії рефракції мають найбільший вплив на глобальну економіку серед усіх інших оборотних причин зниження гостроти зору та сліпоти [8, 9].

Особливої уваги потребує той факт, що поширеність аномалій рефракції, у першу чергу міопії, невпинно зро-

стає. Численні дослідження доводять, що поширеність міопії вища серед молодих людей порівняно зі старшим поколінням. Поширеність міопії серед людей віком від 20 до 40 років сягає 35–40 %, тоді як серед людей віком 60–80 років ця цифра становить 15–20 % [10].

Незважаючи на зусилля дослідити та впливати на темпи поширення аномалій рефракції, у першу чергу міопії, на сьогодні не існує достатньо ефективних методів профілактики її виникнення та прогресування. Аномалії рефракції є сучасною медико-соціальною проблемою, а способи корекції аномалій рефракції, як терапевтичні, так і хірургічні, є надзвичайно актуальним питанням сьогодишньої медицини.

Базовим методом корекції аномалій рефракції є окуляри. М'які контактні лінзи є альтернативним методом корекції аномалій рефракції. Вони є методом вибору при анізометропії та високих ступенях аномалій рефракції [11]. Окремим видом контактної корекції, який набув досить широкої популярності, є жорсткі нічні ортокератологічні лінзи [12].

Усе більшої поширеності останнім часом набувають лазерні методи корекції аномалій рефракції. Серед пацієнтів молодого віку найчастіше методом вибору є рогівкові методики хірургічної корекції аметропії, а саме ексимерлазерна корекція зору (ЕЛК) [13, 14]. Широко використовуються як поверхневі методики ЕЛК, як-от фоторефракційна кератектомія (ФРК), транс-ФРК, а також лазерний субепітеліальний кератомільоз (LASEK), так і стромальні (лазерний *in situ* кератомільоз (LASIK), фемто-LASIK, SMILE) [15, 16].

Незважаючи на постійне вдосконалення алгоритмів обстеження та відбору пацієнтів на ЕЛК, хірургічної техніки, оновлення хірургічного устаткування, досвід хірургів, дотримання алгоритмів ведення пацієнтів як на до-, так і на післяопераційному етапі, для всіх видів ЕЛК, на превеликий жаль, характерні ускладнення [17–20].

Відомі такі ускладнення ЕЛК, що характерні як для поверхневих, так і для стромальних методик: рогівкові інфільтрати, виразкування, розплавлення та перфорація рогівки (стерильні чи інфекційні); центральна токсична кератопатія; рогівкова ектазія; рогівкова невралгія; рецидивуюча ерозія рогівки [21–23]. Поширеність рогівкової ектазії після ексимерлазерної корекції зору варіює від 0,04 до 0,6 %. За даними досліджень, поширеність ектазії після фоторефракційної кератектомії нижча, ніж після LASIK [24, 25]. Післяопераційний рогівковий хейз — це помутніння передньої строми, що виникає, як правило, у перші тижні або місяці після ексимерлазерної корекції зору. Це ускладнення є типовим саме для поверхневих методик кераторефракційної хірургії, але поодинокі випадки трапляються і після LASIK [26]. Ускладненнями, типовими виключно для ексимерлазерної корекції зору за методикою LASIK, є такі, що пов'язані з неправильним формуванням рогівкового клаптя — повний зріз клаптя (*free flap*), дефект клаптя (*buttonhole*), нерівномірний зріз клаптя, вrostання епітелію під клапот, дифузний ламелярний кератит [27, 28].

Саме тому дослідження рогівкових ускладнень ЕЛК й розробка нових рекомендацій, що будуть сприяти

зменшенню ймовірності появи цих ускладнень, є актуальним завданням сучасної офтальмології.

Мета: дослідити нові етіологічні чинники рогівкових ускладнень ексимерлазерної корекції аметропії.

Матеріали та методи

Дослідження було проспективним, клінічним, мультицентровим, інтервенційним.

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.) 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 № 5 від 31.05.2024 р.). Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідженні взяли участь 245 пацієнтів (490 очей) з міопією та міопічним астигматизмом. Вік пацієнтів становив 18–40 років. З них було 127 чоловіків та 118 жінок. 36,7 % (180 очей) були з міопією слабого ступеня, частка пацієнтів з міопією середнього ступеня становила 51 % (250 очей), частка пацієнтів з міопією високого ступеня — 12,3 % (60 очей). 196 очей (40 %) мали міопічний астигматизм до 3 діоптрій.

Критерії включення в дослідження: чоловіки та жінки віком від 18 до 40 років; пацієнти з міопією від $-1,0$ до $-8,0$ D; пацієнти з міопічним астигматизмом до 3 D; максимально коригована гострота зору не менше ніж 20/20 за таблицею Снелена; стабільність показників рефракції протягом року в межах 0,5 D; прогнозована залишкова товщина строми після втручання не менше ніж 350 мікрон; бажання пацієнта позбавитись аномалії рефракції за допомогою ексимерлазерної корекції зору.

Критерії виключення з дослідження: пацієнти віком молодше за 18 років; пацієнти віком старше 40 років; вагітні жінки; жінки в період лактації; наявність системних захворювань (цукровий діабет, системні захворювання сполучної тканини, автоімунні захворювання, хронічні інфекційні захворювання, ВІЛ/СНІД); прийом препаратів системно на момент проведення ЕЛК та протягом 6 місяців до проведення ЕЛК; єдине зряче око; наявність патологій органа зору, окрім аномалії рефракції (помутніння рогівки, дистрофія рогівки, кератоконус, зокрема субклінічний, запальні захворювання повік, катаракта, глаукома, офтальмогіпертензія, захворювання макули та зорового нерва, хвороба сухого ока середнього та тяжкого ступеня); наявність в анамнезі травм поверхні ока; наявність в анамнезі перенесених кератитів будь-якої етіології; пацієнти з кератометрією менше за 40,0 D та більше за 47,0 D; пацієнти з товщиною рогівки менше ніж 500 мкм.

Було сформовано три групи спостереження залежно від методики ЕЛК, яка виконувалась. 1-шу групу спостереження (160 очей) становили пацієнти, яким проводилась ЕЛК методом фоторефракційної кератектомії. До 2-ї групи спостереження (150 очей) увійшли

пацієнти, яким виконувалась ЕЛК методом транс-ФРК. До 3-ї групи спостереження (180 очей) увійшли пацієнти, яким проводилась ЕЛК методом LASEK.

Пацієнти проходили обстеження та лікування в медичному центрі «Лазер плюс» (Львів) та медичних центрах «Візіум» (Київ).

На доопераційному етапі всі пацієнти проходили такі обстеження: авторефрактометрію, кератометрію, визначення максимально коригованої гостроти зору за допомогою проєктора знаків, пневмотонометрію, вимірювання діаметра рогівки, пупілометрію, біометрію, кератотопографію, кератотомиографію, оптичну когерентну томографію переднього відрізка ока, визначення сльозопродукції за допомогою тесту Ширмера, біомікроскопію переднього відрізка ока, офтальмоскопію в умовах циклоплегії за допомогою непрямой безконтактної лінзи Superfield та контактної лінзи Гольдмана. У разі виявлення периферичних розривів сітківки чи периферичної вітреохоріоїдальної дегенерації на доопераційному етапі проводилась фокальна обмежуюча лазерна коагуляція сітківки.

Усі втручання проводились однією бригадою хірургів та за однаковою технологією. Усім пацієнтам призначали однакову схему передопераційної підготовки та післяопераційного лікування.

Усім пацієнтам було проведено визначення рівня імуноглобулінів А, М, G (IgA, IgM, IgG) до вірусів герпесу 1-го та 2-го типу, а також до вірусу герпесу 5-го типу (цитомегаловірус) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу в лабораторії «Сінево».

У післяопераційному періоді всім пацієнтам проводились контрольні огляди, які включали проведення авторефрактометрії, кератометрії, тонометрії, візометрії, біомікроскопії, а за потреби кератотопографії та оптичної когерентної томографії переднього відрізка ока. Захисна бандажна лінза була знята на 5-й день післяопераційного періоду. Усі пацієнти дотримувались стандартної післяопераційної схеми, яка включала інстиляції антибіотика фторхінолонового ряду, дексаметазону та безконсервантних зволожуючих крапель.

Досліджували характер та частоту рогівкових ускладнень після поверхневих видів ексимерлазерної корекції зору.

Для якісних характеристик використовували показник частоти ознаки (%) та його стандартну похибку

(m, %). При аналізі міжгрупових розбіжностей застосовували метод кутового перетворення Фішера (для порівняння частоти якісних ознак).

Термін спостереження — 3 місяці.

Результати

Ускладненнями поверхневих методик ексимерлазерної корекції, а саме ФРК (1-ша група спостереження), транс-ФРК (2-га група спостереження) та LASEK (3-тя група спостереження), у ранньому післяопераційному періоді (1-й тиждень спостереження) були неповна епітелізація рогівки, рогівковий синдром та нестабільність епітелію. У табл. 1 наведена частота післяопераційних ускладнень у пацієнтів з міопією та міопічним астигматизмом при різних видах поверхневої ексимерлазерної абляції у термін спостереження 5 та 7 діб після втручання (у відсотках, $P \pm m$).

Як видно з табл. 1, частота випадків неповної епітелізації на 5-ту добу післяопераційного періоду при різних видах поверхневої ексимерлазерної абляції становила від 15 до 17,5 %; частота рогівкового синдрому — від 22,2 до 29,3 %; частота випадків нестабільності епітелію — від 15 до 17,3 %. На 7-му добу післяопераційного періоду така частота становила від 0,6 до 1,3 %; від 14,4 до 17,3 %; від 12,2 до 16,7 % відповідно.

Через 3 місяці після ЕЛК основними ускладненнями поверхневих методик ексимерлазерної абляції були зниження некоригованої й максимально коригованої гостроти зору та нестабільність рефракції; нестабільність епітелію за даними оптичної когерентної томографії; набряк епітелію за даними кератотопографії та оптичної когерентної томографії. У табл. 2 наведена частота післяопераційних ускладнень у пацієнтів з міопією та міопічним астигматизмом при різних видах поверхневої ексимерлазерної абляції у термін спостереження 3 місяці (у відсотках, $P \pm m$).

Як видно з табл. 2, частота випадків нестабільної рефракції на 2-му тижні післяопераційного періоду при різних видах поверхневої ексимерлазерної абляції становила від 15,5 до 20 %; частота випадків нестабільності епітелію — від 15,5 до 20 %; частота випадків набряку епітелію — від 16,6 до 20 %. На 1-му місяці післяопераційного періоду така частота становила від 15,5 до 18,6 %; від 15,5 до 18,6 %; від 13,3 до 18,6 % відповідно. На 3-му місяці післяопераційного періоду — від 15,5 до 18,6 %; від 15,5 до 18,6 %; від 13,3 до 18,6 % відповідно.

Таблиця 1. Частота післяопераційних ускладнень у пацієнтів з міопією та міопічним астигматизмом при різних видах поверхневої ексимерлазерної абляції у термін спостереження 5 та 7 діб після втручання (у відсотках, $P \pm m$)

Термін	Неповна епітелізація			Рогівковий синдром			Нестабільний епітелій		
	ФРК	Транс-ФРК	LASEK	ФРК	Транс-ФРК	LASEK	ФРК	Транс-ФРК	LASEK
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
5-та доба	28 очей 17,5 $\pm$ 3,0	26 очей 17,3 $\pm$ 3,1	27 очей 15,0 $\pm$ 2,7	42 ока 26,2 $\pm$ 3,5	44 ока 29,3 $\pm$ 3,7	40 очей 22,2 $\pm$ 3,1	25 очей 15,6 $\pm$ 2,9	26 очей 17,3 $\pm$ 3,1	27 очей 15,0 $\pm$ 2,7
	$P_{1-2} = 0,48; P_{1-3} = 0,27; P_{2-3} = 0,28$			$P_{1-2} = 0,27; P_{1-3} = 0,19; P_{2-3} = 0,07$			$P_{1-2} = 0,34; P_{1-3} = 0,44; P_{2-3} = 0,28$		
7-ма доба	1 око 0,6 $\pm$ 0,6	2 ока 1,3 $\pm$ 0,9	0	24 ока 15,0 $\pm$ 2,8	26 очей 17,3 $\pm$ 3,1	26 очей 14,4 $\pm$ 2,6	23 ока 14,3 $\pm$ 2,8	25 очей 16,7 $\pm$ 3,0	22 ока 12,2 $\pm$ 2,5
	$P_{1-2} = 0,26; P_{1-3} = 0,07; P_{2-3} = 0,02$			$P_{1-2} = 0,29; P_{1-3} = 0,44; P_{2-3} = 0,24$			$P_{1-2} = 0,29; P_{1-3} = 0,28; P_{2-3} = 0,13$		

Примітка: рівень значущості розбіжностей (p) розрахований за допомогою кутового перетворення Фішера.

Таблиця 2. Частота післяопераційних ускладнень у пацієнтів з міопією та міопічним астигматизмом при різних видах поверхневої ексимерлазерної абляції у термін спостереження 3 місяці (у відсотках, $P \pm m$)

Термін	Нестабільна рефракція			Нестабільний епітелій			Набряк епітелію		
	ФРК	Транс-ФРК	LASEK	ФРК	Транс-ФРК	LASEK	ФРК	Транс-ФРК	LASEK
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2 тижні	28 очей 17,5 ± 3,0	30 очей 20,0 ± 3,3	28 очей 15,5 ± 2,7	27 очей 16,9 ± 3,0	30 очей 20,0 ± 3,3	28 очей 15,5 ± 2,7	32 ока 20,0 ± 3,2	28 очей 18,6 ± 3,2	30 очей 16,6 ± 2,8
	$P_{1-2} = 0,29; P_{1-3} = 0,31; P_{2-3} = 0,15$			$P_{1-2} = 0,24; P_{1-3} = 0,37; P_{2-3} = 0,15$			$P_{1-2} = 0,38; P_{1-3} = 0,21; P_{2-3} = 0,31$		
1 місяць	26 очей 16,2 ± 2,9	28 очей 18,6 ± 3,2	28 очей 15,5 ± 2,7	27 очей 16,9 ± 3,0	28 очей 18,6 ± 3,2	28 очей 15,5 ± 2,7	26 очей 16,2 ± 2,9	28 очей 18,6 ± 3,2	24 ока 13,3 ± 2,5
	$P_{1-2} = 0,29; P_{1-3} = 0,43; P_{2-3} = 0,23$			$P_{1-2} = 0,34; P_{1-3} = 0,37; P_{2-3} = 0,23$			$P_{1-2} = 0,29; P_{1-3} = 0,22; P_{2-3} = 0,09$		
3 місяці	26 очей 16,2 ± 2,9	28 очей 18,6 ± 3,2	28 очей 15,5 ± 2,7	26 очей 16,2 ± 2,9	28 очей 18,6 ± 3,2	28 очей 15,5 ± 2,7	26 очей 16,2 ± 2,9	28 очей 18,6 ± 3,2	24 ока 13,3 ± 2,5
	$P_{1-2} = 0,29; P_{1-3} = 0,43; P_{2-3} = 0,23$			$P_{1-2} = 0,29; P_{1-3} = 0,43; P_{2-3} = 0,23$			$P_{1-2} = 0,29; P_{1-3} = 0,22; P_{2-3} = 0,09$		

Примітка: рівень значущості розбіжностей (p) розрахований за допомогою кутового перетворення Фішера.

Було проаналізовано титри IgM та IgG у сироватці крові до вірусів простого герпесу 1-го й 2-го типу та цитомегаловірусу в усіх пацієнтів. Виявлено, що з усіх трьох груп спостереження серед пацієнтів, які мали ро- гівкові ускладнення, 87,7 % мали виявлені підвищені титри IgG до вірусів простого герпесу 1-го й 2-го типу та цитомегаловірусу. Рівень IgG до вірусів простого гер- песу у цих пацієнтів варіював від 8,725 до 55,9 S/CO. Рівень IgG до цитомегаловірусу варіював від 8,112 до 121 S/CO. Інші 12,3 % пацієнтів мали показники IgG до вірусів простого герпесу та цитомегаловірусу в межах референтних значень. У групі пацієнтів, що не мали ускладнень, у 26 % обстежуваних виявлені підвищені титри IgG до вірусів простого герпесу 1-го й 2-го типу та цитомегаловірусу. Підвищення цього рівня було ста- тистично незначущим. Рівень IgG до вірусів простого герпесу у цих пацієнтів варіював від 1,25 до 15,8 S/CO. Рівень IgG до цитомегаловірусу варіював від 2,56 до 10,05 S/CO. Інші 74 % пацієнтів мали показники IgG до вірусів простого герпесу та цитомегаловірусу в межах референтних значень.

Обговорення

Наведені вище результати нашого дослідження свідчать про наявність взаємозв'язку між частотою та характером епітеліальних ускладнень різних видів ек- симерлазерної корекції зору і персистуючою латентною герпетичною та цитомегаловірусною інфекцією. Відомо, що герпетична інфекція (вірус простого гер- песу 1-го та 2-го типу, вірус варицелла-зостер, цитоме- галовірус) впливає на найближчі та віддалені результати ексимерлазерної корекції. Поширеність герпетичного кератиту у пацієнтів після кераторефракційної хірургії вища, ніж у загальної популяції [29]. Ексимерлазерна корекція як поверхневими, так і стромальними метода- ми може спричиняти рецидив герпетичного кератиту у пацієнтів з таким захворюванням в анамнезі [30]. У літе- ратурі описані випадки активації латентної герпетичної та цитомегаловірусної інфекції в післяопераційному пе- ріоді ексимерлазерної корекції [31]. При аналізі серії ви- падків виявлено, що 33 % пацієнтів, у яких розвинувся герпетичний кератит після кераторефракційної хірургії,

раніше не мали епізодів такого кератиту. У літературі є дані, що в дослідженнях на тваринах було виявлено, що комбінація деепітелізації та впливу ексимерного лазера призвела до реактивації герпетичного кератиту в 66,67 % випадків [29]. Описані також випадки актива- ції цитомегаловірусного ендотеліту через 3 тижні після LASIK [32].

Сучасні настанови не рекомендують проведення ек- симерлазерної корекції за умови множинних рецидивів герпетичного кератиту в анамнезі, терміну менше ніж рік після епізоду герпетичного кератиту, за умови залу- чення строми [33–35]. Проте на сьогодні не існує чітких рекомендацій стосовно необхідності передопераційного визначення показників місцевого та загального імуні- тету, рівня Ig різних типів до вірусів простого герпесу та цитомегаловірусу, що підкреслює актуальність нашого дослідження та необхідність подальших досліджень на цю тему [36–38].

Висновки

1. Це дослідження виявило, що безсимптомна ла- тентна герпетична й цитомегаловірусна інфекція є чин- ником, який підвищує ризик появи рогівкових усклад- нень після різних видів ексимерлазерної корекції зору, як-от ФРК, транс-ФРК та LASEK. Ці ускладнення є у першу чергу епітеліальними та проявляються затрим- кою епітелізації й нестабільним епітелієм у післяпе- раційному періоді.
2. Отримані нами результати свідчать про те, що ру- тинне визначення показників специфічного імунітету до вірусів простого герпесу та цитомегаловірусу на пе- редопераційному етапі може бути корисним у клінічній практиці. Наявність цих даних дозволить проводити більш ретельний відбір пацієнтів для проведення кер- аторефракційних операцій та застосовувати специфічну медикаментозну профілактику рогівкових ускладнень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавлено- сті при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Могілевський С.Ю. — концепція, дизайн дослідження, рецензування та редагування; Калініченко А.А. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту. Усі автори проаналізували результати, і остаточна версія статті була схвалена всіма авторами перед поданням.

Список літератури

- Honavar SG. The burden of uncorrected refractive error. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2019 May;67(5):577-578. doi: 10.4103/ijo.IJO_762_19.
- GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7. Epub 2020 Dec 1. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2021 Apr;9(4):e408. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00050-4. PMID: 33275949; PMCID: PMC7820391.
- Khoshhal F, Hashemi H, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The prevalence of refractive errors in the Middle East: a systematic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2020 Jun;40(6):1571-1586. doi: 10.1007/s10792-020-01316-5. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32107693.
- Hashemi H, Fotouhi A, Yekta A, Pakzad R, Ostadimoghadam H, Khabazkhoob M. Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis. *J Curr Ophthalmol*. 2017 Sep 27;30(1):3-22. doi: 10.1016/j.joco.2017.08.009. PMID: 29564404; PMCID: PMC5859285.
- Theophanous C, Modjtahedi BS, Batech M, Marlin DS, Luong TQ, Fong DS. Myopia prevalence and risk factors in children. *Clin Ophthalmol*. 2018 Aug 29;12:1581-1587. doi: 10.2147/OPHTH.S164641. PMID: 30214142; PMCID: PMC6120514.
- Yang Z, Jin G, Li Z, Liao Y, Gao X, Zhang Y, et al. Global disease burden of uncorrected refractive error among adolescents from 1990 to 2019. *BMC Public Health*. 2021 Nov 1;21(1):1975. doi: 10.1186/s12889-021-12055-2. PMID: 34724911; PMCID: PMC8559690.
- Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, Lanca C, Saw SM. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):27. doi: 10.1186/s12886-019-1220-0.
- Naidoo KS, Fricke TR, Frick KD, Jong M, Naduvilath TJ, Resnikoff S, Sankaridurg P. Potential Lost Productivity Resulting from the Global Burden of Myopia: Systematic Review, Meta-analysis, and Modeling. *Ophthalmology*. 2019 Mar;126(3):338-346. doi: 10.1016/j.optha.2018.10.029. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30342076.
- Marques AP, Ramke J, Cairns J, Butt T, Zhang JH, Jones I, et al. The economics of vision impairment and its leading causes: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2022 Mar 22;46:101354. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101354. PMID: 35340626; PMCID: PMC8943414.
- Medina A. The cause of myopia development and progression: Theory, evidence, and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2022 Mar-Apr;67(2):488-509. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.06.005. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34181975.
- Jiao YH, Jin MR. [Paying attention to the application of contact lenses in the treatment of special types of refractive abnormalities in children]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2024 Jan 11;60(1):8-12. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112142-20230924-00111. PMID: 38199764.
- Vincent SJ, Cho P, Chan KY, Fadel D, Ghorbani-Mojarrad N, González-Méjome JM, et al. CLEAR — Orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021 Apr;44(2):240-269. doi: 10.1016/j.clae.2021.02.003. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33775379.
- Kim TI, Alió Del Barrio JL, Wilkins M, Cochener B, Ang M. Refractive surgery. *Lancet*. 2019 May 18;393(10185):2085-2098. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33209-4. PMID: 31106754.
- Ang M, Gatinel D, Reinstein DZ, Mertens E, Alió Del Barrio JL, Alió JL. Refractive surgery beyond 2020. *Eye (Lond)*. 2021 Feb;35(2):362-382. doi: 10.1038/s41433-020-1096-5. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32709958; PMCID: PMC8027012.
- Fogla R, Luthra G, Chhabra A, Gupta K, Dalal R, Khamar P. Preferred practice patterns for photorefractive keratectomy surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Dec;68(12):2847-2855. doi: 10.4103/ijo.IJO_2178_20.
- Ang M, Farook M, Htoon HM, Mehta JS. Randomized Clinical Trial Comparing Femtosecond LASIK and Small-Incision Lenticule Extraction. *Ophthalmology*. 2020 Jun;127(6):724-730. doi: 10.1016/j.optha.2019.09.006. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31619358.
- Muruet-Goyena A, Cañadas P. Visual outcomes and management after corneal refractive surgery: A review. *J Optom*. 2018 Apr-Jun;11(2):121-129. doi: 10.1016/j.optom.2017.09.002. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29183707; PMCID: PMC5904824.
- Charpentier S, Keilani C, Maréchal M, Friang C, De Faria A, Froussart-Maille F, et al. Corneal haze post photorefractive keratectomy. *J Fr Ophtalmol*. 2021 Nov;44(9):1425-1438. doi: 10.1016/j.jfo.2021.05.006. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34538661.
- Ting DSJ, Srinivasan S, Danjoux JP. Epithelial ingrowth following laser in situ keratomileusis (LASIK): prevalence, risk factors, management and visual outcomes. *BMJ Open Ophthalmol*. 2018 Mar 29;3(1):e000133. doi: 10.1136/bmjophth-2017-000133. PMID: 29657982; PMCID: PMC5895975.
- Mogilevskyy SYu, Zhovtoshtan MYu. Assessing the early and late impact of excimer laser correction for myopia on the development of dry eye syndrome. *J. Ophthalmol. (Ukraine)*. 2022;5:23-9. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202252329>.
- Garcerant D, Cabrera-Aguas M, Khoo P, Watson SL. Late onset of microbial keratitis after laser in situ keratomileusis surgery: case series. *J Cataract Refract Surg*. 2021 Aug 1;47(8):1044-1049. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000581. PMID: 34292889.
- Gogri P, Parkar M, Bhalerao SA. Visual outcomes of sterile corneal infiltrates after photorefractive keratectomy. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Dec;68(12):2956-2959. doi: 10.4103/ijo.IJO_1300_20. PMID: 33229677; PMCID: PMC7856972.
- Moshirfar M, Hastings J, Ronquillo Y, Patel BC. Central Toxic Keratopathy. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 32119501.
- Moshirfar M, Tukan AN, Bundogji N, Liu HY, McCabe SE, Ronquillo YC, et al. Ectasia After Corneal Refractive Surgery: A Systematic Review. *Ophthalmol Ther*. 2021 Dec;10(4):753-776. doi: 10.1007/s40123-021-00383-w. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34417707; PMCID: PMC8589911.
- Schallhorn JM, Schallhorn SC, Teenan D, Hannan SJ, Pelouskova M, Venter JA. Incidence of Intraoperative and Early Postoperative Adverse Events in a Large Cohort of Consecutive Laser Vision Correction Treatments. *Am J Ophthalmol*. 2020 Feb;210:97-106. doi: 10.1016/j.ajo.2019.10.011. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31634446.
- Charpentier S, Keilani C, Maréchal M, Friang C, De Faria A, Froussart-Maille F et al. Corneal haze post photorefractive keratectomy. *J Fr Ophtalmol*. 2021 Nov;44(9):1425-1438. doi: 10.1016/j.jfo.2021.05.006. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34538661.

27. Sahay P, Bafna RK, Reddy JC, Vajpayee RB, Sharma N. Complications of laser-assisted in situ keratomileusis. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Jul;69(7):1658-1669. doi: 10.4103/ijo.IJO_1872_20. PMID: 34146007; PMCID: PMC8374806.
28. Wilson SE, de Oliveira RC. Pathophysiology and Treatment of Diffuse Lamellar Keratitis. *J Refract Surg*. 2020 Feb 1;36(2):124-130. doi: 10.3928/1081597X-20200114-01. PMID: 32032434.
29. Moshirfar M, Milner DC, Baker PA, McCabe SE, Ronquillo YC, Hoopes PC. Corneal Refractive Surgery in Patients with a History of Herpes Simplex Keratitis: A Narrative Review. *Clin Ophthalmol*. 2020 Nov 16;14:3891-3901. doi: 10.2147/OPTH.S282070. PMID: 33235430; PMCID: PMC7678688.
30. Srirampur A, Garg P, Amula G. Presumed Herpes simplex virus reactivation following LASIK mimicking diffuse lamellar keratitis. *Asian Journal of Ophthalmology*. 2019;16(3):140-143. doi: 10.35119/asjoo.v16i3.395.
31. Nie AQ, Chen XM, Li Q. Herpes simplex keratitis following Smart Pulse Technology assisted transepithelial photorefractive keratectomy: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2022 Nov 16;22(1):442. doi: 10.1186/s12886-022-02654-x. PMID: 36384541; PMCID: PMC9670368.
32. Moshirfar M, Ziari M, Peterson C, Kelkar N, Ronquillo Y, Hoopes P. Herpes endothelitis following laser-assisted in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy. *Taiwan J Ophthalmol*. 2023 Feb 20;13(1):93-96. doi: 10.4103/tjo.TJO-D-22-00156. PMID: 37252172; PMCID: PMC10220447.
33. Chuck RS, Jacobs DS, Lee JK, et al. Refractive errors & refractive surgery preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2018;125(1):P1-104. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.10.003.
34. Davis AR, Sheppard J. Herpes Zoster Ophthalmicus Review and Prevention. *Eye Contact Lens*. 2019 Sep;45(5):286-291. doi: 10.1097/ICL.0000000000000591. PMID: 30844951.
35. Reynaud C, Rousseau A, Kaswin G, M'garrech M, Barreau E, Labetoulle M. Persistent Impairment of Quality of Life in Patients with Herpes Simplex Keratitis. *Ophthalmology*. 2017 Feb;124(2):160-169. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.10.001. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27863844.
36. Woodland DL. Two Reviews on the Innate Immune Response to Viral Infection. *Viral Immunol*. 2019 Dec;32(10):416. doi: 10.1089/vim.2019.29044.dlw. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31718482.
37. Amin I, Younas S, Afzal S, Shahid M, Idrees M. Herpes Simplex Virus Type 1 and Host Antiviral Immune Responses: An Update. *Viral Immunol*. 2019 Dec;32(10):424-429. doi: 10.1089/vim.2019.0097. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31599707.
38. Razonable RR, Inoue N, Pinninti SG, Boppana SB, Lazzarotto T, Gabrielli L, et al. Clinical Diagnostic Testing for Human Cytomegalovirus Infections. *J Infect Dis*. 2020 Mar 5;221(Suppl 1):S74-S85. doi: 10.1093/infdis/jiz601. PMID: 32134488; PMCID: PMC7057790.

Отримано/Received 20.02.2025

Рецензовано/Revised 29.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 20.04.2025 ■

Information about authors

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

Anastasiia Kalinichenko, PhD-student, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; ophthalmologist in Network of Ophthalmological Centers "Visium", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0009-0847-3578>

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

Information about funding. There was no external financial support during the realization of this research.

Authors' contribution. Mogilevskyy S. — conceptualization, review & editing; Kalinichenko A. — methodology, writing. All authors analyzed the results and the final version of the manuscript was approved by all authors prior to submission.

S.Yu. Mogilevskyy^{1,2}, A.A. Kalinichenko^{1,3}

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Medical Center "LASER Plus", Lviv, Ukraine

³ Network of Ophthalmological Centers "Visium", Kyiv, Ukraine

New etiological factors of complications after excimer laser correction of ametropia

Abstract. Background. Nowadays, excimer laser correction of ametropia is an extremely common intervention, given the prevalence of refractive errors among population and their impact on quality of life. Despite the constant development of technologies, thorough patient selection and comprehensive preoperative examination, complications happen after using all excimer laser correction methods. The purpose is to investigate new etiological factors of corneal complications after excimer laser correction of ametropia. **Materials and methods.** The study involved 245 patients (490 eyes) with myopia and myopic astigmatism aged 18 to 40 years. Three observation groups were formed depending on the method of excimer laser correction. All patients underwent determination of the level of immunoglobulins (Ig) M and G to herpes virus type 1 and 2, as well as to herpes virus type 5 (cytomegalovirus) in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay in the Synevo laboratory. The nature and frequency of complications in the postoperative period were monitored and the relationship between the frequency of these complications and the studied indicators was analyzed. The observation period was 3 months. **Results.** 87.7 % of patients from

all 3 observation groups, in whom complications were detected in the postoperative period, have significantly increased serum IgM and G to herpes simplex virus type 1 and 2 and cytomegalovirus. In contrast, among those who did not experience complications in the postoperative period, only 26 % had increased serum IgM and G to herpes simplex virus type 1 and 2 and cytomegalovirus. It is important to note that the titers of the above antibodies among patients without complications slightly deviated from the normative values, while in the group with complications, these titers considerably exceeded the norm, which is statistically significant. **Conclusions.** As a result of the study, we found that asymptomatic latent herpes and cytomegalovirus infection is a factor that increases the risk of corneal complications after various types of excimer laser correction of ametropia. Therefore, routine determination of specific immunity titers to herpes simplex virus and cytomegalovirus at the preoperative stage may be useful in clinical practice.

Keywords: ametropia; myopia; myopic astigmatism; excimer laser correction; complications; herpes infection; cytomegalovirus infection

Лаврик Н.С.¹, Шулежко І.А.², Гуржий Ю.М.², Туманова О.В.¹, Денисюк О.Ю.¹¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока» МОЗ України, м. Київ, Україна

Аналіз ускладнень при факоемульсифікації катаракти на очах із синдромом мілкої передньої камери

Резюме. Актуальність. Досліджувалося значення особливостей виконання операції факоемульсифікації катаракти (ФЕК) при різних вихідних станах пацієнтів та їх очей. До порушення нормальної морфології очного яблука призводить сполучення короткої передньо-задньої осі та набухлого у процесі катарактогенезу або травматичного впливу товстого кришталика. У випадку синдрому мілкої передньої камери (СМПК) виникають певні складнощі при виконанні ФЕК, що пов'язані з обмеженим простором, а також дією фізичних факторів. **Мета:** проаналізувати кількість і характер ускладнень та дослідити можливість їх зменшення для оптимізації процедури ФЕК на очах із СМПК. **Матеріали та методи.** Досліджено стан 130 хворих на катаракту із СМПК ($65,5 \pm 10,6$ року), що були розподілені на 2 групи: група 1 (62 ока, 62 пацієнти): запропонована комбінована операція — задня мікровітректомія та ФЕК (КОЗМВЕФЕК) (патент № 80762); група 2 (68 очей, 68 пацієнтів): виконано операцію ФЕК загальноприйнятим методом. Обстеження до та після операції: візуз, поле зору, ВОТ, біомікроскопія, сонографія, ендотеліальна мікроскопія, оптична когерентна томографія (ОКТ), статистичні методи. Параметри налаштування факомашини, що використовувалися, в обох групах були однакові. **Результати.** Ефективність КОЗМВЕФЕК і стандартної ФЕК не відрізнялася суттєво. При КОЗМВЕФЕК забезпечена можливість виконувати маніпуляції в більш глибокій ПК, що сприяло зменшенню інтраопераційних ускладнень у 3,5 раза порівняно зі стандартною методикою ФЕК ($P < 0,05$). Показники стану ендотеліальних клітин (ЕК) у групі 1 відрізнялися від відповідних даних групи 2 ($P < 0,05$), а втрата ЕК, в середньому 9,65 % ($P < 0,05$), була вдвічі меншою ($P < 0,05$), що свідчило про меншу травматизацію. У післяопераційному періоді в групі 1 кількість ускладнень була у 1,2 раза меншою, ніж у групі 2 ($P < 0,05$). **Висновки.** 1. При ФЕК на очах із СМПК спостерігалися інтраопераційні ускладнення (11,8 %) — захват райдужки факоголкою, гіфема, розрив краю капсулорексиса, що призводило до ускладнень у післяопераційному періоді в 29,4 % випадків, а також зниження щільності ЕК рогівки ($P < 0,05$), полімегагизму та поліморфізму, зменшення гексагональності. 2. Застосування операції КОЗМВЕФЕК при СМПК сприяло зменшенню інтраопераційних ускладнень у 3,5 раза — до 3,3 % ($P < 0,05$) і в післяопераційному періоді — в 1,2 раза ($P < 0,05$). Морфометричні показники ЕК рогівки несуттєво відрізнялися від доопераційних ($P > 0,05$), крім зменшення показника гексагональності, збільшення товщини рогівки було в 2,5 раза меншим, ніж у контролі ($P < 0,05$).

Ключові слова: катаракта; факоемульсифікація; синдром мілкої передньої камери; ендотеліальні клітини рогівки; ускладнення ФЕК

Вступ

Проблема катаракти, її соціально-економічна складова зберігають свою актуальність при безумовних успіхах у лікуванні цього захворювання. Відмічено значення особливостей виконання операції факоемульсифікації катаракти (ФЕК) при різних вихідних станах пацієнтів і їх очей щодо зменшення ризиків інтра- та постопера-

ційних ускладнень [1–3]. Спостерігалось, що до порушення нормальної морфології очного яблука призводить сполучення короткої ПЗВ (передньо-задня вісь) та набухлого у процесі катарактогенезу або травматичного впливу товстого кришталика [4, 5]. При синдромі мілкої передньої камери (СМПК) виникають певні складнощі при виконанні ФЕК, що пов'язані з обмеженим

простором для проведення маніпуляцій, як відмітив Buratto (1999), а також з дією фізичних факторів [6, 7]. У процесі ФЕК пошкодження клітин ендотеліального шару (ЕК) залежить від впливу ультразвукової енергії, ефекту гіпертермічності, глибини передньої камери (ПК), хірургічної техніки, ефективності віскоеластиків. Збережені ЕК збільшуються в розмірі, деформуються, зменшується їх гексагональність, спостерігається розвиток рогівкової декомпенсації [1, 8–11]. Описані інтраопераційні ускладнення при виконанні ФЕК на очах із СМПК, а саме: відшарування десцеметової оболонки, розрив задньої капсули, дислокація фрагментів кришталика у вітреум, гіфема, крововилив у склисте тіло, гостре неправильне спрямування інфузійної рідини [6, 7, 14]. Запропоновані методи запобігання їм [5, 12, 13].

Мета дослідження: проаналізувати кількість і характер ускладнень та дослідити можливість їх зменшення для оптимізації процедури ФЕК на очах із синдромом мілкої передньої камери.

Матеріали та методи

Перспективне рандомізоване контрольоване дослідження охоплювало пацієнтів із діагнозом катаракти на очах із СМПК. 130 хворих були розподілені на 2 групи залежно від методу видалення катаракти: основна група 1 (62 ока, 62 пацієнти віком $65,5 \pm 10,6$ року, 30 чоловіків і 32 жінки): запропонована комбінована операція — задня мікротректомія та ФЕК (КОЗМВЕФЕК) (патент № 80762) [14]; контрольна група 2 (68 очей, 68 пацієнтів віком $64,4 \pm 7,9$ року, 30 чоловіків і 38 жінок): виконано операцію ФЕК загальноприйнятим методом. Пацієнти обох груп за віком і статтю були зіставні ($p > 0,05$). У хворих групи 1 первинна закритокутова глаукома та вторинна факоморфічна глаукома (ФМГ) на 20 очах, а в групі 2 — на 17 очах. Критерії виключення хворих із дослідження: травми очного яблука, хвороби рогової оболонки, підвивих кришталика, волога форма ВМД, ретинопатії, глаукома 3–4-ї стадії.

Усі учасники дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження проведено з дотриманням вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Офтальмологічне обстеження до та після операції: візус, поле зору, внутрішньоочний тиск (ВОТ) (Торсон, СТ-80, Японія), біомікроскопія, сонографія (Ultrascan, Alcon, США), ендотеліальна мікроскопія (SP-3000P, Торсон, Японія), оптична когерентна томографія (ОКТ) переднього відрізка ока та сітківки («Карл Цейс», Німеччина). Застосовано параметричні статистичні методи. Стан офтальмологічних показників у пацієнтів до операції був зіставний — у групах 1 і 2 відповідно: візус — $0,17 \pm 0,11$ і $0,15 \pm 0,06$ ($P > 0,05$); ВОТ (мм рт.ст.) — $16,7 \pm 1,1$ і $14,9 \pm 1,4$ ($P > 0,05$); ПЗВ (мм) — $23,4 \pm 0,42$ і $23,2 \pm 0,52$ ($P > 0,05$); глибина ПК (мм) — $2,63 \pm 0,05$ і $2,62 \pm 0,07$ ($P > 0,05$); товщина кришталика (мм) — $5,46 \pm 0,32$ і $5,41 \pm 0,52$ ($P > 0,05$). Ознаки запальної реакції оціню-

вались у балах за шкалою Сергієнка, Веселовської (1985) [15]. Операції проводилися на апараті Infinity ALCON. Операція КОЗМВЕФЕК (група 1): за годину до операції триразове закапування 1% розчину атропіну сульфату і 1% розчину мідріацилу — досягався максимальний мідріаз. Анестезія — ретробульбарне введення розчину анекаїну (маркаїну). Операційне поле двічі оброблено кутасептом. Повікорозширювач; розріз кон'юнктиви концентрично навколо лімба. Гемостаз термокаутером. Парацентези на 3 та 9 годинах біля лімба ножом 1,2 мм (ALCON). У верхньо-зовнішньому квадранті в 4,0 мм від лімба виконували розтин склери, а в шарах ціліарного тіла формували отвір діаметром до 1 мм (ніж 23G ALCON). Через рогівковий порт 1,2 мм вводили у ПК віскоеластики Viscot та Provisc ALCON, під впливом введення віскоеластиків через склеральний отвір видалялася рідка частина склистого тіла (часткова вітректомія — $2\text{--}3\text{ мм}^3$), що призводило до поглиблення ПК, достатнього для продовження ФЕК за методикою фако-чоп (параметри: аспірація — 40, вакуум — 200–500, ультразвук торсійний від 0 до 80 та лінійний від 0 до 50). Виконувалися фрагментація й евакуація кришталика; кортикальні маси вимивались іригаційно-аспіраційною системою. Після імплантації ІОЛ вимивалися віскоеластики. Гідроадаптація. Каутеризація кон'юнктиви. Субкон'юнктивально — 1 мл 4% розчину дексаметазону і 1,0 мл цефтріаксону. Стерильна пов'язка. Операції проводились одним хірургом. Параметри налаштування фако-машини в обох групах були однакові. При розподілі хворих на групи дослідження зважали на щільність кришталика, що впливала на термін роботи фако-машини.

Результати

Досліджувалась у динаміці реакція оперованих очей на хірургічне втручання з метою визначення ступеня травматичності маніпуляцій. На другий день після операції глибина ПК збільшилася в середньому з $2,63 \pm 0,05$ мм до $3,32 \pm 0,32$ мм ($P < 0,05$). Рисунок райдужки чіткий. Зіниця кругла, рухома. Положення ІОЛ у капсульному мішку правильне. Очне дно та вітреум без офтальмоскопічно видимої динаміки. Через 1 місяць після операції збільшення товщини рогівки в середньому у групі 1 становило 3,3 %, а у групі 2 — 8,2 % ($P < 0,05$). Через 6 місяців дані пахіметрії повернулися до передопераційного рівня (табл. 1). Морфометричні показники ЕК рогівки у групі 1 несуттєво відрізнялися від доопераційних ($P > 0,05$), крім зменшення показника гексагональності, що характеризує стан ЕК, з $54,84 \pm 1,9$ % до $48,51 \pm 2,8$ % ($P < 0,05$). Показники стану ЕК у групі 1 при зіставленні відрізнялися від відповідних даних групи 2 ($P < 0,05$), а втрата ЕК, в середньому 9,65 % ($P < 0,05$), була вдвічі меншою, що свідчило про меншу травматизацію.

При операції КОЗМВЕФЕК (група 1) положення іридокришталикової діафрагми, що обмежує простір ПК, надало можливість виконувати основні маніпуляції в більш глибокій ПК. Імовірно, це сприяло зменшенню інтраопераційних ускладнень у 3,5 раза до 2 (3,3 %) і було менш травматичним для тканин ПК, ніж при стандартній методиці ФЕК (група 2) — 8 (11,8 %) ($P < 0,05$). У табл. 2 показана структура ускладнень, що спостерігалися нами в обох групах дослідження. За на-

Таблиця 1. Показники стану рогівки після операції у групах 1 та 2

Показник	До операції	Група 1 1 міс. після операції	Група 1 12 міс. після операції	Група 2 1 міс. після операції	Група 2 12 міс. після операції
n	130	62	62	68	52
Глибина ПК, мм	2,64 ± 0,05	3,25 ± 0,25 [#]	3,265 ± 0,250 [#]	3,58 ± 0,35 [#]	3,58 ± 0,35 [#]
Товщина рогівки, мм	0,502 ± 6,100 (0,465–0,580)	0,518 ± 6,300 (0,462–0,566)	0,511 ± 7,300 (0,483–0,584)	0,529 ± 7,300 (0,472–0,568)	0,505 ± 9,300 (0,475–0,528)
Різниця, %		3,3 %*	1,6 %	8,2 %	3,3 %
Щільність ЕК, мм²	2228,4 ± 75,3	2121,6 ± 85,3*	215,9 ± 66,3*	1755,0 ± 95,6 [#]	1673,0 ± 86,3 [#]
Втрата клітин, %		9,6*	9,3*	21,3	20,8
Гексагональність, %	54,8 ± 1,9	48,6 ± 2,8**	45,5 ± 1,8**	36,0 ± 2,9 [#]	39,0 ± 2,8 [#]

Примітки: * — $P < 0,05$ при зіставленні показників груп 1 і 2; [#] — $P < 0,05$ при зіставленні показників до операції.

шими даними, захват райдужки виник на 3 (4,4 %) очач групи 2 і в 1 (1,6 %) оці групи 1 ($P < 0,05$). Гіфема — на 2 очач (2,9 %) групи 2 і на 0 очач групи 1 (розсмокталася впродовж 2–3 днів). Розрив капсулорексиса відбувся у 3 (4,4 %) очач групи 2 і в 1 (1,6 %) оці групи 1 ($P < 0,05$).

У післяопераційному періоді на очач хворих групи 1 відмічені ускладнення у 15 випадках (24,5 %), що в 1,2 раза менше, ніж у групі 2, — 20 очей (29,4 %) ($P < 0,05$) (табл. 3). Спостерігалися: транзиторий набряк рогівки в 11 (18,0 %) очач групи 1 і в 17 очач (25 %) групи 2 ($P < 0,05$). Набряк рогівки відображав ступінь операційної травми при маніпуляціях на очач із СМПК, що узгоджувалося з результатами дослідження ЕК рогівки ($P < 0,05$). ЕЕД рогівки не відмічена у жодному випадку в обох групах (табл. 3).

У ранньому післяопераційному періоді ступінь ексудативно-запальної реакції була зіставною в обох групах. На наступний день після операції значення запальної реакції у хворих групи 1 становило $6,4 \pm 0,2$ бала, а в групі 2 — $6,8 \pm 0,3$ бала ($P > 0,05$). Спостерігалось утворення фібрину на поверхні ІОЛ на 2 (3,3 %) очач у групі 1 і на 2 (2,9 %) очач у групі 2 (табл. 3). На 5-й день після операції у групі 1 — $5,7 \pm 0,1$ бала, у групі 2 — $3,8 \pm 0,2$ бала ($P < 0,05$), на 9-й день у групі 1 — $3,2 \pm 0,1$ бала, у групі 2 — $3,7 \pm 0,2$ бала ($P > 0,05$). Запальні прояви

ліквідували впродовж тижня на тлі застосування кортикостероїдів. У післяопераційному періоді макулярний набряк був діагностований за даними ОКТ по 1 випадку в обох групах ($P > 0,05$). Дислокація ІОЛ, відшарування сітківки не відмічені. Кількість ускладнень залежала від доопераційної глибини ПК ($r = +0,49$, $P < 0,05$). Для ілюстрації ефективності запропонованого способу наводимо клінічний приклад.

Клінічний приклад. Іст. хвороби № 10613. Пацієнт М., ж., 81 рік. Діагноз: зріла катаракта, вторинна 2А ФМГ правого ока (OD), незріла катаракта лівого ока. При госпіталізації OD: візус — 0,05; ВОТ — 25 мм рт.ст.; біомікроскопія: рогівка прозора, ПК мілка, замутнення кришталика; не офтальмоскопується; ехобіометрія: ПЗВ — 22,7 мм, глибина ПК — 2,31 мм, товщина кришталика — 5,13 мм, ОКТ: кут ПК — 9 градусів, щільність ЕК — 1884,7 в 1 мм²; гексагональність — 38 %.

Операція КОЗМВЕФЕК виконана за протоколом: після анестезії, парацентезів рогівки, введення в ПК віскоеластиків (Viscot, Provisc ALCON) проведена склеректомія в 4 мм від лімба у верхньо-зовнішньому квадранті та мікрівітректомія (виділилося близько 2 мм³ рідкого вітреуму), відмічено поглиблення ПК; проведено капсулорексис, гідродисекцію та гідрodelінеацію, ядро зруйноване ультразвуком, аспірація, кришталикові

Таблиця 2. Зіставлення інтраопераційних ускладнень на очач із СМПК в обох групах, n (%)

Інтраопераційні ускладнення	Група 1 n = 62 ока (100 %)	Група 2 n = 68 очей (100 %)
Захват райдужки факогोलкою	1 (1,6)*	3 (4,4)
Пошкодження судин, гіфема	0	2 (2,9)
Розрив краю капсулорексиса	1 (1,6)*	3 (4,4)
Усього	2 (3,3)*	8 (11,8)

Примітка: * — $P < 0,05$ при зіставленні показників груп 1 і 2.

Таблиця 3. Ускладнення після операції у хворих на катаракту із СМПК, n (%)

Ускладнення	Група 1 n = 62 ока (100 %)	Група 2 n = 68 очей (100 %)
Транзиторий набряк рогівки	11 (18,0)*	17 (25,0)
Запальна реакція	2 (3,3)	2 (2,9)
Макулярний набряк	1 (1,6)	1 (1,5)
Підвищення ВОТ	1 (1,6)	0
Усього	15 (24,6)*	20 (29,4)

Примітка: * — $P < 0,05$ при зіставленні показників груп 1 і 2.

маси видалені іригаційно-аспіраційною системою; імплантація ІОЛ на віскоеластичу; гідроадаптація; шви на склеру та кон'юнктиву.

На першу добу після операції ОД: візуз — 0,7; ВОТ — 18 мм рт.ст., ІОЛ — правильне положення в капсульному мішку; В-сканування — в усіх сегментах поодинокі преретинальні замутнення у вітреумі, сітківка прилягає. Через 2 місяці візуз — 0,9, ВОТ — 19 мм рт.ст., ІОЛ — правильне положення, кут ПК — 39 градусів, В-сканування: поодинокі преретинальні замутнення у вітреумі, сітківка прилягає. Щільність ЕК — 1678,0 в 1 мм², втрата 206 ЕК в 1 мм², гексагональність 40 %. Таким чином, застосування запропонованої операції дозволило провести ФЕК на очі з СМПК без ускладнень. У результаті: підвищення ГЗ до 0,9, ВОТ з 25 мм рт.ст. знизився до 19 мм рт.ст., кут ПК відкрився з 9 до 39 градусів, втрата 206 ЕК в 1 мм², гексагональність залишилася такою ж, як і до операції.

Обговорення

Дискутується в літературі вплив різних факторів на результат операцій ФЕК і стан ЕК рогівки, а саме: вік (до та понад 65 років), стать, ПЗВ та глибина ПК. Але дослідження залежності результатів ФЕК від глибини ПК останніми роками обмежені [5, 10, 16]. На очах із СМПК при операції КОЗМВЕФЕК (група 1) за рахунок поглиблення ПК створена можливість виконувати основні маніпуляції в більш глибокій ПК. Імовірно, це сприяло зменшенню кількості інтраопераційних ускладнень у 3,5 раза ($P < 0,05$) і було менш травматичним для тканин ПК, ніж при стандартній методиці ФЕК (група 2) ($P < 0,05$). Особливо це значуще при щільному та великому кришталику, що відповідає даним літератури [5]. Відшарування десцеметової оболонки, розрив задньої капсули, дислокація фрагментів кришталика у вітреум, крововилив у склисте тіло, гостре неправильне спрямування інфузійної рідини, що описані при ФЕК на очах із СМПК [5, 12], не спостерігалися в обох групах. Дислокація ІОЛ, відшарування сітківки, що можливі у пізньому періоді [12], не відмічені. Набряк рогівки, що відображав ступінь операційної травми при маніпуляціях на очах із СМПК, активно обговорюється в літературі [4, 16, 17]. Застосування операції КОЗМВЕФЕК (група 1) сприяло зменшенню у 2,5 раза набряку рогівки порівняно з групою 2 ($P < 0,05$), а також збереженню морфометричних показників ЕК рогівки на доопераційному рівні ($P > 0,05$). При зіставленні показники стану ЕК у групі 1 були ліпші за відповідні дані групи 2 ($P < 0,05$), а втрата ЕК, в середньому 9,65 % ($P < 0,05$), була вдвічі меншою, що свідчило про меншу травматизацію при КОЗМВЕФЕК, і це позитивно оцінюється в літературі [1, 10]. Відомо, що проведення ФЕК на очах із СМПК може бути причиною змін на сітківці, а додаткова задня мікрівітректомія могла б підвищити ймовірність ускладнень з боку сітківки та вітреуму. Але в післяопераційному періоді макулярний набряк, за даними ОКТ, був по 1 випадку в обох групах ($P > 0,05$). Після операції ступінь ексудативно-запальної реакції в обох групах був зіставним. Кількість ускладнень залежала від доопераційної глибини ПК ($r = +0,49$, $p < 0,05$). Одержані результати збігаються зі спостереженнями авторів:

найбільш вагомим показником хірургічної травми є стан ендотеліального шару рогівки [1, 17]. Тому підтримуємо необхідність контролювати параметри ЕК до операції та після, звертаючи на це особливу увагу у старшій віковій групі й особливо при додаткових ускладнюючих станах — СМПК. Можливо, доцільно розглядати СМПК як додатковий аргумент при визначенні тактики — проведення хірургічного втручання в більш ранньому віці.

Висновки

При ФЕК на очах із СМПК спостерігались інтраопераційні ускладнення (11,8 %) — захват райдужки факгоголкою, гіфема, розрив краю капсулорексиса, а також зменшення щільності ендотеліальних клітин рогівки, їх гексагональності, полімегатизм і поліморфізм, що призводило до проблем у післяопераційному періоді в 29,4 % випадків.

Застосування запропонованої комбінованої операції задньої мікрівітректомії та ФЕК при СМПК сприяло зменшенню інтраопераційних ускладнень у 3,5 раза — до 3,3 % ($P < 0,05$). У післяопераційному періоді кількість ускладнених випадків була в 1,2 раза меншою ($P < 0,05$).

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

Інформація про фінансування. Дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Лаврик Н.С. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту; Туманова О.В. — збирання й обробка матеріалів; Денисюк О.Ю., Гуржий Ю.М., Шулежко І.А. — аналіз отриманих даних.

Список літератури

1. Ciorba A.L., Teusdea A., Roiu G., Cavalu D.S. Particularities of Cataract Surgery in Elderly Patients: Corneal Structure and Endothelial Morphological Changes after Phacoemulsification. *Geriatrics*. 2024;9:77. doi.org/10.3390/geriatrics 9030077.
2. Pathak-Ray V., Choudhari N. Phaco-endocycloplasty versus Phacotrabeculectomy in Primary Angle-Closure Glaucoma: A Prospective Randomized Study. *Ophthalmology Glaucoma*. 2020;3(6):434. doi.org/10.1016/j.ogla.2020.06.006.
3. Katz G., El Zhalka F., Veksler R., Ayalon A., Moisseiev E. The role of anterior chamber depth on post-operative refractive error after phacovitrectomy. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:2111. doi.org/10.2147/OPTH.S309302.
4. Yan H., Li J., Wang C. et al. The predictive value of anterior segment optical coherence tomography for postoperative corneal edema in cataract patients. *Int Ophthalmol*. 2024;44:350. doi.org/10.1007/s10792-024-03255-x.
5. Liang Z., Li H., Hou X. et al. Prospective study on the role of preoperative mannitol in capsulorhexis and reducing intraoperative complications in primary angle-closure disease surgery. *Journal of International Medical Research*. 2025;53(1). doi: 10.1177/03000605241310106.
6. Буратто Л. Хирургия катаракты. Переход от экстракапсулярной экстракции катаракты к факоемульсификации. *Fabiano Editore*. 1999. 472 с.

7. Сергиенко Н.М., Косуба С.И. Механическая факофрагментация катаракты. *Офтальмол. журнал.* 2008. № 2. С. 71–74.
8. Ho J.W., Afshari N.A. *Advances in cataract surgery: Preserving the corneal endothelium.* *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2015;26(1):22–7. doi: 10.1097/ICU.0000000000000121.
9. Луценко Н.С., Завгородняя Н.Г., Исакова О.А. Сравнительный анализ морфометрических характеристик эндотелия роговицы при хирургическом лечении катаракты в возрастном аспекте. *Офтальмология. Вост. Европа.* 2013. № 2 (17). С. 8–14.
10. Лаврик Н.С., Гуржий Ю.М., Шулежко І.А. Дослідження ендотелію рогової оболонки у хворих з синдромом мілкої передньої камери при факоемулсифікації катаракти. *Архів офтальмології України.* 2023. Том 11. № 3. С. 21–25. doi: dx.doi.org/10.22141/2309-8147.11.3.2023.338.
11. Wilczynski M., Supady E., Loba P., Synder A., Palenga-Pydyn D., Omulecki W. Comparison of early corneal endothelial cell loss after coaxial phacoemulsification through 1.8 mm microincision and bi-manual phacoemulsification through 1.7 mm microincision. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2009;35:1570–1574. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.04.037.
12. Roibeard O'hEineachain. *Shallow anterior chamber.* *Euro-times.* 2011;16(6):14.
13. Николашин С.И., Мачехин В.А. Способ хирургического лечения факогенной глаукомы с мелкой передней камерой глаза: патент RU 2293544, 2012.
14. Риков С.О., Лаврик Н.С., Шулежко І.А., Гуржий Ю.М. Спосіб хірургічного лікування катаракти: патент на кор. модель № 80762, зареєстровано 10.06.2013.
15. Веселовская З.Ф. *Катаракта. Киев: Книга плюс, 2002. 208 с.*
16. El Ibiary H., Badran T., Fawzy H. et al. Endothelial cell loss after phacoemulsification according to different anterior chamber depths in hard cataract. *Med J Cairo Univ.* 2022;90(3):573–582. doi: 10.1155/2015/210716.
17. Uyar E. The association between postoperative corneal edema and phacoemulsification level. *Exp. Biomed. Res.* 2022;5(1):106–115. doi.org/10.30714/j-ebr.2022173855.

Отримано/Received 19.06.2024

Рецензовано/Revised 15.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 08.01.2025 ■

Information about authors

Lavryk Nataliya, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center for Eye Microsurgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nataliya.lavryk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2736-9476>

Y. Gurzhyi, PhD in Medicine, Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center for Eye Microsurgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

I. Shulezhko, Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center for Eye Microsurgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Tumanova Oksana, Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: oksana.tumanova3@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6546-2503>

Olga Denysiuk, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Ophthalmology at the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.olga.den@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5648-5228>

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

Information about funding. There was no external financial support during the realization of this research.

Authors' contribution. N.S. Lavryk — concept and design of the study, analysis of the data obtained, writing the text; O.V. Tumanova — collection and processing of materials; O.Yu. Denysiuk, Y.M. Gurzhyi, I.A. Shulezhko — analysis of the data obtained.

N.S. Lavryk¹, I.A. Shulezhko², Y.M. Gurzhyi², O.V. Tumanova¹, O.Yu. Denysiuk¹

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center for Eye Microsurgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Analysis of phacoemulsification complications in eyes with shallow anterior chamber syndrome

Abstract. Background. The features of performing phacoemulsification (FEC) at different initial conditions of patients and their eyes were investigated. The combination of a short anterior-posterior axis and a thick lens swollen during cataractogenesis or traumatic impact leads to a violation of the normal morphology of the eyeball. In case of shallow anterior chamber syndrome (SACS), there are certain difficulties in performing FEC, which are associated with limited space, and also with the effect of physical factors. The purpose was to analyze the number and nature of complications and to investigate the possibility of reducing them in order to optimize the FEC procedure in eyes with SACS. **Materials and methods.** We have examined 130 cataract patients with SACS aged 65.5 ± 10.6 years who were divided into 2 groups: group 1 (62 eyes, 62 people) with proposed combined operation of posterior microvitrectomy and FEC (COPMVEFEC) (Patent No. 80762); group 2 (68 eyes, 68 people) underwent FEC by the generally accepted method. Examinations before and after surgery included visual acuity, visual field, intraocular pressure, biomicroscopy, sonography, endothelial microscopy, optical coherence tomography, statistical methods. The settings of the phaco machine used in both groups were the same. **Results.** Effectiveness of the COPMVEFEC and standard FEC does not differ significantly. With the COPMVEFEC, the opportunity to perform manipulations in a deeper anterior chamber

contributed to a 3.5-fold reduction in intraoperative complications compared to the standard FEC method ($P < 0.05$). The indicators of the state of endothelial cells (EC) in group 1 differed from the corresponding data of group 2 ($P < 0.05$), and the loss of EC, on average 9.65 % ($P < 0.05$), was 2 times less ($P < 0.05$), which indicated less traumatization. In the postoperative period, the number of complications in group 1 is 1.2 times less than in group 2 ($P < 0.05$). **Conclusions.** The following intraoperative complications (11.8 %) were observed during FEC in eyes with SACS: capture of the iris with a phaco needle, hyphema, tear of the capsulorhexis edge, which led to complications in the postoperative period in 29.4 % of cases, as well as a decrease in corneal EC density ($P < 0.05$), polymegethism and polymorphism, reduction of hexagonality. The use of the COPMVEFEC in SACS contributed to the reduction of intraoperative complications by 3.5 times, to 3.3 % ($P < 0.05$), and in the postoperative period, by 1.2 times ($P < 0.05$). The morphometric parameters of EC of the cornea did not differ significantly from the preoperative ones ($P > 0.05$), except for a decrease in the hexagonality index, an increase in corneal thickness was 2.5 times less than in controls ($P < 0.05$).

Keywords: cataract; phacoemulsification; shallow anterior chamber syndrome; corneal endothelial cells; phacoemulsification complications

Скрипник Р.Л., Гребень Н.К., Скрипниченко І.Д.

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

Стан рогівки як предиктор успішності факоємусифікації катаракти

Резюме. Актуальність. Стан рогівки є важливим фактором, що визначає успішність факоємусифікації катаракти (ФЕК). Зміни в ендотеліальному шарі, передопераційний рогівковий набряк та інші морфологічні особливості рогівки можуть впливати на швидкість відновлення зору та ризик післяопераційних ускладнень. **Мета:** оцінити вплив стану рогівки на результати ФЕК шляхом вивчення товщини рогівки та щільності ендотеліальних клітин, визначити її роль у прогнозуванні успішності операції. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 76 пацієнтів із віковою катарактою, яких було розподілено на дві групи: група 1 — 38 пацієнтів з нормальною рогівкою без ознак ендотеліальної дисфункції, група 2 — 38 пацієнтів з патологічними змінами рогівки, включно зі зниженою щільністю ендотеліальних клітин та передопераційним набряком. Передопераційне обстеження включало візометрію, авторефрактометрію, пахіметрію, ендотеліальну мікроскопію, тонометрію, оптико-когерентну томографію (ОКТ) переднього відділу ока. Післяопераційний моніторинг проводився на 1-й день, а також через 1, 3 і 6 місяців після операції. **Результати.** Через добу після операції гострота зору була вищою у групі 1 ($0,74 \pm 0,12$) порівняно з групою 2 ($0,62 \pm 0,15$; $p < 0,05$). Через 6 місяців гострота зору у групі 1 досягла $0,94 \pm 0,07$, у групі 2 — $0,87 \pm 0,09$, при цьому у 15,8 % пацієнтів 2-ї групи залишалися скарги на знижену контрастну чутливість. Товщина рогівки у групі 2 була більшою перед операцією ($574,6 \pm 12,3$ мкм) порівняно з групою 1 ($531,2 \pm 10,5$ мкм), а на 1-й день після ФЕК набряк був значно вираженішим у групі 2 ($595,1 \pm 14,7$ мкм) на відміну від групи 1 ($548,9 \pm 11,2$ мкм). Через місяць залишковий набряк спостерігався у 21 % пацієнтів групи 2. Щільність ендотеліальних клітин знизилася у післяопераційному періоді у всіх пацієнтів, але у групі 2 втрати були значно більшими (1987 ± 135 клітин/мм² проти 2492 ± 98 клітин/мм² у групі 1; $p < 0,05$). Внутріньоочний тиск (ВОТ) після ФЕК тимчасово підвищувався, особливо у групі 2, де на 1-шу добу його середній приріст становив $4,1 \pm 0,9$ мм рт.ст. (у групі 1 — $3,2 \pm 0,7$ мм рт.ст.). Через місяць ВОТ нормалізувався у 85 % пацієнтів, але у 8 % пацієнтів 2-ї групи потребував медикаментозної корекції. За результатами ОКТ переднього відділу ока у пацієнтів 1-ї групи зміни товщини рогівки та її структури визначалися в 21 % випадків (8 очей), у пацієнтів 2-ї групи у 73,6 % випадків (28 очей) визначався набряк рогівки, який у 26,3 % випадків (10 очей) був тривалим та стійким. Визначалися збільшення товщини стромы рогівки без порушення її епітелію за рахунок набряку кератоцитів, деформація десцеметової оболонки, ендотеліальне потовщення з протрузією ендотеліоцитів, гіперрефлексивні зони. **Висновки.** Передопераційна оцінка стану рогівки є важливим етапом у плануванні ФЕК. Включення визначення рогівкових параметрів до алгоритму прогнозування післяопераційних результатів ФЕК дозволить покращити результати хірургічного лікування катаракти.

Ключові слова: факоємусифікація; катаракта; рогівка; ендотеліальні клітини; прогнозування; оптична когерентна томографія

Вступ

Факоемулсифікація катаракти (ФЕК) вважається золотим стандартом хірургічного лікування вікової катаракти, оскільки вона забезпечує мінімальну травматизацію тканин ока та швидку реабілітацію пацієнтів [6–8]. Проте успішність операції значною мірою залежить від стану ока перед операцією, зокрема від стану рогівки, щільності кришталика та стану сітківки. Оцінка анатомо-функціональних характеристик рогівки є важливою для прогнозування якості зору в післяопераційному періоді [4].

Рогівка виконує важливу оптичну функцію, формуючи близько двох третин загальної рефракційної сили ока. Будь-які зміни в її структурі, іннервації, кровообігу, прозорості або топографії можуть вплинути на результати операції [14, 20]. Стан рогівки впливає не лише на оптичні характеристики зору, але й на вибір тактики хірургічного втручання.

Зниження щільності ендотеліальних клітин та наявність патологічних змін рогівки можуть призводити до серйозних післяопераційних ускладнень, як-от набряк рогівки, зниження її прозорості та порушення рефракційних показників [16, 17]. Візуалізація структури рогівки за допомогою оптико-когерентної томографії (ОКТ) у післяопераційному періоді дозволяє оцінити можливості відновлення рогівки після операції, об'єктивно спостерігати за її морфологічними змінами [1, 5].

Одним із важливих аспектів є передопераційна оцінка ендотелію. Відомо, що нормальна щільність ендотеліальних клітин коливається в межах 2500–3000 клітин/мм². Якщо цей показник зменшується до нижче 1500 клітин/мм², ризик розвитку післяопераційного набряку значно зростає [18]. При ще нижчих значеннях (менше ніж 1000 клітин/мм²) може виникнути бульозна кератопатія, що потребує додаткових методів лікування для відновлення, іноді навіть таких втручань, як кератопластика [13, 19].

Ще одним ключовим аспектом є товщина рогівки. Якщо цей показник перевищує 600 мкм, це може вказувати на наявність прихованого набряку або знижену компенсаторну здатність ендотелію. У такій ситуації залишковий набряк може змінити середні дані рефракції після ФЕК [2, 3, 15].

Оперативне втручання викликає певний ендотеліальний стрес та гіпоксичний стан, що може призвести до зменшення кількості ендотеліальних клітин та набряку рогівки, особливо у пацієнтів з наявними порушеннями рогівки [9–11]. Тому передопераційна її оцінка є важливою для прогнозування результатів ФЕК та вибору оптимальної тактики хірургічного втручання для кожного пацієнта [20–22].

Отже, аналіз стану рогівки перед ФЕК, так само як і оцінка стану сітківки, впливає на результати хірургічного втручання. Дослідження впливу стану рогівки на перебіг та післяопераційні наслідки може сприяти вдосконаленню персоналізованого підходу до хірургічного лікування катаракти.

Мета: оцінити вплив стану рогівки на результати ФЕК шляхом вивчення товщини рогівки та щільності ендотеліальних клітин, визначити її роль у прогнозуванні успішності операції.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за віком і статтю

Параметр	Група 1 (n = 38)	Група 2 (n = 38)
Вік, М ± m	70,3 ± 1,5	72,1 ± 1,7
Стать, n (%):		
— чоловіки	18 (47,4)	16 (42,1)
— жінки	20 (52,6)	22 (57,9)

Примітка: виявлено відмінність середніх, яка є статистично значимою на рівні $p < 0,56$.

Матеріали та методи

Під наглядом перебували 76 пацієнтів з незрілою катарактою, яким була проведена ФЕК з імплантацією інтраокулярної лінзи. Усім пацієнтам проведено офтальмологічне обстеження, яке включало візометрію, авторефрактометрію, кераторефрактометрію, пахіметрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, ендотеліальну мікроскопію, тонометрію та ОКТ переднього відділу ока. Обстеження проводили до втручання, а також на 1-й день після операції, через 1, 3 та 6 місяців після ФЕК.

ФЕК була виконана стандартно, і всім пацієнтам була імплантована монофокальна інтраокулярна лінза. За класифікацією Buratto у пацієнтів щільність ядра була II ступеня. Середній час дії ультразвуку: група 1 — $6,9 \pm 1,3$ с; група 2 — $8,6 \pm 1,5$ с.

Пацієнти були поділені на дві групи. До 1-ї групи входили пацієнти, у яких рогівка не мала ознак ендотеліальної дисфункції. 2-га група включала пацієнтів з патологічними змінами рогівки, як-от зниження щільності ендотеліальних клітин або прихований набряк рогівки. Критеріями для включення в дослідження були вікова незріла катаракта, що потребувала хірургічного втручання, а також відсутність супутніх офтальмологічних захворювань, які могли б вплинути на результати операції. До критеріїв виключення належали наявність глаукоми, високого ступеня рогівкового астигматизму (понад 2 діоптрії), попередні операції на рогівці та тяжкі системні захворювання. Розподіл пацієнтів за віком і статтю наведено в табл. 1.

Наші дослідження відповідають законодавству України та принципам Гельсінської декларації прав людини, а також Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усі отримані дані підлягали статистичному аналізу з використанням методів варіаційної та кореляційної статистики. Результати наведені у вигляді середнього арифметичного значення та його стандартної похибки ($M \pm m$), а значущість відмінностей оцінювалася за рівнем статистичної значущості $p < 0,05$.

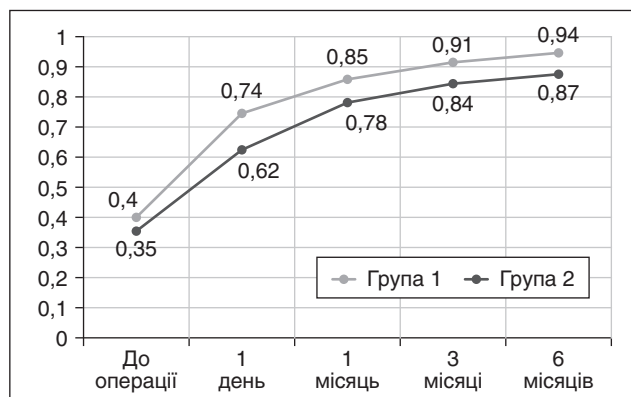
Результати та обговорення

Отримані дані підтверджують, що стан рогівки є важливим фактором, який впливає на успішність ФЕК. Передопераційні характеристики рогівки, як-от щільність ендотеліальних клітин та товщина рогівки, суттєво впливають на післяопераційний процес і кінцеві функціональні результати. Пацієнти 1-ї групи демонстрували кращі показники зорових функцій у післяопераційний період,

тоді як у пацієнтів 2-ї групи спостерігалися більш суттєві ускладнення, які впливали на тривалість відновлення.

Динаміка гостроти зору продемонструвала, що у пацієнтів 1-ї групи, які не мали змін у рогівці, показники суттєво поліпшувалися вже в 1-й місяць після операції і зберігали позитивну тенденцію протягом 6 місяців. Середній показник гостроти зору у групі 1 досяг $0,91 \pm 0,08$ через 3 місяці після ФЕК і стабілізувався на рівні $0,94 \pm 0,07$ через 6 місяців. Водночас у пацієнтів 2-ї групи відновлення зорових функцій відбувалося повільніше. На 1-й день після операції середнє значення гостроти зору становило $0,62 \pm 0,15$, що було значно нижчим порівняно з групою 1, де гострота зору була $0,74 \pm 0,12$ ($p < 0,05$). Через 3 місяці після ФЕК у групі 2 цей показник досяг $0,84 \pm 0,10$, проте залишався нижчим, ніж у 1-й групі, а у 15,8 % пацієнтів навіть через 6 місяців спостерігалися суб'єктивні скарги на нечіткість зору, особливо в умовах низького контрасту (рис. 1).

Аналіз змін товщини рогівки на основі даних пахіметрії показав, що у пацієнтів 2-ї групи набряк рогівки в післяопераційний період зберігався довше. Тоді як у 1-й групі середня товщина рогівки через місяць після операції поверталася до початкових значень ($540,3 \pm 9,8$ мкм), у 2-й групі набряк рогівки спостерігався у 21 % випадків (рис. 2). Це свідчить про те, що пацієнти з рогівковими змінами потребують більш тривалого періоду реабілітації, динамічного спостереження та лікування.

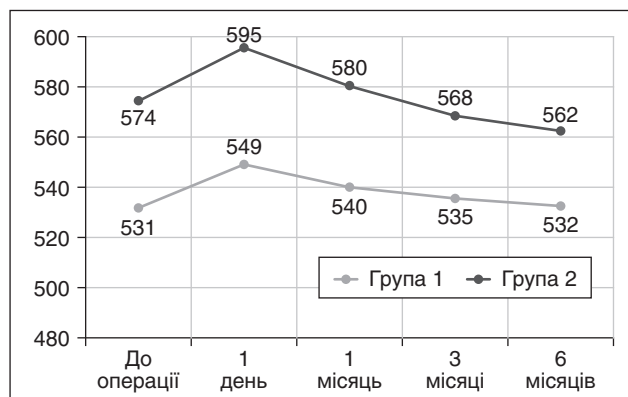


Рисунки 1-4. Динаміка показників у пацієнтів з катарактою у до- та післяопераційному періоді в обох групах

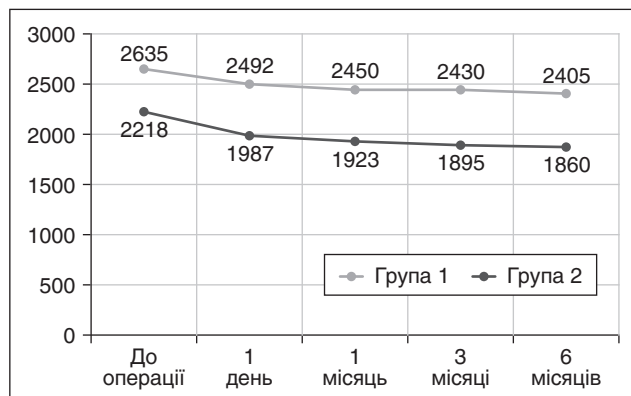
Щільність ендотеліальних клітин — один із показників, що впливає на прогноз операції. У пацієнтів групи 2 спостерігалося більш значне зниження кількості ендотеліальних клітин у післяопераційний період. Втрата ендотеліальних клітин через місяць після операції в групі 1 становила 5,4 %, тоді як у групі 2 цей показник досяг 10,5 % ($p < 0,05$). Через 6 місяців після операції у пацієнтів 2-ї групи рівень ендотеліальної щільності залишався значно нижчим порівняно з початковими значеннями, що свідчило про більш виражений ендотеліальний стрес і зниження компенсаторного потенціалу рогівки (рис. 3).

Зміни внутрішньоочного тиску в післяопераційний період були більш вираженими у пацієнтів 2-ї групи. На 1-й день після операції середнє підвищення ВОТ становило $3,2 \pm 0,7$ мм рт.ст. у групі 1 та $4,1 \pm 0,9$ мм рт.ст. у групі 2. У більшості випадків підвищення ВОТ було транзиторним і нормалізувалося до 1-го місяця після операції (рис. 4). Проте у 8 % пацієнтів 2-ї групи спостерігалося стійке підвищення ВОТ, яке потребувало додаткової медикаментозної корекції.

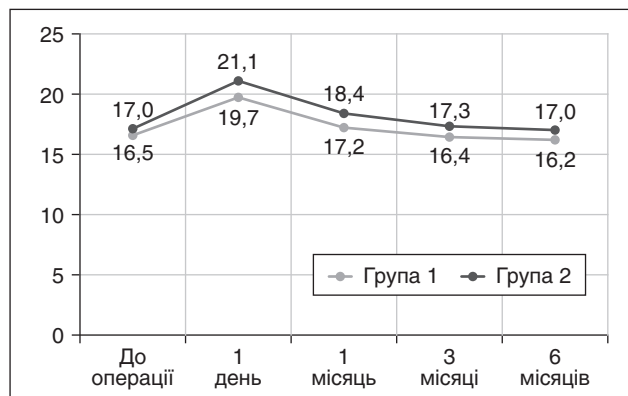
Зокрема, дослідження показують, що пацієнти з низькою щільністю ендотеліальних клітин мають підвищений ризик розвитку кератопатії після операції [10, 11]. Отримані результати узгоджуються з даними інших досліджень, які підтверджують, що стан рогівки впливає на прогнозування наслідків ФЕК.



Рисунки 1-4. Динаміка показників у пацієнтів з катарактою у до- та післяопераційному періоді в обох групах



Рисунки 1-4. Динаміка показників у пацієнтів з катарактою у до- та післяопераційному періоді в обох групах



Рисунки 1-4. Динаміка показників у пацієнтів з катарактою у до- та післяопераційному періоді в обох групах

Для оцінки морфологічної структури рогівки та її змін, стану кута передньої камери після операції проводили ОКТ переднього відділу ока.

За результатами ОКТ переднього відділу ока, у пацієнтів 1-ї групи зміни товщини рогівки та її структури визначалися в 21 % випадків (8 очей), у пацієнтів 2-ї групи в 73,6 % випадків (28 очей) визначався набряк рогівки, який в 26,3 % випадків (10 очей) був тривалим та стійким.

За даними ОКТ переднього відділу ока можна зазначити, що в структурі рогівки відбуваються зміни після проведення оперативного втручання. Визначаються збільшення товщини строми рогівки без порушення її епітелію за рахунок набряку кератоцитів, деформація десцеметової оболонки, ендотеліальне потовщення з протрузією ендотеліоцитів, гіперрефлексивні зони (рис. 5А). У пацієнтів 2-ї групи відмічено збільшення майже вдвічі товщини рогівки на 1-й день після операції. Через 1 місяць після операції у пацієнтів 1-ї групи спостерігається зменшення товщини рогівки майже до норми, а у пацієнтів 2-ї групи у 26,3 % випадків (10 очей) зберігається відносний набряк рогівки. Через 3 місяці після ФЕК у пацієнтів 2-ї групи зберігається набряк рогівки в 13 % випадків (5 очей). Дані наведені в табл. 2.

При аналізі кута передньої камери за ОКТ-даними відбувається візуалізація всіх зон кута передньої камери, який є відкритим у 78,9 % випадків (60 очей) за рахунок відновлення передньої камери ока, у 18,4 % випадків (14 очей) кут передньої камери визначався як вузький, у 2,6 % (2 ока) кут передньої камери не визначався

внаслідок набряку та запалення ока (рис. 5Б). У 85,7% випадків (12 очей) вузький кут передньої камери реєструвався у пацієнтів з рогівковими змінами.

Таким чином, результати цього дослідження підтверджують, що стан рогівки є одним із факторів, який слід враховувати при плануванні ФЕК. Пацієнти з рогівковими змінами потребують більш ретельного передопераційного обстеження, індивідуального вибору хірургічної техніки та уважного спостереження в післяопераційний період з довготривалим застосуванням кератопротекторів. Застосування персоналізованого підходу до таких пацієнтів може суттєво поліпшити результати операції та знизити ризик післяопераційних ускладнень, а саме розвитку післяопераційної кератопатії.

Висновки

Результати проведеного дослідження підтверджують, що стан рогівки є важливим фактором, який впливає на успішність ФЕК. Пацієнти з рогівкою, яка не мала патологічних ознак, показали швидке відновлення зорових функцій та низький ризик післяопераційних ускладнень. Водночас у пацієнтів із передопераційними змінами рогівки, як-от знижена щільність ендотеліальних клітин і прихований набряк, спостерігалися серйозні ускладнення, що включали стійкий рогівковий набряк, значні втрати ендотеліальних клітин та уповільнене поліпшення гостроти зору.

Динаміка показників гостроти зору, товщини рогівки та щільності ендотеліальних клітин свідчить про

Таблиця 2. Ознаки за даними оптичної когерентної томографії переднього відділу ока у пацієнтів після проведеної ФЕК, %

ОКТ-ознаки	Група 1 (n = 38)	Група 2 (n = 38)
Стромальне помутніння (haze) без епітеліального дефекту	0	5,3
Локалізоване потовщення строми, набряк	21	73,6
Локалізоване ендотеліальне потовщення з протрузією	13,1	34,2
Епітеліальне потовщення в зоні дефекту	0	0
Гіперрефлексивні зони	39,5	52,6
Деформація десцеметової оболонки	28,9	47,3

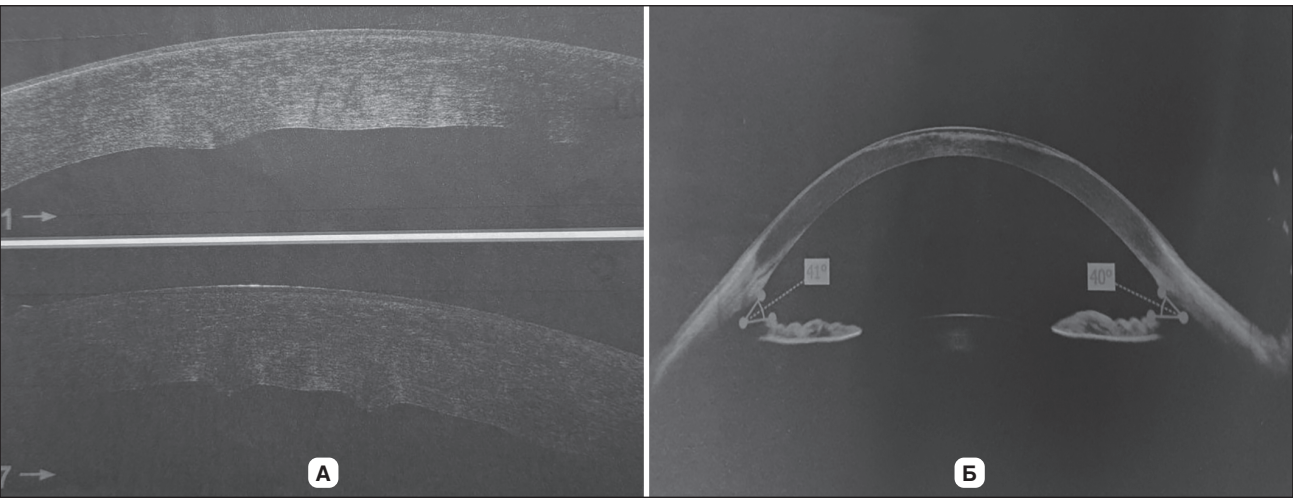


Рисунок 5. ОСТ-візуалізація: А — гіперрефлексивних зон, стромальної інфільтрації, набряку, протрузії ендотелію, деформації десцеметової оболонки; В — зон кута передньої камери з вимірюванням кута після ФЕК

необхідність більш ретельного передопераційного обстеження пацієнтів із віковою катарактою. Втрата ендотеліальних клітин у пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією була значно вищою, а процес відновлення тривав довше, ніж в осіб з нормальною щільністю ендотеліоцитів. За даними ОКТ переднього відділу ока визначаються потовщення строми без порушення епітелію рогівки, деформація десцеметової оболонки, ендотеліальне потовщення з протрузією ендотеліоцитів, гіперрефлексивні зони.

Підвищення внутрішньоочного тиску в ранньому післяопераційному періоді виявилось транзиторним, проте у пацієнтів із рогівковими змінами частіше спостерігалось стійке підвищення ВОТ, а також визначався вузький кут передньої камери, що потребувало додаткової медикаментозної корекції.

Отже, передопераційна оцінка стану рогівки є важливим етапом у плануванні ФЕК. Включення визначення рогівкових параметрів до алгоритму прогнозування післяопераційних результатів ФЕК дозволить поліпшити результати хірургічного лікування катаракти.

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

Інформація про фінансування. Фінансування відсутнє.

Внесок авторів. Скрипник Р.Л. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Гребень Н.К. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних; Скрипниченко І.Д. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Abdelazeem K, Shafar M, Saleh MGA, Fathalla AM, Soliman W. Relevance of swept-source anterior segment optical coherence tomography for corneal imaging in patients with flap-related complications after Lasik. *Cornea*. 2019;38:93-97. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001773>.
2. Akpek EK, Sheppard JD, Hamm A, Angstmann-Mehr S, Krösser S. Efficacy of a new water-free topical cyclosporine 0.1% solution for optimizing the ocular surface in patients with dry eye and cataract. *J Cataract Refract Surg*. 2024 Jun 1;50(6):644-650. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000001423. PMID: 38334413; PMCID: PMC11146174.
3. Aoki S, Asaoka R, Fujino Y, Nakakura S, Murata H, Kiuchi Y. Comparing corneal biomechanic changes among solo cataract surgery, microhook ab interno trabeculotomy and iStent implantation. *Sci Rep*. 2023 Nov 6;13(1):19148. doi: 10.1038/s41598-023-46709-5. PMID: 37932377; PMCID: PMC10628136.
4. Boden KT, Schlosser R, Reipen L, Seitz B, Januschowski K, Szurman P, et al. The impact of limbus detection, arcus lipoides and limbal vessels on the primary patency of clear cornea incisions in femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Acta Ophthalmol*. 2021 Sep;99(6):e943-e948. doi: 10.1111/aos.14705. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33502099.
5. Chou WY, Kuo YS, Lin PY. Cataract surgery in patients with Fuchs' dystrophy and corneal decompensation indicated for Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Sci Rep*. 2022 May 19;12(1):8500. doi: 10.1038/s41598-022-12434-8. PMID: 35589882; PMCID: PMC9120518.
6. Chong YJ, Azzopardi M, Hussain G, Recchioni A, Gandhewar J, Loizou C, et al. Clinical Applications of Anterior Segment Optical Coherence Tomography: An Updated Review. *Diagnostics*. 2024;14(2):122. doi: 10.3390/diagnostics14020122.
7. Díez-Ajenjo MA, Luque-Cobija MJ, Peris-Martínez C, Ortí-Navarro S, García-Domene MC. Refractive changes and visual quality in patients with corneal edema after cataract surgery. *BMC Ophthalmol*. 2022 Jun 2;22(1):242. doi: 10.1186/s12886-022-02452-5. PMID: 35655163; PMCID: PMC9164413.
8. Fram NR, Hovanesian JA, Narang P, Narang R, Moloney G, Lin DTC, et al. Radial keratotomy and cataract surgery: A quest for emmetropia. *J Cataract Refract Surg*. 2023 Aug 1;49(8):898-899. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000001240. PMID: 37482668.
9. Han X, Fan Q, Hua Z, Qiu X, Qian D, Yang J. Analysis of corneal astigmatism and aberration in chinese congenital cataract and developmental cataract patients before cataract surgery. *BMC Ophthalmol*. 2021 Jan 13;21(1):34. doi: 10.1186/s12886-020-01794-2. PMID: 33435913; PMCID: PMC7805192.
10. Hansen MM, Bach-Holm D, Kessel L. Biometry and corneal aberrations after cataract surgery in childhood. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Aug;50(6):590-597. doi: 10.1111/ceo.14092. Epub 2022 May 16. PMID: 35524701; PMCID: PMC9546075.
11. Humayun S, Noor M, Naqvi SAH, Tarar MS, Ishaq M, Yasmeen H. Correlation Between Corneal Keratometry, Central Corneal Thickness and Anterior Chamber Depth as Measured by Wavelight OB 820 Biometer and Wavelight Oculyzer II in Preoperative Cataract Surgery Patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2023 Aug;33(8):890-894. doi: 10.29271/jcpsp.2023.08.890. PMID: 37553928.
12. Jiang Y, Qin Y, Bu S, Zhang H, Zhang X, Tian F. Distribution and internal correlations of corneal astigmatism in cataract patients. *Sci Rep*. 2021 Jun 1;11(1):11514. doi: 10.1038/s41598-021-91028-2. PMID: 34075156; PMCID: PMC8169901.
13. Knutsson KA, Savini G, Hoffer KJ, Lupardi E, Bertuzzi F, Taroni L, et al. IOL Power Calculation in Eyes Undergoing Combined Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty and Cataract Surgery. *J Refract Surg*. 2022 Jul;38(7):435-442. doi: 10.3928/1081597X-20220601-02. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35858193.
14. Miao AO, Lin P, Qian D, Xu J, Lu YI, Zheng T. Association Between Endothelial Cell Density and Corneal Thickness in Medium, Short, and Long Eyes of Han Chinese Cataract Patients. *Am J Ophthalmol*. 2024 Jun;262:10-18. doi: 10.1016/j.ajo.2024.01.036. Epub 2024 Feb 4. PMID: 38316200.
15. Moshirfar M, Huynh R, Ellis JH. Cataract surgery and intraocular lens placement in patients with Fuchs corneal dystrophy: a review of the current literature. *Curr Opin Ophthalmol*. 2022 Jan 1;33(1):21-27. doi: 10.1097/ICU.0000000000000816. PMID: 34743088.
16. Nicholson M, Singh VM, Murthy S, Gatinel D, Pereira S, Pradhan A, et al. Current concepts in the management of cataract with keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2024 Apr 1;72(4):508-519. doi: 10.4103/IJO.IJO_1241_23. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38389251; PMCID: PMC11149527.
17. Romano V, Passaro ML, Bachmann B, Baydoun L, Ni Dhubbghaill S, Dickman M, et al. Combined or sequential DMEK in cases of cataract and Fuchs endothelial corneal dystrophy-A systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2024 Feb;102(1):e22-e30. doi: 10.1111/aos.15691. Epub 2023 May 8. PMID: 37155336.
18. Sandali O, El Sanharawi M, Tahiri Joutei Hassani R, Roux H, Bouheraoua N, Borderie V. Early corneal pachymetry maps after cataract surgery and influence of 3D digital visualization system in minimizing corneal oedema. *Acta Ophthalmol*. 2022 Aug;100(5):e1088-e1094. doi: 10.1111/aos.15060. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34750943.

19. Singh C, Joshi VP. Cataract surgery in Keratoconus revisited — An update on preoperative and intraoperative considerations and postoperative outcomes. *Semin Ophthalmol.* 2023 Jan;38(1):57-64. doi: 10.1080/08820538.2022.2112702. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35996343.

20. Viberg A, Byström B. Incidence of corneal transplantation after challenging cataract surgery in patients with and without corneal guttata. *J Cataract Refract Surg.* 2021 Mar 1;47(3):358-365. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000451. PMID: 33086292.

21. Yoon YC, Ha M, Whang WJ. Comparison of surgically induced astigmatism between anterior and total cornea in 2.2mm steep

meridian incision cataract surgery. *BMC Ophthalmol.* 2021 Oct 19;21(1):373. doi: 10.1186/s12886-021-02131-x. PMID: 34666720; PMCID: PMC8524831.

22. Zhou S, Chen X, Ortega-Usobiaga J, Zheng H, Luo W, Tu B, Wang Y. Characteristics and influencing factors of corneal higher-order aberrations in patients with cataract. *BMC Ophthalmol.* 2023 Jul 12;23(1):313. doi: 10.1186/s12886-023-03067-0. PMID: 37438729; PMCID: PMC10337181.

Отримано/Received 16.02.2025

Рецензовано/Revised 30.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 03.04.2025 ■

Information about authors

Rimma Skrypnyk, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: rimmaskrypnyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8463-1701>

Natalia Greben, PhD in medicine, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nkgreden@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0001-9049-6374>

Inna Skrypnychenko, PhD in medicine, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: inna_rakit@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0001-3749-7474>

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

Information about funding. There was no external financial support during the realization of this research.

Authors' contribution. R.L. Skrypnyk — concept and design of the study, analysis of the data; N.K. Greben — collection and processing of materials, analysis of the data; I.D. Skrypnychenko — analysis of the data, writing the text.

R.L. Skrypnyk, N.K. Greben, I.D. Skrypnychenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corneal state as a predictor of phacoemulsification success

Abstract. Background. The state of the cornea is an important factor determining the success of phacoemulsification. Changes in the endothelial layer, preoperative corneal edema and other morphological features can affect the rate of vision recovery and the risk of postoperative complications. The purpose of the study was to evaluate the influence of corneal state on the results of phacoemulsification by studying corneal thickness and endothelial cell density, to determine its role in predicting the success of the operation. **Materials and methods.** The study included 76 patients with age-related cataract who were divided into two groups: group 1 — 38 people with normal cornea without signs of endothelial dysfunction, group 2 — 38 participants with pathological corneal changes, including reduced endothelial cell density and preoperative edema. The preoperative examination included visometry, autorefractometry, pachymetry, endothelial microscopy, tonometry, anterior segment optical coherence tomography. Postoperative monitoring was performed on day 1, as well as 1, 3 and 6 months after surgery. **Results.** One day after the operation, visual acuity was higher in group 1 (0.74 ± 0.12) compared to group 2 (0.62 ± 0.15 ; $p < 0.05$). After 6 months, visual acuity in group 1 reached 0.94 ± 0.07 , in group 2 — 0.87 ± 0.09 , while 15.8 % of patients in the second group still complained of reduced contrast sensitivity. The corneal thickness before surgery was higher in group 2 ($574.6 \pm 12.3 \mu\text{m}$) than in group 1 ($531.2 \pm 10.5 \mu\text{m}$), and on day 1 after phacoemulsification, edema was significant-

ly more pronounced in group 2 ($595.1 \pm 14.7 \mu\text{m}$) as opposed to group 1 ($548.9 \pm 11.2 \mu\text{m}$). One month later, residual edema was observed in 21 % of patients in the second group. Endothelial cell density decreased in the postoperative period in all patients, but the loss was significantly greater in group 2 ($1987 \pm 135 \text{ cells/mm}^2$ vs $2492 \pm 98 \text{ cells/mm}^2$ in group 1; $p < 0.05$). Intraocular pressure after phacoemulsification temporarily increased, especially in group 2, where on the first day, its average increase was $4.1 \pm 0.9 \text{ mm Hg}$ (in group 1 — $3.2 \pm 0.7 \text{ mm Hg}$). After a month, intraocular pressure normalized in 85 % of patients, but in 8 % of participants in the second group, it required medical correction. According to the anterior segment optical coherence tomography data, changes in the corneal thickness and structure were detected in 21 % of cases (8 eyes) in group 1; in group 2, corneal edema was detected in 73.6 % (28 eyes) of cases, it was prolonged and persistent in 26.3 % (10 eyes). There was an increase in the stromal thickness, deformation of the Descemet's membrane, endothelial thickening with protrusion of endothelial cells, hyperreflective zones. **Conclusions.** Preoperative assessment of the cornea is an important step in predicting the success of phacoemulsification. The inclusion of corneal parameters in the algorithm for predicting postoperative phacoemulsification results will improve the outcomes of cataract surgery.

Keywords: phacoemulsification; cataract; cornea; endothelial cells; prognosis; optical coherence tomography

Доцільність використання вітамінної терапії у дітей з прогресуючою міопією

Резюме. Актуальність. Міопія — поширена аномалія рефракції у всьому світі. Вчені підтвердили існування зв'язку між аксіальною довжиною очного яблука, рефракцією, біохімічними месенджером та порушенням балансу мікро- та макроелементів. Численні дослідження вказують на певний вплив ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу на збереження здоров'я дитини. **Мета:** оцінити ефективність використання вітамінної терапії в лікуванні дітей з прогресуючою міопією. **Матеріали та методи.** Під спостереженням протягом 12 місяців перебувало 64 дитини (128 очей) від 11 до 16 років з міопією. Основну групу (I) становили 34 дитини (68 очей), в лікуванні яких використовували оптичну корекцію та вітамінну терапію. До групи порівняння (II) увійшло 30 пацієнтів (60 очей) з міопією, які не отримували вітамінної терапії. Контрольну групу становили 18 умовно здорових дітей (36 очей) без офтальмологічної патології. Проведено стандартне офтальмологічне обстеження. Дітям основної та контрольної групи визначали рівень ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу у ротовій рідині. Статистичну обробку проводили у програмі Statistica 13 En. У всіх пацієнтів була отримана інформована згода. **Результати.** Рівень ретинолу, 25-гідроксивітаміну D та токоферолу у дітей з міопією був вірогідно нижче у 2; 2,2 та у 2,9 раза відповідно, на відміну від умовно здорових дітей ($p < 0,05$). Після лікування спостерігалось збільшення рівня ретинолу в середньому в 1,6 раза, 25-гідроксивітаміну D в 1,3 раза та токоферолу у 1,8 раза ($p < 0,05$). У дітей основної групи середні дані Δ клінічної рефракції та Δ аксіальної довжини ока становили 0,31 [0,19; -0,75] дптр та 0,28 [0,10; 0,47] мм відповідно ($p < 0,05$). У пацієнтів II групи, які використовували оптичну корекцію та не отримували додаткової вітамінної терапії, дані Δ клінічної рефракції та Δ аксіальної довжини ока протягом року спостереження становили 0,75 [-0,25; -1,13] дптр та 0,61 [0,17; 0,96] мм ($p < 0,05$). **Висновки.** У дітей з міопією виявлено зниження у ротовій рідині рівня 25-гідроксивітаміну D та ретинолу в середньому у 2 рази та токоферолу в середньому у 2,9 раза порівняно з контрольною групою умовно здорових дітей ($p < 0,05$). Додаткове призначення вітамінної терапії у дітей з міопією сприяє уповільненню збільшення клінічної рефракції в 2,4 раза ($p < 0,05$) та аксіальної довжини ока у 2 рази ($p < 0,05$) у 76 % випадків на відміну від дітей, які не отримували вітамінну терапію протягом 1 року спостереження. **Ключові слова:** міопія; діти; ротова рідина; вітаміни; дефіцит; оптична корекція; оптична біометрія

Вступ

Міопія посідає провідне місце в патології органа зору дітей і є актуальним питанням сучасної офтальмології у всьому світі [1–3]. За останнє десятиліття частота цієї патології зросла у 2,7 раза [4]. Через значне поширення прогресуюча міопія стала однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності [5]. Науковці стверджують, що до 2050 року кількість випадків міопії

високого ступеня суттєво зростатиме, що матиме важливі наслідки для планування медичних послуг. Це включає не тільки лікування, але й профілактичні заходи для запобігання виникненню та прогресуванню міопії [6]. У дослідженнях було доведено, що аксіальна довжина очного яблука та рефракція пов'язані з експресією метаболічних генів та зі шляхами мітохондріального метаболізму. Це вказує на аномальний енергетичний метаболізм.

лізм під час розвитку міопічного рефрактогенезу [7, 8]. Вчені припускають, що в міопічному оці сітківка вивільняє біохімічні месенджери для зміни товщини хоріоїдеї та модуляції темпів росту склери [9]. Сукупність різноманітних чинників, таких як вплив навколишнього середовища, спосіб життя, дистанційне навчання, стиль харчування, зменшення часу, проведеного на свіжому повітрі, генетичні фактори, оксидативний стрес, призводить до дисбалансу мікро- та макроелементів, що відіграє суттєву роль у розвитку даного захворювання [6, 10–12]. Велика кількість досліджень, проведених останніми роками, показала фундаментальне значення вітамінів для здоров'я дитини [13]. Серед різноманіття публікацій стосовно забезпеченості вітамінами в дитячому віці при міопії слід виділити клінічні роботи, що вказують на зниження рівня ретинолу, токоферолу та 25-гідроксивітаміну D [14–17].

Окрім сироватки крові, будь-який доступний біологічний субстрат або рідина можуть бути використані як альтернативний об'єкт в якості матеріалу для дослідження метаболізму різних речовин в організмі, в тому числі і вітамінів. Одним з таких біологічних субстратів є ротова рідина, яка характеризується багатфакторним біохімічним складом [18]. У галузі різних медичних спеціальностей дослідження вітамінного статусу у ротовій рідині, особливо в дитячому віці, стає дедалі поширенішим завдяки неінвазивності та доступності отримання біологічного матеріалу [19]. Наведені вище дані стали обґрунтуванням для нашого наукового аналізу.

Мета дослідження: оцінити ефективність використання вітамінної терапії у лікуванні дітей з прогресуючою міопією.

Матеріали та методи

Дослідження було проспективним, когортним, порівняльним та клінічним. Усі дослідження проводилися 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, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Від батьків (представників) кожного пацієнта була отримана інформована згода. Під спостереженням перебувало 64 дитини (128 очей) віком від 11 до 16 років з міопією. Стандартне офтальмологічне обстеження включало: візометрію, авторефрактометрію до та після циклоплегії (авторефрактометр URK-700), біомікроскопію, офтальмоскопію, визначення аксальної довжини ока на оптичному біометрі (IOL Master 700 Carl Zeiss, Німеччина). Офтальмологічні обстеження проводили на базі кафедри офтальмології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

На базі Університетської клініки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету проводили імуноферментний аналіз на вміст ретинолу, токоферолу та 25-гідроксивітаміну D у ротовій рідині. Збір ротової рідини проводили натще в ранкові години шляхом спльовування в стерильну пробірку без стимуляції.

Біомасу центрифугували 15 хвилин при 10 000 об/хв. Надосадову частину ротової рідини переливали у пластикові пробірки і зберігали при температурі -30°C . Дослідження проводили на імуноферментному комплексі ImmunoChem-2100 (США) з використанням комерційного набору реагентів VA (Vitamin A) ELISA Kit (кат. № E-EL-0135), VE (Vitamin E) ELISA Kit (кат. № E-EL-0018) фірми Elabscience (США), 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] ELISA Kit (кат. № CAN-VD-510) фірми Diagnostics Biochem Canada (Канада) відповідно до інструкцій виробника. Концентрацію дослідних показників виражали в нанограмах на мілілітр (нг/мл).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері в програмі Statistica 13 En (StatSoft, ліцензія № JRR709H998119TE-A). Статистичні дані наведені у вигляді медіани і міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75). Порівняння даних, отриманих в групах, проводили за допомогою непараметричного рангового U-критерію Манна — Уїтні. Результат вважався статистично значущим при значенні $p < 0,05$. Пацієнтів було розподілено на 2 групи спостереження. Основну групу (I) становили 34 дитини (68 очей), у лікуванні яких використовували вітамінну терапію. Групу порівняння (II) становили 30 пацієнтів (60 очей) з міопією, які не отримували вітамінної терапії. Дану групу було оцінено ретроспективно. Контрольну групу становили 18 умовно здорових дітей (36 очей) без офтальмологічної патології. Середній вік пацієнтів у групах спостереження вірогідно не відрізнявся та був у межах від 11 до 16 років. Гострота зору в усіх пацієнтів основної та групи порівняння на початку дослідження з корекцією дорівнювала 0,9–1,0. Вітамінна терапія включала призначення вітаміну D 2000 МО/добу, ретинолу 2000 МО/добу, токоферолу 10 мг/добу протягом 2 місяців. Термін спостереження за пацієнтами становив 12 місяців.

Результати

Проведений імуноферментний аналіз вмісту вітамінів у ротовій рідині дітей основної та контрольної груп показав такі результати (рис. 1–3). Рівень ретино-

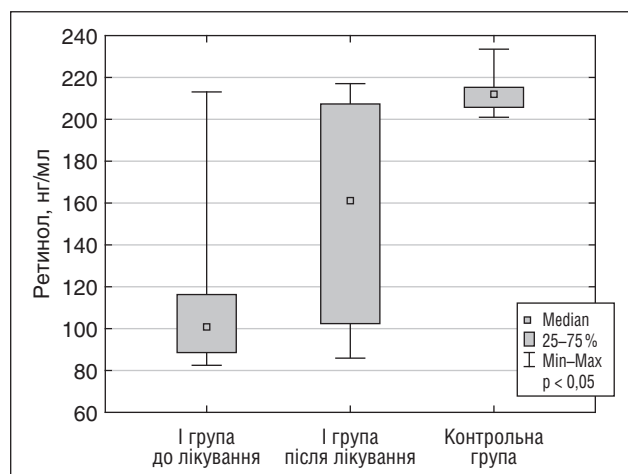


Рисунок 1. Рівень ретинолу у дітей з міопією основної групи до та після лікування та контрольної групи

лу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу був вірогідно нижчим у пацієнтів з міопією, на відміну від умовно здорових дітей. Так, дослідження рівня ретинолу виявило статистично значуще зниження показника у пацієнтів I групи з міопією в середньому у 2 рази порівняно з даними дітей контрольної групи: 101,48 [88,56; 116,82] нг/мл та 212,03 [205,55; 215,27] нг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Після проведеного лікування спостерігалось збільшення рівня ретинолу в середньому у 1,6 раза, який становив 161,83 [102,92; 207,41] нг/мл ($p < 0,05$) (рис. 1).

Дослідження рівня 25-гідроксивітаміну D виявило його зниження у пацієнтів I групи з міопією в середньому у 2,2 рази порівняно з даними дітей контрольної групи: 18,02 [16,93; 19,77] нг/мл та 39,80 [38,98; 40,68] нг/мл відповідно ($p < 0,05$). Після лікування відмічається збільшення рівня 25-гідроксивітаміну D в 1,3 рази відносно початкових даних. Вміст 25-гідроксивітаміну D досяг рівня 24,22 [18,36; 38,98] нг/мл ($p < 0,05$) (рис. 2). Водночас у дітей з міопією спостерігається зниження рівня токоферолу в середньому у 2,9 рази порівняно з контрольною групою: 4,93 [4,67; 5,66] нг/мл та 14,43 [12,12; 15,32] нг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Після лікування рівень токоферолу вірогідно збільшився у 1,8 раза та становив 8,86 [5,04; 13,97] нг/мл ($p < 0,05$). Ефективність застосування вітамінної терапії

у лікуванні дітей з прогресуючою міопією оцінювали за даними клінічної рефракції та аксіальної довжини ока протягом 12 місяців спостереження.

Збільшення цих показників по-різному відбулося у дітей обох груп спостереження. Найбільш стабільними виявилися середні дані клінічної рефракції та аксіальної довжини ока у дітей основної групи, які використовували оптичну корекцію та вітамінну терапію. У даних пацієнтів Δ клінічної рефракції та Δ аксіальної довжини ока протягом року спостереження становили $-0,31$ [0,19; $-0,75$] дптр та $0,28$ [0,10; $0,47$] мм відповідно, що мало статистично значущу різницю з початковими даними протягом року спостереження ($p < 0,05$). У пацієнтів II групи, які використовували оптичну корекцію та не отримували додаткової вітамінної терапії, дані Δ клінічної рефракції та Δ аксіальної довжини ока протягом року спостереження становили $0,75$ [$-0,25$; $-1,13$] дптр та $0,61$ [0,17; $0,96$] мм відповідно, що мало статистично значущу різницю з початковими даними протягом року спостереження ($p < 0,05$). У цій групі пацієнтів показники Δ клінічної рефракції та Δ аксіальної довжини ока в середньому перевищують у 2,4 та 2 рази відповідно ($p < 0,05$) показники дітей основної групи, які також використовували оптичну корекцію та додатково отримували вітамінну терапію.

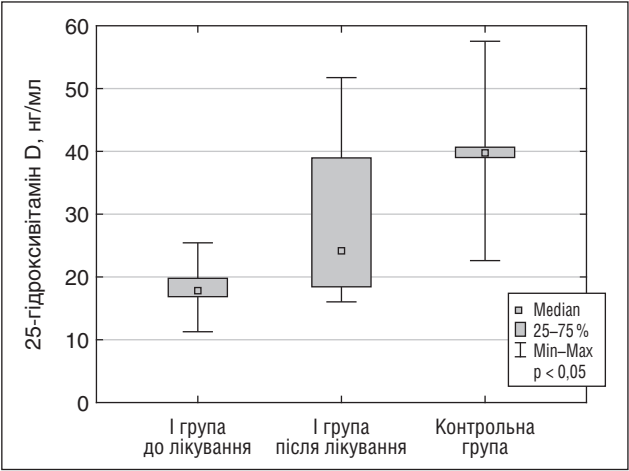


Рисунок 2. Рівень 25-гідроксивітаміну D у дітей з міопією основної групи до та після лікування та контрольної групи

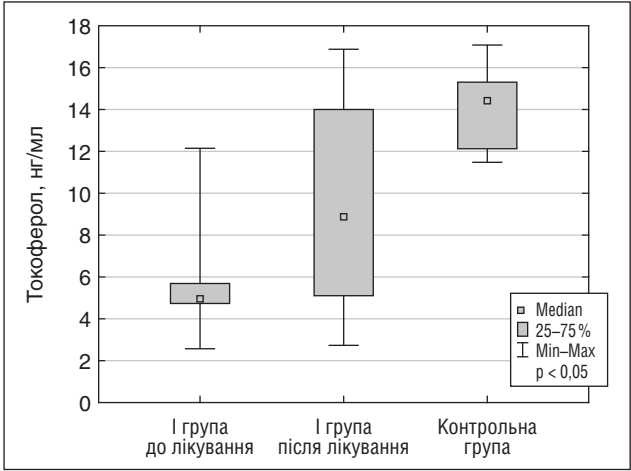


Рисунок 3. Рівень токоферолу у дітей з міопією основної групи до та після лікування та контрольної групи

Таблиця 1. Динаміка клінічної рефракції та аксіальної довжини ока у дітей основної групи та групи порівняння протягом року спостереження (Me [Q25; Q75])

Показник	I група n = 68 очей	II група n = 60 очей
Рефракція до лікування, дптр	$-2,00$ [$-1,75$; $-2,38$]	$-2,00$ [$-1,75$; $-2,50$]
Рефракція через 12 місяців спостереження, дптр	$-2,50^*$ [$-2,00$; $-3,00$]	$-2,95^*$ [$-2,50$; $-3,00$]
Δ клінічної рефракції, дптр	$0,31^{\#}$ [0,19; $-0,75$]	$0,75^{\#}$ [$-0,25$; $-1,13$]
Аксіальна довжина до лікування, мм	$24,55$ [24,27; 25,11]	$24,56$ [24,13; 24,89]
Аксіальна довжина через 12 міс. спостереження, мм	$24,87^*$ [24,65; 25,33]	$25,19^{\#}$ [24,97; 25,42]
Δ аксіальної довжини ока, мм	$0,28^{\#}$ [0,10; $0,47$]	$0,61^{\#}$ [0,17; $0,96$]

Примітки: * — $p < 0,05$ — значення статистичної розбіжності на початку та наприкінці спостереження всередині однієї групи; $^{\#}$ — $p < 0,05$ — значення статистичної розбіжності між I та II групами спостереження.

Обговорення

Дослідження останніх років все більше акцентують увагу на зв'язку між міопічним рефрактогенезом та рівнями ретинолу, 25-гідроксिवітаміну D та токоферолу у крові.

Встановлено, що ретинол і токоферол відіграють різні, але взаємодоповнюючі ролі у міопічному рефрактогенезі. Обидва вітаміни працюють синергічно, посилюючи загальний антиоксидантний захист очей за допомогою нейтралізації вільних радикалів, захисту ліпідів клітинної мембрани та взаємодії з іншими антиоксидантами. Ретинол може запобігти або уповільнити розвиток міопії за допомогою своєї дії щодо регенерації родопсину, захисту сітківки та регуляції росту клітин. Він також відіграє вирішальну роль в експресії генів, пов'язаних з розвитком очей, переважно через свою активну форму — ретиноеву кислоту [20]. Вважають, що зниження рівня ретинолу призводить до недостатнього вироблення ретиноевої кислоти, що може бути причиною порушення регуляції росту очного яблука і призвести до аномального аксіального подовження, викликаючи міопію [21, 22]. Токоферол підтримує мікроциркуляцію в очах, захищаючи ретинальні фоторецепторні клітини та регулюючи апоптоз, що може допомогти у запобіганні та уповільненні прогресування міопії [23, 24].

Особливу цінність мають погляди на вплив 25-гідроксивітаміну D на виникнення та перебіг міопії. Вітамін D впливає на регуляцію експресії генів, функції імунної системи, контроль запалення, регулювання проліферації та диференціації клітин, апоптозу та ангіогенезу, а також на аксіальну довжину очного яблука [16, 25]. G. Lingham із співавторами вказують на зв'язок між часом, проведеним на відкритому повітрі, біомаркером якого виступає концентрація 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові дітей та підлітків, та міопічним рефрактогенезом [26]. Найширше коло питань щодо оцінки рівнів ретинолу, токоферолу та 25-гідроксивітаміну D в організмі при міопії базується на публікаціях, пов'язаних з дослідженнями плазми крові як у дорослих, так і у дітей. Так, B. Mikoluc зі співавторами підтвердили негативний зв'язок між аксіальною довжиною та зниженням концентрації ретинолу та токоферолу. Водночас вони відмітили позитивні кореляції між концентраціями ретинолу та α -токоферолу ($r = 0,692$, $p < 0,001$) [24]. Цінним є дослідження науковців, які визначали концентрації ретинолу та токоферолу у сироватці крові пацієнтів з міопією, у якому рівні вітамінів були у 1,3 раза нижчими за показники контрольної групи ($p < 0,05$). Поряд з цим були встановлені статистично значущі негативні кореляції між аксіальною довжиною ока та рівнями ретинолу та токоферолу [14, 22]. В інших дослідженнях результати вказують на можливий поріг, за якого недостатнє споживання ретинолу збільшує ризик розвитку міопії [22].

Цікавою є наукова робота T. Frolova та P. Bezdetko, які не виявили кореляції між рівнем 25-гідроксивітаміну D та ступенем міопії, оскільки його дефіцит визначався у всіх дітей з прогресуючою міопією, але, оцінюючи дефіцит вітаміну D та градієнт прогресування міопії за 12 місяців, вчені відзначають високу зворотну кореляцію ($r = -0,99$, $p < 0,05$) між даними параметрами [27]. Під час нашої

дослідницької роботи для визначення вітамінного статусу пацієнтів як біологічний субстрат використовувалася ротова рідина, адже її дослідження є досить зручним та неінвазивним методом діагностики, що важливо для дитячого віку. Встановлено зниження рівня ретинолу у 2 рази, токоферолу у 2,9 рази, 25-гідроксивітаміну D у 2,2 рази у дітей з прогресуючою міопією відносно здорових дітей. Попередні власні дослідження продемонстрували кореляцію між рівнями ретинолу, токоферолу, 25-гідроксивітаміну D у ротовій рідині та міопічним рефрактогенезом [28, 29]. Отже, отримані результати узагальнюють дані інших дослідників, доповнюють базу даних щодо визначення патогенетичних факторів ризику прогресування міопії та свідчать про те, що міопічний рефрактогенез відбувається на фоні дисбалансу вітамінного статусу. Це зумовлено, імовірно, порушенням метаболічних процесів в організмі дитини, несприятливим впливом зовнішнього середовища у такої категорії пацієнтів, на що вказують і дані літературних джерел [14, 24, 25, 30].

Додаткове призначення вітамінної терапії призводить до збільшення рівня 25-гідроксивітаміну D в середньому у 1,3 рази, ретинолу в середньому у 1,6 рази, токоферолу в середньому у 1,8 рази ($p < 0,05$). Збільшення клінічної рефракції протягом року становить в середньому 0,31 дптр ($p > 0,05$), аксіальної довжини ока в середньому 0,28 мм ($p > 0,05$).

Отримані результати свідчать про необхідність диференційованого підходу до лікування міопії, який патогенетично ґрунтується на індивідуальній оцінці вітамінного статусу у дітей з прогресуючою міопією, а саме доцільним є включення препаратів, що містять 25-гідроксивітамін D, ретинол та токоферол.

Висновки

1. У дітей з міопією виявлено зниження у ротовій рідині рівня 25-гідроксивітаміну D та ретинолу в середньому у 2 рази та токоферолу в середньому у 2,9 рази порівняно з групою умовно здорових дітей без офтальмологічної патології ($p < 0,05$).

2. Додаткове призначення вітамінної терапії у дітей з міопією сприяє уповільненню збільшення клінічної рефракції в 2,4 рази ($p < 0,05$) та аксіальної довжини ока у 2 рази ($p < 0,05$) у 76 % випадків, на відміну від дітей, що не отримували вітамінну терапію протягом 1 року спостереження.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконано в рамках НДР кафедри офтальмології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Психо-емоціональні, функціональні та морфологічні зміни організму при консервативному, хірургічному та лазерному лікуванні патології переднього та заднього відділів ока» (номер державної реєстрації 0119U100936).

Внесок авторів. Цибульська Т.Є. — концепція і дизайн дослідження, написання тексту; Тіткова О.Ю. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

- Liang J, Pu Y, Chen J, Liu M, Ouyang B, Jin Z, Ge W, Wu Z, Yang X, Qin C, Wang C, Huang S, Jiang N, Hu L, Zhang Y, Gui Z, Pu X, Huang S, Chen Y. Global prevalence, trend and projection of myopia in children and adolescents from 1990 to 2050: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2025 Feb 24;109(3):362-371. doi: 10.1136/bjo-2024-325427.
- Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, Lanca C, Saw SM. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol*. 2020 Jan 14;20(1):27. doi:10.1186/s12886-019-1220-0.
- Biswas S, El Kareh A, Qureshi M, Lee DMX, Sun CH, Lam JSH, Saw SM, Najjar RP. The influence of the environment and lifestyle on myopia. *J Physiol Anthropol*. 2024 Jan 31;43(1):7. doi: 10.1186/s40101-024-00354-7.
- Бушуєва Н.М., Коновалова Н.В., Храменко Н.І., Шапір Д., Ковтун О.В. Профілактика порушень акомодативної міопії у дітей. *Архів офтальмології України*. 2021;9(2):25-28. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.2.2021.241506>.
- Bezdytko PA, Parkhomets RO. Analysis of the impact of corneal parameters on the dynamics of myopia progression when using orthokeratology lenses. *Ukr J Ophthalmol*. 2021;2(13):56-63. doi: <https://doi.org/10.30702/Ophthalmology30062021-13.2.39-46/17.7-05>.
- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016 May;123(5):1036-42. doi: 10.1016/j.optha.2016.01.006.
- Riddell N, Giummarra L, Hall NE, Crewther SG. Bidirectional Expression of Metabolic, Structural, and Immune Pathways in Early Myopia and Hyperopia. *Front Neurosci*. 2016 Aug 30;10:390. doi: 10.3389/fnins.2016.00390.
- Belete GT, Zhou L, Li KK, So PK, Do CW, Lam TC. Metabolomics studies in common multifactorial eye disorders: a review of biomarker discovery for age-related macular degeneration, glaucoma, diabetic retinopathy and myopia. *Front Mol Biosci*. 2024 Aug 13;11:1403844. doi: 10.3389/fmolb.2024.1403844.
- Schaeffel F, Swiatczak B. Mechanisms of emmetropization and what might go wrong in myopia. *Vision Res*. 2024 Jul;220:108402. doi: 10.1016/j.visres.2024.108402.
- Yu CY, Dong L, Li YF, et al. Vitamin D and myopia: a review. *Int Ophthalmol*. 2024 Feb 18;44(1):95. doi: 10.3389/fmolb.2024.1403844.
- Wang WY, Chen C, Chang J, Chien L, Shih YF, Lin LLK, Pang CP, Wang IJ. Pharmacotherapeutic candidates for myopia: A review. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jan;133:111092. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111092.
- Mutti DO, Marks AR. Blood levels of vitamin D in teens and young adults with myopia. *Optom Vis Sci*. 2011 Mar;88(3):377-82. doi: 10.1097/OPX.0b013e31820b0385.
- Martini L, Pecoraro L, Salvottini C, Piacentini G, Atkinson R, Pietrobelli A. Appropriate and inappropriate vitamin supplementation in children. *J Nutr Sci*. 2020 Jun 5;9:e20. doi: 10.1017/jns.2020.12.
- Zhang R, Dong L, Yang Q, Zhou W, Wu H, Li Y, Li H, Wei W. Screening for novel risk factors related to high myopia using machine learning. *BMC Ophthalmol*. 2022 Oct 13;22(1):405. doi: 10.1186/s12886-022-02627-0.
- Tianli Zheng, Yaohui Qu, Weiwei Fu, et al. Association between Vitamin E and myopia in a cross-sectional study of the United States population. 2023 Aug 18. doi: 10.21203/rs.3.rs-3259867/v1.
- Tideman JW, Polling JR, Voortman T, Jaddoe VW, Uitterlinden AG, Hofman A, Vingerling JR, Franco OH, Klaver CC. Low serum vitamin D is associated with axial length and risk of myopia in young children. *Eur J Epidemiol*. 2016 May;31(5):491-9. doi: 10.1007/s10654-016-0128-8.
- Yu Y, Chen H, Wang Z, Ye Y, Zhang Z, Bao Y, Jia Y, Zhou X, Zhao J. Exploring the Relationship Between Refractive Errors and Common Chronic Diseases Via Blood Biochemistry Tests: A Large Prospective Cohort Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024 Nov 4;65(13):26. doi: 10.1167/iops.65.13.26.
- Murphy M, Srivastava R, Deans K. *Clinical biochemistry: text and color illustrations*. 7th ed. 2024. p. 192.
- Возна І.В., Самойленко А.В., Павлов С.В. Вивчення вмісту біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит. *Український стоматологічний альманах*. 2020;4:10-15. Available from: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/16251>.
- Sajovic J, Meglič A, Glavač D, Markelj Š, Hawlina M, Fakin A. The Role of Vitamin A in Retinal Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 18;23(3):1014. doi: 10.3390/ijms23031014.
- Borel P, Desmarchelier C. Genetic Variations Associated with Vitamin A Status and Vitamin A Bioavailability. *Nutrients*. 2017 Mar 8;9(3):246. doi: 10.3390/nu9030246.
- Ng FJ, Mackey DA, O'Sullivan TA, Oddy WH, Yazar S. Is Dietary Vitamin A Associated with Myopia from Adolescence to Young Adulthood? *Transl Vis Sci Technol*. 2020 May 28;9(6):29. doi: 10.1167/tvst.9.6.29.
- Edwards G, Olson CG, Euritt CP, Koulen P. Molecular Mechanisms Underlying the Therapeutic Role of Vitamin E in Age-Related Macular Degeneration. *Front Neurosci*. 2022 May 4;16:890021. doi: 10.3389/fnins.2022.890021.
- Mikuluc B, Sawicka-Powierza J, Berk K, Maciejczyk M, Powierza K, Zalewska A, Szulimowska J, MacDonald J, Koput A, Karpinska J, Sawczuk R, Hryniewicka M, Bakunowicz-Lazarczyk A. Reduced retinol (vitamin A) and α -tocopherol (vitamin E) blood levels and increased myeloperoxidase (MPO) activity in children with high myopia. *Sci Rep*. 2024 Sep 11;14(1):21231. doi: 10.1038/s41598-024-72426-8.
- Zmijewski MA. Vitamin D and Human Health. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 3;20(1):145. doi: 10.3390/ijms20010145.
- Lingham G, Mackey DA, Zhu K, Lucas RM, Black LJ, Oddy WH, Holt P, Walsh JP, Sanfilippo PG, Chan She Ping-Delfos W, Yazar S. Time spent outdoors through childhood and adolescence — assessed by 25-hydroxyvitamin D concentration — and risk of myopia at 20 years. *Acta Ophthalmol*. 2021 Sep;99(6):679-687. doi: 10.1111/aos.14709.
- Frolova T, Bezdetko P. Study of the role of vitamin D in children with progressive myopia. *East Eur Sci J*. 2021;2:4-8. doi:10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.73.118.
- Цибульська Т.Є., Тіткова О.Ю. Зміни рівня ретинолу та токоферолу у ротовій рідині дітей з міопією. *Архів офтальмології України*. 2024;12(1):57-61. doi: 10.22141/2309-8147.12.1.2024.353.
- Цибульська Т.Є., Тіткова О.Ю., Костровська К.О. Зміни рівня 25-гідроксिवітаміну D у ротовій рідині у дітей з прогресуючою міопією. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024;(4):19-25. doi: 10.31612/2616-4868.4.2024.03.
- Бездетко П.А., Гулида А.О. Оценка влияния витаминного комплекса на основе антиоксидантов, лютеина, зеаксантина, омега-3 жирных кислот и каротиноидов на зрительные функции у пациентов с миопией. *East Eur Sci J*. 2020;2(54):21-26.

Отримано/Received 09.05.2024

Рецензовано/Revised 01.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2025

Information about authors

Tamila Tsybul'ska, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Ophthalmology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1745-7002>
Oleksandra Titkova, PhD-student, Department of Ophthalmology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: titkovaoleksandra7@gmail.com; phone: +380 (98) 436-22-00; <https://orcid.org/0009-0000-8551-0883>

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

Information about funding. The study was carried out within the framework of the research project of the Department of Ophthalmology of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University named "Psycho-emotional, functional and morphological changes in the body during conservative, surgical and laser treatment for pathology of the anterior and posterior segments of the eye" (state registration number 0119U100936).

Authors' contribution. T.E. Tsybul'ska — concept and design of the study, writing the text; O.U. Titkova — collection and processing of materials, analysis of the data obtained, writing the text.

T.E. Tsybul'ska, O.U. Titkova

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The feasibility of using vitamin therapy in children with progressive myopia

Abstract. Background. Myopia is a common refractive error worldwide. Scientists have confirmed the existence of a connection between the axial length of the eye, refraction, biochemical messengers and imbalance of micro- and macronutrients. Numerous studies indicate a certain effect of retinol, 25-hydroxyvitamin D and tocopherol on maintaining the health of the child. The purpose was to evaluate the effectiveness of vitamin therapy in the treatment of children with progressive myopia. **Materials and methods.** Sixty-four children (128 eyes) aged 11 to 16 years with myopia were observed for 12 months. The main group (I) included 34 participants (68 eyes), in the treatment of which optical correction and vitamin therapy were used. The comparison group (II) — 30 patients (60 eyes) with myopia who did not receive vitamin therapy. The control group consisted of 18 relatively healthy children (36 eyes) without ophthalmic pathology. A standard ophthalmic examination was performed. The level of retinol, 25-hydroxyvitamin D and tocopherol in the oral fluid was determined in children of the main and control groups. Statistical processing was performed using the Statistica 13 En program. Informed consent was obtained from all patients. **Results.** The level of retinol, 25-hydroxyvitamin D and tocopherol in children with

myopia was significantly lower, by 2, 2.2 and 2.9 times, respectively, in contrast to relatively healthy children ($p < 0.05$). After treatment, there was an increase in retinol on average by 1.6 times, 25-hydroxyvitamin D by 1.3 times and tocopherol by 1.8 times ($p < 0.05$). In children of group I, the average data of Δ clinical refraction and Δ axial length of the eye were 0.31 [0.19; –0.75] diopters and 0.28 [0.10; 0.47] mm, respectively ($p < 0.05$). In patients of group II who used optical correction and did not receive additional vitamin therapy, the indicators of Δ clinical refraction and Δ axial length of the eye during the year of observation were 0.75 [–0.25; –1.13] diopters and 0.61 [0.17; 0.96] mm ($p < 0.05$).

Conclusions. Children with myopia had a decrease in the level of 25-hydroxyvitamin D and retinol in the oral fluid on average by 2 times and tocopherol on average by 2.9 times compared to the control group of relatively healthy children ($p < 0.05$). Additional vitamin therapy in children with myopia slows down an increase in clinical refraction by 2.4 times ($p < 0.05$) and axial length of the eye by 2 times ($p < 0.05$) in 76 % of cases, in contrast to children who did not receive vitamin therapy during 1 year of observation.

Keywords: myopia; children; oral fluid; vitamins; deficiency; optical correction; optical biometry

Вплив блокади клітинних протеїнкіназ на експресію нейрофіламентів у сітківці при експериментальній діабетичній ретинопатії

Резюме. Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) є основною причиною втрати зору серед пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД). Одним із ключових механізмів її прогресування є нейродегенерація, що супроводжується зниженням рівня нейрофіламентів (NF) у сітківці. Клітинні протеїнкінази беруть участь у регуляції апоптозу та нейродегенеративних процесів при ДР. Вплив їхньої фармакологічної блокади на рівень NF у сітківці потребує подальшого вивчення. **Мета:** визначити експресію нейрофіламентів у сітківці при експериментальній діабетичній ретинопатії та вплив на неї фармакологічної блокади клітинних протеїнкіназ сорафенібом. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 55 тримісячних самцях щурів лінії Wistar. Експериментальну ДР моделювали шляхом введення стрептозотоцину (50 мг/кг). Тварин розподілили на три групи: контрольна (без лікування), група з введенням інсуліну та група з комбінованим введенням інсуліну та інгібітора протеїнкіназ сорафенібу (50 мг/кг). Уміст NF-H у тканині сітківки визначали методом імуноблотингу, а експресію — імуногістохімічним аналізом. Статистичний аналіз проводили методом ANOVA, вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$. **Результати.** При розвитку експериментальної ДР рівень NF-H у сітківці знижувався у 2,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами, що свідчило про розвиток нейродегенерації. Введення інсуліну не впливало на рівень NF-H (зниження у 2,0 раза; $p < 0,05$), тоді як комбіноване застосування інсуліну та сорафенібу сприяло його частковому збереженню (зниження у 1,6 раза; $p < 0,05$). Крім того, застосування сорафенібу зменшувало гіперфосфорилювання нейрофіламентів, що могло бути пов'язане з його впливом на активність протеїнкіназ. **Висновки.** Фармакологічна блокада клітинних протеїнкіназ сорафенібом частково запобігає втраті NF-H у сітківці при експериментальній ДР, що вказує на перспективність цього підходу для захисту нейрональних структур від гіперглікемічного ушкодження.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; нейродегенерація; нейрофіламенти; клітинні протеїнкінази; сорафеніб

Вступ

Патогенез діабетичної ретинопатії (ДР) на сьогодні цілком не вивчений, але відомо, що має в основі множинні механізми, серед яких запалення, активація імунної системи, оксидативний стрес та накопичення кінцевих продуктів глікування, активація поліолового, гексозамінового шляхів та шляху протеїнкінази C, янус-кінази/транслуктора сигналів і активатора транс-крипції (JAK/STAT), мітохондріальна дисфункція,

ефекти ренін-ангіотензинової системи, модифікація гістонів і метилювання ДНК, дисбаланс місцевої продукції нейротропних факторів та нейродегенерація, які в сукупності призводять до дегенерації сітківки [1].

Нейродегенерація сітківки є процесом, який включає реактивний гліоз, зниження функції нейронів та їхню втрату [2]. У прогресуванні ДР нейродегенерація є одним з найбільш ранніх процесів: апоптоз та дисфункцію нейронів сітківки щурів можна спостерігати

протягом 1 місяця від індукції в них цукрового діабету (ЦД) — ще до виявлення мікроангіопатії [3]. При цьому в цих клітинах виявляється надмірна експресія таких ключових проапоптотичних білків, як каспаза-3, Вах і Fas [4]. Крім того, мітохондріальна дисфункція та фрагментація також сприяють апоптозу нейронів сітківки при ЦД, що підтверджується виявленням у них значних концентрацій цитохрому С та апоптоз-індукуючого фактора (AIF) [5].

Шляхом додавання лютеїну в раціон шурів з ЦД було досягнуто інгібування продукції активних форм кисню в нейронах сітківки, чим було знижено темпи прогресування ДР [6]. Це відбулось шляхом зниження активації позаклітинної сигнал-регульованої кінази (ERK) і, як наслідок, підвищення рівнів синаптофізину та нейротрофічного фактора росту (BDNF) у тканинах сітківки, що вказує на вагомість оксидативного стресу в ході ретиальної нейродегенерації. Навіть на початкових етапах ДР відбувається порушення процесів нейроваскулярної регуляції сітківки, що полягає в опосередкованому гліоцитами і шляхами оксиду азоту контролі нейронів за кровонаповненням її внутрішніх мікросудин, які не мають автономної іннервації, в умовах значного метаболічного стресу [7, 8]. Шляхом проведення мультифокальної електроретинографії було виявлено порушення трансдукції фоторецепторів сітківки навіть на доклінічних стадіях ДР, що може пояснювати знижену контрастну та кольорову чутливість у пацієнтів з ЦД без судинних ознак ДР [9]. Імовірно, внаслідок порушення регуляції метаболізму в умовах ЦД, навіть за відсутності судинних ознак ДР, виявляється прогресуюче стоншення макулярного шару нервових волокон та гангліонарного і внутрішнього плексиформного шарів сітківки [3].

Нейрофіламенти (NF) є проміжними філаментами нейронів, що підтримують їхню структуру, розміри і форму та виконують низку інших функцій. До них належать легкі (NF-L), середні (NF-M), важкі (NF-H) NF, α -інтернексин (IV клас), периферин (III клас), що мають схожу структуру і складаються з 4 субодиниць, але мають різну молекулярну масу, структурну організацію, локалізацію та функції [10]. Автоімунні та запальні процеси, вплив іонізуючої радіації, нейротоксинів, природних процесів старіння організму, аксональне пошкодження впливають на функціонування NF. Крім того, ефект справляють стан функціонування нирок, ендокринної системи, метаболічний стрес, зокрема пов'язаний з ЦД, захворювання серцево-судинної системи та високий індекс маси тіла. У ході пост-трансляційної модифікації NF відбуваються процеси окиснення, нітрування, ацетилювання, цитрулінізації, фосфорилування, глікування, глікозилювання та інші хімічні перетворення NF. Функціонування та регуляцію експресії й модифікації NF порушують мутації у відповідних генах. До агрегації NF призводять гіперфосфорилування їхніх молекул, порушення аксонального транспорту, порушення білкової структури та взаємодії протеїнів, їхньої деградації [11]. Усі ці процеси певною мірою відбуваються в ході таких нейродегенеративних розладів, як бічний аміотрофічний склероз, хвороба

Паркінсона, хвороба Альцгеймера, діабетична нейро- та ретинопатія та інші. Водночас рівні цих білків підвищуються в сироватці крові та спинномозковій рідині. Це робить їх важливими біомаркерами нейродегенеративної патології [12].

У розвитку ДР важливу роль відіграють протеїнкінази, які регулюють сигнальні шляхи, пов'язані з запаленням, ангіогенезом, апоптозом та нейродегенерацією [13]. До групи мітоген-активованих кіназ (MAPK) відносять JNK (с-Jun N-термінальна кіназа, MAPK8), p38 MAPK, ERK1/2 (позаклітинні сигнал-активовані кінази) [14]. В умовах гіперглікемії, оксидативного стресу та запалення JNK (1–3) активують транскрипційні фактори с-Jun, ATF-2, що запускає апоптоз гангліонарних та амакринових клітин сітківки, а також пригнічує вплив інсуліну на сітківку через p70S6K1-залежний механізм [15]. При ЦД p38 MAPK активується і стимулює продукцію прозапальних цитокінів, як-от фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерлейкін-1 бета (IL-1 β), інтерлейкін-6 (IL-6), а також ферментів індукованої синтази оксиду азоту (iNOS) і циклооксигенази-2 (COX-2). Гістоновий білок H3, який фосфорилується p38 MAPK, регулює транскрипційний фактор каппа-бі (NF- κ B) і тим самим також підвищує експресію цитокінів та хемокінів. Запалення, посилене таким чином p38 MAPK, значно погіршує перебіг ДР і опосередковано пошкоджує нейрони сітківки [16]. Шляхи JAK/STAT важливі для регулювання вродженої імунної відповіді мікроглії, макрофагів і нейтрофілів. Особливо JAK2/STAT3 активуються в умовах гіперглікемії і стимулюють продукцію прозапальних цитокінів, що сприяє пошкодженню та загибелі гангліонарних клітин сітківки [17]. Високий рівень глюкози крові активує експресію генів каталітичної субодиниці фосфатидилінозит-4,5-бісфосфат-3-кінази альфа (PIK3CA) і васкулоендотеліального фактора росту (VEGF), продукцію та фосфорилування PI3K, що в подальшому фосфорилує протеїнкіназу В альфа (AKT) і мішень рапаміцину ссавців (mTOR). Це призводить до секреції прозапальних факторів TNF- α , IL-1 β , клітинного апоптозу та пригнічення проліферації клітин сітківки. Також надмірна активація mTOR пригнічує процеси автофагії, що призводить до накопичення пошкоджених білків у нейронах та їхньої запрограмованої загибелі [18]. Блокування описаних шляхів, таким чином, може мати нейропротекторний ефект і створювати підґрунтя для розробки нових стратегій лікування і профілактики ДР.

Мета: визначити експресію нейрофіламентів у сітківці при експериментальній діабетичній ретинопатії та вплив на неї фармакологічної блокади клітинних протеїнкіназ сорафенібом.

Матеріали та методи

При виконанні роботи керувалися нормами та принципами Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальними етичними принципами експери-

ментів на тваринах, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики (2001) та експертним висновком комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

У дослідження залучено 55 тримісячних щурів-самців лінії Wistar вагою 140–160 г. Експериментальний ЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину (50 мг/кг; Sigma-Aldrich, Co, Китай), розчиненого у холодному 0,1 М цитратному буфері (pH 4,5). Протягом 16 годин до виконання ін'єкції тварин не годували, а протягом 24 годин після — поїли 5% розчином глюкози. У подальшому кожні три доби контролювали рівень глікемії за допомогою глюкометра та одноразових тест-смужок (ACCU-Chek Instant, Roche, Mannheim, Німеччина) у крові, забраної з хвостової вени натще. Як контроль введення стрептозотоцину 5 щурам вводили тільки цитратний буфер, ще 5 інтактних щурів використано для отримання початкових даних (інтактний контроль). Через 3 доби після ін'єкції вміст глюкози у крові тварин, яким вводили стрептозотон, був не менше ніж 15 ммоль/л, в жодного з щурів, яким було введено тільки цитратний буфер, вміст глюкози у крові не перевищував 6,1 ммоль/л. Тварин спостерігали протягом 3 місяців.

Через 7 діб тварин зі стійкою гіперглікемією ($n = 45$) сліпим випадковим способом розділили на 3 групи по 15 особин. У 1-й групі (контроль) лікування гіперглікемії не проводили. У 2-й групі тваринам через день внутрішньоочеревинно вводили інсулін короткої дії (Actrapid HM Penfill, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Данія) у дозі 30 Од. Тваринам 3-ї групи вводили інсулін (за схемою 2-ї групи), а також *per os* щоденно вводили розчин інгібітора протеїнкіназ сорафенібу (200 мг, Cipla, Індія) у дозі 50 мг/кг у вигляді саше.

Тварин виводили з експерименту через 7 і 28 діб та через 3 місяці у кількості по 5 особин в кожній групі шляхом смертельної ін'єкції тіопенталу (75 мг/кг). Для морфологічних досліджень очі занурювали у 10% розчин нейтрального формаліну та заливали в парафін. Із парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2–3 мкм. Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням моноклональних мишачих антитіл до NF-H (Neurofilaments 70/200 kDa, Monoclonal antibody, 2F11, Invitrogen, ThermoFisher Scientific, Waltham, Massachusetts, США). Зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном. Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів ZEISS (Німеччина) з системою обробки результатів Axio Imager A2. Оцінку інтенсивності експресії проводили згідно з рекомендаціями D. Dabbs (2021) на підставі візуально-аналогової шкали: 0 балів — забарвлення відсутнє; 1 бал (+) — слабка інтенсивність забарвлення; 2 бали (++) — середня інтенсивність забарвлення; 3 бали (+++) — висока інтенсивність забарвлення [19].

Визначення вмісту NF-H у лізатах тканини сітківки проводили методом імуноблотингу. Зразки тканини витримували у скрапленому азоті, подрібнювали та

гомогенізували у 50 ммоль Tris-HCl буфера (pH 7,4) з додаванням інгібіторів фосфатаз та протеаз (Pierce Protease and Phosphatase inhibitor, ThermoScientific, США, #A32961). Електрофорез проводили у 8% поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію (SDS-PAGE) у камері для вертикального гелі-електрофорезу (BioRad, США). Протеїни з гелю переносили на нітроцелюлозну мембрану за допомогою електроблоту. Мембрани інкубували з моноклональними антитілами до NF-H (no. MA5-14981, rabbit, 1 : 1,000, Invitrogen, США). Антитіла до актину (β -actin (loading control), no. MA5-15739, mouse, 1 : 3,000, Invitrogen, США) використовували для його детекції як контролю нанесення протеїну. Після первинної інкубації мембрани відмивали та обробляли антивидовими вторинними антитілами, кон'югованими з пероксидазою хрому (goat anti-rabbit or anti-mouse IgG, Invitrogen, США, cat. nos. G-21234 and 31430, respectively, 1 : 8,000 diluted). Напівкількісний аналіз проводили денситометрично, використовуючи програмне забезпечення TotalLab (TL120, Nonlinear Inc, США). Результати імуноблот-аналізу вмісту виражали в умовних одиницях від контрольної величини оптичної густини відповідної поліпептидної зони на блотограмах, нормованої за вмістом актину в кожному зразку.

Для статистичного аналізу застосовували програмне забезпечення Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Описову статистику проводили з розрахунком середніх та їхніх стандартних похибок. Вибіркові середні порівнювали із застосуванням дисперсійного аналізу (ANOVA), вірогідними вважали відмінності при значенні $p < 0,05$.

Результати

Результати визначення вмісту NF-H у тканині сітківки щурів наведено на рис. 1. При розвитку експериментальної ДР через 3 місяці спостереження вміст NF-H суттєво зменшувався порівняно з інтактним контролем (у 2,2 раза; $p < 0,05$).

При застосуванні інсуліну вміст NF-H був зменшений такою ж мірою (у 2,0 раза; $p < 0,05$), що вказувало на відсутність впливу інсуліну на експресію NF-H. Натомість застосування разом з інсуліном ІПК сорафенібу сприяло збереженню експресії NF-H — порівняно з інтактним контролем він був знижений меншою мірою (в 1,6 раза; $p < 0,05$), при цьому його вміст був більшим, ніж у групі з введенням тільки інсуліну ($p < 0,05$; рис. 1b).

На блотограмах NF-H добре видно додаткову смужку на рівні 320 kDa (рис. 1a), що відображало накопичення гіперфосфорильованих ланцюгів нейрофіламентів. Відомо, що вони відображають порушення катаболізму цього структурного протеїну та його акумуляцію у клітинах з порушенням аксонального транспорту [20, 21].

Таких смужок не було у пробах з введенням інсуліну і сорафенібу, що могло вказувати на більш врегульований процес метаболізму нейрофіламентів при застосуванні блокади клітинних протеїнкіназ.

У сітківці інтактних щурів NF-H-позитивне забарвлення було виявлено в аксональних горбиках гангліонарних клітин та у вигляді поздовжніх волокон невели-

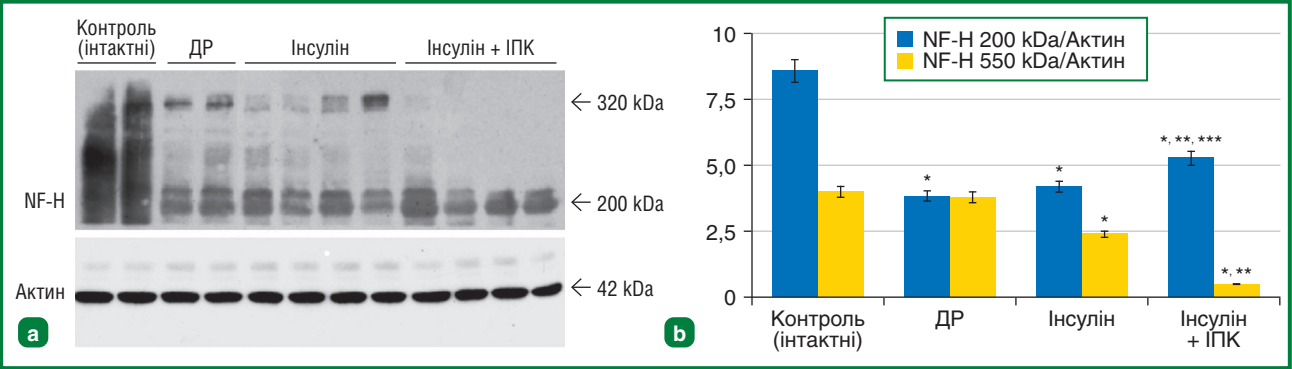


Рисунок 1. Уміст нейрофіламентів (NF-H) та актину у тканині сітківки контрольної групи на початку дослідження (Контроль (інтактні)), через 3 місяці у групах з діабетичною ретинопатією без лікування (ДР), з лікуванням інсуліном (Інсулін) та інгібітором протеїнази (ІПК) сорафенібом (Інсулін+ІПК): а — репрезентативні блотограми NF-H і актину; б — результати денситометричного аналізу блотограм NF-H на рівні 200 і 500 kDa (співвідношення до вмісту актину); * — $P < 0,05$ порівняно зі значенням на початку дослідження

кої протяжності у шарі нервових клітин (білі стрілочки на рис. 2). Інтенсивність їх забарвлення за шкалою D. Dabbs відповідала 2–3 балам. Також чітко візуалізувалися нервові волокна та їхні сплетення у зовнішньому плексиформному шарі (білі зірочки на рис. 2) і на межі зовнішнього ядерного шару та шару паличок і колбочок (білі ромбики на рис. 2). Позитивно забарвлені волокна у плексиформних шарах сітківки могли належати горизонтальним та амакриновим клітинам [22].

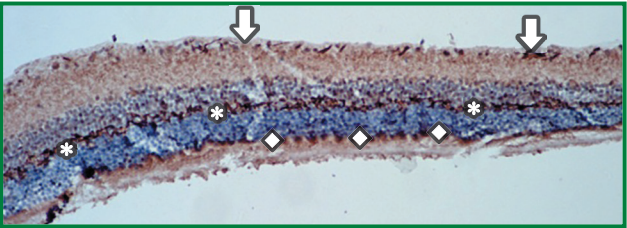


Рисунок 2. Сітківка інтактного щура. Репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження нейрофіламентів (NF-H), дозabarвлення гематоксиліном; $\times 100$; білі стрілочки — позитивно забарвлені гангліонарні клітини; білі зірочки — інтенсивне забарвлення сплетень волокон у зовнішньому плексиформному шарі; білі ромбики — інтенсивне забарвлення сплетень волокон на межі зовнішнього ядерного шару та шару паличок і колбочок

Через 3 місяці моделювання ДР інтенсивність імуно-позитивного забарвлення сітківки була суттєво знижена та за шкалою D. Dabbs відповідала 1 балу (рис. 3а). Рідкі гангліонарні клітини мали NF-H-позитивне забарвлення (білі стрілочки на рис. 3а і 3б). У зовнішньому плексиформному шарі інтенсивність забарвлення також була знижена, тоді як на межі зовнішнього ядерного шару та шару паличок і колбочок NF-H-позитивне забарвлення не визначалося. Подекуди в шарі нервових волокон зберігалися інтенсивно забарвлені сплетення волокон, переважно навколо розширених капілярів (біла стрілочка на рис. 3с).

У групі з введенням інсуліну інтенсивність NF-H-позитивного забарвлення була вищою (3–4 бали), ніж у групі без лікування (рис. 4а). Можна було ідентифікувати позитивно забарвлені волокна у внутрішньому плексиформному шарі, переважно поблизу внутрішнього ядерного шару, що відповідало морфології та розташуванню горизонтальних клітин [22]. У зовнішньому ядерному шарі чітко ідентифікувалися з інтенсивністю забарвлення до 2 балів сплетення нервових волокон, які відповідали морфології амакринових клітин. Як і в контрольній групі, на межі зовнішнього ядерного шару та шару паличок і колбочок NF-H-позитивне забарвлення не визначалося.

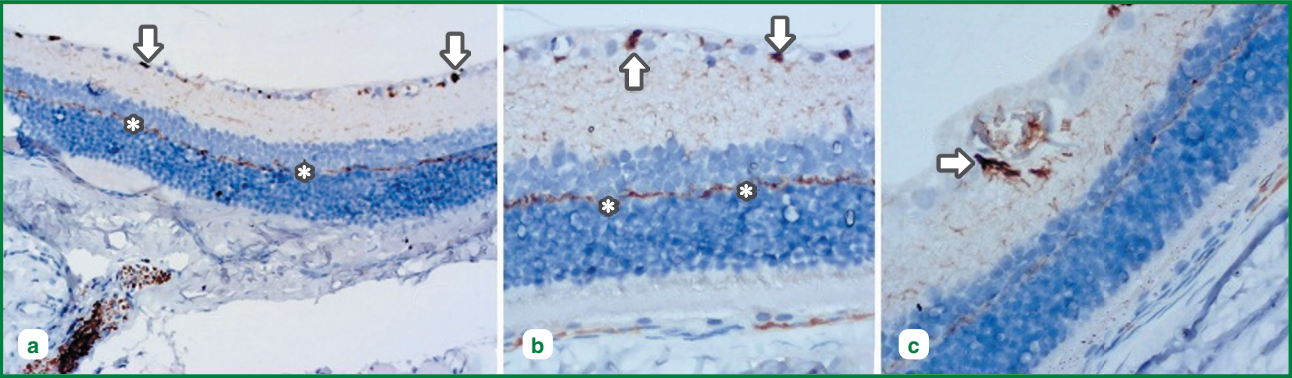


Рисунок 3. Сітківка щура з ДР, 3 місяці. Репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження нейрофіламентів (NF-H), дозabarвлення гематоксиліном; а $\times 200$; б, с $\times 400$; білі стрілочки на а і б — імуно-позитивні волокна у шарі гангліонарних клітин; білі зірочки на б — забарвлені волокна у зовнішньому плексиформному шарі; біла стрілочка на с — сплетення імунопозитивних волокон біля капіляра у шарі гангліонарних клітин

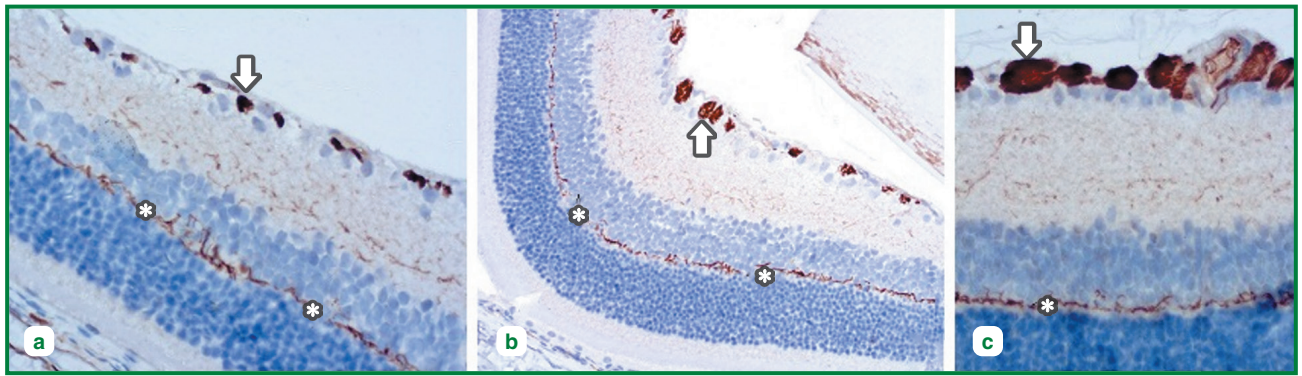


Рисунок 4. Сітківка щура з ДР, 3 місяці. Репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження нейрофіламентів (NF-H), дозобарвлення гематоксиліном; а, b $\times 200$; c $\times 400$; а — лікування інсуліном; b і c — лікування інсуліном і ІПК; білі стрілки на а і b — сплетення імунопозитивних волокон у шарі нервових волокон; білі зірочки на а, b і c — забарвлені волокна у зовнішньому плексиформному шарі; біла стрілочка на а — висока інтенсивність забарвлення у сплетеннях імунопозитивних волокон вздовж внутрішньої поверхні сітківки

У групі з введенням інсуліну і ІПК сорафенібу ці зміни також були відмічені, гангліонарні клітини та їхні аксональні горбки були інтенсивно забарвлені (до 3 балів; рис. 4b і 4c). Чітко візуалізувалися сплетення волокон горизонтальних і амакринових клітин.

Таким чином, встановлено, що вміст та інтенсивність забарвлення NF-H у тканинах сітківки при експериментальній ДР суттєво зменшувалися. Застосування ІПК сорафенібу певною мірою запобігало такому зменшенню та сприяло збереженню морфології NF-H-позитивних елементів сітківки — гангліонарних, горизонтальних та амакринових клітин.

Обговорення

У людини важкі нейрофіламенти (NF-H) мають масу, розраховану на основі послідовності ДНК, 112,5 kDa, у щурів — 117 kDa та 200–220 kDa — на основі електрофорезу в поліакриламідному гелі [23]. Їхня вища молекулярна маса *in vivo* та при електрофорезі пояснюється великою кількістю негативно заряджених амінокислот (глутамат) в їхніх послідовностях та посттрансляційними модифікаційними змінами. До функцій NF-H відносять підтримку та зміцнення цитоскелета нейронів і його структурну організацію, а також контроль за радіальним ростом і стабільністю аксонів, що забезпечує ефективну високошвидкісну нервову провідність [24]. Також повідомляється про їхню роль в синаптичній передачі нервових імпульсів, що забезпечує синаптичну пластичність ЦНС та соціальну пам'ять, довгострокову потенціацію гіпокампа [25]. Мережа NF взаємодіє з багатьма протеїнами і органелами нейронів, включаючи мітохондрії, актин, тубулін, мозковий спектрин, кінази, фосфатази, молекулярні двигуни, рецептори, протеази та інші деградаційні системи. Це необхідно для підтримки структурної і транспортної функції аксонів, накопичення і організації синаптичних везикул, розподілу мембранних білків ендосом і лізосом, ендоплазматичного ретикулу, регуляції функції мітохондрій [25].

Нами було виявлено суттєве зниження (у 2,2 раза порівняно з інтактним контролем; $p < 0,05$) NF-H у тканинах сітківки щурів при розвитку експерименталь-

ної ДР через 3 місяці спостереження. При аксональному пошкодженні, втраті аксонів, смерті нейронів унаслідок різних впливів, зокрема гіперглікемії, NF у значній кількості виділяються у кров і спинномозкову рідину [10]. Було повідомлено про кореляцію підвищених рівнів NF у сироватці крові та спинномозковій рідині з атрофією мозкової речовини при нейродегенеративних захворюваннях [26], а також з внутрішньою ретинальною атрофією [27]. Було запропоновано використовувати підвищені рівні NF-H у склистому тілі як маркер дегенерації сітківки, що ґрунтується на виході клітинспецифічних білків у суміжні компартменти при порушенні цілісності мембран нейронів [28]. Таким чином, підвищені рівні NF поза нервовою тканиною закономірно асоціюються зі зниженими їх рівнями в локусах синтезу і накопичення.

Крім того, при ДР на блотограмах відзначалися смужки в діапазоні 320 kDa, що відображали накопичення гіперфосфорильованих ланцюгів NF-H. NF-H поряд з NF-M інтенсивно фосфорильовується у хвостовій частині молекули, що підвищує його стійкість до протеаз [23]. Цей процес контролює зміни в пластичності синапсів, аксональний транспорт, нейрональну диференціацію, діаметр, елонгацію і мієлінізацію аксонів, відповіді імунної системи на аксональне пошкодження [11]. Фосфорильовання NF відбувається за рахунок активності протеїнкіназ (PKA, PKC — на N-кінці, p38 α , JNK1, JNK3, GSK-3 α , -3 β , CDK-5, ERK1/2 — на C-кінці) і різноманітних сигнальних молекул клітини, а також регулюється протеїнофосфатазами [29]. Надмірна активність протеїнкіназ, що спостерігається в умовах гіперглікемії, може призводити до гіперфосфорильовання NF-H, що, як вважається, є першопричиною агрегації NF та акумулювання цих молекул [20, 21, 30]. Гіперфосфорильовання може змінювати субодиниці NF з утворенням проміжних продуктів, які схильні до агрегації та неправильної зборки через модифіковані йонні зв'язки між субодиницями. Змінюються також зв'язки молекул NF з молекулярними моторами, що порушує аксональний транспорт NF. Гіперфосфорильовані NF захищені від протеаз, що сповільнює їхню деградацію в клітині через підвищену біохімічну стабільність. Між

молекулами NF можуть виникати аномальні зшивання, формуватися клубки [11].

При застосуванні інсуліну рівні NF-H у сітківці були зменшені такою ж мірою (у 2,0 раза; $p < 0,05$), що і в щурів без лікування, і це, таким чином, вказувало на відсутність впливу інсуліну на дегенерацію сітківки при ДР. Також не змінились рівні гіперфосфорильованих NF-H. Було встановлено, що застосування інсуліну не лише не викликало оборотного розвитку встановленої ДР, але й могло погіршувати її ступінь через осмотичний набряк сітківки при різкому зниженні сироваткової глюкози, а також внаслідок синергістичної взаємодії інсуліну та VEGF, що, як відомо, сприяє прогресуванню ДР [31].

Застосування разом з інсуліном ІПК сорафенібу сприяло збереженню експресії NF-H — порівняно з інтактним контролем він був зниженим меншою мірою (у 1,6 раза; $p < 0,05$), при цьому його вміст був більшим, ніж у групі з введенням тільки інсуліну ($p < 0,05$). Також не виявлялись гіперфосфорильовані фракції NF-H. Сорафеніб є інгібітором багатьох протеїніназ і має протипухлинну активність [32]. Встановлено, що інгібування протеїніназ може справляти позитивний ефект на прогресування ДР, що пов'язано з численними патогенетичними механізмами, у яких задіяні ці ферменти [13–18]. Відсутність гіперфосфорильованих фракцій NF-H у сітківці щурів при застосуванні сорафенібу також вказує на його прямий вплив на протеїнінази, що фосфорильовують NF [29]. Крім цього, сорафеніб впливає також на інші [2–9] механізми нейродегенерації при ДР, оскільки, зокрема, має анти-VEGF-активність [32], на що вказує менш виражене зниження концентрації NF-H у сітківці при його застосуванні.

Окрім зовнішнього та внутрішнього ядерних шарів та шару гангліонарних клітин, у сітківці позитивно забарвлюються міченими анти-NF-H антитілами волокна в зовнішньому та внутрішньому плексиформних шарах, а також у шарі оптичних волокон. У плексиформних шарах волокна належать горизонтальним та амакриновим клітинам, у шарі оптичних волокон — аксонам гангліонарних клітин [22]. Також NF-H може використовуватись поряд з антигеном диференціації тимоцитів 1 (Thy-1), β -тубуліном та РНК-зв'язуючим протеїном з множинним сплайсингом (RBPMS) як маркер гангліонарних клітин у ході виявлення причин втрати зору при нейропатіях зорового нерва [33].

При ДР інтенсивність імунорезистивного NF-H-забарвлення сітківки була суттєво знижена в усіх її шарах, що корелювало з даними імуноблоту — це вказувало на те, що нейродегенерація з виходом NF-H поза межі клітин сітківки в таких умовах відбувалася рівномірно. Інтенсивно забарвлені сплетення волокон у шарі нервових волокон, що зберігались переважно навколо розширених капілярів, можуть бути агрегатами гіперфосфорильованих молекул NF-H у вигляді клубків, локалізованих в аксонах гангліонарних клітин [11, 22]. Дещо більш інтенсивне імунорезистивне забарвлення сітківки при застосуванні інсуліну також корелювало з даними імуноблоту, який показав менш виражене зниження концентрації NF-H у тканинах сітківки. При за-

стосуванні інсуліну з ІПК імунорезистивне забарвлення було ще більш вираженим, а також не спостерігались інтенсивно забарвлені сплетення навколо судин шару нервових волокон сітківки, які могли відповідати агрегатам гіперфосфорильованих молекул NF-H.

Висновки

1. Вміст NF-H у сітківці при розвитку експериментальної ДР суттєво зменшувався порівняно з інтактним контролем (у 2,2 раза; $p < 0,05$). Інтенсивність забарвлення NF-H-позитивних елементів сітківки (гангліонарні, горизонтальні та амакринові клітини та їхні відростки) також була зниженою.

2. Введення інсуліну супроводжувалося збільшенням порівняно з нелікованим контролем вмісту NF-H та інтенсивності специфічного забарвлення, що більшою мірою було виражено при комбінованому застосуванні інсуліну й ІПК сорафенібу.

3. Отримані результати та їх аналіз показали перспективність застосування блокади клітинних протеїніназ, яка запобігала втраті нейрофіламентів та їхній більшій експресії нервовими елементами сітківки при ДР.

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

Інформація про фінансування. Фінансування відсутнє.

Список літератури

1. Ntikoudi M, Farmaki TM, Tziomalos K. Dopamine: A New Player in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy? *Int J Mol Sci.* 2024 Dec 8;25(23):13196. doi: 10.3390/ijms252313196. PMID: 39684908; PMCID: PMC11642112.
2. Bianco L, Arrigo A, Aragona E, Antropoli A, Berni A, Saladin A, Battaglia Parodi M, Bandello F. Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Front Aging Neurosci.* 2022 Aug 16;14:937999. doi: 10.3389/fnagi.2022.937999. PMID: 36051309; PMCID: PMC9424735.
3. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PH, Jeong W, Demirkaya N, Garmager A, Wit F, Kucukveciloglu M, van Velthoven ME, DeVries JH, Mullins RF, Kuehn MH, Schlingemann RO, Sonka M, Verbraak FD, Abràmoff MD. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 May 10;113(19):E2655-64. doi: 10.1073/pnas.1522014113. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27114552; PMCID: PMC4868487.
4. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 20;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816. PMID: 29925789; PMCID: PMC6032159.
5. Tien T, Zhang J, Muto T, Kim D, Sarthy VP, Roy S. High Glucose Induces Mitochondrial Dysfunction in Retinal Müller Cells: Implications for Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Jun 1;58(7):2915-2921. doi: 10.1167/iovs.16-21355. PMID: 28586916; PMCID: PMC5460955.
6. Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, Kubota S, Yuki K, Noda K, Kobayashi S, Ishida S, Tsubota K. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes. *Diabetologia.* 2010 May;53(5):971-9. doi: 10.1007/s00125-009-1655-6. Epub 2010 Feb 17. PMID: 20162412; PMCID: PMC2850533.

7. Bek T. Diameter Changes of Retinal Vessels in Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2017 Aug 8;17(10):82. doi: 10.1007/s11892-017-0909-9. PMID: 28791532.
8. Callan A, Jha S, Valdez L, Tsin A. Cellular and Molecular Mechanisms of Neuronal Degeneration in Early-Stage Diabetic Retinopathy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2024;22(5):301-315. doi: 10.2174/0115701611272737240426050930. PMID: 38693745.
9. Reis A, Mateus C, Melo P, Figueira J, Cunha-Vaz J, Castelo-Branco M. Neuroretinal dysfunction with intact blood-retinal barrier and absent vasculopathy in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014 Nov;63(11):3926-37. doi: 10.2337/db13-1673. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24947354.
10. Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, Carare RO, Durham HD, Julien JP, Kuhle J, Leppert D, Nixon RA, Weller RO, Zetterberg H, Matthews PM. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain.* 2020 Jul 1;143(7):1975-1998. doi: 10.1093/brain/awaa098. PMID: 32408345; PMCID: PMC7363489.
11. Devarakonda SS, Basha S, Pithakumar A, L B T, Mukunda DC, Rodrigues J, K A, Biswas S, Pai AR, Belurkar S, Mahato KK. Molecular mechanisms of neurofilament alterations and its application in assessing neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev.* 2024 Dec;102:102566. doi: 10.1016/j.arr.2024.102566. Epub 2024 Oct 29. PMID: 39481763.
12. Li D, Mielke MM. An Update on Blood-Based Markers of Alzheimer's Disease Using the SiMoA Platform. *Neurol Ther.* 2019 Dec;8(Suppl 2):73-82. doi: 10.1007/s40120-019-00164-5. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31833025; PMCID: PMC6908531.
13. Anwar S, Ahmed A, Sarli V, Hassan I. Editorial: Protein kinase inhibitors in neurodegeneration and cancer targeted therapies. *Front Cell Dev Biol.* 2024 Apr 18;12:1413293. doi: 10.3389/fcell.2024.1413293. PMID: 38699160; PMCID: PMC11063359.
14. Ahmed T, Zulfiqar A, Arguelles S, Rasekhian M, Nabavi SF, Silva AS, Nabavi SM. Map kinase signaling as therapeutic target for neurodegeneration. *Pharmacol Res.* 2020 Oct;160:105090. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105090. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32707231.
15. Miller WP, Ravi S, Martin TD, Kimball SR, Dennis MD. Activation of the Stress Response Kinase JNK (c-Jun N-terminal Kinase) Attenuates Insulin Action in Retina through a p70S6K1-dependent Mechanism. *J Biol Chem.* 2017 Feb 3;292(5):1591-1602. doi: 10.1074/jbc.M116.760868. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27965359; PMCID: PMC5290937.
16. Du Y, Tang J, Li G, Berti-Mattera L, Lee CA, Bartkowski D, Gale D, Monahan J, Niesman MR, Alton G, Kern TS. Effects of p38 MAPK inhibition on early stages of diabetic retinopathy and sensory nerve function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Apr;51(4):2158-64. doi: 10.1167/iovs.09-3674. Epub 2010 Jan 13. Erratum in: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jul;52(8):6057. Li, Guanyuan [corrected to Li, Guangyuan]. PMID: 20071676; PMCID: PMC2868413.
17. Li J, Chen K, Li X, Zhang X, Zhang L, Yang Q, Xia Y, Xie C, Wang X, Tong J, Shen Y. Mechanistic insights into the alterations and regulation of the AKT signaling pathway in diabetic retinopathy. *Cell Death Discov.* 2023 Nov 17;9(1):418. doi: 10.1038/s41420-023-01717-2. PMID: 37978169; PMCID: PMC10656479.
18. Guan R, Kang Z, Li L, Yan X, Gao T. PI3CA regulates development of diabetes retinopathy through the PI3K/Akt/mTOR pathway. *PLoS One.* 2024 Jan 9;19(1):e0295813. doi: 10.1371/journal.pone.0295813. PMID: 38194422; PMCID: PMC10775978.
19. Dabbs D. *Diagnostic Immunohistochemistry, 6th Edition Theranostic and Genomic Applications.* 2021. 1000 p.
20. Schirmer L, Antel JP, Brück W, Stadelmann C. Axonal loss and neurofilament phosphorylation changes accompany lesion development and clinical progression in multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 2011 Jul;21(4):428-40. doi: 10.1111/j.1750-3639.2010.00466.x.
21. De Paoli LF, Kirkcaldie MTK, King AE, Collins JM. Neurofilament heavy phosphorylated epitopes as biomarkers in ageing and neurodegenerative disease. *J Neurochem.* 2025 Feb;169(2):e16261. doi: 10.1111/jnc.16261.
22. Völgyi B, Bloomfield SA. Axonal neurofilament-H immunolabeling in the rabbit retina. *J Comp Neurol.* 2002 Nov 18;453(3):269-79. doi: 10.1002/cne.10392.
23. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T, Barro C, Kappos L, Comabella M, Fazekas F, Petzold A, Blennow K, Zetterberg H, Kuhle J. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018 Oct;14(10):577-589. doi: 10.1038/s41582-018-0058-z. PMID: 30171200.
24. Barry DM, Stevenson W, Bober BG, Wiese PJ, Dale JM, Barry GS, Byers NS, Strope JD, Chang R, Schulz DJ, Shah S, Calcutt NA, Gebremichael Y, Garcia ML. Expansion of neurofilament medium C terminus increases axonal diameter independent of increases in conduction velocity or myelin thickness. *The Journal of Neuroscience.* 2012 May 2;32(18):6209-19. doi: 10.1523/jneurosci.0647-12.2012
25. Yuan A, Rao MV, Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* 2017 Apr;9(4). doi: 10.1101/cshperspect.a018309.
26. Khalil M, Pirpamer L, Hofer E, Voortman MM, Barro C, Leppert D, Benkert P, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F, Schmidt R, Kuhle J. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with Morphologic Brain Changes. *Nature Communications.* 2020 Feb 10;11(1). doi: 10.1038/s41467-020-14612-6.
27. Garzone D, Finger RP, Mauschitz MM, Santos ML, Breteiler MM, Aziz NA. Neurofilament light chain and retinal layers' determinants and association: A population-based study. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2022 Mar 4;9(4):564-9. doi: 10.1002/acn3.51522.
28. Petzold A, Junemann A, Rejdak K, Zarnowski T, Thaler S, Grieb P, et al. A novel biomarker for retinal degeneration: Vitreous Body Neurofilament proteins. *Journal of Neural Transmission.* 2009 Sept 22;116(12):1601-6. doi: 10.1007/s00702-009-0316-8.
29. Petzold A. The 2022 lady Estelle Wolfson Lectureship on Neurofilaments. *Journal of Neurochemistry.* 2022 Sept 19;163(3):179-219. doi: 10.1111/jnc.15682.
30. Sihag RK, Inagaki M, Yamaguchi T, Shea TB, Pant HC. Role of phosphorylation on the structural dynamics and function of types III and IV intermediate filaments. *Experimental Cell Research.* 2007 Jun;313(10):2098-109. doi: 10.1016/j.yexcr.2007.04.010.
31. Jingi AM, Tankeu AT, Ateba NA, Noubiap JJ. Mechanism of worsening diabetic retinopathy with rapid lowering of blood glucose: The synergistic hypothesis. *BMC Endocrine Disorders.* 2017 Oct 10;17(1). doi: 10.1186/s12902-017-0213-3.
32. Hasskarl J. Sorafenib: Targeting multiple tyrosine kinases in cancer. *Recent Results in Cancer Research.* 2014;145-64. doi: 10.1007/978-3-642-54490-3_8.
33. Kwong JM, Caprioli J, Piri N. RNA binding protein with multiple splicing: A new marker for retinal ganglion cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2010 Feb 1;51(2):1052. doi: 10.1167/iovs.09-4098.

Отримано/Received 09.05.2024

Рецензовано/Revised 25.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 08.01.2025 ■

Information about author

Usenko Kateryna, PhD in Medicine, Department of Ophthalmology AGE Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: usenko1205@gmail.com; phone: +380 (97) 952-38-41; <https://orcid.org/0000-0001-9907-6109>

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

Information about funding. There was no external financial support during the realization of this research.

K.O. Usenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Effect of cellular protein kinase blockade on neurofilament expression in the retina during experimental diabetic retinopathy

Abstract. Background. Diabetic retinopathy (DR) is the main cause of vision loss among patients with diabetes mellitus. One of the key mechanisms of its progression is neurodegeneration, which is accompanied by a decrease in the level of neurofilaments (NF) in the retina. Cellular protein kinases are involved in the regulation of apoptosis and neurodegenerative processes in DR. The effect of their pharmacological blockade on the level of NF in the retina requires further study. The purpose is to determine the expression of neurofilaments in the retina in experimental diabetic retinopathy and the effect on it of pharmacological blockade of cellular protein kinases with sorafenib. **Materials and methods.** The study was performed on 55 three-month-old male Wistar rats. Experimental DR was modelled by administration of streptozotocin (50 mg/kg). Animals were divided into three groups: controls (no treatment), insulin group and group with combined administration of insulin and protein kinase inhibitor sorafenib (50 mg/kg). The content of NF-H in the retinal tissue was determined by immunoblotting,

and its expression — by immunohistochemical analysis. Statistical analysis was performed by ANOVA, differences at $p < 0.05$ were considered significant. **Results.** With the development of experimental DR, the level of NF-H in the retina decreased by 2.2 times ($p < 0.05$) compared to intact animals, indicating the development of neurodegeneration. Insulin administration had no effect on NF-H levels (2.0-fold decrease; $p < 0.05$), whereas the combined use of insulin and sorafenib contributed to its partial preservation (1.6-fold decrease; $p < 0.05$). In addition, sorafenib administration reduced neurofilament hyperphosphorylation, which could be related to its effect on protein kinase activity. **Conclusions.** Pharmacological blockade of cellular protein kinases with sorafenib partially prevents the loss of NF-H in the retina in experimental DR, indicating the prospects of this approach for the protection of neuronal structures from hyperglycemic damage.

Keywords: diabetic retinopathy; neurodegeneration; neurofilaments; cellular protein kinases; sorafenib

Нейропептиди як медіатори нейродегенерації сітківки в моделі діабетичної ретинопатії у щурів

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет є однією з найпоширеніших хронічних хвороб сучасності, зокрема цукровий діабет 2-го типу, який стрімко поширюється серед дорослого населення світу. Пізня діагностика діабету часто спричиняє ускладнення, серед яких діабетична ретинопатія (ДР) посідає провідне місце. **Мета:** вивчення ролі нейропептидів у розвитку нейродегенеративних змін сітківки на моделі експериментальної ДР у щурів. **Матеріали та методи.** Було застосовано стрептозотоцинову модель цукрового діабету 2-го типу. Дослідження виконувалося на 60-й та 120-й день з урахуванням рівня білка S100b, мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) та фактора росту нервів. **Результати.** Показали вірогідне підвищення рівня білка S100b, що сигналізує про активацію мікроглії та нейрозапалення. Водночас рівень BDNF знижувався, що свідчить про зниження нейротрофічної підтримки. Підвищення фактора росту нервів трактувалося як компенсаторна реакція на пошкодження. Крім того, було виявлено зростання рівнів кластерину та фракталіну в сироватці, що може свідчити про активізацію запального процесу і пошкодження гемоторетинального бар'єра. **Висновки.** Зміни рівнів зазначених біомаркерів можуть бути використані для ранньої діагностики та прогнозування нейродегенерації сітківки при ДР. Дослідження є важливим внеском у розуміння патогенезу ДР та потенційні підходи до її корекції.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; нейродегенерація; патогенез

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) — найнебезпечніший виклик людству в XXI столітті, є одним із найбільш поширених хронічних захворювань у світі, і його актуальність продовжує рости. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, число осіб, які страждають на ЦД, у 2024 році перевищило 500 мільйонів, а прогнози експертів Міжнародної діабетичної федерації вказують на подальший ріст цього показника, який до 2030 року підвищиться до 643 млн або навіть 700 млн [1, 2]. Щорічно кількість хворих на ЦД збільшується на 10 %, кожні 15 років — подвоюється. Число хворих на ЦД 2-го типу зростає в усіх без винятку країнах світу, найчастіше серед людей віком від 40 до 59 років, при цьому 75 % дорослих з діабетом мешкають у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Основною проблемою у боротьбі з діабетом є його пізня діагностика (у 183 млн людей із ЦД він залишається недіагностованим) [3]. На час вста-

новлення діагнозу 50 % хворих уже мають ускладнення, пов'язані з розвитком мікро- та макроангіопатій, серед яких досить часто зустрічається діабетична ретинопатія (ДР) [4, 5]. Згідно зі статистичними даними, приблизно у 5 % випадків ознаки ДР виявляються до моменту встановлення діагнозу ЦД, а через 10 років від початку захворювання патологічні зміни очного дна відзначаються у 40–50 % пацієнтів. При 20-річній тривалості діабету прояви ДР виявляють у 90 % пацієнтів [6–12].

Незважаючи на численні експериментальні дослідження, літературні дані щодо патогенезу ДР та методи лікування не повною мірою відображують сучасний спектр патогенетичних механізмів, а також шляхи корекції, спрямовані на механізми пошкодження при цій патології [12].

Мета: провести дослідження ролі нейропептидів у розвитку нейродегенерації сітківки у щурів за умов експериментальної ДР.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проведено на нелінійних лабораторних щурах масою тіла 180,0–200,0 г. Контролем слугували інтактні щури, які внутрішньошлунково отримували дистильовану воду. З метою відтворення ЦД 2-го типу використовували стрептозотоцинову модель, в основі якої лежать головні патогенетичні ланки ЦД 2-го типу у людини — порушення секреції та дії інсуліну, що характеризуються розвитком інтолерантності до вуглеводів, відносною недостатністю секреції інсуліну у відповідь на підвищений рівень глюкози та збереженням секреторної реакції на неглюкозні секретогени. Щурам одноразово внутрішньовенно вводили стрептозотозин (SigmaAldrich Chemie GmbH, Німеччина) дозою 65 мг/кг. Для зниження діабетогенної дії стрептозотозину за 15 хвилин до його введення внутрішньочеревинно вводили нікотинамід (Afton Pharma, Індія) у дозі 230 мг/кг, який дозволяє зберегти до 40 % запасів панкреатичного інсуліну у дослідних щурів, через що у тварин розвивається стабільна базальна гіперглікемія.

Дослідження змін нейропептидів у щурів з відтвореною патологією проводили в динаміці: на 60-ту та 120-ту добу спостереження.

Рівень білка S100b, мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) та фактора росту нервів (ФРН) у сироватці крові визначали за допомогою специфічних реактивів фірми R&D Diagnostics Inc. (США) методом сендвіч-варіант твердофазного імуоферментного аналізу згідно з інструкціями, що додавалися. Облік результатів проводили за допомогою імуоферментного аналізатора Multiscan (Фінляндія). Отримані параметри виражали в пікограмах на мілілітр. Визначення рівня кластерину проводили імуоферментним методом з використанням комерційної тест-системи Clusterin ELISA виробництва фірми BioVendor (Чехія) [13, 14].

Визначення концентрації фракталкіну в сироватці крові здійснювали імуоферментним методом за допомогою набору реагентів Fractalkine ELISA Kit виробництва фірми RayBio® (Грузія).

Робота з тваринами проводилася відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001), що узгоджується з положенням Європейської

конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми Statistica 10.0. Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень вірогідності вважали значущим при $p < 0,05$.

Результати

Розвиток ДР доводили гістоморфологічним вивченням сітківки щурів. Нами було встановлено таке: на 60-ту добу експерименту морфологічні зміни спостерігалися у внутрішньому ядерному шарі сітківки у щурів з ДР порівняно з інтактними тваринами. На 120-ту добу кількість біполярних клітин у внутрішньому ядерному шарі і зовнішньому ядерному шарі сітківки у щурів з ДР значно знижувалася порівняно з контролем (інтактна група тварин). На межі між шаром гангліозних клітин і внутрішнім плексиформним шаром, а також між внутрішнім ядерним шаром і зовнішнім ядерним шаром у сітківці ока виявлено вогнища неоваскуляризації на 120-ту добу дослідження.

Встановлено підвищення рівня сироваткового білка S100b на 60-ту добу в 1,5 раза ($p < 0,05$), на 120-ту добу — в 1,9 раза ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами. У низьких концентраціях білок діє як нейропротектор та підвищує стійкість нейронів і глії, однак за умов хронічної гіперглікемії відмічається підвищена експресія рецепторів до кінцевих продуктів глікозилювання на клітинній поверхні, що призводить до надлишкової активації мікроглії, провокує гіперпродукцію прозапальних цитокінів та активацію апоптозу нейронів.

Концентрація BDNF становила $32,6 \pm 2,1$ пг/мл, що в 1,2 раза ($p < 0,05$) перевищувало одержані дані на 60-ту добу дослідження. На 120-ту добу спостереження

Таблиця 1. Уміст нейропептидів (пг/мл) у сітківці щурів за умов експериментальної діабетичної ретинопатії ($\bar{X} \pm Sx$)

Показник	Інтактна група (n = 10)	Контрольна група (n = 20)	
		На 60-ту добу	На 120-ту добу
S100b	$30,7 \pm 2,4$	$45,7 \pm 4,2^*$	$57,9 \pm 4,7^{***}$
BDNF	$32,6 \pm 2,1$	$28,4 \pm 1,9^*$	$26,5 \pm 1,7^{***}$
ФРН	$5,4 \pm 1,2$	$6,7 \pm 1,4^*$	$8,1 \pm 1,5^{***}$

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою тварин; ** — $p < 0,05$ відносно показників, одержаних на 60-ту добу; n — кількість тварин у групі.

Таблиця 2. Уміст кластерину та фракталкіну в сироватці крові щурів за умов експериментальної діабетичної ретинопатії ($\bar{X} \pm Sx$)

Показник	Інтактна група (n = 10)	Контрольна група (n = 20)	
		На 60-ту добу	На 120-ту добу
Кластерин, мкг/мл	$74,5 \pm 2,8$	$78,8 \pm 3,1$	$84,8 \pm 3,2^*$
Фракталкін, нг/мл	$1,75 \pm 0,60$	$1,97 \pm 0,70$	$2,38 \pm 0,80^*$

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою тварин; n — кількість тварин у групі.

цей показник також знижувався в 1,2 раза ($p < 0,05$) та становив $26,5 \pm 1,7$ пг/мл. Підвищення рівня BDNF можна розглядати як адаптаційно-компенсаторний механізм стійкості гангліозних клітин за умов тривалої гіперглікемії.

Рівень ФНР вірогідно підвищувався на 60-ту добу в 1,2 раза ($p < 0,05$), на 120-ту добу — в 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами. Підвищений рівень ФНР запобігає ранній загибелі гангліозних нейронів, активації мюллерівських клітин та розвитку капілярної гіпоперфузії. У нашому дослідженні підвищений рівень ФНР можна розглядати як компенсаторну реакцію на гіперпродукцію білка S100b.

Встановлено, що вже на 60-ту добу експерименту рівень кластерину підвищувався в 1,1 раза відносно інтактної групи ($78,8 \pm 3,1$ мкг/мл проти $74,5 \pm 2,8$ мкг/мл), фракталіну — також в 1,1 раза ($1,97 \pm 0,70$ нг/мл проти $1,75 \pm 0,60$ нг/мл). На 120-ту добу спостереження рівень кластерину вірогідно підвищувався в 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами ($84,8 \pm 3,2$ мкг/мл проти $74,5 \pm 2,8$ мкг/мл), а концентрація фракталіну — в 1,4 раза ($p < 0,05$) ($2,38 \pm 0,80$ нг/мл проти $1,75 \pm 0,60$ нг/мл). При цьому вірогідних відмінностей між показниками цих маркерів на 60-ту та 120-ту добу не встановлено.

Обговорення

Основними клітинами, які забезпечують нормальне функціонування та життєдіяльність нейронів сітківки, є клітини Мюллера і мікроглія, які за фізіологічних умов виділяють різні цитокіни, фактори росту та нейробілки. Хронічна гіперглікемія викликає дисбаланс цих молекул, що в подальшому індукує процеси нейродегенерації сітківки [13, 14].

Нейроспецифічні білки — це група речовин, які виділяються переважно у нервовій тканині та регулюють процеси життєдіяльності нейронів [15]. Численні дослідження показують, що нейротрофічні фактори відіграють важливу роль у захисті нервової тканини при різних пошкодженнях. Механізм загибелі нейронів залежить не тільки від вироблення нейротоксичних речовин, а й від дефіциту нейротрофічної підтримки. Дефіцит синтезу нейротрофічних факторів сприяє загибелі нервових клітин у результаті некрозу і запускає процеси апоптозу. Цей факт визначає актуальність вивчення ролі цих білків у нейродегенеративних процесах у сітківці [16, 17].

У науковій літературі існують лише поодинокі дослідження ролі й місця кластерину та фракталіну в патогенезі ДР і відсутні дані щодо визначення їх діагностичної значущості [18]. Оскільки кластерин і фракталін відіграють істотну роль у відновленні щільних контактів і обмежені реактивної відповіді на метаболічне пошкодження, видається актуальним дослідження цих маркерів та їх участі в патогенезі ДР [19].

Підвищення вмісту кластерину в плазмі крові понад референтні значення (понад 77 мкг/мл) може бути індикатором активного запального процесу, набряку сітківки й пошкодження гематоретинального бар'єра (ГРБ). Припускаємо, що цитопротекторна роль кластерину не поширюється при тривалому перебігу ДР, коли пошко-

дження ГРБ є значним і місцеве джерело кластерину не компенсує ступінь ураження сітківки [20–22].

У свою чергу, важливим хемокіном, який бере участь у функціонуванні нейросудинної одиниці ока, є фракталін. Він секретується гангліонарними клітинами ретини. На сьогодні існують дані щодо ролі фракталіну в патогенезі різних захворювань, які дозволяють розглядати фракталін і його рецептор як певний регулятор проліферації, зокрема нейронів і гліальних клітин, і чинник антиапоптозу [22].

Висновки

1. У дослідженні встановлено дисбаланс рівнів S100b, BDNF та ФНР у сироватці крові шурів з ДР, що свідчило про ранні ознаки нейродегенерації сітківки. Ці показники можуть слугувати додатковими критеріями прогнозування розвитку нейродегенерації сітківки при ДР.
2. Дослідження змін рівнів кластерину та фракталіну, які можна вважати прогностичними маркерами розвитку мікроангіопатичних діабетичних змін, є цільними для ранньої діагностики запального процесу.

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

Інформація про фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Денисюк О.Ю. — концептуалізація, методологія, формальний аналіз, статистична обробка матеріалів та написання статті; Гуліда А.О. — обробка даних.

Список літератури

1. Harreiter, J., & Roden, M. (2023). *Diabetes mellitus — Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023)* [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 135(Suppl 1), 7–17. <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02122-y>.
2. Cloete, L. (2022). *Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management*. *Nursing Standard (Royal College of Nursing (Great Britain))*, 37(1), 61–66. <https://doi.org/10.7748/ns.2021.e11709>.
3. Fralick, M., Jenkins, A.J., Khunti, K., Mbanja, J.C., Mohan, V., & Schmidt, M.I. (2022). *Global accessibility of therapeutics for diabetes mellitus*. *Nature Reviews. Endocrinology*, 18(4), 199–204. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00621-y>.
4. Ceriello, A., & Prattichizzo, F. (2021). *Variability of risk factors and diabetes complications*. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01289-4>.
5. Lu, Y., Wang, W., Liu, J., Xie, M., Liu, Q., & Li, S. (2023). *Vascular complications of diabetes: A narrative review*. *Medicine*, 102(40), e35285. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035285>.
6. Chong, D.D., Das, N., & Singh, R.P. (2024). *Diabetic retinopathy: Screening, prevention, and treatment*. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 91(8), 503–510. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.24028>.
7. Jonas, J.B. (2024). *Diabetic retinopathy*. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*, 13(3), 100077. <https://doi.org/10.1016/j.apjo.2024.100077>.

8. Egunsola, O., Dowsett, L.E., Diaz, R., Brent, M.H., Rac, V., & Clement, F.M. (2021). Diabetic Retinopathy Screening: A Systematic Review of Qualitative Literature. *Canadian Journal of Diabetes*, 45(8), 725-733.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2021.01.014>.
9. Taurone, S., Ralli, M., Nebbioso, M., Greco, A., Artico, M., Attanasio, G., ... & Micera, A. (2020). The role of inflammation in diabetic retinopathy: a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(20), 10319-10329. https://doi.org/10.26355/eurrev_202010_23379.
10. Seo, H., Park, S.J., & Song, M. (2025). Diabetic Retinopathy (DR): Mechanisms, Current Therapies, and Emerging Strategies. *Cells*, 14(5), 376. <https://doi.org/10.3390/cells14050376>.
11. Singh, R., Walia, A., Kaur, J., Kumar, P., Verma, I., & Rani, N. (2025). Diabetic Retinopathy — Pathophysiology to Treatment: A Review. *Current Diabetes Reviews*, 21(3), 58-67. <https://doi.org/10.2174/0115733998259940231105200251>.
12. Studnička, J., Němčanský, J., Vysloužilová, D., Ernest, J., & Němec, P. (2023). Diabetic Retinopathy — Diagnostics and Treatment Guidelines. *Doporučené postupy diagnostiky a léčby diabetické retinopatie. Ceska a Slovenska Oftalmologie: casopis Ceske oftalmologicke spolecnosti a Slovenske oftalmologicke spolecnosti*, 79(5), 238-247. <https://doi.org/10.31348/2023/28>.
13. Pedersen, H.E., Sandvik, C.H., Subhi, Y., Grauslund, J., & Pedersen, F.N. (2022). Relationship between Diabetic Retinopathy and Systemic Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology. Retina*, 6(2), 139-152. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2021.07.002>.
14. Sheemar, A., Soni, D., Takkar, B., Basu, S., & Venkatesh, P. (2021). Inflammatory mediators in diabetic retinopathy: Deriving clinicopathological correlations for potential targeted therapy. *Indian Journal of Ophthalmology*, 69(11), 3035-3049. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1326_21.
15. Rai, B.B., Maddess, T., & Nolan, C.J. (2025). Functional diabetic retinopathy: A new concept to improve management of diabetic retinal diseases. *Survey of Ophthalmology*, 70(2), 232-240. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2024.11.010>.
16. Bianco, L., Arrigo, A., Aragona, E., Antropoli, A., Berni, A., Saladino, A., Battaglia Parodi, M., & Bandello, F. (2022). Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 937999. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.937999>.
17. Simó, R., Simó-Servat, O., Bogdanov, P., & Hernández, C. (2022). Diabetic Retinopathy: Role of Neurodegeneration and Therapeutic Perspectives. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*, 11(2), 160-167. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000510>.
18. Soni, D., Sagar, P., & Takkar, B. (2021). Diabetic retinal neurodegeneration as a form of diabetic retinopathy. *International Ophthalmology*, 41(9), 3223-3248. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-01864-4>.
19. Zhou, J., & Chen, B. (2023). Retinal Cell Damage in Diabetic Retinopathy. *Cells*, 12(9), 1342. <https://doi.org/10.3390/cells12091342>.
20. Sachdeva, M.M. (2021). Retinal Neurodegeneration in Diabetes: an Emerging Concept in Diabetic Retinopathy. *Current Diabetes Reports*, 21(12), 65. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01428-x>.
21. Llorián-Salvador, M., Cabeza-Fernández, S., Gomez-Sanchez, J.A., & de la Fuente, A.G. (2024). Glial cell alterations in diabetes-induced neurodegeneration. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 81(1), 47. <https://doi.org/10.1007/s00018-023-05024-y>.
22. Wei, L., Sun, X., Fan, C., Li, R., Zhou, S., & Yu, H. (2022). The pathophysiological mechanisms underlying diabetic retinopathy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 963615. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.963615>.

Отримано/Received 19.01.2025

Рецензовано/Revised 25.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 18.03.2025 ■

Information about authors

Olga Denysiuk, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Ophthalmology at the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.olga.den@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5648-5228>

Anastasiia Gulida, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: anastasiagulida@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-4923-0957>

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

Information about funding. There was no external financial support during the realization of this research.

Authors' contribution. O.Yu. Denysiuk — conceptualization, methodology, formal analysis, statistical processing of materials, writing the article; A.O. Gulida — data processing.

O.Yu. Denysiuk, A.O. Gulida

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Neuropeptides as mediators of retinal neurodegeneration in a rat model of diabetic retinopathy

Abstract. Background. Diabetes mellitus is one of the most widespread chronic diseases of modern times, particularly type 2 diabetes, which is rapidly increasing among the adult population worldwide. Late diagnosis of diabetes often leads to complications, among which diabetic retinopathy (DR) holds a leading position. That's why we study the role of neuropeptides in the development of neurodegenerative changes in the retina using an experimental DR model in rats. **Materials and methods.** A streptozotocin-induced model of type 2 diabetes mellitus was used. The study was conducted on the 60th and 120th days, taking into account the levels of S100b protein, brain-derived neurotrophic factor, and nerve growth factor. **Results.** There was a significant increase in the level of S100b

protein, indicating microglial activation and neuroinflammation. At the same time, brain-derived neurotrophic factor decreased, which suggests reduced neurotrophic support. An increase in nerve growth factor was interpreted as a compensatory response to damage. Serum clusterin and fractalkine were elevated as well, which may indicate the activation of the inflammatory process and damage to the blood-retinal barrier. **Conclusions.** Changes in the levels of these biomarkers may be used for early diagnosis and prediction of retinal neurodegeneration in DR. This study represents an important contribution to understanding the pathogenesis of DR and potential approaches to its correction.

Keywords: diabetic retinopathy; neurodegeneration; pathogenesis

УДК 617.75-06:616.379-008.64-02-092-07:342.77

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.13.1.2025.405>Путієнко О.О., Панченко Ю.О., Могілевський С.Ю.,
Жупан Б.Б., Денисюк О.Ю., Гуліда А.О.

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

Особливості викладання теми «Зміни органа зору при цукровому діабеті: класифікація, етіологія, патогенез, фактори ризику. Алгоритм ранньої діагностики» в умовах воєнного стану

Резюме. Актуальність. На превеликий жаль, 24 лютого 2022 року відбулось повномасштабне вторгнення країни-агресора на територію України. Ця подія суттєво змінила всі реалії сучасного життя, навіть вплинула на викладання спеціальних дисциплін у закладах післядипломної освіти. Традиційний підхід до викладання теми «Зміни органа зору при цукровому діабеті: класифікація, етіологія, патогенез, фактори ризику. Алгоритм ранньої діагностики» потребує адаптації до сучасних реалій, зокрема інтеграції новітніх технологій, як-от телемедицина та мобільні додатки для моніторингу стану пацієнтів. **Мета:** розробити рекомендації щодо викладання теми «Зміни органа зору при цукровому діабеті: класифікація, етіологія, патогенез, фактори ризику. Алгоритм ранньої діагностики» в умовах воєнного часу. **Матеріали та методи.** Були проаналізовані дані з актуальних інтернет-ресурсів та сучасної літератури з досліджуваної проблеми, а також особистий досвід та розробки у викладанні співробітників кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України. **Результати.** Діабетична ретинопатія, глаукома та катаракта є основними офтальмологічними ускладненнями, які значно погіршують якість життя хворих на цукровий діабет як 1-го, так і 2-го типу, а в деяких випадках призводять до повної втрати зору. Водночас на ранніх стадіях ці ускладнення можуть бути майже безсимптомними, що робить їх виявлення та лікування ще складнішими. Необхідно звертати увагу лікарів-інтернів та лікарів-курсантів на те, що пацієнтам з цукровим діабетом дуже важливо постійно відвідувати лікаря, який спостерігатиме за перебігом хвороби та допомагатиме контролювати рівень глюкози, щоб запобігти ускладненням. На нашу думку, найбільше навантаження у викладанні несе онлайн-навчання та створення нових, сучасних друкованих або онлайн методичних рекомендацій. Слід звертати увагу молодих фахівців на застосування доступних методів діагностики та лікування пацієнтів з ДР і ЦД, адже з соціально-економічної та медичної точки зору встановлений діагноз «цукровий діабет» та таке його ускладнення, як діабетична ретинопатія, передбачає економічне навантаження не тільки на державу, а й на самого пацієнта та його родину. **Висновки.** Особливої уваги потребує чітке регулювання роботи закладів освіти в умовах збройного конфлікту, а також перегляд підходів до організації навчального процесу й практичної підготовки студентів, лікарів-інтернів і лікарів-курсантів, що дозволить забезпечити безперервність і якість освіти навіть у воєнний час. Викладання теми «Зміни органа зору при цукровому діабеті: класифікація, етіологія, патогенез, фактори ризику. Алгоритм ранньої діагностики» залишається актуальним в умовах воєнного часу. Сучасні інноваційні методики викладання не завжди вдається використовувати в системі післядипломної освіти лікарів під час війни. Основним напрямом вдосконалення викладання є онлайн-навчання, застосування штучного інтелекту, розробка комбінації різних форм освіти та створення друкованої та онлайн сучасної методичної літератури.

Ключові слова: викладання; післядипломна освіта; цукровий діабет; воєнний стан

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologії Ukraini»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Могілевський Сергій Юрійович, доктор медичних наук, професор, кафедра офтальмології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com

For correspondence: Serhij Mogilevskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com

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

Вступ

На превеликий жаль, 24 лютого 2022 року відбулось повномасштабне вторгнення країни-агресора на територію України. Ця подія суттєво змінила всі реалії сучасного життя, навіть вплинула на викладання спеціальних дисциплін у закладах післядипломної освіти. Умови освітнього процесу зазнали масштабних змін.

Важливою проблемою під час повномасштабного вторгнення в нашу країну є вдосконалення освіти, підготовки медичних кадрів та післядипломного навчання лікарів для роботи в таких умовах. Традиційний підхід до викладання теми «Зміни органа зору при цукровому діабеті: класифікація, етіологія, патогенез, фактори ризику. Алгоритм ранньої діагностики» потребує адаптації до сучасних реалій, зокрема інтеграції новітніх технологій, як-от телемедицина та мобільні додатки для моніторингу стану пацієнтів.

Відновленню звичного освітнього процесу передують багато факторів, визначальними є безпека учасників освітнього процесу в закладах освіти, відсутність загрози для життя та здоров'я.

У статті розглядаються проблеми організації освітнього процесу для лікарів-інтернів та лікарів-курсантів у навчальних закладах післядипломної освіти в умовах повномасштабного збройного конфлікту. Забезпечення безперервності навчання передбачає надання освітніх послуг у змінених форматах, що дозволяє майбутнім медикам отримувати знання, незважаючи на переривання традиційного освітнього процесу. Альтернативні підходи можуть включати зміну місць проведення занять, впровадження неформальних освітніх програм, інтенсифікацію навчального процесу, створення тимчасових навчальних осередків, а також використання дистанційних технологій.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільших глобальних медичних проблем, яка продовжує стрімко зростати у всьому світі. За даними Міжнародної федерації діабету (IDF), у 2021 році було зареєстровано понад 537 мільйонів осіб з діабетом, і до 2030 року прогнозується, що їх число зросте до 643 мільйонів, а до 2045 року — до 783 мільйонів [1, 2]. Зокрема, найбільше поширення має цукровий діабет 2-го типу, який становить близько 90 % усіх випадків хвороби [3, 4]. На фоні цього зростання кількості хворих особливу занепокоєність викликають ускладнення, пов'язані з діабетом, серед яких найважливішими є ретинопатія, невропатія та нефропатія. Є дані, що близько половини хворих на інсулінозалежний ЦД помирає від хронічної ниркової недостатності [5].

Діабетична ретинопатія (ДР) є другою за частотою причиною сліпоти серед працездатного населення в багатьох країнах. За статистикою, до 40 % пацієнтів із цукровим діабетом страждають на діабетичну ретинопатію [6–8]. У Сполучених Штатах Америки ДР є основною причиною сліпоти серед дорослих, а в країнах Європейського Союзу поширеність діабетичного макулярного набряку серед пацієнтів з діабетичною ретинопатією становить до 10 % [9].

Діабетична ретинопатія, глаукома та катаракта є основними офтальмологічними ускладненнями, які значно погіршують якість життя хворих на цукровий діабет як 1-го, так і 2-го типу, а в деяких випадках призводять

до повної втрати зору [10, 11]. Водночас на ранніх стадіях ці ускладнення можуть бути майже безсимптомними, що робить їх виявлення та лікування ще складнішими.

Найбільш швидке зростання захворюваності відзначається в країнах, що розвиваються, — серед осіб працездатного віку [12].

В Україні інсулінозалежний тип ЦД визначають у 13,6 % пацієнтів, решта хворіє на інсулінонезалежну форму і потребує, крім дієти, лікування пероральними цукрознижувальними препаратами, а частина з них — інсуліном [13].

За даними Міністерства охорони здоров'я України, захворюваність на ЦД у нашій країні охоплює близько 3 % населення, з яких значна частина потребує інсулінотерапії, але ці дані сьогодні потребують уточнення [7, 10]. Серед очної патології, яка призводить до сліпоти, ЦД — друга за частотою причина, якій можна запобігти [12].

Проблема діагностики та лікування цукрового діабету та його ускладнень стала ще більш актуальною під час воєнного стану, що триває в нашій країні. Війна викликає значні труднощі у наданні медичних послуг, зокрема через обмежений доступ до спеціалізованих офтальмологічних центрів та медичних препаратів для лікування діабету. В умовах кризових ситуацій значно підвищується ризик розвитку ускладнень, як-от діабетична ретинопатія, оскільки відсутність стабільного контролю за рівнем глюкози в крові і дефіцит медичних ресурсів ускладнюють своєчасну діагностику та лікування [14].

Забезпечення продовження процесу навчання означає надання освіти в інший спосіб, завдяки чому молоді лікарі матимуть доступ до навчання, незважаючи на переривання традиційного навчального процесу. Методи альтернативного надання освіти можуть включати зміну місць навчання, неформальні програми навчання, інтенсифікацію навчальних занять, організацію тимчасових місць для навчання, але не обмежуватися ними. Можливе використання дистанційних методів навчання.

Мета: розробити рекомендації щодо викладання теми «Зміни органа зору при цукровому діабеті: класифікація, етіологія, патогенез, фактори ризику. Алгоритм ранньої діагностики» в умовах воєнного часу.

Матеріали та методи

Були проаналізовані дані з інтернет-ресурсів та сучасної літератури з досліджуваної проблеми: PubMed, American Diabetes Association, MDPI, Diabetes Research and Clinical Practice, Diabetes Care, Applications of Machine Learning and Deep Learning in Precision Medicine, Frontiers in Endocrinology, Acta Diabetol, Lancet, Journal of Clinical Medicine, Indian Journal of Ophthalmology, American Journal of Ophthalmology, Journal of Diabetes Research, Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina, Frontiers in Neurology, Retina, Ukrainian Journal of Ophthalmology, Journal of Diabetic Eye Care, Diabetes in Eastern Europe, Diabetic Care and Research, International Journal of Telemedicine and Applications, а також особистий досвід та розробки у викладанні співробітників кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України.

Результати

Необхідність удосконалення підходів до дистанційного навчання лікарів-інтернів і лікарів, які навчаються на курсах з тематичного удосконалення, зокрема в умовах обмеженого доступу до традиційних, очних методів навчання, є важливим завданням у сучасних реаліях освітнього процесу. Ці зміни є необхідними для того, щоб лікарі могли ефективно надавати допомогу навіть у кризових ситуаціях, коли забезпечення спеціалізованого лікування стає значно складнішим.

На момент початку війни росії проти України у країні жило 2,3 мільйона людей з діабетом (дані Міжнародної діабетичної асоціації), з них 230 000 — інсулінозалежні. Останні події, що розвивалися на тлі воєнних дій, мали ще трагічніші наслідки для людей з інсулінозалежним діабетом. Доводилося щодня боротися за власне життя не лише із агресором, а й із діагнозом, який передбачає постійний контроль рівня глюкози у крові та застосування препаратів.

Необхідно звертати увагу лікарів-інтернів та лікарів-курсантів на те, що пацієнтам з цукровим діабетом дуже важливо постійно відвідувати лікаря, який спостерігатиме за перебігом хвороби та допомагатиме контролювати рівень глюкози, щоб запобігти ускладненням. Зараз через воєнні дії, велику кількість внутрішньо переміщених осіб з окупованих територій та територій, де проводяться активні бойові дії, проблему з медичним персоналом, постачанням ліків з інших країн ми маємо погіршення ситуації з наданням медичної допомоги пацієнтам з ЦД, і з діабетичною ретинопатією зокрема. Це стосується і надання спеціалізованої офтальмологічної допомоги. Значну роль у виявленні ЦД та його ускладнень відіграє освіченість молодих лікарів щодо інформування населення про суть та перші прояви захворювання. Особливу увагу слід приділяти лікувально-профілактичним заходам, необхідно активізувати роботу з виявлення ранніх стадій ЦД та ДР шляхом цілеспрямованих профілактичних обстежень організованих груп населення, родичів хворих, диспансерних груп та інших категорій. Під час воєнного стану три ключові чинники ризику для людей з діабетом, здатні погіршити стан їхнього здоров'я, почали працювати одночасно не на користь пацієнта: перебої із доставлянням їжі (у певних містах це відчувалося особливо сильно); перебої з постачанням ліків та засобів для контролю глюкози в крові; стрес, який посилив перебіг хвороби.

Багато пацієнтів не має можливості отримувати своєчасно не тільки консультації та додаткову діагностику, а й лікування основного захворювання та його ускладнень. На цей факт ми звертаємо увагу молодих лікарів під час навчання. Ми вважаємо потрібним нагляд за пацієнтами будь-якими методами. Якщо людина перебуває на тих територіях, де не ведуться активні бойові дії, то потрібно не зволікати та йти до лікаря. Якщо ж пацієнт знаходиться на окупованій території, але отримував раніше інформацію від лікаря, йому радять намагатися дотримуватися тих рекомендацій.

Слід звернути увагу слухачів на наявність у більшості пацієнтів діабетичного дистресу — психологічного синдрому, що характеризується погіршенням прогно-

зом у пацієнтів із неконтрольованим діабетом. Цілком очевидно, що одним із факторів, які підвищують ризик діабетичного дистресу при ЦД та ДР, є стан війни в нашій країні [16].

У рекомендаціях щодо надання допомоги пацієнтам з ЦД принциповими є консультації суміжних спеціалістів для надання кваліфікованої допомоги та запобігання розвитку ускладнень. Необхідно звернути увагу молодих спеціалістів на проблему перереєстрації та доставки в Україну оригінальних препаратів, зважаючи на воєнний стан у країні [17]. Наявність сучасних різноманітних генериків, препаратів вітчизняного виробництва, прийом яких може врятувати життя та зір пацієнтів з ЦД, допоможе вирішити цю проблему та досягти встановлених цілей щодо надання допомоги пацієнтам з ЦД та ДР.

Незважаючи на складні умови, в освітньому процесі необхідно прагнути до персоналізації навчання, автоматизації оцінювання, створення інтерактивних навчальних матеріалів, а також організації ефективної комунікації в академічному середовищі. Розробка відеоматеріалів та онлайн майстер-класів є необхідною складовою в реаліях освіти під час воєнного стану для підтримки високого рівня освіти майбутніх фахівців.

Обговорення

За даними літератури, пріоритетом у системі охорони здоров'я є розвиток профілактичних заходів, а також доступність спеціалізованої медичної допомоги. У зв'язку з цим одним із напрямів вирішення цього завдання є поліпшення знань та професійних навиків лікарів [18]. Сучасний соціально-економічний розвиток суспільства потребує використання інноваційних методів та технологій навчання. Це дозволить фахівцям не лише отримати сучасні професійні знання, а й завжди бути конкурентоспроможними на ринку праці. Поняття «інноваційні методики викладання», за даними літератури, є полікомпонентним, оскільки об'єднує всі ті нові, ефективні та сучасні технології освітнього процесу (здобуття, передача й продукування знань), які і сприяють інтенсифікації та модернізації навчання, розвивають творчий підхід, особистий потенціал і, як наслідок, професійні навички здобувачів освіти, зокрема і післядипломної [19, 20]. Наприклад, застосування штучного інтелекту є інтеграцією інтелектуальних систем у педагогічну практику для поліпшення взаємодії викладачів і студентів, сприяє розвитку адаптивних навчальних програм, аналізу академічної успішності та автоматизації рутинних процесів, відіграє важливу роль у налагодженні міжнародної співпраці та обміну досвідом із європейськими колегами. На нашу думку, найбільше навантаження у викладанні несе онлайн-навчання та створення нових, сучасних друкованих або онлайн методичних рекомендацій. Слід звертати увагу молодих фахівців на застосування доступних методів діагностики та лікування пацієнтів з ДР та ЦД, адже із соціально-економічної та медичної точки зору встановлений діагноз «цукровий діабет» та таке його ускладнення, як діабетична ретинопатія, передбачає економічне навантаження не тільки на державу, а й на самого

пацієнта та його родину. Це пов'язано з необхідністю постійного динамічного медичного спостереження, високого комплаєнсу лікар — пацієнт — родина та постійного лікування, а за необхідності і хірургічного. Усе це значно погіршується під час війни. Слід зазначити, що ЦД та ДР негативно впливають на стан психічного здоров'я, можуть викликати десоціалізацію та врешті-решт вплинути на якість життя як пацієнта, так і його близьких.

Висновки

1. Сучасні виклики вимагають від держави активізації правотворчої діяльності, спрямованої на оновлення та вдосконалення законодавчої бази у сфері освіти. Особливої уваги потребує чітке регулювання роботи закладів освіти в умовах збройного конфлікту, а також перегляд підходів до організації навчального процесу й практичної підготовки студентів, лікарів-інтернів і лікарів-курсантів, що дозволить забезпечити безперервність і якість освіти навіть у воєнний час.

2. Викладання теми «Зміни органа зору при цукровому діабеті: класифікація, етіологія, патогенез, фактори ризику. Алгоритм ранньої діагностики» залишається актуальним в умовах воєнного часу.

3. Сучасні інноваційні методики викладання не завжди вдається використовувати в системі післядипломної освіти лікарів під час війни. Основним напрямом вдосконалення викладання є онлайн-навчання, застосування штучного інтелекту, розробка комбінації різних форм освіти й створення друкованої та онлайн сучасної методичної літератури.

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

Інформація про фінансування. Відсутність фінансової підтримки.

Внесок авторів. Путієнко О.О. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Могілевський С.Ю., Панченко Ю.О., Жупан Б.Б. — аналіз отриманих даних; Денисюк О.Ю., Гуліда А.О. — збирання й обробка матеріалів.

Список літератури

1. Wu, H., Patterson, C.C., Zhang, X., Ghani, R.B.A., Magliano, D.J., Boyko, E.J., ... & Luk, A.O.Y. (2022). Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. *Diabetes Res Clin Pract*, 185, 109785. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109785>.
2. *Classification of diabetes mellitus*. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Zhang, Y., Lazzarini, P.A., McPhail, S.M., van Netten, J.J., Armstrong, D.G., & Pacella, R.E. (2020). Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*, 43(5), 964-974. <https://doi.org/10.2337/dc19-1614>.
4. DIAMANTE Consortium. (2023). Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation. *J Pers Med*, 13(3), 406. <https://doi.org/10.3390/jpm13030406>.

5. American Diabetes Association (2018). *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018*. *Diabetes Care*, 41(Suppl_1), S13-S27.
6. Xu, Z., Feng, J., Xing, S., Liu, Y., Chen, Y., Li, J., & Feng, Y. (2024). Global trends and spatial drivers of diabetes mellitus mortality, 1990-2019: a systematic geographical analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 15, 1370489. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1370489>.
7. Chou, C.-Y., Hsu, D.-Y., & Chou, C.-H. (2023). Predicting the Onset of Diabetes with Machine Learning Methods. *J Pers Med*, 13(3), 406. <https://doi.org/10.3390/jpm13030406>.
8. Kyryliuk, M.L., Mogilevskyy, S.Yu., & Serdiuk, V.M. (2021). Evaluation of the Prognostic Significance of Adipose Tissue Hormones in the Development of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the Endocrine Society*, 5(S1), A412-A413.
9. Safiri, S., Karamzad, N., Kaufman, J.S., Wilder Bell, A., Nejadghaderi, S.A., Sullman, M.J.M., ... & Kolahi, A.-A. (2022). Prevalence, Deaths and Disability-Adjusted-Life-Years (DALYs) Due to Type 2 Diabetes and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13, 838027. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.838027>.
10. Офіційний сайт ВООЗ. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
11. Могілевський, С.Ю., Гудзенко, К.А. (2021). Поширеність та особливості первинної відкритокутової глаукоми у пацієнтів з діабетичною ретинопатією при цукровому діабеті 2 типу. *Архів української офтальмології*, 9(1). <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.1.2021.229519>.
12. Bryukhanov, A.S., & Kramar, T.A. (2024). The Influence of War on Diabetes Management in Ukraine: The Impact on Diabetic Retinopathy and Its Treatment. *Diabetic Care and Research*, 15(5), 35-40. <https://doi.org/10.1167/diabetesresearch.15.5.35>.
13. Khan, M.A.B., Hashim, M.J., King, J.K., Govender, R.D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*, 10(1), 107-111. <https://doi.org/10.1016/j.jegh.2019.12.005>.
14. Sayed E.I., Nuha A., et al. (2023). *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023*. *Diabetes Care*, 46(S1), S19-S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>.
15. Bondar, A.S., & Zaprudski, A.S. (2024). The Role of Telemedicine in Managing Diabetic Retinopathy During Crisis Situations. *International Journal of Telemedicine and Applications*, 2024, 837626. <https://doi.org/10.1155/2024/837626>.
16. Pankiv, V., Yuzvenko, T., Vasiuk, V., Nykytiuk, L., Yuzvenko, V., & Mikulets, L. (2024). Association between diabetes distress and sociodemographic factors among adults in Ukraine. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*, 20(5), 394-399. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1426>.
17. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 20 лютого 2024 року № 279 «Про затвердження Переліків лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 12 лютого 2024 року». [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/10/53743-dn_279_20022024_dod_1.pdf.
18. Писаренко, О.А., Цветкова, Н.В. (2022). Інноваційні концепції викладання у сфері післядипломної освіти [Електронний ресурс]. Полтава: Полтавський державний медичний університет. Режим доступу: <https://repository.pdmu.edu.ua/items/49de2374-6d0a-4b07-bdc7-dcbb9d1e2d79>.

19. Швець, Г.О. (2022). Сучасні інноваційні методи викладання у вищій школі [Електронний ресурс]. Маріуполь: ДВНЗ «Приазовський державний технічний університет». Режим доступу: <https://naukam.triada.in.ua/index.php/konferentsiji/33-chetverta-vseukrajinska-praktichno-piznavalna-internet-konferentsiya/42-suchasni-innovatsijni-metodi-vikladannya-u-visshij-shkoli>.

20. Бистрова, Ю.В. (2015). Інноваційні методи навчання у вищій школі України. *Право та інноваційне суспільство*, 1(4), 27-33.

21. Бойко, І., & Глемботька, О. (2025). Проблеми та перспективи впровадження в освітніх закладах регіонів бойових дій дуальної форми фахової передвищої освіти. *Український педагогічний журнал*, (1), 116-123. <https://doi.org/10.32405/2411-1317-2025-1-116-123>.

Отримано/Received 26.02.2025

Рецензовано/Revised 29.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 04.04.2025 ■

Information about authors

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

Iuliia Panchenko, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.iuliapanchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0256-8121>

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

Bogdan Zupan, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ophthalm.mil@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8428-2508>

Olga Denysiuk, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.olga.den@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5648-5228>

Anastasiia Gulida, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: anastasiagulida@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-4923-0957>

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

Information about funding. There was no external financial support during the realization of this research.

Authors' contribution. O.O. Putiienko — concept and design of the study, analysis of the data obtained; S.Yu. Mogilevskyy, I.O. Panchenko, B.B. Zhupan — analysis of the data obtained; O.Yu. Denysiuk, A.O. Gulida — collection and processing of materials.

O.O. Putiienko, I.O. Panchenko, S.Yu. Mogilevskyy, B.B. Zhupan, O.Yu. Denysiuk, A.O. Gulida
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Specifics of teaching the topic "Ocular changes in diabetes mellitus: classification, etiology, pathogenesis, risk factors. Algorithm for early diagnosis" under wartime conditions

Abstract. Background. Unfortunately, on February 24, 2022, a full-scale invasion of Ukraine by the aggressor country took place. This event significantly changed all the realities of modern life, even affected the teaching of special disciplines in postgraduate education institutions. The traditional approach to teaching the topic "Ocular changes in diabetes mellitus: classification, etiology, pathogenesis, risk factors. Algorithm for early diagnosis" requires adaptation to modern realities, in particular the integration of the latest technologies, such as telemedicine and mobile applications for monitoring the state of patients. The purpose was to develop recommendations for teaching the topic "Ocular changes in diabetes mellitus: classification, etiology, pathogenesis, risk factors. Algorithm for early diagnosis" in wartime conditions. **Material and methods.** Data from relevant Internet resources and modern literature on the problem under study were analyzed, as well as personal experience and developments in teaching by employees of the Department of Ophthalmology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine. **Results.** Diabetic retinopathy, glaucoma and cataract are the main ophthalmic complications that significantly worsen the quality of life of patients with diabetes mellitus types 1 and 2, and in some cases lead to complete vision loss. At the same time, in the early stages, these complications can be almost asymptomatic, which makes their detection and treatment even more difficult. It is necessary to draw the attention of interns and trainee doctors to the fact that it is very important for patients with diabetes to constantly visit

a doctor who will monitor the course of the disease and help control glucose levels to prevent complications. In our opinion, the greatest burden in teaching is carried by online learning and the creation of new, modern printed or online guidelines. Young specialists should pay attention to the use of accessible methods for diagnosis and treatment of patients with diabetic and diabetes mellitus, because from a socio-economic and medical point of view, the diagnosis of diabetes mellitus and its complications, such as diabetic retinopathy, implies an economic burden not only on the state, but also on the patient themselves and their family. **Conclusions.** Particular attention should be paid to clear regulation of the work of educational institutions under armed conflict, as well as a review of approaches to the organization of the educational process and practical training of students, interns and trainee doctors, which will ensure the continuity and quality of education even in wartime. Teaching the topic "Ocular changes in diabetes mellitus: classification, etiology, pathogenesis, risk factors. Algorithm for early diagnosis" remains relevant during war. Modern innovative teaching methods cannot always be used in the system of postgraduate education of doctors in wartime. The main direction of improving teaching is online learning, the use of artificial intelligence, the development of a combination of different forms of education and the creation of printed and online modern methodological literature.

Keywords: teaching; postgraduate education; diabetes mellitus; wartime