

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Лисенко Надія Русланівна**

УДК 617.735-089.882-085.849.19-06:617.713-002-07-037

**ДИСЕРТАЦІЯ**

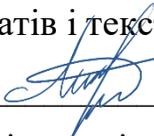
**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ  
ДИСЕМІНОВАНОГО ЛАМЕЛЯРНОГО КЕРАТИТУ ПІСЛЯ  
ЕКСИМЕРЛАЗЕРНОЇ КОРЕКЦІЇ АМЕТРОПІЇ**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
\_\_\_\_\_ Н.Р. Лисенко

*(підпис, ініціали та прізвище здобувача)*

Науковий керівник: Могілевський Сергій Юрійович, доктор медичних наук,  
професор

Київ – 2025

## АНОТАЦІЯ

*Лисенко Н. Р.* Оптимізація діагностики та прогнозування дисемінованого ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції аметропії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина», 22 – «Охорона здоров'я». – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2027.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології – підвищити ефективність ексимерлазерної корекції аметропії шляхом розробки нових методів діагностики та прогнозування дисемінованого ламелярного кератиту на підставі вивчення нових етіологічних та патогенетичних чинників.

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Порушення рефракції є одним із найбільш поширених вад зору серед дорослого населення Європи, вражаючи понад половину дорослих. Найбільший клінічний тягар серед аномалій рефракції припадає на міопію, що характеризується високим рівнем поширеності серед молодих осіб (Williams KM, Verhoeven VJ, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GH et al., 2015).

Ексимерлазерна корекція зору є основним методом лікування міопії, гіперметропії та астигматизму. Попри високу ефективність і безпеку, після операції можливий розвиток дисемінованого ламелярного кератиту (ДЛК) – неінфекційного ускладнення, що проявляється формуванням запальних інфільтратів у рогівці (Alhamami M. et al., 2021).

Результати дослідження та вивчення ДЛК як ускладнення після лікування аметропії методами LASIK (laser-assisted in situ keratomileusis), Femto-LASIK (femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis), ReLEx Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) відсутні у вітчизняній науковій літературі.

Більшість наукових праць з цієї проблематики були виконані європейськими та американськими дослідниками.

У літературі наявні дані, що дисемінований ламелярний кератит (ДЛК) найчастіше розвивається після ламелярної кератопластики через ушкодження епітелію, що спричиняє вивільнення IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$ , активуючи хемотаксис запальних клітин. Це залучає моноцити, макрофаги та інші клітини. Оскільки етіологія ДЛК недостатньо вивчена, потрібні подальші дослідження (Wilson S. E. et al., 2020).

Враховуючи відсутність єдиної встановленої причини розвитку дисемінованого ламелярного кератиту, багатофакторність його етіології, зокрема роль імунного фону та порушення іннервації рогівки (Alhamami M. et al., 2021), а також значущість цього ускладнення в післяопераційний період після ексимерлазерної корекції зору, подальше вивчення особливостей клінічного перебігу, етіологічних і патогенетичних чинників ДЛК є актуальним і має вагоме значення для вдосконалення методів діагностики, лікування та профілактики даного стану в практиці сучасної офтальмології.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології дорослих та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика і є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 01200105324, термін виконання – 2020-2025 роки), у межах якої дисертантка була співвиконавцем.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність ексимерлазерної корекції аметропії шляхом розробки нових методів діагностики та прогнозування

дисемінованого ламелярного кератиту на підставі вивчення нових патогенетичних чинників цього ускладнення.

**Об'єкт дослідження:** міопія (МКХ-10: Н52.1), астигматизм (МКХ-10: Н52.2)

**Предмет дослідження:** дисемінований ламелярний кератит після ексимерлазерної корекції міопії та міопічного астигматизму, стан зорових функцій, офтальмологічні показники; діагностика ДЛК після ексимерлазерної корекції аметропій; прогнозування стадій ДЛК; наявність та рівень у сльозі ІЛ-8 та TGF- $\beta$ 2 та їх роль в розвитку та прогресуванні ДЛК.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити частоту, особливості клінічного перебігу та фактори ризику розвитку ДЛК після ексимерлазерної корекції аметропій методом LASIK.

2. Дослідити частоту, особливості клінічного перебігу та фактори ризику розвитку ДЛК після ексимерлазерної корекції аметропій методом Femto-LASIK.

3. Уточнити терміни розвитку ДЛК після ЕЛК міопії та міопічного астигматизму.

4. Дослідити в сльозі наявність та рівень ІЛ-8 та TGF- $\beta$ 2.

5. Вивчити патогенетичну роль ІЛ-8 та TGF- $\beta$ 2 в розвитку та прогресуванні ДЛК після різних видів ЕЛК у найближчі та віддалені терміни спостереження.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, офтальмологічні (візометрія, статична комп'ютерна периметрія, рефрактометрія, кератометрія, тонометрія, біомікроскопія, ультразвукова пахіметрія та біометрія, гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія рогівки та переднього відрізка ока, метод імуноферментного аналізу для дослідження рівня ІЛ-8 та

TGF- $\beta$ 2 в сльозі; статистичні (параметричні та непараметричні, дисперсійний та регресійний аналіз, кореляційний аналіз).

У першому розділі дисертації представлено аналіз сучасної наукової літератури, що підтверджує актуальність проблеми дисемінованого ламелярного кератиту як ускладнення ексимерлазерної корекції аметропії. Встановлено, що точний механізм розвитку ДЛК залишатиметься невизначеним, зокрема через вплив хірургічних маніпуляцій на поверхню рогівки, що сприяє накопиченню запальних інфільтратів. Подальші дослідження необхідні для з'ясування патофізіології цього ускладнення. Оцінка існуючих методів корекції аметропії підкреслює значення оптимізації діагностики та прогнозування ДЛК для підвищення ефективності лікування та зменшення ризику ускладнень.

У другому розділі дисертації представлено дизайн, матеріал і методи дослідження. Спостерігали за 180 пацієнтами (360 очей), які становили дві групи спостереження, в залежності від проведеної їм методів ЕЛК – LASIK та Femto-LASIK. Пацієнтам протягом спостереження аналізували клінічну рефракцію, кератотопографію, AS-OCT. Термін спостереження – 2 роки. У розділі наведено детальний опис методів дослідження та лікування. Підрозділ, що стосується статистичної обробки отриманих даних, включає різноманітні статистичні показники, методи та інструменти для обчислення, що дають змогу всебічно перевірити та підтвердити статистичну значущість отриманих результатів.

У третьому розділі представлено результати дослідження, спрямованого на оцінку впливу LASIK та Femto-LASIK на розвиток дисемінованого ламелярного кератиту (ДЛК) у різні терміни спостереження. Встановлено, що частота ДЛК після LASIK становила 6,3%, після Femto-LASIK – 6,6%. Клінічні прояви були подібними, однак у групі Femto-LASIK відзначались окремі

випадки пізнього розвитку ДЛК II–III ступеня (3,37%) через 1,5-2 роки після операції. Усім пацієнтам було призначено консервативне лікування, яке забезпечило регрес клінічних проявів ДЛК. Обидві методики є ефективними, проте результати показали, що метод Femto-LASIK асоціюється з більш високим ризиком розвитку ДЛК порівняно з традиційним LASIK, навіть якщо в подальшому спостерігається регрес цього ускладнення.

Четвертий розділ дисертації присвячено оцінці TGF- $\beta$ 2 і IL-8. У пацієнтів без ДЛК вміст у слізній рідині TGF- $\beta$ 2 і IL-8 протягом спостереження суттєво не змінювався. У пацієнтів з ДЛК TGF- $\beta$ 2 був суттєво збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК;  $p < 0,05$ ) на всіх термінах, що було більш вираженим при застосуванні методики Femto-LASIK, ніж LASIK. Вміст IL-8 у пацієнтів з ДЛК був збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК;  $p < 0,05$ ), але тільки на ранніх термінах (через 1 тиждень – у 3,1-3,2 рази в порівнянні з контролем;  $p < 0,05$ ). Вміст IL-8 в групах LASIK і Femto-LASIK не відрізнявся. Через 1 тиждень, але не в інші терміни, відмічений сильний кореляційний зв'язок TGF- $\beta$ 2 і IL-8 ( $r = +0,73$ ;  $p = 0,04$ ). Обидва маркери мали асоціацію з розвитком ДЛК (для TGF- $\beta$ 2  $r = +0,84$ , для IL-8  $r = +0,60$ ;  $p < 0,001$ ). Розрахунок клінічних порогів Cut-Off розвитку ДЛК за Youden Index встановив межу для TGF- $\beta$ 2 – 3237 пг/мл (чутливість і специфічність – 100%). Площа під ROC-кривою AUC=1,00 (95% ВІ 1,00-1,00), що свідчило про дуже сильний зв'язок вмісту TGF- $\beta$ 2 з ДЛК і можливість його використання у якості біомаркера ДЛК на всіх термінах. Cut-Off для IL-8 склав 4,02 пг/мл, прогноз мав задовільні характеристики тільки на ранніх термінах.

У п'ятому розділі виконано узагальнюючий аналіз отриманих результатів роботи, їх співставлення з існуючими науковими даними. Доведена наукова та практична цінність отриманих результатів, виявлені шляхи їх подальшого використання у наступних дослідженнях.

**Наукова новизна.** Доповнені наукові дані щодо частоти, особливостей клінічного перебігу та факторів ризику розвитку ДЛК після ексимерлазерної корекції аметропій за методом LASIK. Встановлено, що частота розвитку ДЛК після ЕЛК міопії та міопічного астигматизму за методом LASIK склала через 1 тиждень 4,95%, через 1 місяць 3,3%, через 6 місяців 0,55%, через 1,5 роки 0,55%, через 2,5 роки – 7,14%.

Доповнені наукові дані щодо частоти, особливостей клінічного перебігу, фактори ризику розвитку ДЛК після ексимерлазерної корекції аметропій за методом Femto-LASIK. Встановлено, що частота розвитку ДЛК після ЕЛК міопії та міопічного астигматизму за методом Femto-LASIK склала через 1 тиждень 6,74%, через 1 місяць 2,81%, через 3 місяці 0,55%, через 1,5 роки 3,37%, через 2 роки 3,37% та 2,5 роки – 7,87%.

Розширені наукові дані щодо термінів розвитку ДЛК після ЕЛК аметропії за різними технологіями. Після ЕЛК методом LASIK через 3 місяці, 1 та 2 роки клінічні прояви ДЛК не спостерігались, а за методом Femto-LASIK – через 6 місяців та 1 рік.

Вперше у пацієнтів з української популяції отримано дані щодо вмісту TGF- $\beta$ 2 і IL-8 у сльозі та їхньої ролі у розвитку ДЛК після різних технологій ЕЛК аметропії. Встановлено, що у пацієнтів без ДЛК вміст у слізній рідині TGF- $\beta$ 2 і IL-8 протягом спостереження суттєво не змінювався, тоді як у пацієнтів з ДЛК TGF- $\beta$ 2 був суттєво збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК;  $p < 0,05$ ) на всіх термінах, що було більш вираженим при застосуванні методики Femto-LASIK, ніж LASIK. Встановлено, що вміст IL-8 у пацієнтів з ДЛК був збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК;  $p < 0,05$ ), але тільки на ранніх термінах.

Встановлено, що обидва маркери мали асоціацію з розвитком ДЛК (для TGF- $\beta$ 2  $r = +0,84$ , для IL-8  $r = +0,60$ ;  $p < 0,001$ ). Розрахунок клінічних порогів Cut-

Off розвитку ДЛК за Youden Index встановив межу для TGF- $\beta$ 2 – 3237 пг/мл (чутливість і специфічність – 100%). Площа під ROC-кривою AUC=1,00 (95% ВІ 1,00-1,00), що свідчило про дуже сильний зв'язок вмісту TGF- $\beta$ 2 з ДЛК і можливість його використання у якості біомаркера ДЛК на всіх термінах. Cut-Off для IL-8 склав 4,02 пг/мл, прогноз мав задовільні характеристики тільки на ранніх термінах.

**Практичне значення очікуваних результатів.** Проведені дослідження дозволили розробити алгоритм прогнозування перебігу ДЛК після ЕЛК різними технологіями.

Найбільш критичними термінами розвитку ДЛК після ЕЛК технологією LASIK та Femto-LASIK – 3 доба, 1 тиждень, 1 місяць, 1,5 та 2,5 роки.

Для прогнозування розвитку та клінічного перебігу ДЛК міопії та міопічного астигматизму методами LASIK та Femto-LASIK рекомендується дослідження рівня TGF- $\beta$ 2 і IL-8 у слізній рідині. Розрахунок клінічних порогів Cut-Off розвитку ДЛК за Youden Index встановив межу для TGF- $\beta$ 2 – 3237 пг/мл (чутливість і специфічність – 100%), вище якої можна прогнозувати ДЛК. У пацієнтів з ДЛК IL-8 був збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК;  $p < 0,05$ ) тільки на ранніх термінах (через 1 тиждень – у 3,1-3,2 рази в порівнянні з контролем;  $p < 0,05$ ).

Проведені дослідження стали підґрунтям до прогресивного покращення ведення хворих на ДЛК, попередження поглиблення післяопераційних ускладнень ЕЛК, дадуть можливість сформулювати рекомендації для профілактики ускладнень у хворих після ексимерлазерної корекції.

**Ключові слова:** аметропія, міопія, міопічний астигматизм, ексимерлазерна корекція, ускладнення, дисемінований ламелярний кератит, діагностика, прогнозування.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Могілевський СЮ, Лисенко НР До питання ускладнень після ексимерлазерної корекції аметропії. Архів офтальмології України. 2024; 12 (2):44-51. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.2.2024.380> ; включено до наукометричної бази SCOPUS (Дисертанткою проведено аналіз результатів ЕЛК, частоти та характеру ускладнень, статистичний аналіз).

2. Лисенко НР. Особливості розвитку та прогресування дисемінованого ламелярного кератиту після різних видів ексимерлазерної корекції міопії: віддалені терміни спостереження. Архів офтальмології України. 2024; 12 (3):193-8. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.3.2024.387> ; включено до наукометричної бази SCOPUS

3. Могілевський СЮ, Лисенко НР. Прогностична роль інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  у розвитку дифузного ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії методами LASIK і FemtoLASIK. Медична наука України. 2025; 21 (3):24-33. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2025.03> (Автором проведено аналіз та статистичну обробку отриманих результатів ІФА, досліджено роль інтерлейкінів у розвитку ускладнень, сформульовано висновки).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Могілевський СЮ, Лисенко НР. До питання розвитку дисемінованого ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції аметропії. Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`23» збірник праць під редакцією професора С.О. Рикова. 2023, Чер 9-10; Київ; 2023, 95.

5. Могілевський СЮ, Лисенко НР. Особливості розвитку та

прогресування дисемінованого ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2024». 2024. Трав 16-18; Одеса; 2024, 256-8.

6. Lysenko Nadiia. Disseminated lamellar keratitis after excimer laser correction of myopia and myopic astigmatism: 6 months of observation. InterConf+. 2024, Sep 19-20; Rome, Italy; 2024 165-8. <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.09.2024.016>

7. Lysenko NR. Disseminated lamellar keratitis – a complication of excimer laser correction of ametropia. The XVIII International scientific and practical conference "Actual scientific ideas of the development of the latest technologies". 2024, May 06-08; Lisbon, Portugal; 2024, 156-8.

8. Lysenko N. Diffuse lamellar keratitis in the long-term follow-up after different types of excimer laser correction. LI International scientific and practical conference «Evolution and improvement of traditional approaches to scientific research». 2024, Dec 11-13; Ljubljana, Slovenia; 2024, 142-4. DOI: <https://doi.org/10.70286/isu-11.12.2024>

9. Могілевський СЮ, Лисенко НР. Особливості розвитку та прогресування дисемінованого ламелярного кератиту у довгостроковому періоді після різних типів ексимерлазерної корекції міопії. «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності» збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції. Київ; 2025, 95-8.

10. Lysenko NR. New pathogenetic factors in the development of diffuse lamellar keratitis following excimer laser correction of myopia Abstracts of II International scientific and practical conference. Zaragoza, Spain. 2025, 33-4. URL: <https://eu-conf.com/en/events/problems-of-modern-education-and-old-technologies/>

## ANNOTATION

*Lysenko N. R.* Optimization of diagnosis and prediction of disseminated lamellar keratitis after excimer laser correction of ametropia. - Qualification scientific work in manuscript form.

Dissertation for obtaining the degree of Philosophy Doctor in specialty 222 – "Medicine", 22 – "Health Care". – National University of Health Care of Ukraine named after P. L. Shupyk, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2027.

This dissertation is dedicated to solving a relevant problem in modern ophthalmology – improving the effectiveness of excimer laser correction of ametropia by developing new methods of diagnosis and prediction of disseminated lamellar keratitis (DLK) based on the study of new etiological and pathogenetic factors.

**Justification of the research topic choice.** Refractive errors constitute one of the most prevalent vision impairments among the adult population in Europe, affecting over half of all adults. Myopia imposes the most significant clinical burden among refractive anomalies, characterized by high prevalence rates, particularly among young individuals (Williams KM, Verhoeven VJ, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GH et al., 2015).

Excimer laser vision correction remains the primary treatment modality for myopia, hyperopia, and astigmatism. Despite its high efficacy and safety profile, a potential postoperative complication is the development of Diffuse Lamellar Keratitis (DLK)—a non-infectious complication characterized by the formation of inflammatory infiltrates within the corneal interface (Alhamami M. et al., 2021).

Data concerning the clinical course and outcomes of DLK as a complication following treatment of ametropia using contemporary methods such as LASIK (laser-assisted in situ keratomileusis), Femto-LASIK (femtosecond laser-assisted in

situ keratomileusis), and ReLEx SMILE (Small Incision Lenticule Extraction) are largely absent in the domestic (Ukrainian) scientific literature. The majority of research addressing this issue has been conducted by European and American investigators.

Existing literature suggests that DLK most frequently develops after lamellar keratoplasty due to epithelial damage, which triggers the release of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$ , thereby activating the chemotaxis of inflammatory cells, including monocytes and macrophages. Given that the etiology of DLK is still insufficiently understood, further investigations are warranted (Wilson S. E. et al., 2020).

Considering the lack of a single established cause for the development of Diffuse Lamellar Keratitis, the multifactorial nature of its etiology—specifically the potential roles of the immune background and corneal denervation (Alhamami M. et al., 2021), and the clinical significance of this complication following excimer laser correction, the comprehensive study of the clinical course, etiological, and pathogenetic factors of DLK is highly relevant. Such research holds substantial value for improving the methods of diagnosis, treatment, and prevention of this condition in contemporary ophthalmic practice.

### **Connection to Scientific Programs and Research Themes**

This dissertation was executed at the Department of Adult and Pediatric Ophthalmology, P. L. Shupyk National University of Health of Ukraine, and constitutes a fragment of the departmental research project: "Development of new methods for the diagnosis, treatment, and prevention of refractive, inflammatory, dystrophic, and traumatic diseases of the organ of vision and their clinical and experimental substantiation" (State registration number 01200105324, execution period: 2020–2025). The author served as a co-investigator within the framework of this comprehensive research.

**Research Objective.** To increase the effectiveness of excimer laser correction of ametropia by developing new methods of diagnosis and prediction of disseminated lamellar keratitis (DLK) based on the study of new etiological and pathogenetic factors.

**Object of Research.** Myopia (ICD-10: H52.1) and Astigmatism (ICD-10: H52.2).

**Subject of Research.** Disseminated Lamellar Keratitis (DLK) following excimer laser correction of myopia and myopic astigmatism; the state of visual functions and key ophthalmological parameters; the diagnosis of DLK after excimer laser correction of ametropia; the prognostication of DLK stages; the presence and concentration of IL-8 and TGF- $\beta$ 2 in tear fluid and their role in the development and progression of DLK.

**Research Tasks:**

1. To investigate the incidence, specific features of the clinical course, and risk factors for the development of DLK following excimer laser correction of ametropia using the LASIK method.
2. To investigate the incidence, specific features of the clinical course, and risk factors for the development of DLK following excimer laser correction of ametropia using the Femto-LASIK method.
3. To clarify the timing of DLK development after excimer laser correction (ELC) of myopia and myopic astigmatism.
4. To investigate the presence and concentration levels of IL-8 and TGF- $\beta$ 2 in the tear fluid of patients.
5. To determine the pathogenetic role of IL-8 and TGF- $\beta$ 2 in the development and progression of DLK following different types of ELC in both short-term and long-term follow-up periods.

**Research Methods.** The study employed general clinical and specialized

ophthalmological methods, including: visual acuity testing (visometry), static automated perimetry, refractometry, keratometry, tonometry, biomicroscopy, ultrasonic pachymetry and biometry, gonioscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography (OCT) of the cornea and anterior segment, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to determine the levels of IL-8 and TGF- $\beta$ 2 in tear fluid. Statistical analysis utilized both parametric and non-parametric methods, analysis of variance (ANOVA), regression analysis, and correlation analysis.

The first chapter of the dissertation presents an analysis of the current scientific literature, confirming the relevance of the problem of diffuse lamellar keratitis (DLK) as a complication of excimer laser correction of ametropia. It is established that the precise mechanism underlying the development of DLK remains elusive, particularly due to the influence of surgical manipulations on the corneal surface, which promotes the accumulation of inflammatory infiltrates. Further investigation is required to elucidate the pathophysiology of this complication. An assessment of existing ametropia correction methods underscores the importance of optimizing the diagnosis and prognosis of DLK to enhance treatment efficacy and minimize the risk of complications.

The second chapter of the dissertation presents the study design, material, and methods. A total of 180 patients (360 eyes) were observed, comprising two observation groups based on the excimer laser correction (ELC) method performed: LASIK and Femto-LASIK. During the observation period, patients underwent analysis of clinical refraction, keratotopography, and AS-OCT. The follow-up duration was 2 years. This chapter provides a detailed description of the research and treatment methods. The section concerning the statistical processing of the obtained data includes a variety of statistical indices, methods, and tools for calculation, enabling a comprehensive verification and confirmation of the statistical significance of the results.

The third chapter presents the research results, aimed at evaluating the influence of LASIK and Femto-LASIK on the development of DLK at various follow-up intervals. It was established that the incidence rate of DLK after LASIK was 6,3%, and after Femto-LASIK was 6,6%. The clinical manifestations were similar; however, the Femto-LASIK group exhibited isolated cases of late-onset DLK Grade II–III (3,37%) occurring 1,5–2 years post-surgery. All patients received conservative treatment, which ensured the regression of the clinical manifestations of DLK. While both techniques are effective, the results demonstrated that the Femto-LASIK procedure is associated with a higher risk of developing DLK compared to traditional LASIK, even if subsequent regression of this complication is observed.

The fourth chapter of the dissertation is dedicated to the evaluation of TGF- $\beta$ 2 and IL-8 levels. In patients without DLK (Diffuse Lamellar Keratitis), the tear film concentrations of TGF- $\beta$ 2 and IL-8 did not change significantly during the observation period. In patients with DLK, TGF- $\beta$ 2 levels were significantly elevated (2,3–3,4 times higher compared to non-DLK patients;  $p < 0,05$ ) at all time points, with this increase being more pronounced when the Femto-LASIK technique was used compared to LASIK. IL-8 content in DLK patients was also increased (2,3–3,4 times higher compared to non-DLK patients;  $p < 0,05$ ), but only at early time points (1 week post-surgery: 3,1–3,2 times higher compared to controls;  $p < 0,05$ ). No difference in IL-8 levels was found between the LASIK and Femto-LASIK groups. A strong correlation between TGF- $\beta$ 2 and IL-8 was observed at 1 week post-surgery, but not at other time points ( $r = +0,73$ ;  $p = 0,04$ ). Both markers demonstrated an association with the development of DLK (for TGF- $\beta$ 2  $r = +0,84$ ; for IL-8:  $r = +0,60$ ;  $p < 0,001$ ). Calculation of the clinical Cut-Off thresholds for DLK development using the Youden Index established a cut-off limit for TGF- $\beta$ 2 at 3237 pg/mL (sensitivity and specificity – 100%). The Area Under the ROC Curve (AUC) was =1,00 (95% CI

1,00-1,00), indicating a very strong association between TGF- $\beta$ 2 concentration and DLK, supporting its potential use as a DLK biomarker at all time points. The Cut-Off for IL-8 was 4,02 pg/mL, but its predictive performance was satisfactory only at early time points.

The fifth chapter presents a comprehensive analysis of the obtained results, comparing them with existing scientific literature. The scientific and practical value of the findings is established, and avenues for their further utilization in future research are identified.

**Scientific Novelty.** Novel scientific data were supplemented regarding the frequency, specific features of the clinical course, and risk factors for the development of Diffuse Lamellar Keratitis (DLK) after excimer laser correction of ametropia using the LASIK method. It was established that the incidence of DLK following excimer laser correction (ELC) of myopia and myopic astigmatism using the LASIK method was: 4,95% at 1 week, 3,3% at 1 month, 0,55% at 6 months, 0,55% at 1,5 years, and 7,14% at 2,5 years.

Novel scientific data were supplemented regarding the frequency, specific features of the clinical course, and risk factors for the development of DLK after excimer laser correction of ametropia using the Femto-LASIK method. It was established that the incidence of DLK following ELC of myopia and myopic astigmatism using the Femto-LASIK method was: 6,74% at 1 week, 2,81% at 1 month, 0,55% at 3 months, 3,37% at 1.5 years, 3,37% at 2 years, and 7,87% at 2,5 years.

Scientific data regarding the time frame for DLK development after ELC of ametropia using different technologies were expanded. After ELC with the LASIK method, clinical manifestations of DLK were not observed at 3 months, 1 year, and 2 years, while with the Femto-LASIK method, they were not observed at 6 months and 1 year.

For the first time in patients from the Ukrainian population, data were obtained regarding the content of TGF- $\beta$ 2 and IL-8 in tears and their role in the development of DLK following various ELC technologies for ametropia. It was found that the concentration of TGF- $\beta$ 2 and IL-8 in the tear fluid of patients without DLK did not significantly change throughout the observation period. Conversely, in patients with DLK, TGF- $\beta$ 2 levels were significantly increased (2,3-3,4 times higher compared to patients without DLK;  $p < 0,05$ ) at all follow-up terms, which was more pronounced with the Femto-LASIK technique than with LASIK. It was also established that IL-8 levels in patients with DLK were increased (2,3-3,4 times higher compared to patients without DLK;  $p < 0,05$ ), but only in the early stages.

It was established that both markers were associated with the development of DLK (for TGF- $\beta$ 2:  $r = +0,84$ ; for IL-8:  $r = +0,60$ ;  $p < 0,001$ ). Calculation of the clinical Cut-Off thresholds for DLK development using the Youden Index established a threshold for TGF- $\beta$ 2 of 3237 pg/mL (sensitivity and specificity –100%). The Area Under the ROC Curve (AUC) was =1,00 (95% CI 1,00-1,00), indicating a very strong association between TGF- $\beta$ 2 content and DLK and its potential utility as a biomarker for DLK at all time points. The Cut-Off for IL-8 was 4,02 pg/mL, with the prognosis having satisfactory characteristics only in the early stages.

**Practical Significance of Expected Results.** The conducted research enabled the development of an algorithm for predicting the course of DLK (Diffuse Lamellar Keratitis) after ELC (Excimer Laser Correction) using different technologies.

The most critical time points for DLK development following LASIK and Femto-LASIK technologies are 3 days, 1 week, 1 month, 1,5 years, and 2,5 years post-surgery.

For predicting the development and clinical course of DLK in myopia and myopic astigmatism treated with LASIK and Femto-LASIK, the measurement of TGF- $\beta$ 2 and IL-8 levels in the tear fluid is recommended. The calculation of the

clinical Cut-Off thresholds for DLK development using the Youden Index established a threshold for TGF- $\beta$ 2 at 3237 pg/mL (sensitivity and specificity – 100%), above which DLK can be predicted. In patients with DLK, IL-8 was elevated (2,3–3,4 times compared to patients without DLK;  $p < 0,05$ ) only at early time points (at 1 week – 3,1–3,2 times compared to the control group;  $p < 0,05$ ).

The results of this study lay the foundation for progressive improvement in the management of patients with DLK, the prevention of the progression of post-operative ELC complications, and will enable the formulation of recommendations for complication prophylaxis in patients following excimer laser correction.

**Keywords:** ametropia, myopia, myopic astigmatism, excimer laser correction, complications, disseminated lamellar keratitis, diagnosis, prognosis.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ОБГРУНТУВАННЯ МЕТИ ТА ЗАВДАНЬ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	33
1.1 Соціальна та медична проблематика аметропії	33
1.2 Методи корекції аномалії рефракції	37
1.2.1 Оптичні методи корекції аметропії	37
1.2.2 Хірургічні методи корекції аметропії	39
1.3 Ексімерлазерні корекції аметропії	40
1.4 Ускладнення ексімерлазерної корекції аметропії	46
1.5 Дисемінований ламелярний кератит, як ускладнення ексімерлазерної корекції аметропії	53
Резюме до розділу 1	62
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	63
2.1 Дизайн. Загальна характеристика роботи	63
2.2 Загальноклінічні обстеження	66
2.3 Методи офтальмологічного обстеження	67
2.4 Передопераційна підготовка	71
2.5 Методи ексімерлазерної корекції	72
2.5.1 ЕЛК міопії та міопічного астигматизму методом LASIK	72

	20
2.5.2 ЕЛК міопії та міопічного астигматизму методом Femto-LASIK	73
2.6 Післяопераційне лікування	74
2.7 Лікування ДЛК	75
2.8 Методи лабораторних досліджень	76
2.9 Методи статистичного аналізу та математичної обробки результатів дослідження	80
<b>РОЗДІЛ 3 ВПЛИВ РІЗНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ЕКСИМЕРЛАЗЕРНОЇ КОРЕКЦІЇ МІОПІЇ ТА МІОПІЧНОГО АСТИГМАТИЗМУ НА РОЗВИТОК І ПРОГРЕСУВАННЯ ДИСЕМІНОВАНОГО ЛАМЕЛЯРНОГО КЕРАТИТУ В РАННІ ТА ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ</b>	<b>82</b>
3.1 Вплив ексимерлазерної корекції міопії та міопічного астигматизму за технологією LASIK на розвиток і прогресування ДЛК в ранні та віддалені терміни спостереження	82
3.2 Вплив ексимерлазерної корекції міопії та міопічного астигматизму за технологією Femto-LASIK на розвиток і прогресування ДЛК в ранні та віддалені терміни спостереження	90
3.3 Порівняльний аналіз впливу на розвиток та прогресування ДЛК різних технологій ексимерлазерної корекції аметропії	97
Резюме до розділу 3	102
<b>РОЗДІЛ 4 ВМІСТ У СЛЪОЗНІЙ РІДИНІ ІНТЕРЛЕЙКІНУ 8 І ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ В ТА ЇХ РОЛЬ У РОЗВИТКУ ДИФУЗНОГО ЛАМЕЛЯРНОГО КЕРАТИТУ ПІСЛЯ ЕКСИМЕРЛАЗЕРНОЇ КОРЕКЦІЇ МІОПІЇ ТА МІОПІЧНОГО АСТИГМАТИЗМУ МЕТОДАМИ LASIK І FEMTO-LASIK</b>	<b>105</b>
Резюме до розділу 4	112

	21
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	115
ВИСНОВКИ	123
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	126
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	127
ДОДАТКИ	149
Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи в науковий обіг та практичну діяльність	149
Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації	151

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ДЛК	– дисемінований ламелярний кератит
ЦТК	– центральна токсична кератопатія
LASIK	– laser-assisted in situ keratomileusis
Femto-LASIK	– femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis
SMILE	– ReLEx Small incision lenticule extraction
ЕЛК	– ексимерлазерна корекція зору
ССО	– синдром сухого ока
ВОТ	– внутрішньоочний тиск
IL-8	– інтерлейкін 8
TGF- $\beta$ 2	– трансформуючий фактор росту

## ВСТУП

### **Обґрунтування вибору теми дослідження.**

За даними ВООЗ в Україні зареєстровано близько 1,5 млн випадків захворювань очей, зокрема, понад 300 000 випадків серед дітей. Найбільш поширеними причинами порушень зору є аметропія – 43%, неоперована катаракта – 33%, глаукома – 2%.

Порушення рефракції вражає трохи більше половини дорослих європейців. Найбільший тягар аномалій рефракції пов'язаний з короткозорістю, з високим рівнем поширеності серед молодих людей. Світова практика вказує на те, що винятково високі показники поширеності короткозорості серед дітей шкільного віку в Східній Азії (73%) та високі показники в Північній Америці (42%) [159].

В Україні, як і в країнах східної та західної Європи, зберігається тенденція до збільшення кількості порушень рефракції, а саме висока поширеність міопії серед молодших учасників Європейського консорціуму епідеміології очей.

Аметропія належить до стану рефракції, який призводить до зміни нормального зображення об'єкта в полі зору, що не дозволяє правильно сфокусувати зображення на сітківці. Таким чином, різні види аметропії поділяють на гіперметропію, міопію і астигматизм, що розглядаються як аномальні розлади рефракції.

Згідно з дослідженнями Європейського консорціуму епідеміології очей (ЕЗ), були отримані оцінкові дані поширеності аметропії, такі як міопія 30,6%, короткозорість високого ступеня 2,7%, гіперметропія 25,2% та астигматизм 23,9%. Вікові оцінки виявили високу поширеність міопії серед молодших учасників 47,2% у 25-29 років. [159]. У 2020 році міопією страждало майже

30% населення світу, і очікується, що до 2050 року ця кількість зросте до 50%, це прогнозує майбутнє збільшення втрати зору через некориговану міопію, а також серйозні ускладнення, пов'язані з міопією, такі як міопічна дегенерація жовтої плями, що впливає на якість життя [134].

На сьогоднішній день методами корекції є окуляри, контактні лінзи, але найбільш сучасним і затребуваним методом корекції аметропії є ексимерлазерна корекція зору.

Відомо, що ексимерлазерна корекція аметропії є широко застосовуваним методом корекції аномалій рефракції, таких як міопія, гіперметропія та астигматизм. Однак, в деяких випадках після проведення цієї процедури може розвинутися дисемінований ламелярний кератит (ДЛК) – неінфекційне ускладнення рефракційної хірургії, яке виникає в ранньому післяопераційному періоді. Він характеризується запальними інфільтратами під лоскутом рогівки [81].

Ускладнення ексимерлазерних корекцій та процеси, пов'язані з вивченням даної теми, потребують підвищеної уваги до діагностики та прогнозування дисемінованого ламелярного кератита після ексимерлазерної корекції аметропії насамперед в Україні. Проблематика делікатного підходу до ускладнень ексимерлазерної корекції аметропії, яку досліджуємо, є особливо вразливою, що неодноразово відзначають європейські колеги у своїх наукових дослідженнях, а саме тому, що діагностичні моделі не дозволяють швидко та ефективно диференціювати дисемінований ламелярний кератит від таких як: зміщення рогівкового лоскуту, стрії та складки лоскуту, центральна токсична кератопатія (ЦТК) [28].

Вивчення та дослідження ДЛК як ускладнення після хірургічного лікування аметропії методами LASIK (laser-assisted in situ keratomileusis), Femto-LASIK (femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis), ReLEx Small

Incision Lenticule Extraction (SMILE) вітчизняними вченими було недостатньо висвітлено. Більшість наукових робіт з даної проблематики були виконані європейськими дослідниками та колегами з США.

Роберт Меддокс ще у 1996 році був першим хірургом, який повідомив про цей загадковий запальний синдром після LASIK. ДЛК є одним з поширених і соціально вагомих післяопераційних ускладнень ЕЛК аметропії.

В сучасних світових дослідженнях частота випадків ДЛК після фемтосекундної ексимерлазерної корекції зору (Femto-LASIK) складає від 0,5% до 37,5% і більше [77]. Частота ДЛК після LASIK з застосуванням мікрокератома, за даними літератури, коливається в широкому діапазоні — від 0,1% до 12,1% випадків. Найвищі показники, як правило, дослідники пов'язували з груповими спалахами (cluster forms), викликаними забрудненням хірургічних інструментів або розчинів. Високоенергетичний Femto-LASIK, може ускладнитись ДЛК до 37,5% випадків [16].

ДЛК є небезпечним станом, який потребує негайного лікування з ретельним спостереженням для уникнення наслідків втрати стромальної тканини, рубцювання рогівки, астигматизму, зниження гостроти зору.

Як зазначає Steven E. Wilson (2020) та низка інших офтальмологів ДЛК може виникнути рано або пізно (від місяців до десятиліть) після всіх пластинчастих операцій на рогівці, включаючи лазерний кератомільоз *in situ*, екстракцію лентикули через невеликий розріз, передню пластинкову кератопластику та автоматичну ендотеліальну кератопластику методом десцементового видалення [160].

З огляду на відкритість питання етіологічних та патогенетичних чинників, а також факторів ризику у розвитку дисемінованого ламелярного кератиту, сьогодні триває вивчення варіанти та розробка моделі контролю, моніторингу та діагностики стану пацієнтів, які проходять хірургічне

лікування аметропії [139].

Оскільки встановити точну одну конкретну причину не вдалось, в роботах останнім часом вказується, що ДЛК має багатфакторну етіологію, включаючи особливості імунного фону і порушення трофіки рогівки через пошкодження поверхневих нервових волокон рогівки [81].

Таким чином, на підставі аналізу сучасної літератури з досліджуваної проблеми можна зробити висновок, що встановлення особливостей клінічного перебігу, а також нових етіологічних та патогенетичних чинників дисемінованого ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції аметропії є актуальною задачею сучасної офтальмології.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології дорослих та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика і є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 01200105324, термін виконання – 2020-2025 роки), в яких дисертантка була співвиконавцем.

#### **Мета дослідження.**

Підвищити ефективність ексимерлазерної корекції аметропії шляхом розробки нових методів діагностики та прогнозування дисемінованого ламелярного кератиту на підставі вивчення нових патогенетичних чинників цього ускладнення.

#### **Об'єкт дослідження.**

Міопія (МКХ-10: H52.1), астигматизм (МКХ-10: H52.2)

#### **Предмет дослідження.**

Дисемінований ламелярний кератит після ексимерлазерної корекції

міопії та міопічного астигматизму, стан зорових функцій, офтальмологічні показники; діагностика ДЛК після ексимерлазерної корекції аметропій; прогнозування стадій ДЛК; наявність та рівень в сльозі IL-8 та TGF- $\beta$ 2 та їхня роль в розвитку та прогресуванні ДЛК.

#### **Завдання дослідження.**

1. Дослідити частоту, особливості клінічного перебігу та фактори ризику розвитку ДЛК після ексимерлазерної корекції аметропій методом LASIK.

2. Дослідити частоту, особливості клінічного перебігу та фактори ризику розвитку ДЛК після ексимерлазерної корекції аметропій методом Femto-LASIK.

3. Уточнити терміни розвитку ДЛК після ЕЛК міопії та міопічного астигматизму.

4. Дослідити в сльозі наявність та рівень IL-8 та TGF- $\beta$ 2.

5. Вивчити патогенетичну роль IL-8 та TGF- $\beta$ 2 в розвитку та прогресуванні ДЛК після різних видів ЕЛК в найближчі та віддалені терміни спостереження.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, офтальмологічні (візометрія, статична комп'ютерна периметрія, рефрактометрія, кератометрія, тонометрія, біомікроскопія, ультразвукова пахіметрія та біометрія, гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія рогівки та переднього відрізка ока, метод імуноферментного аналізу для дослідження рівня IL-8 та TGF- $\beta$ 2 в сльозі; статистичні (параметричні та непараметричні, дисперсійний та регресійний аналіз, кореляційний аналіз).

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Доповнені наукові дані щодо частоти, особливостей клінічного перебігу та факторів ризику розвитку ДЛК після ексимерлазерної корекції аметропій за

методом LASIK. Встановлено, що частота розвитку ДЛК після ЕЛК міопії та міопічного астигматизму за методом LASIK склала через 1 тиждень 4,95%, через 1 місяць 3,3%, через 6 місяців 0,55%, через 1,5 роки 0,55%, через 2,5 роки – 7,14%.

Доповнені наукові дані щодо частоти, особливостей клінічного перебігу, фактори ризику розвитку ДЛК після ексимерлазерної корекції аметропій методом Femto-LASIK. Встановлено, що частота розвитку ДЛК після ЕЛК міопії та міопічного астигматизму методом Femto-LASIK склала через 1 тиждень 6,74%, через 1 місяць 2,81%, через 3 місяці 0,55%, через 1,5 роки 3,37%, через 2 роки 3,37% та 2,5 роки – 7,87%.

Розширені наукові дані щодо термінів розвитку ДЛК після ЕЛК аметропії за різними технологіями. Після ЕЛК методом LASIK через 3 місяці, 1 та 2 роки клінічні прояви ДЛК не спостерігались, а методом Femto-LASIK – через 6 місяців та 1 рік.

Вперше у пацієнтів з української популяції отримано дані щодо вмісту TGF- $\beta$ 2 і IL-8 у сльозі та їх ролі у розвитку ДЛК після різних технологій ЕЛК аметропії. Встановлено, що у пацієнтів без ДЛК вміст у слізній рідині TGF- $\beta$ 2 і IL-8 протягом спостереження суттєво не змінювався, тоді як у пацієнтів з ДЛК TGF- $\beta$ 2 був суттєво збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК;  $p < 0,05$ ) на всіх термінах, що було більш вираженим при застосуванні методики Femto-LASIK, ніж LASIK. Встановлено, що вміст IL-8 у пацієнтів з ДЛК був збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК;  $p < 0,05$ ), але тільки на ранніх термінах.

Встановлено, що обидва маркери мали асоціацію з розвитком ДЛК (для TGF- $\beta$ 2  $r = +0,84$ , для IL-8  $r = +0,60$ ;  $p < 0,001$ ). Розрахунок клінічних порогів Cut-Off розвитку ДЛК за Youden Index встановив межу для TGF- $\beta$ 2 – 3237 пг/мл (чутливість і специфічність – 100%). Площа під ROC-кривою AUC=1,00 (95%

ВІ 1,00-1,00), що свідчило про дуже сильний зв'язок вмісту TGF- $\beta$ 2 з ДЛК і можливість його використання у якості біомаркера ДЛК на всіх термінах. Cut-Off для IL-8 склав 4,02 пг/мл, прогноз мав задовільні характеристики тільки на ранніх термінах.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Проведені дослідження дозволили розробити алгоритм прогнозування перебігу ДЛК після ЕЛК за різними технологіями.

Найбільш критичними термінами розвитку ДЛК після ЕЛК технологією LASIK та Femto-LASIK – 3 доба, 1 тиждень, 1 місяць, 1,5 та 2,5 роки.

Для прогнозування розвитку та клінічного перебігу ДЛК міопії та міопічного астигматизму методами LASIK та Femto-LASIK рекомендується дослідження рівня TGF- $\beta$ 2 і IL-8 у слізній рідині. Розрахунок клінічних порогів Cut-Off розвитку ДЛК за Youden Index встановив межу для TGF- $\beta$ 2 – 3237 пг/мл (чутливість і специфічність – 100%), вище якої можна прогнозувати ДЛК. У пацієнтів з ДЛК IL-8 був збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК;  $p < 0,05$ ) тільки на ранніх термінах (через 1 тиждень – у 3,1-3,2 рази в порівнянні з контролем;  $p < 0,05$ ).

Проведені дослідження стали підґрунтям до прогресивного покращення ведення хворих на ДЛК, попередження поглиблення післяопераційних ускладнень ЕЛК, дадуть можливість сформулювати рекомендації для профілактики ускладнень у хворих після ексимерлазерної корекції.

### **Впровадження в практику.**

Розроблені наукові положення дисертації впроваджені в навчальний процес на кафедрі офтальмології дорослих та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Практичні розробки впроваджені в діяльність:

- медичного центру ТОВ «Ексімер-Київ» (м. Київ);
- медичного центру ТОВ «ОК Новий Зір» (м. Київ);
- медичного центру «ТОВ Новий Зір м. Львів» (м. Львів);
- медичного центру ТОВ «Медичний центр “Очі Клінік”» (м. Київ).

### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертація є особистою науковою роботою здобувача.

У співпраці з науковим керівником д.мед.н., професором С.Ю. Могілевським визначена тема дисертації, спрямованість, мета та завдання, методологія проведення дослідження.

Дисертантка самостійно провела інформаційний та патентний пошук, а також аналіз сучасної наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Обстеження, клінічне спостереження, огляд у найближчі та віддалені строки спостереження було проведено здобувачем.

Забір слізної рідини в ході спостереження було виконано особисто дисертанткою.

Імуноферментні дослідження вмісту у слізній рідині інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  були виконані в науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини (директор – к.мед.н., старший дослідник - Клись Ю.Г., науковий консультант - д.мед.н., професор Натрус Л.В.) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця згідно з Договором №34 від 22.10.2024 р..

Здобувачем особисто створено базу даних досліджуваних показників у пацієнтів з міопією, яким було проведено ЕЛК різними технологіями, за допомогою комп'ютерних технологій обробки.

Статистична обробка отриманих результатів клінічних, імуноферментних досліджень була виконана дисертанткою особисто при

консультативній допомозі доцента кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.фіз.-мат.н., Гур'янова В.Г.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання основних наукових положень і висновків дисертації були виконані спільно з науковим керівником д.мед.н., професором Могілевським С.Ю.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації у співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні теми, мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів.

#### **Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертаційної роботи представлені, обговорені й одержали позитивну оцінку на наукових форумах: науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`23» (Київ, 2023); науково-практична конференція з міжнародною участю «Філатовські читання-2024» (Одеса, 2024); InterConf+ ( Rome, Italy, 2024); The XVIII International scientific and practical conference "Actual scientific ideas of the development of the latest technologies" (Lisbon, Portugal, 2024); LI International scientific and practical conference «Evolution and improvement of traditional approaches to scientific research» (Ljubljana, Slovenia, 2024); науково-практична міждисциплінарна конференція «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності» (Київ, 2025); International scientific and practical conference (Zaragoza, Spain, 2025).

#### **Публікації.**

За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, які відповідають вимогам Постанови Кабінету міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про

затвердження порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зокрема 3 статті в журналах відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», з яких 2 – у виданні, що індексується у наукометричній базі SCOPUS, 7 праць – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, в тому числі іноземних, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

#### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація викладена українською мовою, на 156 сторінках комп'ютерного тексту, складається з анотацій, вступу, 5 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (обсягом 22 сторінки), що налічує 170 найменувань, 2 додатків. Дисертаційна робота містить 5 таблиць та ілюстрована 17 рисунками, що розміщені по тексту.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ОБГРУНТУВАННЯ МЕТИ ТА ЗАВДАНЬ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Соціальна та медична проблематика аметропії

Турбота про зір населення є важливою та актуальною проблемою сучасної офтальмології в нашій країні.

Аномалії рефракції, такі як міопія, гіперметропія та астигматизм, становлять 42% та 6% від загальної структури інвалідності, пов'язаної з зором. У сучасному світі, з розвитком технологій передачі інформації та збільшенням її обсягу, висуваються більш високі вимоги до якості зору людини. Щорічне навантаження на зоровий апарат, яке зростає в кілька разів, сприяє розвитку дефектів зорового апарату та аномалій рефракції, що призводить до збільшення попиту на оптичні послуги. У зв'язку з цим питання оптимізації офтальмологічної допомоги пацієнтам з аномаліями рефракції та підвищення якості зору за допомогою сучасних засобів є особливо актуальним [17, 34, 76].

Аметропія є однією з актуальних проблем сучасної медицини у зв'язку з поширеністю захворювання, зростанням кількості випадків. Отже, аметропія відноситься до стану рефракції, який призводить до зміни нормального зображення об'єкта в полі зору, що не дозволяє правильно сфокусувати зображення на сітківці. Різні типи аметропії поділяються на три категорії: короткозорість, гіперметропія, астигматизм [34].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), в Україні зареєстровано понад 1,5 мільйона випадків захворювань очей. Зокрема, серед цих випадків понад 300 000 стосуються дітей. Найбільш поширеними

причинами порушення зору є аметропія – 43%, неоперована катаракта – 33%, глаукома – 2% [2].

Гіперметропія означає стан, при якому заломлююча сила ока менша за очікувану, внаслідок чого об'єкти, що знаходяться на полі зору, потрапляють у фокус у гіпотетичній точці за оком, що призводить до формування розмитого зображення на сітківці. Далекозорість можна класифікувати на осьову, гіперметропію кривизни, індексну або патологічну. Осьова гіперметропія (найпоширеніша – проста гіперметропія), виникає внаслідок передньо-заднього осьового вкорочення очного яблука. Велику роль відіграє генетична схильність. набряк сітківки може викликати гіперметропічний зсув. Зменшення осьової довжини на 1 мм призводить до гіперметропії 3 діоптрій. Гіперметропія кривизни пов'язана з ущільненням рогівки або кришталика, або обох. Збільшення радіуса кривизни на 1 мм призводить до гіперметропії 6 діоптрій. Далекозорість за індексом пов'язана зі зміною показника заломлення кришталика, що виникає в літньому віці або при цукровому діабеті. Показник рефрактерності поступово зростає від центру до периферії [12].

Частота гіперметропії в структурі аномалій рефракції зростає з віком. У середньому вона становить 7% у віці 40-44 років і досягає 46% у віці 65-69 років. Жінки частіше стикаються з цим видом аномалії. Гіперметропія високого ступеня ускладнює фокусування об'єктів на будь-якій відстані. Поширеність гіперметропії залежить від віку: приблизно 8,4% у 6-річних дітей, 2-3% у віковій групі від 9 до 14 років і близько 1% у 15-річних підлітків. Відсутність оптичної корекції призводить до зорової депривації, що може спричинити амбліопію. Крім того, це стимулює спроби посилити акомодацию та автоматичну конвергенцію очей [19, 31].

Міопію можна розділити на два типи: рефракційну та осьову. Рефракційна міопія виникає, коли оптична сила рогівки та/або кришталика

надмірно висока в очах з нормальною довжиною оптичної осі (22-24,5 мм). Цей тип міопії є найпоширенішим. Осьова міопія виникає, коли оптична вісь очей надто довга відносно заломлюючої рогівки та кришталіка. Іноді спостерігається комбінація обох типів [167].

Діагноз міопії встановлюється, якщо рефракція більше або дорівнює  $-0,50$  D. Це є доказовим порогом для визначення цього стану. Міопію поділяють на низького ступеня (аномалія рефракції від  $-0,5$  до  $-6,0$  D) та високого ступеня (аномалія рефракції менше або дорівнює  $-6,00$  D) [44].

Міопія є основним видом аномалій рефракції, який призводить до порушення зору та є найбільш поширеною “життєво обумовленою” офтальмологічною патологією. Вона є провідною причиною порушення зору в розвинених країнах Європи та Америки. За літературними даними, короткозорість виникає у 33% молодого населення західних країн [3, 13, 20, 48, 158].

У дітей віком від 4 до 6 років міопічна рефракція відзначається у 4-6% випадків, а в дошкільному віці частота виникнення міопії не перевищує 2-3%. У дітей дошкільного віку частіше виявляється міопія слабкого ступеня. Міопія, яка виявляється у дітей до вступу до школи, частіше має вроджений характер [97].

Астигматизм — це стан, при якому око має різну заломлювальну силу в різних меридіанах. Таким чином, астигматизм призводить до того, що різні частини спостережуваних об’єктів утворюються в різних точках сітківки. Астигматизм може супроводжуватися далекозорістю (гіперметропічний астигматизм) або короткозорістю (міопічний астигматизм). Око також може мати лише астигматизм.

Протилежністю аметропічного стану є еметропічний стан або еметропія. Аметропії можуть бути скориговані за допомогою нормальних фізіологічних

процесів, які називаються еметропізацією. Аметропії також можуть бути вродженими або набутими.

Аномалії рефракції можуть супроводжуватися астигматизмом, який може відрізнятися за величиною та спрямованістю. За даними різних дослідників, поширеність астигматизму становить від 7,6% до 61,7%. При міопії астигматизм відзначається у 30,0% випадків у дорослих, та у дітей з 5 до 15 років становить 13,3%, при гіперметропічній рефракції – у 21,0% дорослих, та 8,0% у дітей від 5 до 15 років, а змішаний астигматизм – у 8,5% [65, 70].

Існують різні дані щодо поширеності та частоти аметропій у всьому світі. Ці цифри можуть змінюватися та відрізнятися залежно від вікової групи, статі, раси, тяжкості аметропії, типу щоденної роботи та діяльності, року збору даних тощо.

За даними масштабного мета-аналізу публікацій про аномалії рефракції, сукупна поширеність короткозорості, далекозорості та астигматизму становить 11,7%, 4,6% та 14,9% відповідно [58].

Оцінка поширеності аномалій рефракції серед дорослих у Європі. Стандартизовані показники поширеності за віком в інших дослідженнях (з використанням європейської стандартної популяції, обмеженої віком  $\geq 25$  і  $< 90$  років) становили: міопія 30,6%, короткозорість високого ступеня 2,7%, гіперметропія 25,2% та астигматизм 23,9%. Поширеність міопії залишається вищою в Азії (60%) порівняно з Європою (40%) при циклоплегічних дослідженнях рефракції [73, 98].

Дослідження, що повідомляють про нециклоплегічні вимірювання, показують винятково високі показники поширеності короткозорості серед дітей шкільного віку в Східній Азії (73%) і високі показники в Північній Америці (42%). Низька поширеність нижче 10% була описана в африканських і південноамериканських дітей. У останніх дослідженнях фактори ризику

короткозорості у школярів включали низький час перебування на свіжому повітрі та поблизу роботи, слабе освітлення, використання світлодіодних ламп для домашнього завдання, низький час сну, відстань для читання менше 25 см і життя в міському середовищі [52].

## **1.2 Методи корекції аномалії рефракції**

### **1.2.1 Оптичні методи корекції аметропії**

Для зниження прогресії короткозорості важливо правильно коригувати її оптично. Серед методів оптичної корекції короткозорості виділяються окуляри, прогресивні лінзи та м'які лінзи (сферичні та біфокальні), а також ортокератологічні лінзи.

Згідно з історичними даними, можливість корекції аметропії окулярами стала відома в XVII столітті та не мала конкуренції впродовж більше 300 років. Лише в другій половині XX ст. у пацієнтів з'явилась можливість вибору між корекцією окулярами та контактною корекцією. Остання отримала особливу популярність після 1971 р., коли фірма «Bausch & Lomb» (США), купила патент на винахід Отто Віхтерле в 60-х роках в Чехословаччині - полімерний гідрогель, довела його до високого ступеня досконалості та використала для виробництва м'яких контактних лінз [127].

Однак з позиції користувача обидва методи не могли вважатись ідеальними. Окуляри запотівають при різкій зміні температури, вони чинять тиск на спинку носа та інколи навіть ускладнюють носове дихання, можуть викликати дерматити та не можуть бути використані людьми деяких професій. Частина пацієнтів відчують дискомфорт від носіння окулярів з психологічних та косметичних міркувань. Сильне розсіювальне скло суттєво зменшує, а збираюче скло – збільшує зображення на сітківці, чим ускладнюють

пацієнтам орієнтування в просторі. Також варто зазначити, що лінзи в окулярах можуть викликати у користувача сферичні та хроматичні аберації. Важливо, аби під час використання оптичної корекції пацієнт отримував повну корекцію аметропії. Але пацієнти з високими показниками порушення рефракції та аметропією не можуть перенести повну корекцію. А відповідно неповна корекція може призводити до розвитку рефракційної амбліопії, і як результат - пришвидшення прогресування аметропії [1, 12].

Контактні лінзи звільнюють пацієнта від ряду властивих окулярам проблем, але в той же час створюють нові. Часто використовуються м'які гідрогелеві контактні лінзи або силікон-гідрогелеві контактні лінзи з більшим коефіцієнтом проникності кисню, або жорсткі газопроникні контактні лінзи. Однозначно пацієнти, що використовують даний вид корекції, мають краще поле зору, відмічають значний комфорт та поліпшення в якості зору в порівнянні з користуванням окулярами. Особливо цей метод корекції рекомендовано пацієнтам з високими порушеннями рефракції, анізейконією, анізометропією та іррегулярною поверхнею рогівки [101, 119, 130].

Та корекція контактними лінзами далеко не всіма аметропіями добре переносяться, а деякими взагалі не компенсується. Контактні лінзи, як правило, потребують щоденного ретельного догляду; їх встановлення та зняття можуть створити, особливо для людей літнього віку, постійну непросту проблему; при тривалому носінні вони інколи викликають проростання судин в рогівку. І звісно, відомі випадки тяжких інфекційних уражень рогівки у користувачів контактних лінз. Користування контактними лінзами для корекції аметропії може бути недоцільним при аномаліях слизової оболонки поверхні ока та повік. Значним ризиком користування контактних лінз є мікробний кератит, що може призвести до втрати зору, незважаючи на комплексне повноцінне лікування [151]. Додатковими ускладненнями у

користувачів контактних лінз можуть бути реакції гіперчутливості, алергічний кон'юнктивіт, верхній лімбічний кератокон'юнктивіт, гігантський папілярний кон'юнктивіт. Можливі епітеліальні ускладнення, такі як набряк епітелію, мікроцисти, поверхневий точковий кератит, стерильні інфільтрати, периферичні виразки, деформація та неоваскуляризація рогівки [1, 33, 40, 53, 72, 101, 119, 130]. Опитування користувачів контактних лінз пацієнтів показав, що 75% із них готові скористатись альтернативними методами користування, які б позбавили їх від необхідності носіння лінз.

### **1.2.2 Хірургічні методи корекції аметропії**

За останні кілька десятиліть рефракційна хірургія для лікування аметропії набула популярності як косметична процедура, щоб уникнути окулярів, і як засіб відповідності професійним стандартам зору. Процедури рефракційної хірургії включають: інцизійна рефракційна хірургія, ексимерлазерна рефракційна хірургія та лентикулярна рефракційна хірургія [23, 42, 118].

Завданням рефракційної хірургії є забезпечення безпечного та передбачуваного стабільного результату рефракції, без створення оптичних ускладнень. Аби виправити аметропію потрібно змінити заломлюючу здатність ока або методом зміни переднього радіусу кривизни рогівки, або шляхом імплантації синтетичної інтраокулярної лінзи (ІОЛ) відповідної сили [23].

Перше повідомлення про інцизійну рефракційну хірургію, а саме щодо використання розрізу для зміни форми рогівки людини, було в ХІХ ст , коли Шиоц використав лімбальний розслаблюючий розріз у пацієнта, який переніс операцію з видалення катаракти. У 1980-х роках радіальну кератотомію (РК) використовували для лікування тисяч пацієнтів із короткозорістю з хорошою прогнозованістю; однак ускладнення, включаючи інфекцію, ослаблення

рогівки та проблеми з нічним зором, зробили РК більш-менш застарілою процедурою лікування короткозорості [1, 23, 42].

Тканинні імпланти застосовуються у випадку епікератофакії, коли тканину рогівки донора людини пересаджують на нативну рогівку пацієнта для корекції аномалій рефракції. Сегменти інтракорнеального кільця теж можливо імплантувати в рогівку, аби змінити її форму та змінити похибку в рефракції. Проте дана технологія обмежена для використання при міопії до середнього ступеня та низьким ступенем астигматизму, ектазією рогівки та кератоконусом. Ця техніка є відносно новою технологією з виникненням ускладнень (наприклад, добові коливання гостроти зору та помутніння строми, а також тривале інтраопераційне підвищення внутрішньоочного тиску) [1, 59].

Рефракційна заміна кришталика (РЗК) або імплантація факічної інтраокулярної лінзи - методи втручання, що впливають на природний кришталик. Високоаметропічні очі не є придатними до лазерних процедур і потребують таких опцій як, імплантація ІОЛ. При рефракційній заміні кришталика власний природний кришталик видаляється і замінюється штучним інтраокулярним імплантом. При імплантації факічної інтраокулярної лінзи штучна ІОЛ імплантується перед нативним кришталиком у передній або задній камері [1, 23, 57].

### **1.3 Ексімерлазерні корекції аметропії**

Перші спроби змінити заломлювальну властивість оптичної системи ока хірургічним шляхом були зроблені ще наприкінці XIX ст. Але зародження сучасної масової рефракційної хірургії прийнято пов'язувати з іменем японського офтальмолога Т. Sato, який в 1953 р. опублікував результати своїх операцій, направлених на ущільнення рогівки при міопії за рахунок надрізів її строми збоку ендотелію. Його техніка спочатку включала мікрокератом,

механічний інструмент, який своїм гострим лезом, що коливається, зрізає верхній шар рогівки, створюючи лінію та відкриваючи підлеглу строму. Було зроблено додатковий розріз стромы, і лентикула була пришита на місце. Цей метод став відомий як передня пластинчаста кератоластика (ALK) [110]. Він також розробив процедуру під назвою кератофакія, яка виправляла гіперметропію шляхом заморожування та формування стромы рогівки донора за допомогою кріолату, а потім поміщала її в рогівку пацієнта.

Радіальна кератотомія (РК) була однією з перших і найбільш часто виконуваних рефракційних хірургічних процедур 20 століття. Приблизно 10% практикуючих офтальмологів у Сполучених Штатах виконали кількасот тисяч процедур РК [129]. Наприкінці 19-го століття Ланс продемонстрував, що глибокі радіальні розрізи в передній частині рогівки спричиняли центральне сплющення рогівки з периферичним поглибленням, а потім і Сато, який виконав задню РК у серії з восьми пацієнтів із кератоконусом у 1930-х роках [46, 129, 136]. Покращеного сплющення було досягнуто за допомогою довших і глибших розрізів. Незважаючи на те, що метод Сато спочатку був успішним, зрештою він призвів до бульозної кератопатії у приблизно 70% пацієнтів через пошкодження ендотелію [25, 129]. Мікрокератом був удосконалений у 1980-х роках за допомогою учня Барракера, доктора Луїса Руїса. Методики видалення частини рогівки та її заміни імплантацією також з'являлись протягом багатьох років, але це супроводжувалося ризиком відторгнення тканини та розриву рогівки [103].

Великий внесок у розвиток рефракційної хірургії зробив J. Barraquer, котрий наприкінці 40-х років минулого століття займався розробкою методів моделювання поверхневого лоскуту рогівки і все ж таки створив технологію операції кератомільозу. В останні роки кератомільоз *in situ* відродився на новій технологічній базі в поєднанні з застосуванням ексимерного лазера [121].

Використання ексимерних лазерів в рефракційній хірургії відбулося завдяки роботам S. Trockel та співавторами (1983) з Колумбійського університету в США, що розробили техніку лазерної абляції передньої поверхні рогівки за допомогою такого лазера. Це надало нові можливості та інтерес до рефракційної хірургії в 1990-х роках [117].

У наш час вже ніхто не заперечує прав рефракційної хірургії на існування, як це було на початку її створення. На сьогодні вона виділилася в самостійний, динамічно розвинутий напрямок в офтальмохірургії.

Більша кількість досліджень, включаючи значну кількість рандомізованих та метааналізів, показали що до 95% пацієнтів після ексимерлазеної корекції аметропії протягом 24 годин мають зір 20/20 [63].

Ексимерлазерна корекція зору була розроблена в 1950-х роках. Колумбійський офтальмолог Хосе Барракер розробив методику мікрокератома та кератомільозу. Він вирізав тонкі клапти на рогівці, щоб змінити її форму, і досліджував, яку частину рогівки потрібно залишити без змін, щоб отримати довгострокові результати. 1973-1983 рр. троє дослідників (Томас Дж. Уотсон, Семюел Блум, Джеймс Дж. Вінн) винайшли ексимерний лазер, що використовував реактивні гази, такі як хлор і фтор, змішані з інертними газами (аргон, криптон, ксенон), для утворення нестійких подвійних молекул нейтрального газу та галагеніту-димерів, які при електричному збудженні, випромінюють енергетичні імпульси ультрафіолетового світла з довжиною хвилі 193 нм та енергією, достатньою для розриву зв'язків C-C та C-N і досягають ефекту фотоабляції [29].

У 1987 р. д.мед.н. Стівен Трокель вперше застосував ексимерний лазер на рогівці – фоторефрактивну кератектомію (PRK). Він також запатентував ексимерний лазер для корекції зору та провів першу лазерну операцію на очах пацієнта в 1987 році [117]. А в 1991 р. була проведена перша операція Lasik у

Сполучених Штатах Стівеном Слейдом [103].

З моменту схвалення FDA 25 років тому спостерігається прогресування технологічних удосконалень, які призводять до кращих результатів, і ЕЛК зараз є однією з найбезпечніших хірургічних процедур. Лазерна корекція зору, особливо LASIK, залишається методом вибору для пацієнтів з аномаліями рефракції, які бажають позбутися залежності від окулярів і контактних лінз [63].

Існують різні ексимерні лазери, кожен з яких має переваги, які можна вибрати відповідно до потреб пацієнта. Відмінності між лазерами включають розмір променя, швидкість повторення променя та інші переваги, такі як відстеження очей [69]. Альтернативою LASIK є різні методи поверхневої абляції, які включають PRK, транспітеліальна PRK, LASEK та ері-LASIK [39, 50, 63, 75, 95, 113, 141, 145, 162, 163, 165].

Поверхнева абляція, відома також як PRK (фоторефрактивна кератектомія), не включає створення стромального клаптя. Під час PRK механічно зішкрябається епітелій за допомогою леза скальпеля. У методі LASEK (лазерний субепітеліальний кератомільоз) створюється тонкий епітеліальний клапоть, що дозволяє більш контрольовано видаляти епітелій на фіксованій глибині та діаметрі. LASEK є модифікацією методу PRK. При LASEK спирт використовується для розрихлення епітелію та підняття епітеліального клаптя; в процесі стандартної методики PRK спирт не використовується [1, 145]. Механічне видалення епітелію вважається фактором, який може призвести до утворення нерівностей на мембрані Боумена, а часткове залишення епітелію може спричинити проблеми. З іншого боку, використання спирту для розпушування епітелію допомагає створити гладку поверхню мембрани. В контексті порівняння між LASEK та PRK, багато авторів вважають, що LASEK зменшує біль та ризики утворення хейзу

порівняно з PRK [114]. Оскільки епітеліальний клапоть, створений під час процедури LASEK, не вторгається в строму, біомеханічна стабільність рогівки залишається збереженою [1, 74, 75, 145]. Трансепітеліальна фоторефракційна кератектомія (також відома як транс-ФПК) є методикою ексимерлазерної корекції зору. Під час цієї процедури для доступу лазера до стромы рогівки, яка підлягає корекції аметропії, не використовуються механічні інструменти або хімічні речовини (як, наприклад, при LASIK або звичайній ФПК). Натомість епітелій рогівки видаляється безконтактно за допомогою того ж ексимерного лазера, який використовується для зміни кривизни рогівки (холодна лазерна абляція) [1, 95, 113, 162, 163, 165]. Pallikaris та його співавтори описали метод ері-LASIK, використовуючи автоматизоване лезо для механічного видалення епітелію рогівки без застосування спирту. За їхніми припущеннями, ця методика повинна забезпечувати більший комфорт і зменшити ризики утворення хейзу порівняно з PRK. Гістологічні дослідження також показують краще збереження епітеліального шару рогівки в порівнянні з LASEK [63, 74, 75, 100, 142, 145].

Метод LASIK передбачає таку технологію. Спочатку за допомогою мікрокератома або фемтосекундного лазера створюється стромальний клапоть, який включає зовнішні шари рогівки, такі як епітелій, мембрана Боумена і передня строма. Діаметр цього клаптя може коливатися від 7,8 мм до 9,8 мм, а товщина – від 90 мкм до 180 мкм [41].

Мікрокератоми (осцилююче механічне лезо) закріплюються до очного яблука за допомогою вакуумного кільця, а лезо переміщується за допомогою ручного або автоматизованого механізму [29]. Фемтосекундні лазери – це твердотільні фокусувальні фотодеструктивні лазери, які мають коротку тривалість імпульсу (10-15 секунд) і працюють в інфрачервоному спектрі приблизно від 1000 до 1053 нм. Поріг фотодеструкції виникає, коли

високоінтенсивний сфокусований лазерний промінь поглинається тканиною-мішенню. Це іонізує тканину, вивільняючи вільні електрони та створюючи плазму. Залежно від інтенсивності енергії відбувається займання плазми, що розділяє тканину. Зрештою, лазером створюється необхідна геометрична форма зрізу або площина, яку потім розділяють вручну для завершення процесу [41, 66]. Після відхилення клаптя в ділянці перешийка використовують ексимерний лазер для випаровування тканини з відкритого стромального ложа, що призводить до зміни форми рогівки. Після цього клапоть укладають на місце [41].

Сучасними методами лазерної корекції є Femto-LASIK (схвалений з 2001 р.) та SMILE (з 2009 р.). Ці спеціалізовані лазери можна використовувати в поєднанні з лазерами точкового або щілинного сканування та допомагають зменшити післяхірургічні ускладнення за рахунок більш точного формування рогівки [141]. Фемтосекундний лазер: створити клапоть можна різними підходами, однак загальний підхід до LASIK наразі полягає у створенні клаптя за допомогою фемтосекундного лазера. Перевага лазера перед механічними методами полягає в тому, що клапоть можна створити тоншим і точнішим, що призводить до кращих результатів і меншої кількості ускладнень, пов'язаних із клаптем після операції [24].

Показаннями для втручання є досягнення певного віку, зазвичай 18 років (в деяких країнах – 21 рік), стабільні показники рефракції (допустимі коливання в межах 0,5 діоптрії на рік) та непереносимість або бажання відмовитися від оптичних методів корекції. Межі доступних для ексимерної лазерної корекції (ЕЛК) аномалій рефракції залежать від обладнання. Різне устаткування має різні межові значення. На сьогоднішній день існує перелік безпечних систем, дозволених FDA, який постійно доповнюється. Середні та найпоширеніші значення аметропій, доступних для ЕЛК на різному

устаткуванні, визначаються в межах sph +4-12 D cyl 6 D [1, 12, 29, 43, 82]. Важливим показником є товщина рогівки, яка повинна бути не менше 450 мкм. Крім того, залишкова строма має складати не менше 250 мкм. На практиці, як 40 межове значення визначають 300 мкм [29]. Ці параметри враховують через ризик розвитку кератоектазії після епітеліальної лазерної кератомії (LASEK) на тонких рогівках [50].

Екстракція лентикули малим розрізом (SMILE) – це відносно нова рефракційна процедура, призначена для лікування багатьох аномалій рефракції, таких як короткозорість, далекозорість, пресбіопія та астигматизм. Процедура передбачає використання фемтосекундного лазера для створення лінзи рогівки, яка повністю витягується через невеликий розріз без використання ексимерного лазера. Повідомляється, що він досягає ефектів, подібних до кератомілезу *in situ* за допомогою лазера (LASIK) [122].

Відомо, що SMILE досягає результатів подібних до LASIK. Процедура почала застосовуватися у вересні 2011 року і відтоді активно поширюється у світі, зокрема у Європі, Китаї та Індії. Схвалення від FDA у Сполучених Штатах Америки було отримано в 2016 році для сферичної короткозорої корекції [122].

#### **1.4 Ускладнення ексимерлазерної корекції аметропії**

Враховуючи безпечність та прогнозованість ексимерлазерної корекції, можуть виникнути ускладнення як в ході втручання, так і в післяопераційному періоді [5, 6, 29, 66, 74, 75, 145]. Береться до уваги, що частота інтраопераційних ускладнень LASIK становить 0,7-6,6%, найчастіше пов'язаних з клаптом, сформованим мікрокератомом або фемтосекундним лазером [87, 116, 168].

Сухість очей залишається поширеним і важливим ускладненням після

LASIK: до 90% пацієнтів LASIK відчувають симптоми сухого ока. Salomão та ін. вивчали симптоми, ознаки та ступінь тяжкості сухого ока за допомогою фемтосекундної системи IntraLase та Hansatome LASIK. Вони виявили, що значно менше пацієнтів страждали від симптомів сухого ока та мали менше доказів поверхневих точкових епітеліальних ерозій у групі IntraLase через 1 місяць після LASIK. Також в групі IntraLase пацієнти зазнали меншого пошкодження келихоподібних клітин, ніж у групі Hansatome. Крім того, вони припустили, що більш тонкі клапти, створені за допомогою IntraLase, відповідальні за менше пошкодження аферентних нервів у передній стромі рогівки, що може впливати на симптоматику сухого ока [153].

Однак існують деякі ускладнення, характерні для фемтосекундних лазерів, наприклад, кавітаційні газові бульбашки (відомі як непрозорий бульбашковий шар (OBL), які мають тенденцію зникати впродовж декількох хвилин [150]. Екстремальний OBL також може призвести до внутрішньокамерних бульбашок. Точне походження цих бульбашок невідоме. Найбільш надійна теорія припускає, що вони походять від блукаючих лазерних імпульсів у водянистій волозі. Інша думка полягає в ретроградній міграції бульбашок стромального газу рогівки через Шлемів канал в передню камеру. Зміни в тривалості імпульсу, які дозволяють зменшити побічне пошкодження тканин, можуть допомогти зменшити утворення кавітаційних бульбашок [135].

Kim та ін. повідомили, що пластинчасте розрізання рогівки під час LASIK впливає на чутливість рогівки, і відзначили, що рогівка не відновилася до свого передопераційного рівня навіть через 6 місяців [102]. Це може пояснити більшу тяжкість хвороби сухого ока, яку ми спостерігали після LASIK, порівняно з іншими операціями. Ряд досліджень показали, що чутливість рогівки знизилася після ФРК, але відновилася майже до нормального рівня через 3 місяці [30, 60, 71]. Ці висновки могли б пояснити

потенціал швидшої реіннервації рогівки після PRK і LASEK, ніж після LASIK, і могли б пояснити наші результати. Pe'rez-Santonja та ін. виявили, що чутливість рогівки в зоні абляції в контексті легкої міопії більше знижується після LASIK, ніж PRK, протягом перших 3 місяців після операції [115]. Значення чутливості рогівки після двох процедур можна було порівняти лише через 6 місяців. У дослідженні Lee та ін. через 3 місяці після LASIK виділення сліз і стабільність слізної плівки були меншими, ніж після PRK. Це дослідження показало зниження секреції сліз і стабільність слізної плівки через 6 місяців після LASIK, але без статистичної значущості. Ці показники не повернулися до доопераційного рівня. У LASIK нерви центральної рогівки перерізаються мікрокератомом на додаток до лазерної абляції для корекції короткозорості. Через зниження очної чутливості може зменшитися утворення сльози, що може призвести до підвищення осмолярності сльози. Якщо ви раніше не носили окулярів, це може спричинити збільшення випаровування слізної плівки, що, у свою чергу, може спричинити підвищення осмолярності сльози [78].

На відміну від вищесказаного, деякі дослідження не виявили різниці між процедурами щодо післяопераційних симптомів сухого ока. Однак жодне з досліджень не порівнювало три розглянуті операції, а всі попередні дослідження включали менше пацієнтів. Згідно з Kanellopoulos та ін., відчуття рогівки було набагато краще після LASIK, ніж PRK [68]. Sauvageot та ін. провели проспективне порівняльне обсерваційне дослідження 44 очей з міопією: 22 ока, оброблених LASIK, і 22, оброблених PRK [137]. Через рік стан поверхні ока після обох процедур вважався клінічно незмінним і рівномірним. Подібним чином, у дослідженні Муракама та ін., симптоми та інтенсивність сухого ока, зміни зору та відчуття стороннього тіла були посилені вище базового рівня в ранньому післяопераційному періоді як після LASIK, так і

ФРК [109]. Усі симптоми сухого ока, коливань зору та відчуття стороннього тіла зменшилися до базового передопераційного рівня протягом одного року після операції. В єдиному дослідженні, яке порівнювало LASIK і LASEK, не було виявлено суттєвих відмінностей у маркерах хвороби сухого ока або в осмолярності слюзи на будь-якому етапі після операції до 1 року [38, 170].

Згідно з дослідженнями Afsharipour S та ін., поширення інфекційного кератиту після кераторефракційних операцій становила 0,000496% (0,000145% для лівого ока та 0,000149% для правого ока). Поширеність інфекційного кератиту (ІК) після кераторефракційних операцій у Сполучених Штатах, Європі та Азії склала 0,000667%, 0,000473% і 0,000045% відповідно, у всіх з яких більш розповсюдженими мікроорганізмами були стафілококи. Мета-регресія не мала суттєвого зв'язку між інфекційним кератитом після кераторефракції та розміром вибірки чи роком публікації дослідження. Поширеність інфекційного кератиту після кераторефракційних операцій на правому оці була більшою, ніж на лівому. Крім того, ймовірність виникнення ІК після операції LASIK була більшою, ніж PRK та LASEK. В оцінці континентів ІК після кераторефракційних операціях у Сполучених Штатах була більш частим результатом ніж у Європі та Азії [1].

Про значні морфологічні зміни рогівки після ексимерлазерної абляції поверхні для високого астигматизму повідомляє у своєму дослідженні Roszkowska AM та ін., де зазначають, що пацієнт заявив про прогресуючу втрату зору правого ока (RE) протягом останніх 3 років після двосторонньої лазерної субепітеліальної кератектомії (LASEK). Його обстеження включало визначення гостроти зору (UDVA та CDVA), дослідження на щілинній лампі, топографію та томографію рогівки, AS-OCT та конфокальну мікроскопію. UDVA становив 0,1 у його RE та 1,0 у лівому оці. CDVA в RE становив 0,8. Обстеження за допомогою щілинної лампи показало ураження стромы в

нижній парацентральної зоні рогівки з численними вертикальними перемичками тканини та сильним витонченням. Топографія та томографія рогівки показали центральне сплюснення з нижньою крутизною та серйозні зміни на картах висоти. AS-OCT показала порожні ділянки в передній частині строми з витонченням підлеглої тканини, а конфокальні зображення не були специфічними. У цьому випадку прогресуюче поглиблення та витончення рогівки, які топографічно проявляються як нижня ектазія, відбулися відповідно до окремих змін строми після LASEK [128].

Синдром тимчасової світлочутливості (TLSS) також є ще одним специфічним ускладненням фемтосекундного лазера, яке зазвичай зустрічається впродовж перших кількох тижнів після процедури фемтосекундної LASIK. Він характеризується світлобоязню різного ступеня тяжкості, пов'язаною з незначним запаленням рогівки або без нього. Вважається, що це пов'язано з біохімічною реакцією кератоцитів рогівки на лазерну енергію ближнього інфрачервоного діапазону або запальною відповіддю прилеглих тканин на бульбашки газу [108].

Райдужний відблиск – ще одне ускладнення, пов'язане з фемтосекундною LASIK, спричинене розсіюванням світла на задній поверхні межі. Однак Vamba та ін. виявили позитивну кореляцію між райдужним відблиском і збільшенням використаної енергії лазера. Але випадки райдужних відблисків зникли з новим поколінням фемтосекундних лазерів, які забезпечують покращену оптику фокусування [22].

Також значну частку ускладнень LASIK становлять субкон'юнктивальні крововиливи, які виникають майже в третині випадків [36]. Фактори ризику включають децентроване або невідповідного розміру аспіраційне кільце та великий/децентрований клапот у випадках паннусу рогівки [157]. Застосування тиску мероцеальною губкою допомагає зупинити кровотечу.

Якщо кров досягає межі розділу, її слід ретельно зрошити перед використанням ексимерного лазера [112].

Дефект епітелію спостерігається в 0,6%-14% випадків [105, 112, 120]. Фактори ризику включають дистрофію базальної мембрани епітелію (EBMD), літній вік, часте закапування місцевих анестетиків перед операцією, активне всмоктування під час зворотного проходу мікрокератома, гіперметропія, висихання клаптя та ятрогенна травма інструментами [120]. Сила зсуву леза мікрокератома призводить до його високої частоти після мікрокератомної LASIK (m-LASIK). Дефект епітелію може спричинити набряк стріми та погіршення прилягання клаптя, що підвищує ризик розвитку дифузного пластинчастого кератиту (ДЛК) і вrostання епітелію [139].

Лікування включає часту інстиляцію крапель без консервантів. Місцеві стероїди збільшують впродовж 2-3 днів, щоб зменшити ризик ДЛК. У разі великого дефекту епітелію (>3 мм) застосовують бандажну контактну лінзу (БКЛ) [146].

Невідповідне присмоктувальне кільце може призвести до децентрації клапана. Формування децентрованого клаптя під час виконання абляції з центром зіниці може призвести до несподіваного візуального результату. Отже, процедуру слід припинити, якщо очікуваний розрив між периферичним краєм абляції та краєм клаптя <1 мм, і повторити процедуру через три місяці. Профілактика: якщо присмоктувальне кільце зміщено, всмоктування слід вимкнути та переставити всмоктувальне кільце. У випадках повторних невдалих спроб призупинення процедури на 5-10 хвилин допомагає, дозволяючи децентрованому відбитку, схожому на жолоб, зникнути [18].

Неповний клапоть зустрічається в 0,3%-3,6% випадків з вищою частотою при LASIK [105, 126]. Фактори ризику включають втрату аспірації, несправність мікрокератома, механічний блок із драпіруванням, вію, пухкий

епітелій або кристалізовану сіль [96, 126]. Лікування таке ж, як і у випадку втрати аспірації. Описані пластинчасті диссектори для завершення клаптя у випадку, якщо шарнір лежить в оптичній зоні. Однак це додає ризик петлиці та нерівного ложа строми, викликаючи нерегулярний астигматизм. Крім того, оптичну зону можна зменшити, щоб захистити клапоть, але слід приділити належну увагу скотопічному розміру зіниці. Профілактичні заходи такі самі, як і для втрат всмоктування [164].

Розрив клаптя, хоч і рідко, може статися під час підйому клаптя та частіше зустрічається при Femto-LASIK [78, 133]. Клапоть великого діаметру з паннусом рогівки, процедура повторного лікування, наявність рубця на рогівці та несправність інструментів можуть призвести до цього ускладнення [91]. Розрив клапана на шарнірі може призвести до ослаблення рогівкового клапана. У разі невеликого периферичного розриву клапоть слід відрізнити від розриву. Однак, якщо це зачіпає зорову вісь, процедуру слід припинити та провести повторне лікування з поверхневою абляцією. Профілактика - зменшення діаметра клаптя за наявності паннусу рогівки та ретельне розсічення клаптя, особливо при Femto-LASIK, може зменшити ризик. Процедури LASIK зазвичай включають створення клаптя рогівки, що може призвести до інтраопераційних ускладнень, таких як розриви клаптя, неповні клапті, дефекти епітелію та пошкодження межі. Післяопераційні ускладнення включають вивих клаптя, смуги та складки клаптя, центральну токсичну кератопатію та дисемінований ламелярний кератит.

Ще одним ускладненням є пострефракційний грибковий кератит. Основними патогенами, які викликають грибковий кератит після рефракційної хірургії, є види *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium* і *Curvularia*. Більшість випадків мікотичних інфекцій рогівки виникають після травми, особливо при ураженні вегетативного матеріалу. Симптоми, як правило,

неспецифічні, хоча можуть бути більш тривалі (тривають від 5 до 10 днів), ніж при бактеріальних виразках. Проте гіпопійон пірамідальної форми був описаний як характерний для грибкового походження на відміну від бактеріальних організмів з горизонтальним гіпопіоном, оскільки грибок утворює каркас для лейкоцитів. Грибкова інфекція може розвинутися вторинно до ДЛК, можливо, через пов'язану інтенсивну дію антибіотиків і застосування стероїдів. Хоча кератомікоз рідко зустрічається після рефракційних процедур, після встановлення мікроорганізму інфекцію надзвичайно важко викоринити, оскільки епітелій рогівки служить бар'єром. Проникнення протигрибкових засобів через рогівку слабке порівняно з антибактеріальною терапією. Грибкові інфекції проникають глибше в строму і можуть проникати через десцеметову мембрану, і тому секвеструються захисними механізмами поверхні ока. Окрім агресивної місцевої, системної та інтравітреальної протигрибкової терапії, повідомлялося про курси фудроїантів з необхідністю енуклеації [92].

### **1.5 Дисемінований ламелярний кератит, як ускладнення ексимерлазерної корекції аметропії**

Дисемінований ламелярний кератит (ДЛК) – це рідкісне неінфекційне ускладнення після рефракційної хірургії, яке виникає в ранньому післяопераційному періоді. Він характеризується запальними інфільтратами під лоскутом рогівки. Клінічно це проявляється у вигляді зернистого помутніння рогівки, що призвело до назви “синдром піску Сахари”. Характерна картина ДЛК розвивається через 1-2 дні після рефракційної хірургії та зазвичай зникає через 5-8 днів після початку відповідної терапії.

Однією з перших класифікацій захворювання була запропонована доктором Еріком Лайнбаргером у 2000 році, яка розподіляє процес на чотири

стадії [105]. Іншу класифікацію, що включає три стадії, розробили доктори Девід Р. Хардтен та Річард Л. Ліндстром [37]. Класифікація, запропонована Джонсоном та його колегами (2000), передбачає два основні типи захворювання з підтипами. Класифікація Бюрена та співавторів (2002) деталізує стадії розвитку ДЛК після лазерної корекції зору методом LASIK.

Післяопераційне помутніння рогівки, яке супроводжує ДЛК, зазвичай є нелокалізованим і субепітеліальним. За ступенем ураження рогівки ДЛК поділяється на чотири стадії.

Стадія 1: зазвичай виникає через 1-2 дні після рефракційної операції. Характеризується периферичними запальними інфільтратами без ураження центральної частини рогівки.

Стадія 2: зазвичай виникає на 3-4 день післяопераційного періоду. Клітини запалення мігрують з периферії в центральну частину рогівки, що може порушити гостроту зору.

Стадія 3: характеризується подальшою доцентровою міграцією запальних клітин і розвитком постійного рубцювання рогівки. Цю стадію часто називають “пороговим” підтипом ДЛК через ймовірність розвитку постійних рубців та втрати гостроти зору.

Стадія 4: описує фазу, на якій відбувається розплавлення стромы та подальше рубцювання рогівки. Значне руйнування епітелію, що виникає під час цієї фази, часто призводить до гіперметропічного зсуву [54, 99, 147].

Цікавий факт, що дисемінований ламелярний кератит (ДЛК) частіше виникав в очах із TLSS (30 %) порівняно з очима без TLSS (3 %).

Дисемінований ламелярний кератит (ДЛК) може виникати в різний час після операцій на рогівці, таких як лазерний кератомілез *in situ*, екстракція лентикули з невеликим розрізом, передня пластинкова кератопластика та автоматизована ендотеліальна кератопластика методом десцеметового

видалення. Це часто відбувається через пошкодження епітелію під час або після хірургічного втручання, що призводить до вивільнення інтерлейкіну (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та фактора некрозу пухлини (TNF)- $\alpha$  з епітелію та строми. Хемокіни приваблюють запальні клітини в рогівку з лімбальних кровоносних судин, а також взаємодіють з рецепторами на кератоцитах і фібробластах рогівки, активуючи безліч хемокінів. Ці хемокіни також приваблюють моноцити, макрофаги, гранулоцити, лімфоцити та інші клітини кісткового мозку в строму рогівки. Інші фактори, які можуть спричинити ДЛК, включають затримку крові в поверхневому розділі, ендотоксини та інші токсини, а також надмірний некроз кератоцитів, викликаний фемтосекундними лазерами. Інфільтруючі клітини віддають перевагу проникненню в будь-який пластинчастий інтерфейс рогівки, незалежно від часу після операції, завдяки легкості руху до хемотаксичних атрактантів відносно навколишньої строми з непошкодженими колагеновими ламелями та стромальними клітинами, які служать відносними бар'єрами, що обмежують рух [160].

Згідно з повідомленням Sorenson A.L. 2020 р. з 7 січня 2010 р. до 18 грудня 2014 р. 1115 очах проведено LASIK. У період з 2 вересня 2010 р. до 11 червня 2012 р. у 147 очей із 395 випадків LASIK розвинулася ДЛК (37,2%). Систематичні модифікації в хірургічних протоколах не привели до завершення тривалого кластеру випадків ДЛК, доки автоклав STATIM 2000 не було замінено новим автоклавом STATIM і не було реалізовано протокол стерилізації резервуару та спостереження. Впродовж наступних 30 місяців захворюваність ДЛК знизилася до 2,2% (14 випадків ДЛК із 632 загальних випадків LASIK,  $P < 0,0001$ ). Культури стінок камери автоклавного резервуару, який вийшов з експлуатації, виявили *Pseudomonas aeruginosa* та комплекс *Burkholderia cepacia* [115].

Резервуари для рідини настільних парових автоклавів можуть легко

утворювати полімікробні біоплівки, що містять мікробні патогени, інертні молекулярні побічні продукти яких можуть спричинити ДЛК і TASS, якщо вони потрапляють в око хірургічними інструментами. Суворе очищення та технічне обслуговування водойм може значно зменшити цей ризик шляхом запобігання та видалення цих біоплівок [149].

Osmond B. H. з колегами наводить переконливі статистичні докази того, що ручка для розмітки була фактором виникнення ДЛК. Згідно з його дослідженнями, з 522 випадків LASIK (119 без маркувальної ручки, 403 з маркувальною ручкою) ДЛК розвинулась у 49 (9,4%). Оскільки жодне око не лікується без маркувальної ручки, розробленої ДЛК, з тих, у яких використовувався маркер, у 49 (12,2%) розвинулася ДЛК ( $P < 0,0001$ , точний критерій Фішера; співвідношення шансів 27) [54].

Певна група вчених провела оцінку щодо токсичності хімічних речовин, що утворюються під час автоклавної стерилізації, як однією з основних причин дифузного ламелярного кератиту (ДЛК), а також проаналізували клінічні результати пацієнтів, в яких розвинулися ДЛК після лазерного кератомілезу *in situ* (LASIK). Отримали результати, згідно яких на 6-ти очах 3 пацієнтів розвинувся важкий ДЛК в той же день, а у 8 очей 4 пацієнтів розвинувся легкий ДЛК під час наступної операції LASIK. Після інтенсивного місцевого лікування кортикостероїдами ламелярні інфільтрати зникли через 3 дні в очах із легкою ДЛК і через 2 тижні у очах із важкою ДЛК. Отже, токсичні хімічні речовини, що утворюються під час стерилізації інструментів в автоклаві, є можливою причиною ДЛК. А негайна діагностика та лікування інтенсивними кортикостероїдними краплями мають вирішальне значення та можуть відновити важку ступінь ДЛК [143].

З появою фемтосекундного створення клаптя LASIK було відзначено збільшення частоти ДЛК. Частота ДЛК після створення мікрокератомного

клаптя LASIK оцінюється в 0,4-7,7% [49, 64, 81, 94, 107, 152, 154]. Для порівняння, частота ДЛК після фемтосекундного створення клаптя LASIK коливається від 0,4 до 19,4% [26, 49, 55, 61]. Порівнюючи фемтосекундний лазер 15 кГц з мікрокератомом Moria, дослідження Javaloy і Gil-Cazorla виявили, що частота ДЛК після LASIK була значно вищою, коли використовувався фемтосекундний лазер [49, 61]. Проте фемтосекундні лазери мають такі переваги, як точніші розміри клаптів, менше ускладнень клаптів, [26, 61] міцніші клапті [62] та можливість виготовляти тонші та індивідуальні клапті. Таким чином, інтерес до фемтосекундних лазерів для створення клаптів LASIK не був ослаблений збільшенням частоти ДЛК [35].

Згідно з дослідженнями, що провів Majid Moshirfar (2021) з іншими співавторами, фемтосекундні (FS) лазери спочатку мали вищу частоту дифузного ламелярного кератиту (ДЛК) порівняно з мікрокератомним клаптем. Існує теорія, що високочастотні лазери з нижчою енергією (HFLE) FS зменшать частоту ДЛК. Згідно з його проведеним дослідженням, з 637 випадків ДЛК у 76 розвинулася стадія II, у 25 прогресувала до стадії III і лише у трьох розвинулась ДЛК стадії IV. Загальний рівень захворюваності ДЛК склав 4,3%, він зменшився з винаходом нових лазерів HFLE FS і наближається до рівня захворюваності ДЛК з мікрокератомом [104].

Було виявлено, що клапті рогівки, створені за допомогою фемтосекундних (FS) лазерів, переважно індукують некроз кератоцитів з більшою швидкістю, ніж тими, що формувались лезом мікрокератома, яке, як спостерігалось, індукує більш високі рівні апоптозу. Некроз призводить до неконтрольованого вивільнення внутрішньоклітинних компонентів, залучаючи більше лейкоцитів і створюючи більш інтенсивну запальну відповідь. Вважається, що інтенсивна реакція запалення пояснює більш високу частоту ДЛК, запальної відповіді, яка спостерігається в лазерах FS порівняно з

лезом мікрокератома для створення клаптя. Загальний рівень захворюваності на ДЛК, за даними досліджень в 2021 році, склав 4,3% [80, 103].

Тяжкі форми ДЛК (Стадії III та IV), які можуть призводити до рубцювання рогівки, розплавлення строми та стійкої втрати найкраще скоригованої гостроти зору (BCVA), є вкрай рідкісними. Загальна частота тяжких форм ДЛК (Стадії III та IV) у сучасній практиці Femto-LASIK становить лише 0,016% [19].

Найважча форма – стадія IV – асоціюється з центральною токсичною кератопатією (ЦТК). ЦТК, яка проявляється центральною опацифікацією, витонченням строми та гіперметропічним зсувом, є рідкісним ускладненням, частота якого оцінюється як 1 випадок на 5,000 операцій [2]. Точна диференційна діагностика між ДЛК та ЦТК є критичною для вибору терапевтичної тактики та мінімізації візуальних наслідків [48, 158].

В одному з досліджень було встановлено, що після Femto-LASIK ризик розвитку ДЛК III ступеня через 2 роки спостереження може сягати 3,37% [104].

Частота ДЛК після кератомілезу *in situ* за допомогою мікрокератомного лазера (LASIK), фемтосекундної лазерної LASIK та SMILE коливається від 0,1% до 12,1%, від 0,4% до 37,5% та 0,2-0,45% відповідно. Післяопераційні ускладнення SMILE по суті такі ж, як LASIK, однак є два випадки, де виявлено деякі невеликі відмінності. Перший – це ДЛК, де після SMILE може виникнути унікальний стерильний мультифокальний запальний кератит, який потребує агресивного лікування. Другий випадок – це вrostання епітелію, яке може бути більш поширеним через інструмент, який імплантує епітеліальні клітини в межі розділу за допомогою інструментів через невеликий 2-міліметровий розріз [80].

Техніка SMILE, яка передбачає менший розріз, демонструє одні з найнижчих показників частоти ДЛК. У великих когортних дослідженнях

частота ДЛК після SMILE становить близько 0,45% (переважно стадії I-II) [12, 80].

Li M (2019) та інші. повідомляють про пацієнта, що пройшов процедуру SMILE, та через 4 роки у якого розвинувся ДЛК у правому оці через 1 день після того, як його вдарили пальцем в око під час гри з сином. Для оцінки рогівки правого ока використовували мікроскопію з тонкою лампою та оптичну когерентну томографію переднього сегмента (AS-OCT). Обстеження правого ока за допомогою щілинної лампи виявило злущування епітелію та 3 стадію ДЛК з дифузним, точковим, зернистим помутнінням на межі між кришкою та стромальним ложем. Після інтенсивного лікування топічними кортикостероїдами ДЛК розсмоктався і рогівка стала прозорою [80].

Актуальні дослідження 2025 року зосереджуються на виявленні нетипових механізмів та пізніх проявів ДЛК. До них належать рештки лентикули після технології SMILE. Окремі клінічні випадки, описані Fu et al. (2025) підкреслюють зв'язок між відтермінованим ДЛК (Delayed-onset DLK), що виникає через дні або тижні після процедури SMILE, та залишеними фрагментами лентикули (retained lenticule). Вважається, що ці фрагменти можуть діяти як чужорідні тіла, провокуючи запальну реакцію в стромі [45].

Також до них належать інтерфейсне зрошення. У дослідженні Ahmet et al. (2025), яке порівнювало SMILE із зрошенням інтерфейсу та без нього (загалом 94 ока), було зафіксовано розвиток ДЛК лише в одному оці (1/47) у групі без зрошення. Це свідчить про важливість хірургічної техніки та видалення запального сміття з інтерфейсу [15].

Стан, відомий як ДЛК, може виявлятися у різних формах та з різними симптомами у пацієнтів. Ці симптоми можуть коливатися від відсутності будь-яких ознак до легкого болю, світлобоязні та зниження зору, що зазвичай характеризується гіперметропічним зсувом. Зазвичай клінічні прояви ДЛК

починаються на периферії і обмежуються поверхнею клаптя, не розповсюджуючись на сусідню строму. Якщо не проводити лікування, це може призвести до центрального запалення, яке впливає на гостроту зору через індуковану гіперметропію або неправильний астигматизм [83].

Сучасні дослідження демонструють значне зниження ризику ДЛК. У великих серіях випадків, що використовують низькоенергетичні налаштування, загальна частота ДЛК становить приблизно 0,63% від загальної кількості прооперованих очей. При цьому переважна більшість випадків (близько 98%) припадає на легку стадію I, яка добре піддається консервативному лікуванню місцевими кортикостероїдами [19].

Отже, хоча загальна частота легких форм ДЛК після сучасних рефракційних процедур залишається контрольованою (в межах 0,45%-0,63%) [12, 19, 80], існують значні ризики, пов'язані з технологічними (високоенергетичний Femto-LASIK) та хірургічними (залишки тканин) факторами, що вимагає постійного моніторингу та вдосконалення клінічних протоколів [49].

До теперішнього часу немає ефективних методів діагностики та прогнозування ДЛК. У зв'язку з цим необхідно поглибити розуміння патофізіологічних механізмів, що лежать в основі виникнення і прогресування ДЛК, розробити методи діагностики і прогнозування розвитку ускладнень на рогівці та визначити нові стратегії профілактики і лікування цього захворювання.

За сучасними уявленнями, пусковим сигналом розвитку ДЛК є ушкодження епітелію під час операції і вивільнення прозапальних цитокінів в строму рогівки [160]. Ці медіатори, і особливо інтерлейкін 8 (IL-8), рекрутують клітини крові (в першу чергу нейтрофіли і моноцити) з лімбальних судин, а з іншого боку, активують кератоцити/стромальні фібробласти, що у свою чергу

індукує каскад прозапальних хемокінів і призводить до апоптозу або некрозу кератоцитів.

Таким чином, в стромі під клаптем формується «петля підсилення» – прозапальні інтерлейкіни з епітелію викликають апоптоз кератоцитів, підвищують продукцію хемокінів у фібробластах, що посилює інфільтрацію гранулоцитів і макрофагів у зону інтерфейсу [67]. При цьому осередок запалення формується саме у ламелярному інтерфейсі, де мігрують клітини, накопичуються медіатори запалення, а колагенові ламелі прилеглої стромі та кератоцити створюють відносний бар'єр [160].

Окрім ендогенних цитокіноспосередкованих механізмів інтерфейсного запалення описані екзогенні причини – ендотоксини стерилізаторів, детергенти, олія, часточки з інструментів, повідон-йод, пудра рукавичок, маркери, фрагменти тканин та таке інше. Надмірна енергія лазерного імпульсу при використанні методики Femto-LASIK також може спричинити некроз кератоцитів та утворення газових мікропухирців, що посилює запалення [77].

Крім прозапальних цитокінів важлива роль належить надходженню з епітелію факторів росту, і насамперед, трансформуючого фактору росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), що стимулює диференціацію з кератоцитів активованих міофібробластів [155]. Останні утворюють непрозорі білкові компоненти позаклітинного матриксу, які можуть зберігатися протягом місяців або років після пошкодження з розвитком фіброзу. Відновлення прозорості рогівки пов'язане із зниканням TGF- $\beta$  та апоптозом міофібробластів з відновленням популяції кератоцитів, які реабсорбують порушений позаклітинний матрикс [155]. Отже, баланс запалення/фіброзу у стромі рогівки після ЕЛК модулюється співвідношенням прозапальні інтерлейкіни/фактори росту.

## Резюме до розділу 1

Таким чином, проведений нами аналіз сучасної літератури з досліджуваної проблеми показав, що в світі аномалії рефракції, такі як міопія і гіперметропія та астигматизм, становлять 42% та 6% відповідно від загальної структури інвалідності, пов'язаної з зором. Міопія є основним видом аномалій рефракції, який призводить до порушення зору, найбільш поширеною “життєво обумовленою” офтальмологічною патологією, провідною причиною порушення зору в розвинених країнах Європи та Америки і виникає у 33% молодого населення. Ексимерлазерна корекція аметропії є широко застосовуваним методом корекції аномалій рефракції, зокрема міопії та міопічного астигматизму. Одним із найбільш небажаних та найменш досліджених ускладнень сучасних технологій ЕЛК є дисемінований ламелярний кератит, частота якого складає від 0,5% до 37,5% і більше. Дослідження нових факторів ризику, етіологічних та патогенетичних чинників ДЛК після різних видів ЕЛК міопії та міопічного астигматизму є актуальним завданням сучасної офтальмології.

## РОЗДІЛ 2

### ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн. Загальна характеристика роботи

Клінічні дослідження проводилися на клінічних базах Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, в медичному центрі «Ексімер-Київ» (ТОВ «Ексімер-Київ» м. Київ) та медичному центрі «ТОВ Новий Зір м. Львів» (м. Київ); медичному центрі ТОВ «ОК Новий Зір» (м. Львів).

За своїм дизайном це дослідження було проспективним, когортним, неінтервенційним; рівень доказовості ІІІв.

Всі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 року, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 року) та чинних нормативно-правових актів України: «Основам законодавства України про охорону здоров'я» (1993), «Про лікарські засоби» (1996), «Про захист персональних даних» (2010), «Про вищу освіту» (2017), 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 №11 від 16.11.2021р).

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

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

Пацієнтам першої групи спостереження (182 ока), серед яких було 83 жінки (46,1%) та 97 чоловіків (53,9%), виконували ЕЛК методом LASIK (laser-assisted in situ keratomileusis) за загальноприйнятою методикою. У цих пацієнтів була міопія слабкого ступеня на 9 очах (4,9%), міопія середнього ступеня на 109 очах (59,9%), міопія високого ступеня на 64 очах (35,2%). Міопічний астигматизм до -3,0 дптр був на 18 очах (5%). Передопераційна клінічна рефракція за сфероеквівалентом (SE) сягала в середньому  $-2,87 \pm 0,33D$  (від -1,25 до -7,0D).

Пацієнтам другої групи спостереження (178 очей), серед яких було 83 жінки (46,1%) та 97 чоловіків (53,9%), виконували ЕЛК методом Femto-LASIK (femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis) за загальноприйнятою технологією. У цих пацієнтів була діагностована міопія слабкого ступеня на 96 очах (53,9%), міопія середнього ступеня на 60 очах (33,7%), міопія високого ступеня на 22 очах (12,3%). Міопічний астигматизм до -3,0 дптр був на 10 очах (5,6%). Передопераційна клінічна рефракція за сфероеквівалентом (SE) сягала  $-3,25 \pm 0,45D$  (від -1,0 до -7,5D).

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

*Критеріями включення в дослідження були:*

- чоловіки і жінки віком від 18 до 45 років;

- з міопією від -1,0 до -10.0 D;
- з простим або складним міопічним астигматизмом до 3 D;
- які мали стабільні показники рефракції впродовж року в межах 0,5 D;
- в яких параметри рогівки (діаметр та товщина) дозволяли виконувати ЕЛК;
- не мали соціальних та професійних протипоказань для застосування даних технологій ЕЛК (LASIK та Femto-LASIK);

- пацієнти, що обирали ексимерлазерну корекцію.

*Критеріями виключення із дослідження були:*

- пацієнти віком менше 18 років;
- віком старше 45 років;
- вагітні жінки;
- жінки в період лактації;
- пацієнти з діагностованим ЦД;
- з захворюваннями сполучної тканини;
- з клінічно значущими atopічними захворюваннями;
- з хронічними інфекційними хворобами, з ВІЛ та СНІД;
- пацієнти, що проходили лікування одним або декількома препаратами з зазначених груп: препарати для гормонозамісної терапії (естроген), системні ретиноїди, антигістамінні препарати, деконгестанти, антидепресанти, нестероїдні протизапальні препарати, системні кортикостероїди, інгаляційні кортикостероїди, цитостатики, анальгетики, петльові діуретики, антигіпертензивні препарати (адреноблокатори), холінолітики;
- пацієнти з максимальною коригованою гостротою зору нижче 0,1;
- з єдиним зрячим оком;
- пацієнти у яких діагностовано кератоконус або субклінічний

кератоконус;

- з товщиною рогівки меншою ніж 500 мкм;
- пацієнти з катарактою, зі значенням внутрішньоочного тиску, що

перевищує 21 мм рт ст.;

- перенесли офтальмологічне хірургічне втручання;
- з хронічними запальними процесами повік;
- з рубцевими деформаціями повік;
- людей з перенесеними травмами поверхні ока в анамнезі;
- з перенесеними герпетичними кератитами в анамнезі (Herpes simplex/

Herpes zoster);

- з дистрофіями рогівки;
- пацієнти, у яких передбачалася ексимерлазерна абляція та після

корекції міопії можуть мати залишкову товщину рогівки менше 300 мкм після попередніх розрахунків;

- пацієнти зі значеннями кератометрії  $> 47,2$  D.

## 2.2 Загальноклінічні обстеження

Перед проведенням ексимерлазерної корекції виконували стандартний комплекс загальноклінічних обстежень, спрямованих на оцінку загального стану організму та виявлення можливих протипоказань до оперативного втручання.

Проводили загальний аналіз крові та сечі, визначали рівень глюкози венозної плазми натще та глікованого гемоглобіну. Визначення рівня креатиніну та сечовини проводили для оцінки функціонального стану нирок. Визначали групу крові та резус-фактор.

Усім пацієнтам виконували електрокардіографію (ЕКГ) для оцінки функціонального стану серцево-судинної системи та флюорографію (або

рентгенографію органів грудної клітки) для виключення активних інфекційних процесів.

Проводили серологічне обстеження – реакцію Васермана (RW), визначення HBs-антигену та антитіл до вірусу гепатиту С (Anti-HCV).

Усіх пацієнтів оглядав терапевт, який оцінював соматичний стан, виявляв супутню патологію та визначав можливі фактори ризику для проведення оперативного втручання. Огляд оториноларинголога дозволяв виключити наявність хронічних вогнищ інфекції у верхніх дихальних шляхах, а консультація стоматолога – у порожнині рота.

У разі клінічної необхідності або за даними анамнезу призначали додаткове обстеження на TORCH-інфекції (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірусна та герпесвірусна інфекції). За показаннями виконували коагулограму, визначали рівень гормонів щитоподібної залози та проводили консультації ендокринолога або кардіолога.

Також усі пацієнти проходили обов'язковий огляд стоматолога, що дозволяло виключити наявність інфекційних вогнищ у порожнині рота, які могли б стати джерелом потенційних ускладнень під час або після операції.

Перелік загальноклінічних обстежень відповідав чинним вимогам передопераційної підготовки пацієнтів перед проведенням ексимерлазерної корекції аметропії.

### **2.3 Методи офтальмологічного обстеження**

#### *Візометрія.*

Усім пацієнтам проводили в динаміці візіометрію за допомогою проектора тестових знаків. Також виконували рефрактометрію та кератометрію на авторефрактометрі. Оцінювали нескориговану гостроту зору вдалину (НКГЗ) та максимально кориговану гостроту зору вдалину (МКГЗ), а

також визначали клінічну рефракцію та рефракцію в умовах циклоплегії.

Визначення гостроти зору, рефрактометрію та кератометрію проводили за допомогою автооптометричної системи AOS-2100 (NIDEK, Японія) із використанням авторефрактометра ARK-1 (NIDEK, Японія). Показники рефракції були визначені без інстиляції циклоплегічних крапель за допомогою автоматичного фороптера (Refractor RT-5100, NIDEK, Японія).

#### *Тонометрія.*

Вимірювання внутрішньоочного тиску (ВОТ) проводилось безконтактно-оптичним методом за допомогою автоматичного тонометра NT-510 («NIDEK», Japan) відповідно до стандартної методики. Для кожного ока дослідження здійснювалось тричі, після чого визначалось середнє значення тиску. Середнє значення ВОТ у загальній популяції здорових дорослих осіб складає 15-16 мм рт. ст. зі стандартним відхиленням приблизно 3,0 мм рт. ст. Верхня межа норми для ВОТ визначається як середнє значення, збільшене на два стандартних відхилення.

#### *Дослідження стану рогівки.*

Кератометрію виконували за допомогою авторефрактометра NIDEK ARK-1, який обладнаний функцією кератометрії. Система NIDEK ARK-1 є авторефрактометром, що використовує оптичний метод вимірювання для оцінки кривизни передньої поверхні рогівки. Прилад проектує на рогівку ока кілька світлових точок або смуг і здійснює реєстрацію відбитих сигналів за допомогою спеціалізованих датчиків. На основі отриманих даних система вимірює кривизну рогівки в двох основних напрямках: горизонтальному та вертикальному.

Отримані вимірювання дають змогу оцінити регулярність та симетричність поверхні рогівки. Для оцінки регулярності поверхні рогівки використовуються різниці в показниках кривизни в різних точках, що дозволяє

виявити аномалії, зокрема нерівномірність кривизни, яка може бути індикатором астигматизму. Точність отриманих результатів дозволяє ефективно оцінювати ступінь астигматизму та проводити корекцію порушень рефракції.

#### *Біомікроскопія.*

Біомікроскопія переднього відрізка ока була здійснена за допомогою щілинної лампи SL-1800 (NIDEK, Японія), що дозволяє отримати високодеталізовані зображення переднього відрізка ока, включаючи рогівку, кришталік, склеру та кон'юнктиву. Ці прилади забезпечували можливість виявлення патологічних змін, таких як катаракта, глаукома, дегенерація рогівки тощо.

#### *Ультразвукова пахіметрія та біометрія.*

Ультразвукову пахіметрію та біометрію проводили за допомогою ультразвукового приладу NIDEK US-4000 (NIDEK, Японія), що дозволяє вимірювати товщину рогівки та довжину ока, а також визначати інші параметри переднього відрізка ока. Це дослідження є важливим для оцінки ризику розвитку глаукоми, а також для корекції рефракційних порушень, таких як міопія та гіперметропія.

#### *Гоніоскопія.*

Гоніоскопія виконувалась за допомогою спеціалізованих Goldmann goniolens або гемісферичних лінз для детального огляду кута передньої камери ока. Це дослідження є критично важливим для діагностики закритокутової глаукоми та інших порушень, пов'язаних з відтоком внутрішньоочної рідини.

#### *Офтальмоскопія.*

Офтальмоскопія проводилась за допомогою щілинної лампи SL-1800 (NIDEK, Японія) та асферичних лінз для безконтактної офтальмоскопії із оптичною силою 60 діоптрій (OCULAR MaxField®) та 90 діоптрій (Volk Optical,

USA), що дозволяє виконати детальний огляд очного дна сітківки, зорового нерва та судин. У випадку виявів змін на очному дні, наприклад, підозри на розрив сітківки, ретиношизис, відшарування сітківки, виконували контактну офтальмоскопію за допомогою контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана.

#### *Оптична когерентна томографія.*

Оптичну когерентну томографію (ОКТ) проводили за допомогою апарату Copernicus REVO (Optopoltechnology), що дозволило здійснювати високоточну візуалізацію переднього відрізка ока, включаючи рогівку та інші структурні елементи, що мало значення для діагностики і моніторингу захворювань переднього відрізка ока та сітківки. При необхідності виконували ОКТ очного дна та макулярної ділянки сітківки.

#### *Визначення рівня слюзопродукції.*

Дослідження слюзопродукції проводили за допомогою тестів Ширмера, Джонса та методу меніскометрії.

Для оцінки базальної слюзопродукції використовували тест Джонса. Після інстиляції анестетика на зовнішній край нижньої повіки закладали паперову тест-смужку з міліметровою шкалою довжиною 35 мм. Через 5 хвилин вимірювали зволоження смужки за міліметровою шкалою.

Тест Ширмера застосовували для визначення рефлексорної слюзопродукції без анестезії. Паперову смужку довжиною 35 мм розміщували на зовнішньому краї нижньої повіки, після чого через 5 хвилин оцінювали рівень зволоження.

Оцінка результатів слюзопродукції виглядала так:

- 0-5 мм – значно знижена слюзопродукція;
- 5-9 мм – помірно знижена слюзопродукція;
- 10-14 мм – незначне зниження слюзопродукції;
- 15 мм і більше – нормальний рівень слюзопродукції.

Також проводили меніскометрію, вимірюючи висоту слізного меніску за допомогою оптичної когерентної томографії переднього відрізка ока. Нормальними вважали показники в діапазоні 0,3-0,5 мм [166].

#### **2.4 Передопераційна підготовка**

Усі пацієнти обох груп, які проходили спостереження, отримували стандартну схему передопераційної підготовки. За три доби до операції було призначено інстиляції антибіотика широкого спектру дії 4-го покоління, зокрема моксіфлоксацину, для профілактики інфекційних ускладнень. Дозування та тривалість лікування антибіотиком визначались індивідуально залежно від загального стану пацієнта та наявності супутніх захворювань.

У разі встановлення діагнозу периферичної вітреоретинальної дегенерації виконували периферичну профілактичну лазеркоагуляцію сітківки за 14 днів до планової ЕЛК. Якщо були виявлені периферичні розриви сітківки, виконували периферичну відмежувальну лазеркоагуляцію.

Особливу увагу було приділено виявленню синдрому сухого ока (ССО). На етапі доопераційної діагностики було виявлено пацієнтів із легким ступенем ССО. Для таких пацієнтів було призначено сльозозамінну терапію безконсервантними сльозозамінниками на термін не менше 2 тижнів до операції. Це дозволяло знизити дискомфорт, покращити стабільність сльозової плівки та зменшити ризик розвитку післяопераційних ускладнень, пов'язаних із сухістю та подразненням очей.

Пацієнтам рекомендували припинити носіння м'яких контактних лінз за три доби до проведення ексимерлазерної корекції для зменшення ризику розвитку інфекцій і забезпечення оптимальних умов для проведення операції.

## **2.5 Методи ексимерлазерної корекції**

Всім пацієнтам, які були залучені в дослідження, було виконано ексимерлазерну корекцію міопії та міопічного астигматизму за технологіями LASIK та Femto-LASIK. Обидві групи спостереження були статистично однорідними за такими параметрами, як стать, вік та ступінь міопії та міопічного астигматизму.

### **2.5.1 ЕЛК міопії та міопічного астигматизму методом LASIK**

Процедуру LASIK розпочинали з проведення триразової епібульбарної анестезії 0.5% розчином алкаїну. Пацієнта укладали у зручну позу для забезпечення максимальної стабільності та комфорту під час втручання. Повіки драпірували стерильними пластиковими клейкими смужками, що дозволяло їх зафіксувати у відкритому положенні. Потім встановлювали повікорозширювач, що запобігав мимовільному закриттю повік під час операції.

Операційне поле обробляли 0,5% розчином хлоргексидину для запобігання інфекційним ускладненням. Для точної центрації вакуумного кільця і правильного розміщення клаптя після ексимерлазерної абляції на рогівці виконували розмітку. Вакуумне кільце встановлювали і його правильне розташування перевіряли. Поверхня рогівки оброблялася розчином BSS для збереження оптимальних умов під час операції.

Мікрокератомом формували рогівковий клапоть товщиною 110-130 мкм. Після цього рогівковий клапоть піднімали, відкривали стромальне рогівкове ложе для подальшої абляції. Ексимерлазерну абляцію виконували для корекції міопії та міопічного астигматизму, що дозволило досягти бажаної зміни кривизни рогівки.

Після лазерної обробки поверхню рогівки обробляли розчином BSS для збереження необхідної вологості. Рогівковий клапоть репозиціонували на своє

місце, при цьому підлоскутний простір промивали канюлею з розчином BSS, що дозволило уникнути утворення бульбашок повітря та зменшити ризик інфекцій. Клапоть адаптований і повернений на місце.

Для профілактики інфекцій та запалення після операції здійснювали інстиляцію антибіотика фторхінолонового ряду та дексаметазону.

Повікорозширювач і драпірувальні смужки з повік були зняті, відповідно відновлено природне положення повік.

Наприкінці операції пацієнту одягли захисні окуляри для запобігання травмуванню та забрудненню операційної області в післяопераційний період. Всі необхідні рекомендації для безпечного і швидкого відновлення надавались пацієнту.

### **2.5.2 ЕЛК міопії та міопічного астигматизму методом Femto-LASIK**

Процедуру Femto-LASIK розпочинали з проведення триразової епібульбарної анестезії за допомогою 0,5% розчину алкаїну. Пацієнта уклали в зручну позу, забезпечували максимальну стабільність і комфорт під час втручання. Повіки зафіксували стерильними пластиковими клейкими смужками, а потім встановлювали повікорозширювач, що дозволяв запобігати мимовільному закриттю повік протягом операції.

Операційне поле обробляли 0,5% розчином хлоргексидину для дезінфекції та зменшення ризику інфекцій. Рогівковий клапоть сформували фемтосекундним лазером на товщину 110 мкм, що забезпечувало точність і мінімальні травми тканин. Після цього рогівковий клапоть піднімали, відкривши стромальне рогівкове ложе, що дозволяло провести ексимерлазерну абляцію для корекції дефектів зору.

Після абляції поверхня оброблялась розчином BSS. Рогівковий клапоть репозиціонували на своє місце. Підлоскутний простір промивали канюлею з розчином BSS для видалення можливих бульбашок повітря та зниження

ризикі інфекцій. Лоскут адаптовували до рогівки, що забезпечувало його правильне прилягання.

Процедуру завершували інстиляцією антибіотика з групи фторхінолонів та дексаметазону для профілактики інфекцій та запальних процесів. Після цього зняли повікорозширювач і драпірувальні смужки з повік, відновивши природне положення повік пацієнта.

Наприкінці операції пацієнту одягали захисні окуляри для захисту операційної області та запобігання випадковим травмам в післяопераційний період. Пацієнт отримував детальні рекомендації для подальшого спостереження та відновлення.

## **2.6 Післяопераційне лікування**

Післяопераційне лікування було стандартне для обох груп спостереження.

В процесі післяопераційного спостереження здійснювався контроль внутрішньоочного тиску (ВОТ) на 3-ю добу, 5-ту добу, через 1 тиждень, 1 місяць, 3 місяці, 6 місяців, 1 рік, 1,5 року, 2 роки та 2,5 роки після операції. На 3-ю добу перевіряли ВОТ для оцінки раннього післяопераційного періоду, зокрема для виявлення можливих тимчасових змін, спричинених набряком рогівки. На 5-ту добу проводили друге вимірювання, щоб переконатися в стабільності тиску після первинного загоєння. Через 1 тиждень перевірка була спрямована на виявлення будь-яких відхилень або впливу медикаментозної терапії, зокрема стероїдів. Через 1 місяць вимірювання ВОТ дозволяло оцінити стабільність післяопераційного стану і виявити потенційні довгострокові ефекти. Контроль через 3 і 6 місяців був необхідний для моніторингу нормалізації тиску та виключення можливих ускладнень. Вимірювання на 1 рік, 1,5 року, 2 роки та 2,5 роки проводилися з метою довгострокового

спостереження, щоб оцінити стабільність результатів операції та відсутність відхилень, таких як підвищення тиску чи розвиток глаукоми, а також для перевірки ефективності корекції зору на віддалених термінах після процедури.

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

Післяопераційний контроль проводили наступного дня після операції, через тиждень, місяць, три місяці, шість місяців та через рік.

## **2.7 Лікування ДЛК**

Пацієнтам із ДЛК призначали глюкокортикостероїди за спадною схемою. Частота і дозування залежали від тяжкості ДЛК. У більш легких випадках їх застосовували кожні 1-2 години, тоді як у більш важких випадках їх використовували частіше. Дозу поступово зменшували у міру зникнення запалення. Також застосовували антибіотики у вигляді очних крапель, на додаток до глюкокортикостероїдів. Антибіотики широкого спектру дії в формі крапель призначали для запобігання або лікування будь-якої потенційної інфекції. Запорукою оцінки результатів ефективності лікування були регулярні післяопераційні спостереження для моніторингу прогресу ДЛК. У разі, якщо лікування не давало результатів, або прогресував ступінь ДЛК, збільшення кількості запальних клітин, збільшувався набряк, були призначені пероральні кортикостероїди, і їх застосування ретельно контролювалось через можливі

побічні ефекти. З метою профілактики транзиторної гіпертензії цим пацієнтам призначали місцеві гіпотензивні препарати у вигляді селективних бета-адреноблокаторів та більш частий контроль ВОТ.

Під час динамічного післяопераційного спостереження проводили візіометрію, біомікроскопію, тонометрію, а також, за необхідності, додаткові обстеження для моніторингу стану пацієнтів.

Контроль післяопераційного стану здійснювався на наступний день після операції, через 1 тиждень, через 1 місяць, через 3 місяці, через 6 місяців, через 1 рік, 1,5 року, через 2 роки та 2,5 роки.

## **2.8 Методи лабораторних досліджень**

Визначення у слізній рідині вмісту IL-8 та TGF- $\beta$ 2 проводили у пацієнтів 1-ої і 2-ої групи, що мали ДЛК через 1 тиждень, 1 місяць, 1,5 і 2,5 роки після проведення ЕЛК. В 1-й групі кількість випадків з ДЛК на всіх термінах спостереження склала 29, у 2-й групі – 37. У контрольну групу було залучено по 10 пацієнтів кожної групи, в яких ДЛК не розвивався в будь-який з термінів спостереження.

У пацієнтів з ДЛК та контрольної групи через 1 тиждень, 1 місяць, 1,5 і 2,5 року після ЕЛК проводили збирання слізної рідини [21]. Для цього 60 мкл 0,9% фізіологічного розчину закапували в кон'юнктивальний мішечок, після чого отриману рідину збирали скляним капіляром та переносили у пластикову пробірку об'ємом 0,5 мл та заморожували при  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведення аналізів. Для контролю якості забору сльози перед проведенням аналізів проводили вимірювання вмісту білка (не менше 5 мг/мл).

Метод Бредфорда (Bradford assay) ґрунтувався на зв'язуванні барвника Coomassie Brilliant Blue G-250 з білками, що призводить до зсуву спектру поглинання [93]. Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації білка у

зразку. Для здійснення процедури вимірювання готують стандартну криву: серійні розведення бичачого сироваткового альбуміну (BSA) у концентрації 0; 2,5; 5; 10; 15; 20 мкг/мл); у кожен лунку планшета додають 20–50 мкл зразка або стандарту; додають 200 мкл реагенту Бредфорда; інкубують 5–10 хв при кімнатній температурі; вимірюють оптичну густину при 595 нм; будують калібрувальну криву за стандартами; визначають концентрацію білка у зразках за побудованим графіком.

Концентрацію TGF- $\beta$ 2 і IL-8 у слізній рідині досліджували методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем “eBioscience” та “Bender Medsystems” (Австрія) (рис. 2.1).

Кількісне визначення концентрації TGF- $\beta$ 2 та IL-8 у слюзі людини проводили методом «сендвіч»-ІФА з фотометричною детекцією при 450 нм (з референсом 570–620 нм).

#### *Принцип методу.*

Антиген у зразку зв’язується з антитілами, іммобілізованими на планшеті. Після промивань додається фермент-мічений вторинний антитіло-кон’югат (HRP), субстрат триметілбензидин (ТМВ) створює кольорову реакцію, яку зупиняють стоп-реагентом. Оптична щільність прямо пропорційна концентрації аналіту; кількісну оцінку виконують за калібрувальною кривою.

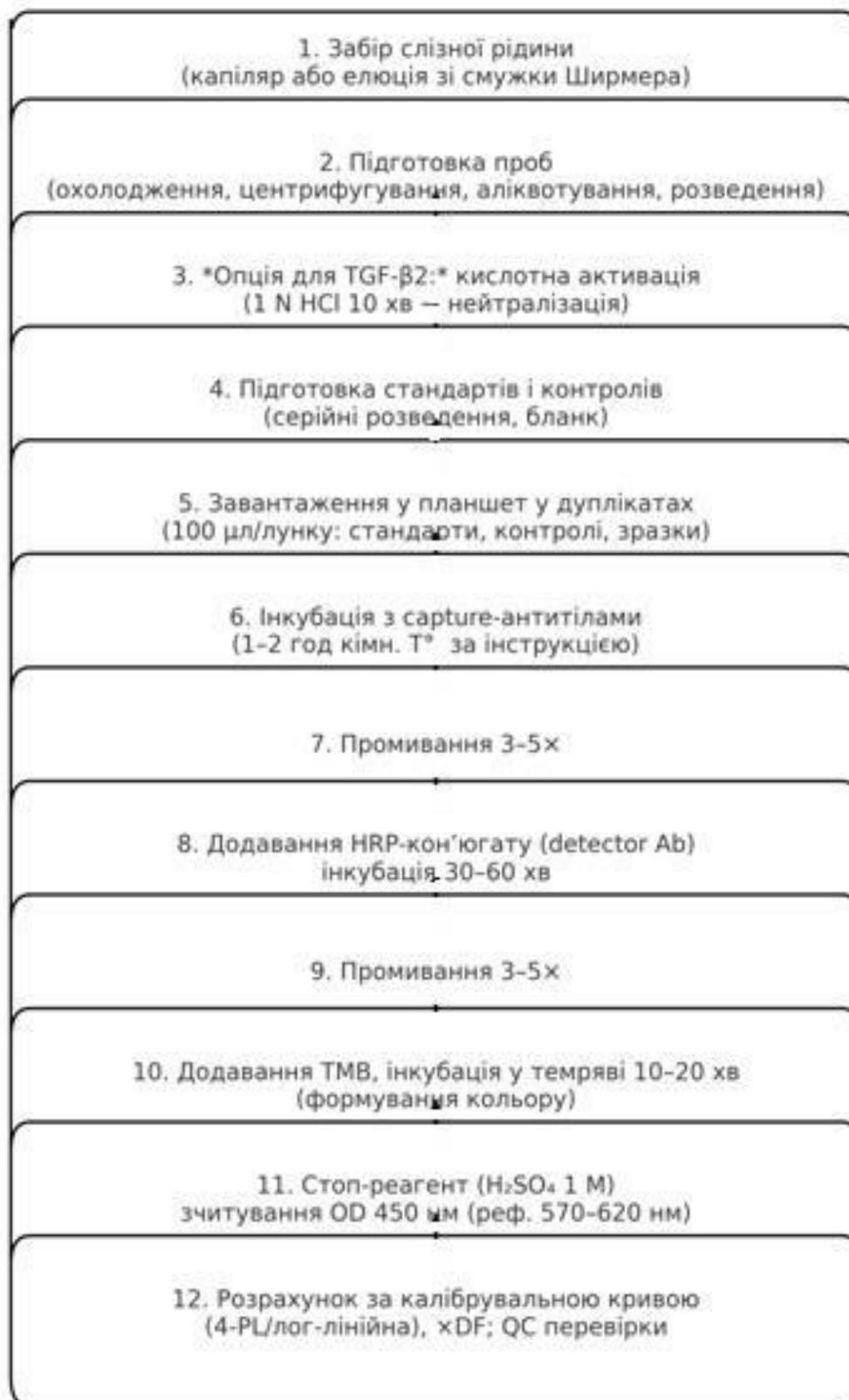
#### *Матеріали та обладнання:*

Набори eBioscience (Thermo Fisher) або Bender MedSystems у складі: сендвіч-планшет, стандарти, буфери, кон’югат HRP, ТМВ, стоп-реагент для:

- Human TGF- $\beta$ 2 ELISA;
- Human IL-8 (CXCL8) ELISA;

Мікропланшетний фотометр ( $\lambda=450$  нм, референс 570–620 нм).

Шайкер для планшетів, мікропіпетки з фільтр-накінечниками.



**Рис. 2.1** Блок-схема визначення концентрації TGF-β2 та IL-8 у слізній рідині.

### *Збір і підготовка проб.*

Збір сльози проводили капілярами без анестетиків з мінімізацією рефлекторної сльозотечі. Збирають 5–10  $\mu\text{л}$ /око у стерильні мікропробірки з 2–5  $\mu\text{л}$   $1\times\text{PBS} + 0,05\% \text{ Tween-20} + 0,1\% \text{ BSA}$  у якості носія, що зменшує адсорбцію білка. Рідину охолоджують на льоду, центрифугують 5 000 g, 5 хв для видалення часточок. Аліквоти зберігали при  $-80^{\circ}\text{C}$ , уникали повторних циклів заморожування-розморожування.

### *Активация TGF- $\beta$ (кислотна активация).*

У сльозі значна частка TGF- $\beta$ 2 — у латентній формі. Для визначення total TGF- $\beta$ 2 до 20–50  $\mu\text{л}$  зразка додають 1/10 об'єму 1 N HCl, інкубують 10 хв при кімнатній температурі. Після чого нейтралізують еквімолярно 1 N NaOH + 0,5 M HEPES (або нейтралізуючим буфером зі складу набору).

### *Постановка ІФА (спільний протокол для обох аналітів).*

Довести всі реактиви до кімнатної температури ( $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ ), ретельно ресуспендувати стандарти; підготувати калібратори (серійні розведення, зазвичай 7 точок) + бланк; підготувати планшет у дуплікатах, рознести по лунках 100  $\mu\text{л}$  стандартів, контролів, зразків (з урахуванням розведень); інкубація 1–2 год при кімнатній температурі на шанкері; промивання тричі по 300  $\mu\text{л}$   $1\times\text{Wash-buffer}$ ; додати 100  $\mu\text{л}$  кон'югату HRP, інкубувати 30–60 хв; знову промити; додати 100  $\mu\text{л}$  TMB, інкубація у темряві 10–20 хв до появи синього кольору; додати 100  $\mu\text{л}$  стоп-реагенту ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M з набору), слідкувати за розвитком жовтого забарвлення.

### *Розрахунок результатів.*

Вимірювання оптичної щільності у лунках планшету проводять при 450 нм з референсом 570–620 нм протягом 15 хв. Побудувати калібрувальну криву оптична щільність лунок / концентрація (лінійна регресія у логмасштабах або 4-параметрична логістична модель; інтерполювати концентрації зразків

у пг/мл; домножити на коефіцієнт розведення).

Очікувані діапазони – IL-8 у сльозі у здорових осіб складає у межах <5–20 пг/мл, при запаленні — вище. TGF- $\beta$ 2 у сльозі складає зазвичай десятки-сотні пг/мл.

## **2.9 Методи статистичного аналізу та математичної обробки результатів дослідження**

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився за допомогою програмних пакетів SPSS 11.0 та MedStat. Для кожної з груп обчислювали середні значення (M) та стандартне відхилення (SD). Оцінка статистичної значущості між групами проводилася за допомогою тесту Фішера для порівняння частот у відсотках в парних незалежних групах.

Порівняння частот та відсотків: для порівняння частоти розвитку ДЛК (в %) між групами використовувався метод арксинус-перетворення Фішера, оскільки дані представлені у вигляді відсотків. Критичний рівень значущості був визначений на рівні  $p < 0,05$ . Відмінності в частотах розвитку ДЛК між групами вважалися статистично значущими при значенні  $p < 0,05$ .

Порівняння між групами: для порівняння між двома групами (перша група – LASIK, друга група – Femto-LASIK) використовували тест Фішера для порівняння частот розвитку ДЛК у відсотках. Для порівняння середніх значень показників в окремих термінах спостереження застосовували t-критерій Стьюдента для парних незалежних груп.

Моделювання прогресії ДЛК: для побудови прогностичних моделей прогресії ДЛК в обох групах використовували багатофакторну логістичну регресію. Моделювання проводилось з покроковим включенням незалежних змінних для виявлення факторів, що впливають на розвиток ДЛК після виконання LASIK та Femto-LASIK. У моделі в якості залежної змінної

використовувався бінарний показник наявності/відсутності прогресії ДЛК.

Оцінка ефективності лікування: для порівняння результатів на різних етапах спостереження (6 місяців, 1 рік, 1,5 року, 2 роки та 2,5 роки) між двома групами використовувалася дисперсійний аналіз (ANOVA) для порівняння середніх значень показників. Для порівняння частот у відсотках застосовувався метод арксинус-перетворення Фішера.

Програмне забезпечення: для статистичних обчислень та побудови регресійних моделей використовувалися програмні пакети SPSS 11.0 та MedStat. Для проведення аналізу операційних характеристик регресійних моделей використовувались програмні засоби GLZ (Statistica 10, StatSoft, Inc., США) та MedCalc 18.9.1 (MedCalc Software, Belgium).

Для статистичної обробки дані щодо вмісту у слізній рідині TGF- $\beta$ 2 і IL-8 описували як медіану та міжквартильний інтервал (Me; Q1-Q3). На кожному часовому етапі (1 тиждень, 1 місяць, 1,5 та 2,5 роки) для кожного маркера оцінювали відмінності між трьома групами за допомогою Н-критерію Краскела-Уолліса з подальшими пост-хок порівняннями за критерієм Данна з поправкою Бонферроні (двосторонній  $\alpha=0,05$ ). Зв'язок між біомаркерами та/або між маркером і клінічним результатом оцінювали за коефіцієнтом Спірмена з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Інтерпретацію сили зв'язку наводили за клінічними рекомендаціями [138]. Дискримінаційну здатність маркерів оцінювали за площею під ROC-кривою (AUC) з непараметричними ДІ та оптимальним порогом за Youden Index з інтерпретацією AUC як імовірності коректного ранжування «випадок > контроль» [79].

## РОЗДІЛ 3

### **ВПЛИВ РІЗНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ЕКСИМЕРЛАЗЕРНОЇ КОРЕКЦІЇ МІОПІЇ ТА МІОПІЧНОГО АСТИГМАТИЗМУ НА РОЗВИТОК І ПРОГРЕСУВАННЯ ДИСЕМІНОВАНОГО ЛАМЕЛЯРНОГО КЕРАТИТУ В РАННІ ТА ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Методи лазерної корекції аметропій, зокрема LASIK (laser-assisted in situ keratomileusis) та Femto-LASIK (фемтосекундна модифікація LASIK), набули широкого розповсюдження в клінічній практиці як ефективні рефракційні втручання для усунення міопії та гіперметропії. Популярність зазначених технологій зумовлена низкою їхніх клінічно значущих переваг, серед яких слід відзначити швидке післяопераційне відновлення зору, мінімальне пошкодження шару Боумена, а також формування більш впорядкованої архітекτονіки передньої стромальної частини рогівки.

В межах нашого дослідження ми висунули гіпотезу, що різні методи ЕЛК можуть мати різний вплив на ймовірність виникнення такого ускладнення, як дисемінований ламелярний кератит.

Саме тому в якості першого етапу ми дослідили вплив ексимерлазерної корекції за технологією LASIK та Femto-LASIK на розвиток та прогресування дисемінованого ламелярного кератиту в різні терміни спостереження.

#### **3.1 Вплив ексимерлазерної корекції міопії та міопічного астигматизму за технологією LASIK на розвиток і прогресування ДЛК в ранні та віддалені терміни спостереження**

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

методикою.

При огляді пацієнтів першої групи спостереження через 1-3 доби після ЕЛК гострота зору становила 0,9-1,0.

При біомікроскопії переднього відрізка ока на 16 очах (8,8%) був помірний субкон'юнктивальний крововилив, рогівка прозора, рогівковий клапоть адаптований, волога передньої камери прозора, зіничні реакції виражені, кришталик та скловидне тіло без змін, картина очного дна без динаміки.

На 9 очах (4,95%) було виявлено гостроту зору до 0,8 не коригується. При біомікроскопії переднього відрізка ока спостерігали субкон'юнктивальний крововилив. Рогівка прозора, рогівковий клапоть адаптований, інтерфейс із запальними інфільтратами по периферії лоскуту, без ураження центральної частини рогівки. Волога передньої камери прозора, зіничні реакції виражені, кришталик та скловидне тіло без змін, картина очного дна без динаміки. Пацієнтам було призначено лікування, що описане вище.

Наводимо клінічні приклади (рис. 3.1.1) при огляді пацієнтів на 3 добу. Пацієнт С., 32 роки (номер амбулаторної карти 677969). Клінічний діагноз – міопія середнього ступеня, простий міопічний астигматизм обох очей. Виконано LASIK. ДЛК I ступеня на 3 добу після втручання.

Під час огляду пацієнтів першої групи на 5 добу після ЕЛК спостерігався ДЛК I стадії на 5 очах (2,75%). У цих пацієнтів з'явилися скарги на світлочутливість, зниження гостроти зору. При проведенні біомікроскопії відмічали, що стан рогівки був прозорий, присутня епітеліопатія, рогівковий клапоть адаптований, включення ближче до центральної частини рогівки, зернисті мікрровключення в підлоскутному просторі, що помірно впливали на гостроту зору. Волога передньої камери прозора, зіничні реакції виражені, кришталик та скловидне тіло без змін, картина очного дна без динаміки.

Гострота зору становила від 0.7 до 0.9 не коригується.

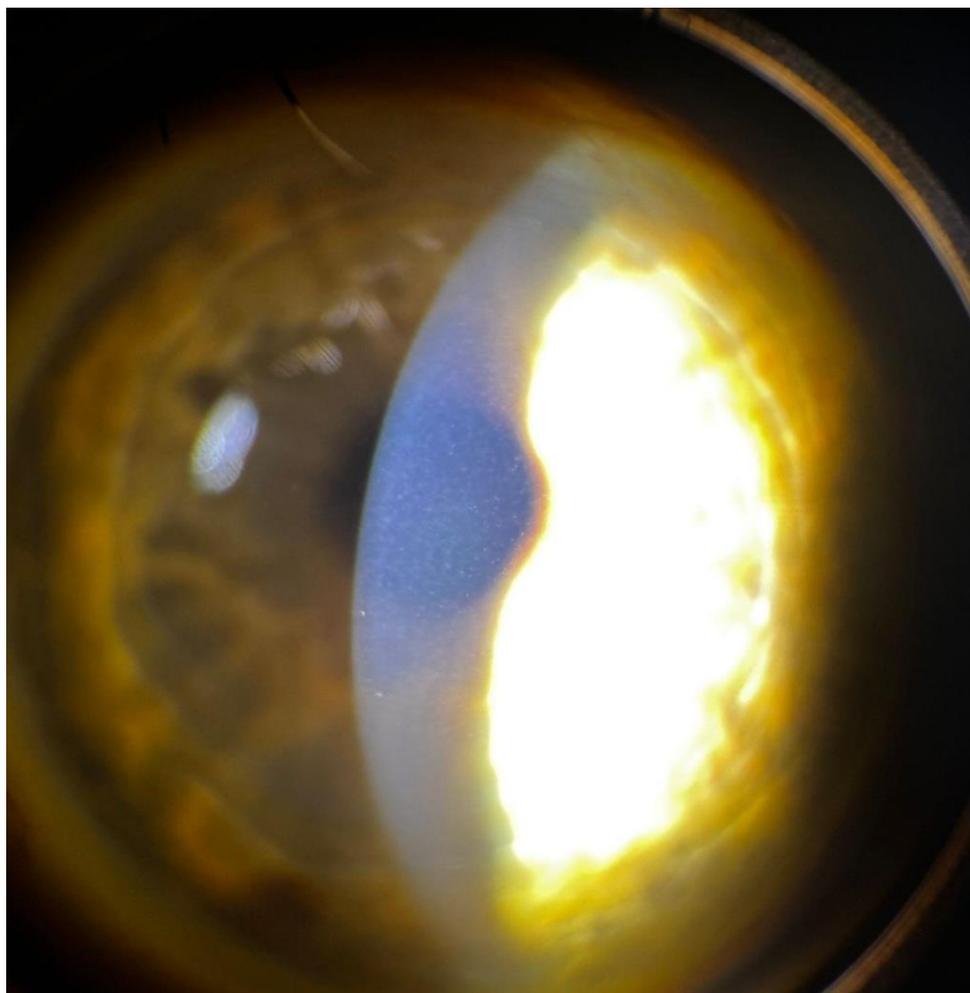


**Рис. 3.1.1** Міопія середнього ступеня, простий міопічний астигматизм обох очей. Виконано LASIK. ДЛК I ступеня на 3 добу після втручання.

При обстеженні пацієнтів першої групи спостереження через 1 тиждень після ЕЛК, на 5 (55,5%) із 9 очей була картина ДЛК з наявністю рогівкового синдрому. У них з'явилися скарги на легкий біль і «сльозотечу», помірний туман та зниження гостроти зору. При проведенні біомікроскопії відмітили, що присутній помірний субкон'юнктивальний крововилив, відмічали посилення епітеліопатії, спостерігали гранули та включення ближче до центральної зони рогівки, які стали хмаровидними, реєстрували зернисті включення по всьому

інтерфейсі. Гострота зору пацієнтів коливалась від 0,7 до 0,9 не коригується. Внутрішньоочний тиск в межах норми, від 9 до 15 мм рт. ст. Таким чином, на 5 очах (55,55%) ДЛК прогресував до II ступеня. На 4 очах (44,4%) ДЛК регресував.

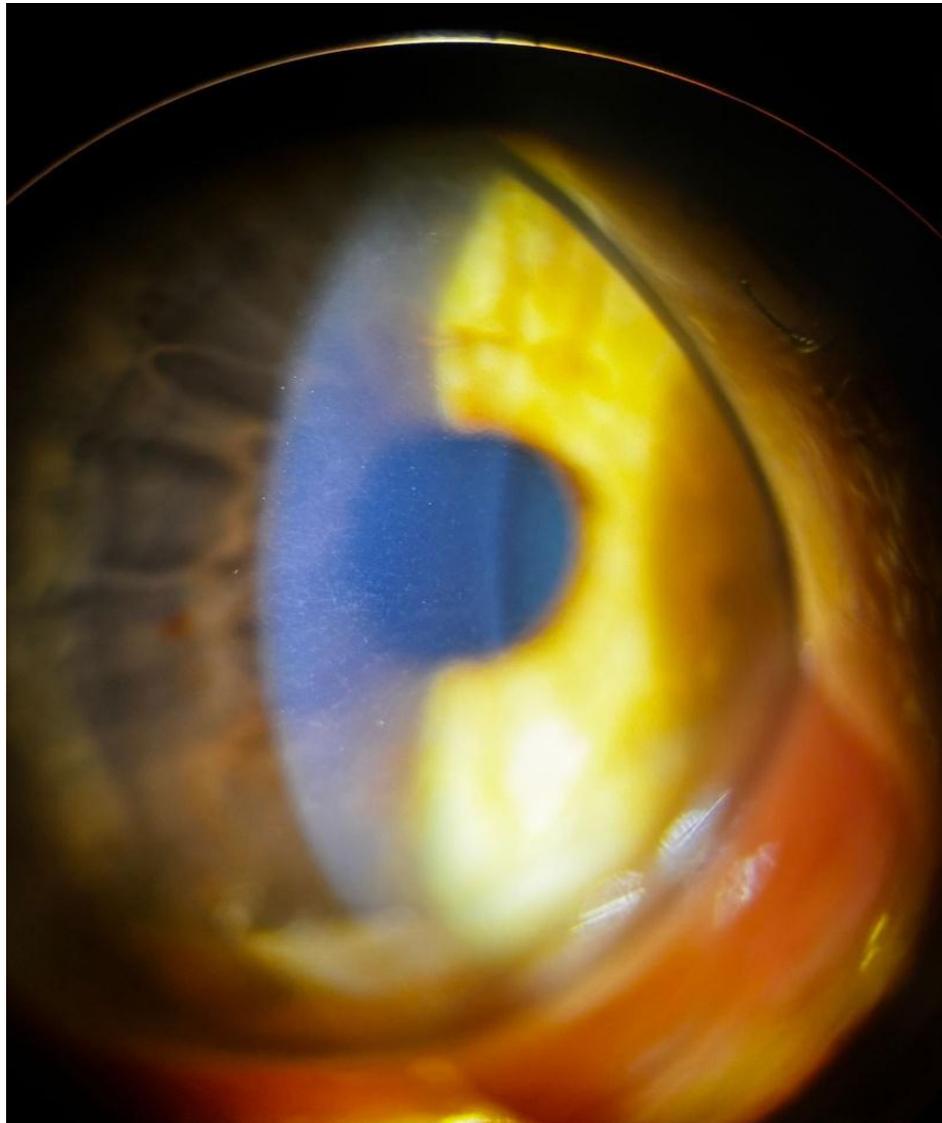
Наводимо клінічні приклади (рис. 3.1.2). Пацієнт К., 35 років (номер амбулаторної карти 432784). Клінічний діагноз – міопія середнього ступеня, складний міопічний астигматизм обох очей. Виконано LASIK. ДЛК II ступеня в терміні 1 тиждень після втручання.



**Рис. 3.1.2** Міопія середнього ступеня, складний міопічний астигматизм обох очей. Виконано LASIK. ДЛК II ступеня в терміні 1 тиждень після втручання.

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

Наводимо клінічні приклади (рис. 3.1.3). Пацієнт К., 35 років (номер амбулаторної карти 432784). Клінічний діагноз – міопія середнього ступеня, складний міопічний астигматизм обох очей. Виконано LASIK. ДЛК I ступеня в терміні 1 місяць після втручання.



**Рис. 3.1.3** Міопія середнього ступеня, складний міопічний астигматизм

обох очей. Виконано LASIK. ДЛК I ступеня в терміні 1 місяць після втручання.

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

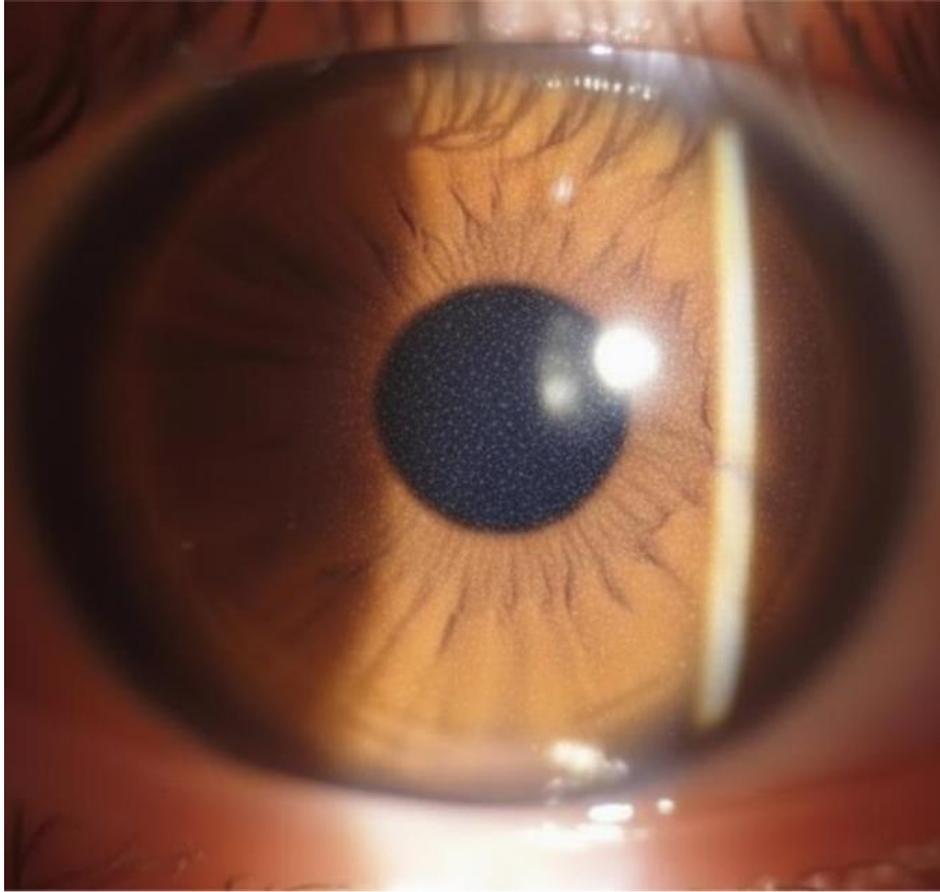
При огляді пацієнтів першої групи через 6 місяців після ЕЛК на 1 оці (0,56%) була клінічна картина ДЛК III ступеня. На цьому оці ДЛК був в ранньому післяопераційному періоді, а потім регресував. Прояви були у вигляді рогівкового синдрому, вираженого відчуття туману та погіршення гостроти зору. При біомікроскопії виявлялася незначна кон'юнктивальна ін'єкція, з боку рогівки спостерігалась епітеліопатія, гранули та зернисті включення у центральній зоні рогівки, доцентрова міграція мікрровключень і помірний розвиток рубцювання рогівки на периферії, краї рогівкового лоскуту адаптовані. При виконанні авторефрактометрії було зафіксовано гіперметропічне зміщення до +2,5 діоптрій. При кератопахіметрії виявили зміни товщини рогівки; її товщина становила 505 мкм з допустимим відхиленням  $\pm 15$  мкм. Гострота зору сягала 0,4 не коригувалась. Внутрішньоочний тиск був у межах від 19 до 22 мм рт. ст. Було призначено консервативне лікування ДЛК.

Наводимо клінічні приклади (рис. 3.1.4). Пацієнт О., 31 років (номер амбулаторної карти 416784). Клінічний діагноз – міопія середнього ступеня, простий міопічний астигматизм обох очей. Виконано LASIK. ДЛК III ступеня в терміні 6 місяців після втручання.

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

При огляді пацієнтів першої групи через 1,5 року після ЕЛК на 1 оці (0,56 %) у пацієнта була виявлена клінічна картина ДЛК III ступеня. На даному

оці ДЛК виявлено через 3, 6 місяців та 1 рік після втручання.



**Рис. 3.1.4** Міопія середнього ступеня, простий міопічний астигматизм обох очей. Виконано LASIK. ДЛК III ступеня в терміні 6 місяців після втручання.

Прояви були у вигляді рогівкового синдрому, вираженого відчуття туману та погіршення гостроти зору. При біомікроскопії виявлялась незначна кон'юнктивальна ін'єкція, з боку рогівки спостерігалась епітеліопатія, гранули та зернисті включення у центральній зоні рогівки, доцентрова міграція мікрочлеників і помірний розвиток рубцювання рогівки на периферії, краї рогівкового клаптя були адаптовані. При кератопахиметрії виявилась зміна товщини рогівки, що становила 495 мкм з допустимим відхиленням  $\pm 15$  мкм. Гострота зору сягала 0,5 і не коригувалася. Внутрішньоочний тиск був 18 мм

рт. ст. Було призначено консервативне лікування ДЛК.

При огляді пацієнтів першої групи через 2 роки клінічних проявів ДЛК не спостерігалось. Гострота зору у першої групи становила 1,0-1,2. Внутрішньоочний тиск становив від 8 до 12 мм рт. ст.

Під час огляду пацієнтів першої групи через 2,5 роки клінічні прояви ДЛК спостерігали на 13 очах (7,14%). Клінічна картина ДЛК відповідала I-III ступеням. Гострота зору пацієнтів коливалась від 0,3 до 0,8 та не коригувалась. Внутрішньоочний тиск становив від 8 до 23 мм рт. ст. Було продовжено консервативне лікування ДЛК.

Наводимо клінічні приклади (рис 3.1.5). Пацієнт П., 24 років (номер амбулаторної карти 549284). Клінічний діагноз – міопія слабого ступеня, складний міопічний астигматизм обох очей. Виконано LASIK. ДЛК III ступеня в терміні 2,5 роки після втручання.



**Рис. 3.1.5** Міопія слабого ступеня, складний міопічний астигматизм

обох очей. Виконано LASIK. ДЛК III ступеня в терміні 2,5 роки після втручання.

### **3.2 Вплив ексимерлазерної корекції міопії та міопічного астигматизму за технологією Femto-LASIK на розвиток і прогресування ДЛК в ранні та віддалені терміни спостереження**

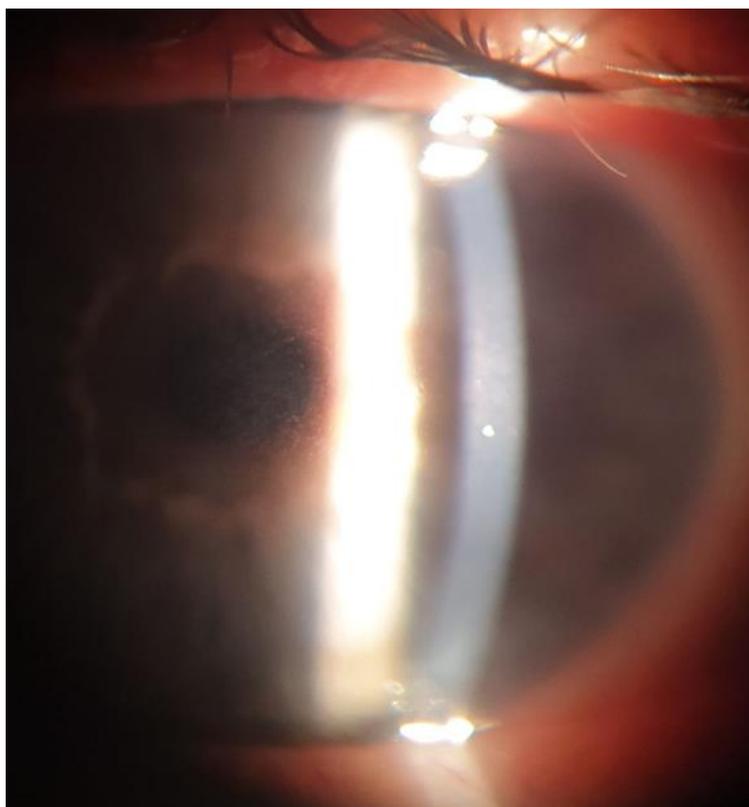
Пацієнтам другої групи спостереження (178 очей) була виконана ЕЛК методом Femto-LASIK. На всіх очах втручання пройшло без ускладнень.

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

Наводимо клінічні приклади (рис. 3.2.1). Пацієнт Г., 27 років (номер амбулаторної карти 685119). Клінічний діагноз – міопія середнього ступеня, простий міопічний астигматизм обох очей. Виконано Femto-LASIK. ДЛК I ступеня на 3 добу після втручання.

Під час огляду пацієнтів другої групи на 5 добу після ЕЛК на 4 очах (2,25%) була картина ДЛК I ступеня. В них теж з'явилися скарги на світлочутливість, зниження гостроти зору. При біомікроскопії рогівка була прозора, але відзначалась епітеліопатія, рогівковий клапоть адаптований, були виявлені включення ближче до центральної частини рогівки. Ці мікровключення були зернисті та виявлялись в підлоскутному просторі, які помірно впливали на гостроту зору. Волога передньої камери прозора, зіничні реакції виражені, кришталик та скловидне тіло без змін, картина очного дна

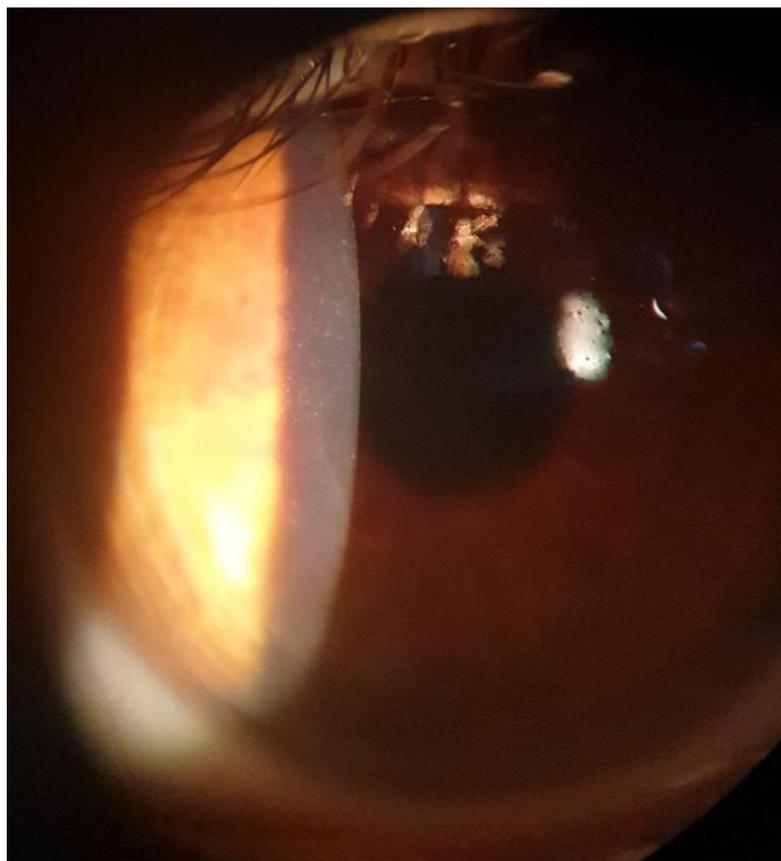
без динаміки. Гострота зору становила від 0,7 до 0,8 не коригувалась.



**Рис. 3.2.1.** Міопія середнього ступеня, простий міопічний астигматизм обох очей. Виконано Femto-LASIK. ДЛК I ступеня на 3 добу після втручання.

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

Наводимо клінічні приклади (рис. 3.2.2). Пацієнт К., 23 років (номер амбулаторної карти 543286). Клінічний діагноз – міопія середнього ступеня, простий міопічний астигматизм обох очей. Виконано Femto-LASIK. ДЛК II ступеня в терміні 1 тиждень після втручання.



**Рис. 3.2.2** Міопія середнього ступеня, простий міопічний астигматизм обох очей. Виконано Femto-LASIK. ДЛК II ступеня в терміні 1 тиждень після втручання.

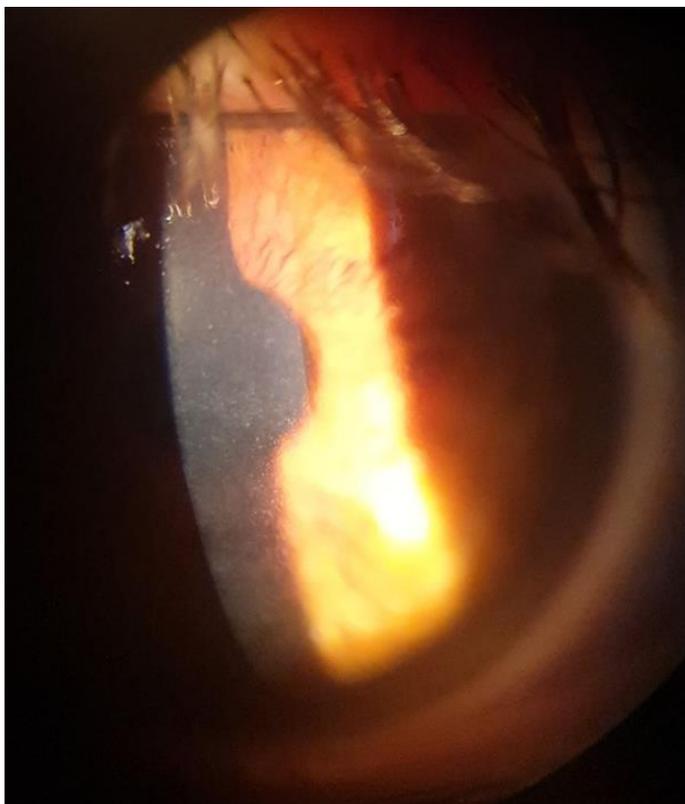
При огляді пацієнтів другої групи через 1 місяць після ЕЛК було встановлено, що на всіх очах ДЛК регресував. Гострота зору становила 1,0.

При обстеженні пацієнтів другої групи після 3 місяців виконання ЕЛК, встановлено, що на 1 оці (0,56%) був ДЛК III ступеня. На цьому оці в ранньому післяопераційному періоді вже був ДЛК, який потім регресував. ДЛК проявлявся у вигляді слабко вираженого рогівкового синдрому, вираженого

відчуття туману та погіршення гостроти зору. Під час проведення біомікроскопії виявили помірну кон'юнктивальну ін'єкцію, з боку рогівки спостерігали епітеліопатію, гранули та зернисті включення у центральній зоні рогівки, доцентрову міграцію мікрровключень і розвиток помірного рубцювання рогівки на периферії, край рогівкового лоскуту був адаптований.

При виконанні авторефрактометрії було зафіксовано гіперметропічне зміщення до +2,0 діоптрій. При кератопахіметрії виявлялось зміна товщини рогівки, вона становила 520 мкм з допустимим відхиленням  $\pm 15$  мкм. Гострота зору сягала 0,5 не коригувалась. Внутрішньоочний тиск був у межах від 18 до 21 мм рт. ст. Було призначено консервативне лікування ДЛК.

Наводимо клінічний приклад (рис 3.2.3). Пацієнт К., 23 роки (номер амбулаторної карти 543286). Клінічний діагноз – міопія середнього ступеня, простий міопічний астигматизм обох очей. Виконано Femto-LASIK. ДЛК III ступеня в терміні 3 місяці після втручання.



**Рис. 3.2.3** Міопія середнього ступеня, простий міопічний астигматизм

обох очей. Виконано Femto-LASIK. ДЛК III ступеня в терміні 3 місяці після втручання.

При огляді пацієнтів через 6 місяців та через 1 рік у другої групи клінічних проявів ДЛК не спостерігалось. Гострота зору у пацієнтів другої групи 1,0-1,5. Внутрішньоочний тиск становив від 9 до 13 мм рт. ст.

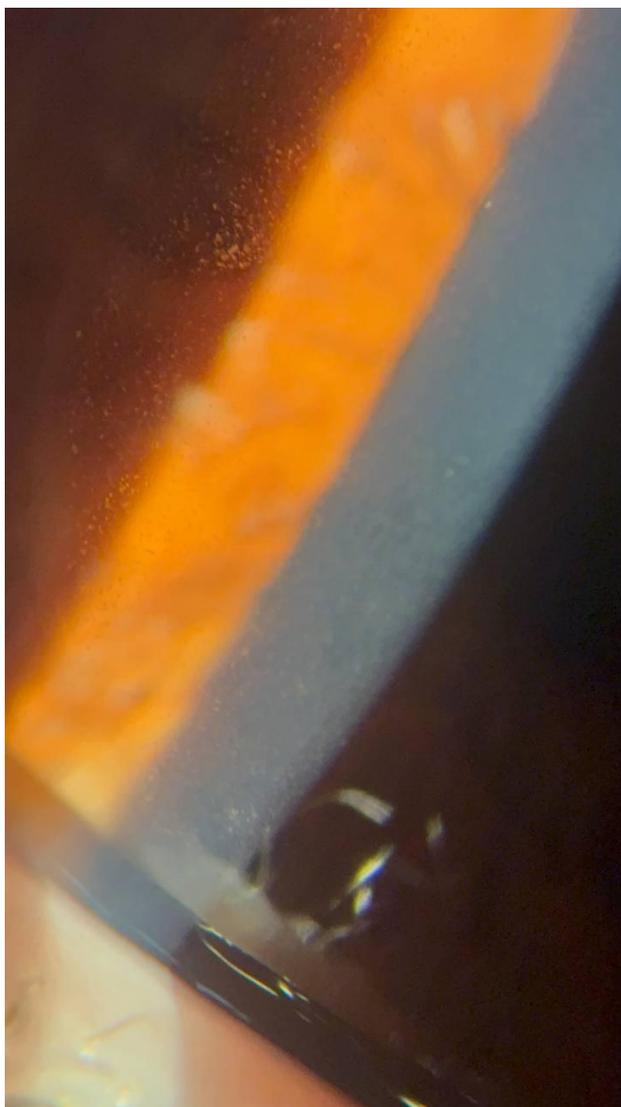
При огляді пацієнтів другої групи через 1,5 року після ЕЛК на 6 очах (3,37%) у пацієнтів спостерігалась клінічна картина ДЛК III ступеня. ДЛК був виявлений у пізньому післяопераційному періоді та згодом регресував. Симптоми включали рогівковий синдром, виражене відчуття туману та погіршення гостроти зору. Біомікроскопія показала незначну кон'юнктивальну ін'єкцію, епітеліопатію, гранули та зернисті включення у центральній зоні рогівки, доцентрову міграцію мікровключень та помірний розвиток рубцювання рогівки на периферії, з адаптованими краями рогівкового лоскуту. Кератопахіметрія показала товщину рогівки в 510 мкм з допустимим відхиленням  $\pm 15$  мкм. Гострота зору становила 0,3 і не коригувалася. Внутрішньоочний тиск був у межах від 18 до 22 мм рт. ст. Було призначено консервативне лікування ДЛК.

Наводимо клінічні приклади (рис. 3.2.4). Пацієнт Д., 28 років (номер амбулаторної карти 675421). Клінічний діагноз – міопія слабого ступеня, простий міопічний астигматизм обох очей. Виконано Femto-LASIK. ДЛК III ступеня в терміні 1,5 року після втручання.

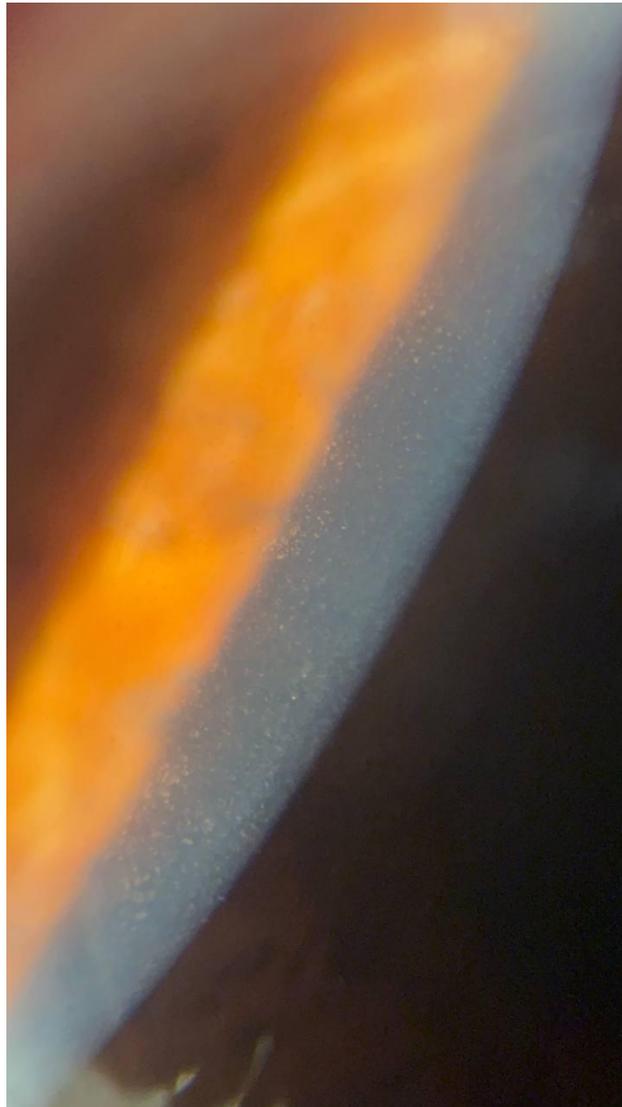
При огляді пацієнтів другої групи через 2 роки після виконання Femto-LASIK встановлено, що на 6 очах (3,37 %) був ДЛК II або III ступеня. Під час проведеної біомікроскопії виявили помірну кон'юнктивальну ін'єкцію, з боку рогівки спостерігали епітеліопатію, гранули та зернисті включення у центральній зоні рогівки, доцентрову міграцію мікровключень і розвиток помірного рубцювання рогівки на периферії, край рогівкового лоскуту був

адаптований. При кератопахиметрії виявили зміну товщини рогівки, вона становила 520 мкм з допустимим відхиленням  $\pm 10$  мкм. Гострота зору сягала 0,5-0,7 та не коригувалася. Внутрішньоочний тиск був у межах від 19 до 20 мм рт. ст. Було продовжено консервативне лікування ДЛК.

*Початок рис. 3.2.4*



*Продовження рис. 3.2.4*



**Рис. 3.2.4** Міопія слабого ступеня, простий міопічний астигматизм обох очей. Виконано Femto-LASIK. ДЛК III ступеня в терміні 1,5 року після втручання.

Під час огляду пацієнтів другої групи через 2,5 роки клінічні прояви ДЛК спостерігали на 14 очах (7,87%). Клінічна картина ДЛК відповідала I-III ступеням. Гострота зору пацієнтів коливалась від 0,4 до 0,9 та не коригувалась. Внутрішньоочний тиск становив від 12 до 24 мм рт. ст. Було продовжено консервативне лікування ДЛК.

Наводимо клінічний приклад (рис. 3.2.5). Пацієнт М., 36 років (номер амбулаторної карти 678942). Клінічний діагноз – міопія слабого ступеня, простий міопічний астигматизм обох очей. Виконано Femto-LASIK. ДЛК III ступеня в терміні 2,5 роки після втручання.



**Рис. 3.2.5** Міопія слабого ступеня, простий міопічний астигматизм обох очей. Виконано Femto-LASIK. ДЛК III ступеня в терміні 2,5 роки після втручання.

### **3.3 Порівняльний аналіз впливу на розвиток та прогресування ДЛК різних технологій ексимерлазерної корекції аметропії**

Наступним етапом нашого дослідження був порівняльний аналіз двох методів ексимерлазерної корекції міопії: LASIK та Femto-LASIK з точки зору їхнього впливу на розвиток і прогресування дисемінованого ламелярного кератиту (ДЛК). Метою цього аналізу є оцінка різниці у частоті виникнення

ДЛК та клінічних характеристиках цього ускладнення у пацієнтів, які пройшли корекцію за допомогою цих двох технологій.

В результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що частота ДЛК після LASIK була 6,3% та після Femto-LASIK – 6,6%, при терміні спостереження 1 рік.

В табл. 3.1 представлено динаміка частоти ДЛК після виконання різних технологій ЕЛК через 1 тиждень, 1 місяць, 3 місяців, 6 місяців, 1 рік (в %,  $P \pm m$ )

*Таблиця 3.1*

**Динаміка частоти ДЛК після виконання різних технологій ЕЛК через 1 тиждень, 1 місяць, 3 місяців ( в %,  $P \pm m$ )**

Термін спостереження	Частота ДЛК	
	1 група спостереження (n=182)	2 група спостереження (n=178)
1 тиждень після ЕЛК	4,95±1,6	6,74±1,8
	p=0,23	
1 місяць після ЕЛК	3,30±1,3	2,81±1,2
	p=0,39	
3 місяці після ЕЛК	0	0,56±0,5
	p=0,16	

Примітка. Рівень значущості відмінностей при порівнянні між групами спостережень були розраховані за допомогою методу кутового перетворення Фішера. Достеменних коливань зафіксовано не було ( $p > 0,05$ ).

Як видно із табл. 3.1, частота ДЛК в першій та другій групах спостереження статистично не відрізнялась при даному обсязі досліджень та термінах спостереження.

ДЛК після ЕЛК методом LASIK через 2 роки спостереження зафіксований не був. Частота ДЛК після Femto-LASIK при терміні спостереження 2 рік склала 3,37%, що було статистично значущим в порівнянні з LASIK.

В табл. 3.2 представлено динаміка частоти ДЛК після виконання різних технологій ЕЛК через 6 місяців, 1 рік, 1,5 року, 2 роки спостереження (в %,  $P \pm m$ ).

Таблиця 3.2

**Динаміка частоти ДЛК після виконання різних технологій ЕЛК через 6 місяців, 1 рік, 1,5 року, 2 роки спостереження (в %,  $P \pm m$ )**

Термін спостереження	1 група спостереження (очі, n=182)	2 група спостереження (очі, n=178)
6 місяців після ЕЛК	0,55±0,5	0
	p=0,16	
1 рік після ЕЛК	0	0
	p=0,5	
1,5 року після ЕЛК	0,55±0,5	3,37±1,3
	p=0.03	
2 роки після ЕЛК	0	3,37±1,3
	p=0,01	

Примітка. Рівень значущості відмінностей при порівнянні між групами спостережень були розраховані за допомогою методу кутового перетворення Фішера.

Як видно із табл. 3.2, в першій групі спостереження клінічні ознаки ДЛК були на одному оці при огляді через 1,5 року втручання, а через 2 роки ознак

ДЛК ні на одному оці не було. В другій групі через 1,5 та 2 роки спостереження на 6 очах, 3,37% спостерігались клінічні ознаки ДЛК, і це було статистично значуще ( $p=0,01$ ).

Частота ДЛК після LASIK та Femto-LASIK при всіх термінах спостереження в % представлена в табл. 3.3.

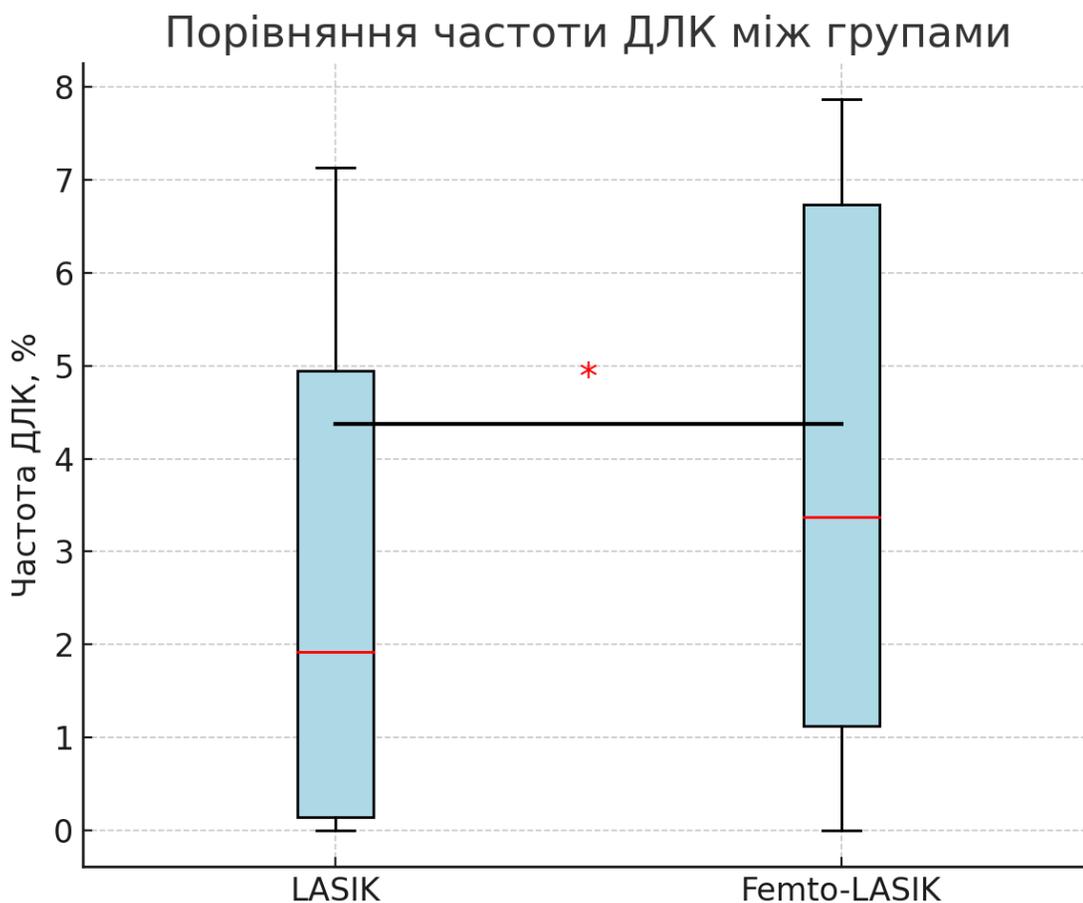
Таблиця 3.3

**Частота ДЛК після LASIK та Femto-LASIK при всіх термінах спостереження (в %)**

Термін спостереження	Частота ДЛК			
	1-а група LASIK (n=182)		2-а група Femto-LASIK (n=178)	
	%	Кількість	%	Кількість
3 доба	4,95%	9 очей	6,74%	12 очей
5 доба	4,95%	9 очей	6,74%	12 очей
1 тиждень	4,95%	9 очей	6,74%	12 очей
1 місяць	3,30%	6 очей	2,81%	5 очей
3 місяці	0%	0 очей	0,56%	1 око
6 місяців	0,55%	1 око	0%	0 очей
1 рік	0%	0 очей	0%	0 очей
1,5 року	0,55%	1 око	3,37%	6 очей
2 роки	0%	0 очей	3,37%	6 очей
2,5 роки	7,14%	13 очей	7,87%	14 очей

Це свідчило, що в середньому ризик ДЛК між двома методами не відрізнявся. Проте при аналізі окремих часових зрізів за критерієм Фішера встановлено, що при терміні 2 роки частота ДЛК була вірогідно більшою у групі Femto-LASIK ( $p=0,014$ , критерій Фішера), тоді як на інших етапах спостереження статистично значущих відмінностей не виявлено.

Медіанна частота розвитку ДЛК після LASIK становила 1,9% (0,14-4,95), тоді як після Femto-LASIK – 3,4% (1,12-6,74); різниця статистично недостовірна ( $p=0,38$ , критерій Манна-Уїтні).



**Рис. 3.3.1** Розподіли частот ДЛК у 1-й (LASIK) та 2-й (Femto-LASIK) групах; червона лінія – медіана; синій прямокутник – міжквартильний розкид; зірочка (\*) позначає єдиний термін, де різниця між групами була статистично

значущою (2 роки,  $p < 0,05$ ).

### **Резюме до розділу 3**

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що частота розвитку дисемінованого ламелярного кератиту після ЕЛК міопії та міопічного астигматизму методом LASIK складала через 1 тиждень 4,95%, через 1 місяць 3,3%, через 6 місяців 0,55%, через 1,5 року 0,55%, через 2,5 роки – 7,14%. Через 3 міс, 1 та 2 роки клінічні прояви ДЛК не спостерігались.

Після Femto-LASIK частота розвитку дисемінованого ламелярного кератиту складала через 1 тиждень 6,74%, через 1 місяць 2,81%, через 3 місяці 0,55%, через 1,5 року 3,37%, через 2 роки 3,37% та 2,5 роки – 7,87%. Через 6 міс та 1 рік клінічні прояви ДЛК не спостерігались.

Отримані нами дані свідчили, що в середньому ризик ДЛК між двома методами не відрізнявся. Проте при аналізі окремих часових зрізів за критерієм Фішера встановлено, що при терміні 2 роки частота ДЛК була вірогідно більшою у групі Femto-LASIK ( $p=0,014$ ), тоді як на інших етапах спостереження статистично значущих відмінностей не виявлено.

Слід зазначити, що клінічний перебіг ДЛК у пацієнтів, яким виконали LASIK, був більш прогресуючим в ранні терміни після операції, і лише через кілька місяців після втручання спостерігався регрес цього ускладнення.

За нашими даними, метод Femto-LASIK асоціювався з більш високим ризиком розвитку ДЛК порівняно з традиційним LASIK, навіть якщо в подальшому спостерігається регрес цього ускладнення. Однак важливо зазначити, що в кінцевому підсумку зір у пацієнтів з ДЛК стабілізувався, і клінічні прояви знижено або повністю усунено за допомогою консервативного лікування.

**Результати цього розділу опубліковані у наступних публікаціях здобувача:**

1. [7] Могілевський СЮ, Лисенко НР До питання ускладнень після ексимерлазерної корекції аметропії. Архів офтальмології України. 2024; 12 (2):44-51. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.2.2024.380> ; включено до наукометричної бази SCOPUS

2. [4] Лисенко НР. Особливості розвитку та прогресування дисемінованого ламелярного кератиту після різних видів ексимерлазерної корекції міопії: віддалені терміни спостереження. Архів офтальмології України. 2024; 12 (3):193-8. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.3.2024.387> ; включено до наукометричної бази SCOPUS

3. [8] Могілевський СЮ, Лисенко НР. До питання розвитку дисемінованого ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції аметропії. Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`23» збірник праць під редакцією професора С.О. Рикова. 2023, Чер 9-10; Київ; 2023, 95.

4. [9] Могілевський СЮ, Лисенко НР. Особливості розвитку та прогресування дисемінованого ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2024». 2024. Трав 16-18; Одеса; 2024, 256-8.

5. [85] Lysenko Nadiia. Disseminated lamellar keratitis after excimer laser correction of myopia and myopic astigmatism: 6 months of observation. InterConf+. 2024, Sep 19-20; Rome, Italy; 2024 165-8. <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.09.2024.016>

6. [86] Lysenko NR. Disseminated lamellar keratitis – a complication of excimer laser correction of ametropia. The XVIII International scientific and

practical conference "Actual scientific ideas of the development of the latest technologies". 2024, May 06-08; Lisbon, Portugal; 2024, 156-8.

7. [84] Lysenko N. Diffuse lamellar keratitis in the long-term follow-up after different types of excimer laser correction. LI International scientific and practical conference «Evolution and improvement of traditional approaches to scientific research». 2024, Dec 11-13; Ljubljana, Slovenia; 2024, 142-4. DOI: <https://doi.org/10.70286/isu-11.12.2024>

8. [10] Могілевський СЮ, Лисенко НР. Особливості розвитку та прогресування дисемінованого ламелярного кератиту у довгостроковому періоді після різних типів ексимерлазерної корекції міопії. «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності» збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції. Київ; 2025, 95-8.

## РОЗДІЛ 4

### **ВМІСТ У СЛЬОЗНІЙ РІДИНІ ІНТЕРЛЕЙКІНУ 8 І ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ В ТА ЇХ РОЛЬ У РОЗВИТКУ ДИФУЗНОГО ЛАМЕЛЯРНОГО КЕРАТИТУ ПІСЛЯ ЕКСИМЕРЛАЗЕРНОЇ КОРЕКЦІЇ МІОПІЇ ТА МІОПІЧНОГО АСТИГМАТИЗМУ МЕТОДАМИ LASIK І FEMTO-LASIK**

Як показали результати першого етапу нашого дослідження, частота ДЛК після різних технологій виконання ЕЛК міопії та міопічного астигматизму протягом спостереження у групах відрізнялася. У 1-й групі через 1 тиждень після ЕЛК кількість випадків з ДЛК склала 9 (4,95%) очей, через 1 місяць – 6 очей (3,30%), через 1,5 року – 1 (0,55%) око і через 2,5 роки – 13 (7,14%) очей. У 2-й групі через 1 тиждень кількість випадків з ДЛК склала 12 (6,74%) очей, через 1 місяць – 5 очей (2,81%), через 1,5 року – 6 (3,37%) очей і через 2,5 роки – 14 (7,87%) очей. Всього у 1-й групі зафіксовано 15,9% випадків ДЛК, у 2-й групі – 20,8% ( $p=0,235$  за критерієм  $\chi^2$ -квадрат Пірсона).

Останнім етапом нашого дослідження було дослідження вмісту у сльозній рідині інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  та їхня роль у розвитку дифузного ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії та міопічного астигматизму методами LASIK і Femto-LASIK.

Вміст у слізній рідині TGF- $\beta$ 2 (пг/мл) за термінами спостереження у групах пацієнтів (Me; QI – QIII) представлено в табл. 4.1. Оскільки у 1-й групі через 1,5 року ДЛК спостерігався тільки в одного пацієнта, розрахунки по цій точці даних не проводилися. Результати визначення TGF- $\beta$ 2 у пацієнтів, які були прооперовані різними методами та не мали ДЛК на відповідний термін спостереження, не відрізнялися та для порівняльного аналізу були об'єднані в одну групу – контроль.

Таблиця 4.1

**Вміст у слізній рідині TGF- $\beta$ 2 (пг/мл) за термінами спостереження  
у групах пацієнтів (Me; QI – QIII)**

Термін	Група			p
	Контроль	1-а	2-а	
1 тиждень	1973 (1945-2052)	4610* (4544-5115)	5101* (4807-5321)	<0,001
1 місяць	2071 (1967-2113)	5217* (4545-5264)	7076* ** (6774-7339)	<0,001
1,5 року	2008 (1948-2103)	-	5143* (4364-5367)	0,003
2,5 роки	1981 (1879-2108)	4964* (4543-5155)	5972* ** (5743-6299)	<0,001

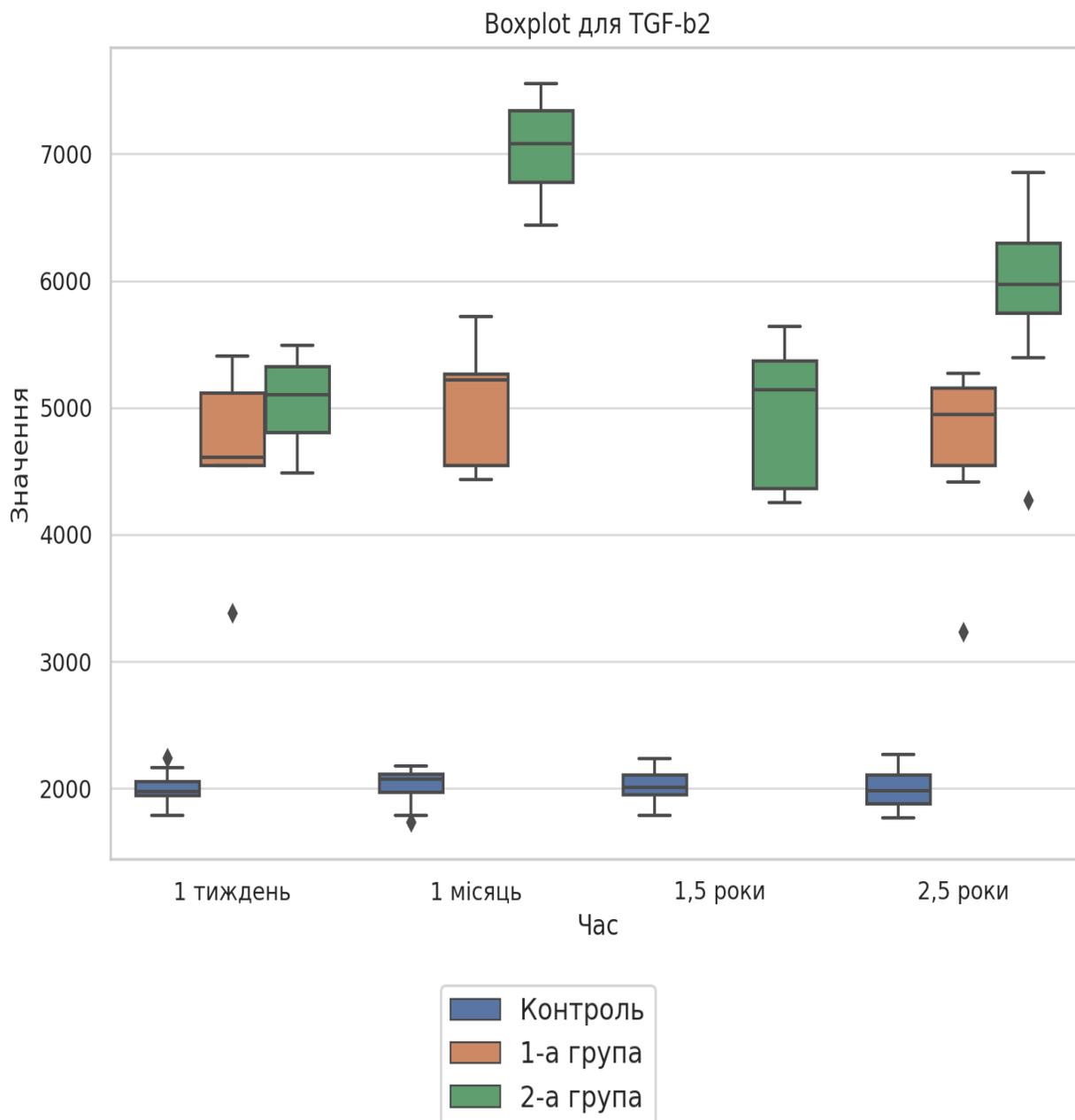
Примітки:

Порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна (з поправкою Бонферроні):

\* – відмінність від контрольної групи статистично значуща,  $p < 0,05$ ;

\*\* – відмінність від 1-ї групи статистично значуща,  $p < 0,05$ .

Вміст TGF- $\beta$ 2 у групах в динаміці дослідження представлено на рис. 4.1. Вміст TGF- $\beta$ 2 у контрольній групі суттєво не відрізнявся на різних термінах спостереження. У 1-й і 2-й групах на всіх термінах було відмічено збільшення його вмісту у 2,3-3,4 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контролем. При цьому максимальний зріст був притаманний 2-й групі через 1 місяць і 2,5 роки, коли вміст TGF- $\beta$ 2 значуще перевищував такий у 1-й групі (відповідно у 1,4 і 1,2 рази;  $p < 0,05$ ).



**Рис. 4.1** Вміст TGF- $\beta$ 2 у групах в динаміці дослідження; середня лінія – медіана; прямокутник – міжквартильний розкид; планки з засічками – максимальне і мінімальне значення.

Таким чином, за умов розвитку ДЛК вміст TGF- $\beta$ 2 у слізній рідині був значуще збільшеним, що спостерігалось як на ранніх, так і на пізніх термінах після ЕЛК і більшою мірою проявлялося у 2-й групі. Розглядаючи TGF- $\beta$ 2 як

маркер фіброзу, можна пояснити цим дещо більшу частоту ДЛК у 2-й групі.

Вміст у слізній рідині ІЛ-8 (пг/мл) за термінами спостереження у групах пацієнтів (Me; QI – QIII) наведено у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Вміст у слізній рідині ІЛ-8 (пг/мл) за термінами спостереження  
у групах пацієнтів (Me; QI – QIII)**

Термін	Група			p
	Контроль	1-а	2-а	
1 тиждень	3,02 (2,82-3,09)	9,29* (7,78-9,58)	9,54* (9,00-10,45)	<0,001
1 місяць	3,11 (2,55-3,22)	5,86* (5,27-6,03)	6,55* (6,12-6,99)	0,001
1,5 року	2,73 (2,67-2,99)	-	3,66* (3,42-4,02)	0,009
2,5 роки	3,02 (2,66-3,44)	3,26 (2,70-3,57)	3,59 (2,98-4,21)	0,205

Примітки:

Порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна (з поправкою Бонферроні):

\* – відмінність від контрольної групи статистично значуща,  $p < 0,05$ ;

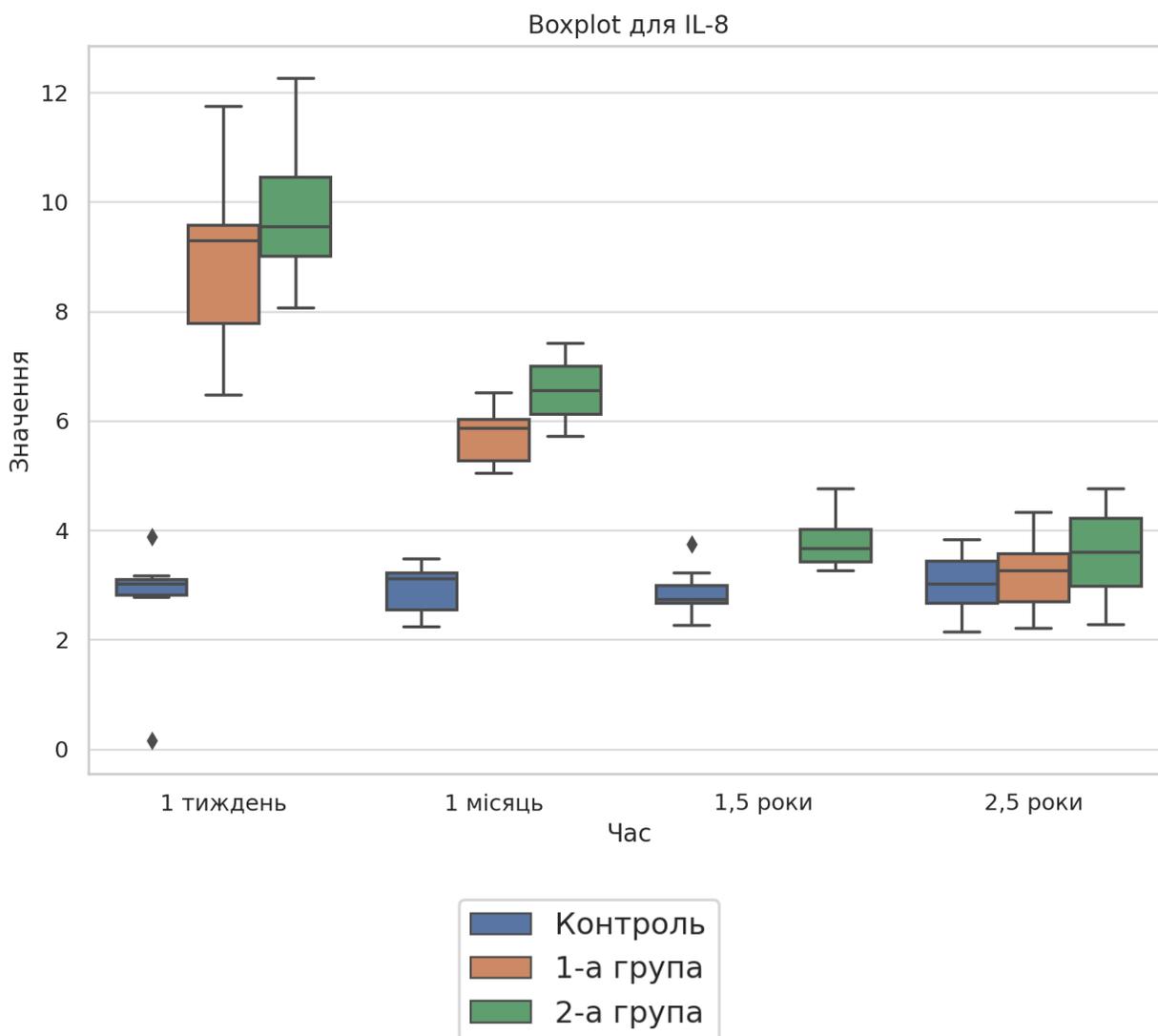
\*\* – відмінність від 1-ї групи статистично значуща,  $p < 0,05$ .

На відміну від TGF- $\beta$ 2 вміст ІЛ-8 було збільшено лише на ранніх термінах спостереження, коли запальні явища мали максимальне вираження.

Максимальний приріст ІЛ-8 був відмічений у обох групах через 1 тиждень (у 3,1-3,2 рази в порівнянні з контролем;  $p < 0,05$ ). Через 1 місяць приріст був менш вираженим (у 1,9-2,1 рази;  $p < 0,05$ ). На пізніх термінах через 1,5 року у 2-й групі було відмічено збільшення вмісту ІЛ-8 у 1,3 рази у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ), а через 2,5 роки відповіді ІЛ-8 на розвиток

ДЛК в обох групах не реєструвалося – його вміст не відрізнявся від контрольного ( $p=0,205$ ).

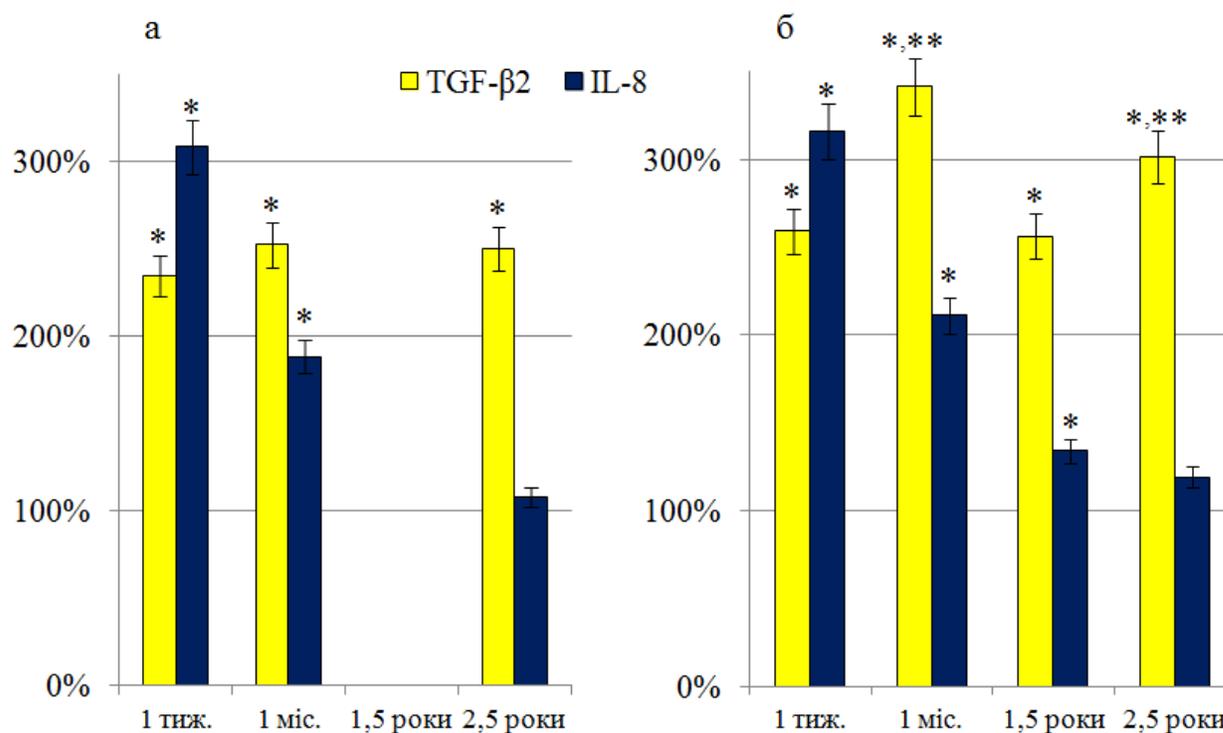
Таким чином, відповідь прозапального маркера ІЛ-8 при розвитку ДЛК спостерігалася тільки на ранніх термінах, на пізніх його зв'язок з розвитком цього ускладнення ЕЛК втрачався, вміст ІЛ-8 у групах в динаміці дослідження зображено на рис. 4.2.



**Рис. 4.2** Вміст ІЛ-8 у групах в динаміці дослідження; середня лінія – медіана; прямокутник – міжквартильний розкид; планки з засічками –

максимальне і мінімальне значення.

Діаграма вмісту у слізній рідині TGF- $\beta$ 2 і IL-8 у 1-й (а) і 2-й (б) групах (відношення до контрольної групи, %) представлений на рис. 4.3.



**Рис. 4.3** Діаграма вмісту у слізній рідині TGF- $\beta$ 2 і IL-8 у 1-й (а) і 2-й (б) групах (відношення до контрольної групи, %). \* – відмінність від контрольної групи статистично значуща,  $p < 0,05$ ; \*\* – відмінність від 1-ї групи статистично значуща,  $p < 0,05$ .

Наочно видно, що відносний приріст на ранніх термінах був більше вираженим для IL-8, ніж для TGF- $\beta$ 2. При цьому суттєвої різниці між 1-ю і 2-ю групами виявлено не було. На пізніх термінах сигнал IL-8 згасав, тоді як TGF- $\beta$ 2 лишався на високому рівні.

Спільний механізм активації обох факторів на ранніх термінах підтвердив проведений кореляційний аналіз Спірмена. Сильний зв'язок TGF-

$\beta 2$  і IL-8 через 1 тиждень становив  $r=+0,73$  ( $p=0,04$ ). На інших термінах корелятивного зв'язку між ними виявлено не було.

Також обидва маркери мали асоціацію з розвитком ДЛК: TGF- $\beta 2$  показав дуже сильний зв'язок  $r=+0,84$  ( $p<0,001$ ), IL-8 – зв'язок середньої сили  $r=+0,60$  ( $p<0,001$ ). При стратифікації за термінами для TGF- $\beta 2$  зв'язок зберігався у всіх випадках ( $r$  від  $+0,76$  до  $+0,87$ ), а для IL-8 втрачався через 2,5 роки ( $r=+0,22$ ;  $p=0,209$ ). Це підтверджувало прогностичне значення обох маркерів, особливо TGF- $\beta 2$  для розвитку ДЛК.

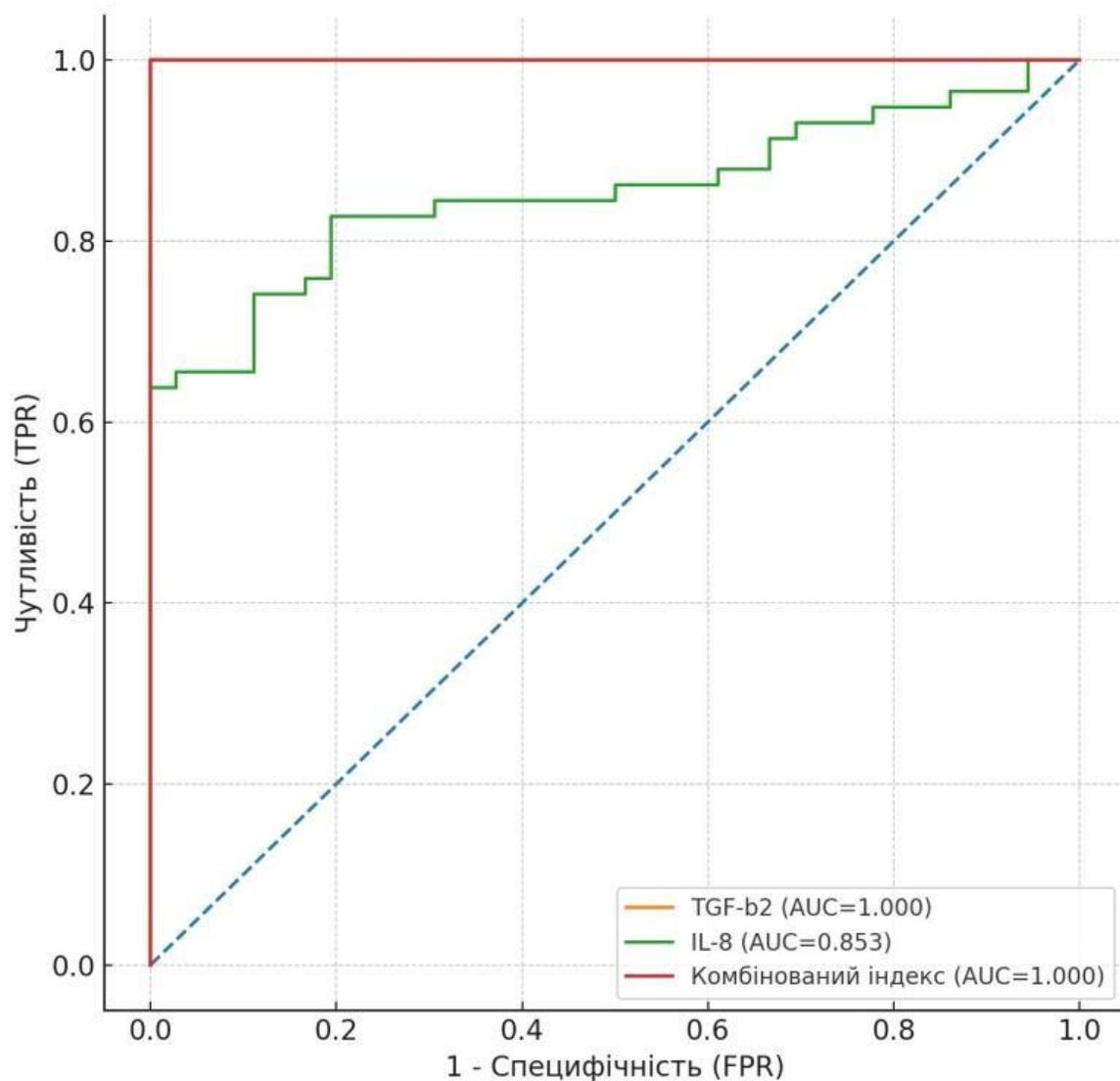
Розрахунок клінічних порогів Cut-Off розвитку ДЛК за Youden Index показав такі межі: для TGF- $\beta 2$  – 3237 пг/мл (чутливість і специфічність – 100%), для IL-8 – 4,02 пг/мл (чутливість – 100%, специфічність – 63,8%).

ROC-крива характеристик моделі прогнозу ДЛК за вмістом у слізній рідині TGF- $\beta 2$  і IL-8 площа під ROC-кривою представлена на рис. 4.4. Для TGF- $\beta 2$  площа під ROC-кривою AUC=1,00 (95% ВІ 1,00-1,00), що свідчило про дуже сильний зв'язок вмісту TGF- $\beta 2$  з ДЛК. Площа під ROC-кривою для IL-8 AUC=0,853 (95% ВІ 0,58-0,90). Комбінований індекс прогнозу, розрахований за обома показниками, показав, що AUC дорівнювала 1,00, як і для прогнозу по TGF- $\beta 2$ .

Ідеальні показники прогнозу ймовірно свідчили про перенавчання/апаратну оцінку на невеликій вибірці, що можна розглядати як обмеження даного дослідження. Для збільшення надійності результатів проведена крос-валідація ( $k=5$ ). Отриманий поріг вмісту TGF- $\beta 2$  мав 100% точність прогнозу ДЛК: менше 3237 пг/мл – низький ризик (0%), більше 3237 пг/мл – високий ризик (100%).

Таким чином, нами вперше у пацієнтів з української популяції було встановлено вирішальне значення накопичення TGF- $\beta 2$  для розвитку ДЛК на різні терміни (від 1 тижня до 2,5 років) після ЕЛК методами LASIK і Femto-

LASIK.



**Рис. 4.4** ROC-крива характеристик моделі прогнозу ДЛК за вмістом у слізній рідині TGF- $\beta$ 2 і IL-8. Sensitivity – чутливість отриманої моделі; Specificity – специфічність отриманої моделі; AUC — Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою).

#### **Резюме до розділу 4**

Отже, в результаті проведеного даного етапу нашого дослідження було встановлено наступне. У пацієнтів після ЕЛК, яке не ускладнилось розвитком ДЛК, вміст у слізній рідині TGF- $\beta$ 2 і IL-8 протягом всього терміну спостереження суттєво не змінювався.

У пацієнтів з ДЛК TGF- $\beta$ 2 був суттєво збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК;  $p < 0,05$ ) на всіх термінах спостереження, що було більш вираженим при застосуванні методики Femto-LASIK, ніж LASIK.

Вміст IL-8 у пацієнтів з ДЛК був збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК;  $p < 0,05$ ), але тільки на ранніх термінах (через 1 тиждень – у 3,1-3,2 рази в порівнянні з контролем;  $p < 0,05$ ). Вміст IL-8 в групах LASIK і Femto-LASIK не відрізнявся.

Через 1 тиждень, але не в інші терміни, відмічений сильний кореляційний зв'язок TGF- $\beta$ 2 і IL-8 ( $r = +0,73$ ;  $p = 0,04$ ). Обидва маркери мали асоціацію з розвитком ДЛК (для TGF- $\beta$ 2  $r = +0,84$ , для IL-8  $r = +0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

Розрахунок клінічних порогів Cut-Off розвитку ДЛК за Youden Index встановив межу для TGF- $\beta$ 2 – 3237 пг/мл (чутливість і специфічність – 100%). Площа під ROC-кривою AUC=1,00 (95% ВІ 1,00-1,00), що свідчило про дуже сильний зв'язок вмісту TGF- $\beta$ 2 з ДЛК і можливість його використання у якості біомаркера ДЛК на всіх термінах. Cut-Off для IL-8 склав 4,02 пг/мл, прогноз мав задовільні характеристики тільки на ранніх термінах.

**Результати цього розділу опубліковані у наступних публікаціях здобувача:**

1. [11] Могілевський СЮ, Лисенко НР. Прогностична роль інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  у розвитку дифузного ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії методами LASIK і

FemtoLASIK. Медична наука України. 2025; 21 (3):24-33. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2025.03>

2. [88] Lysenko NR. New pathogenetic factors in the development of diffuse lamellar keratitis following excimer laser correction of myopia Abstracts of II International scientific and practical conference. Zaragoza, Spain. Pp. 33-4. URL: <https://eu-conf.com/en/events/problems-of-modern-education-and-old-technologies/>

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Сьогодні ексимерлазерна корекція міопії та міопічного астигматизму є найбільш сучасним, ефективним та розповсюдженим методом корекції аметропії. Однак, незважаючи на загальну безпеку як під час процедури, так і після її проведення, можуть виникати певні ускладнення.

Одним із таких ускладнень є дисемінований ламелярний кератит, що може розвинутиися через порушення загоєння рогівки або через активізацію імунних процесів після операції. ДЛК є відносно новим патологічним станом, який останнім часом все більше привертає увагу офтальмологів. Ця післяопераційна реакція зазвичай виникає у межах рогівкового клаптя та характеризується дифузною, мультифокальною інфільтрацією з наявністю поліморфноядерних лейкоцитів.

Незважаючи на те, що ДЛК часто розглядається як транзиторний процес у відповідь на хірургічне втручання, низка досліджень свідчить про можливість його тривалого перебігу з негативним впливом на якість зору та загальне функціональне самопочуття пацієнтів. Тому метою цього дослідження є оцінка впливу різних технологій ексимерлазерної корекції міопії на розвиток та прогресування ДЛК в ранні та віддалені терміни спостереження, а також визначення ефективності існуючих методів лікування і пропозиція нових підходів до діагностики та терапії. Згідно з результатами, опублікованими Moshirfar M., Durnford K.M. та Lewis A.L. (2021), частота виникнення ДЛК після LASIK становить 4,3%, тоді як за даними Sahay P. і Bafna R.K. (2021) – досягає 18,9% [132]. У випадку застосування технології Femto-LASIK, згідно з Leccisotti A. та Fields S.V. (2021), частота ДЛК варіює в

широких межах – від 0,5% до понад 37,5% [56].

Клінічні прояви ДЛК, як правило, спостерігаються в період з першого до п'ятого дня, а також і в віддалені терміни спостереження після проведення ексимерлазерної рефракційної хірургії [2, 26, 31, 49, 54, 55, 61, 64, 80, 81, 94, 99, 107, 115, 143, 147, 149, 152, 154, 160]. Нами також були отримані дані про те, що ДЛК розвивається після LASIK та Femto-LASIK в терміни 3 доба, 5 доба, 1 тиждень, 1 місяць, 3 місяці, 6 місяців, 1,5 року, 2 та 2,5 роки. Наші результати частково збігаються з даними літератури.

Вивчення клінічних проявів ДЛК показало, що перебіг цього ускладнення в обох групах не мав суттєвих відмінностей. У пацієнтів, яким виконували ексимерлазерну корекцію аметропії методом LASIK, ДЛК на початкових етапах розвитку проявлявся як епітеліопатія та зернисті мікрровключення в підлоскутному просторі. Прогресування до II та III стадій не спостерігалось, і через місяць після операції всі пацієнти мали нормальну гостроту зору.

Відповідно, у групі пацієнтів, які проходили Femto-LASIK, ДЛК на перших етапах спостереження проявлявся також як епітеліопатія та зернисті включення в підлоскутному просторі. Прогресування до II та III стадій спостерігалось у деяких пацієнтів, але ці прояви регресували через декілька місяців після проведення консервативного лікування. За результатами клінічного моніторингу, через місяць після операції гострота зору у всіх пацієнтів стабілізувалася на рівні 1,0.

Отже, клінічний перебіг та прояви ДЛК після LASIK та Femto-LASIK не відрізнялись при всіх термінах спостереження.

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

дослідження.

Динаміка прогресування ДЛК у обох групах була схожою. У пацієнтів, яким виконували Femto-LASIK, спостерігалось більш високе початкове значення частоти розвитку ДЛК, однак подальший перебіг захворювання був аналогічний групі LASIK. Усі пацієнти, які мали ознаки прогресуючого ДЛК (II-III стадія), отримували відповідне лікування, що дозволяло регресувати симптоми і стабілізувати гостроту та якість зору.

У пацієнтів першої групи (LASIK) через 2 роки після операції не було зафіксовано жодного випадку прогресування ДЛК, і всі пацієнти мали стабільну гостроту зору в межах 1,0-1,2. У той же час, у групі Femto-LASIK у деяких пацієнтів на 2 році спостереження зафіксували клінічні прояви ДЛК II або III ступеня (3,37%), однак це також не супроводжувалося суттєвим погіршенням зору або функцій ока після проведеного лікування.

Через 2,5 роки у пацієнтів першої групи (LASIK) було зафіксовано декілька випадків ДЛК, що становили 7,14%. Пацієнти мали погіршення зору із показниками, що варіювались від 0,3 до 0,8. Внутрішньоочний тиск становив від 8 до 23 мм рт. ст. У другій групі (Femto-LASIK) в той самий період частота ДЛК була вища і становила 7,87%. Гострота зору сягала в межах від 0,4 до 0,9. Внутрішньоочний тиск від 12 до 24 мм рт. ст. Було продовжено консервативне лікування ДЛК в обох групах.

Отримані результати свідчать про те, що частота виникнення дифузного ламелярного кератиту (ДЛК) після традиційної лазерної корекції зору методом LASIK та її фемтосекундної модифікації Femto-LASIK загалом відповідає сучасним даним літератури. Встановлені терміни маніфестації ДЛК також перебувають у межах, описаних у раніше опублікованих дослідженнях. Незважаючи на те, що клінічні прояви ДЛК в обох групах пацієнтів були подібними незалежно від типу втручання, виявлені поодинокі випадки

пізнього розвитку цього ускладнення через 1,5, 2 та 2,5 роки після Femto-LASIK дозволяють припустити, що дана технологія може бути потенційним, хоча й не вирішальним, фактором ризику.

Відновлення зору після розвитку ДЛК в обох групах відбувалось без суттєвих ускладнень, і за результатами спостереження пацієнти, навіть з прогресуючим ДЛК, досягали високої гостроти зору в кінці спостереження.

Дисемінований ламелярний кератит розглядається як один із компонентів нормального патофізіологічного процесу, що супроводжує репарацію рогівки у відповідь на зовнішні подразники. У його патогенезі ключову роль відіграє інтенсивна міграція запальних клітин, зокрема поліморфноядерних лейкоцитів мієлоїдного походження, які активно проникають крізь тканини рогівки, зосереджуючись переважно в ділянці ламелярного інтерфейсу. Одним із найчастіше зафіксованих тригерів розвитку ДЛК є травматичне ушкодження рогівкового епітелію, що може мати місце як під час хірургічного втручання, так і в післяопераційний період. Це ускладнення здатне суттєво погіршити зорову функцію і якість життя пацієнтів, що робить його важливим для детального вивчення в рамках клінічних досліджень [105].

Дисемінований ламелярний кератит є запальним захворюванням рогівки, яке, незважаючи на свою клінічну значущість, залишає багато питань, що потребують подальшого вивчення.

Фактори ризику розвитку ДЛК включають формування тонкого рогівкового клаптя, а також застосування технології Femto-LASIK.

Ураховуючи поширеність оперативних втручань LASIK і Femto-LASIK на глобальному рівні, а також частоту виникнення ДЛК після таких процедур, дослідження, спрямовані на вивчення потенційного зв'язку між ДЛК та функціональними результатами після ексимерлазерної корекції міопії,

набувають особливої актуальності. Ці наукові дослідження мають важливе значення для сучасної офтальмології та сприяють зниженню порушень зору, пов'язаних з некоригованими аномаліями рефракції.

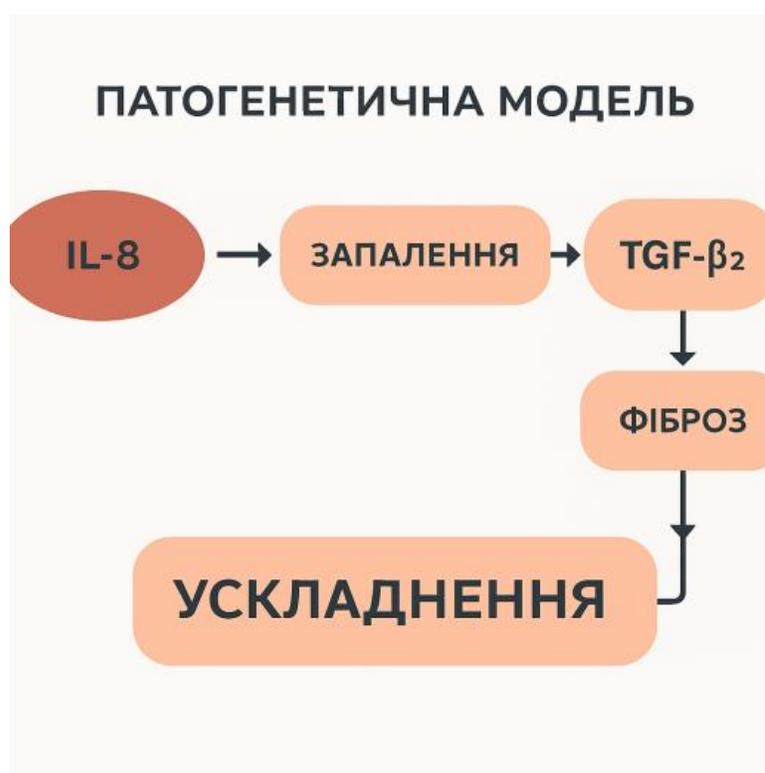
Узагальнення сучасних даних свідчить про те, що ключову роль у розвитку ДЛК відіграють медіатори запалення, які вивільняються у відповідь на пошкодження епітеліального шару рогівки, а також низка зовнішніх факторів, включаючи лазерну енергію, токсини та післяопераційні зміни мікрооточення. У зв'язку з цим подальші дослідження повинні бути спрямовані не лише на оптимізацію хірургічних технік, але й на поглиблене вивчення системних і місцевих патофізіологічних механізмів, що супроводжують розвиток цього ускладнення. Це відкриває нові перспективи для створення ефективних методів профілактики та лікування ДЛК, що є актуальним завданням сучасної офтальмології [103, 107].

Цікавим є встановлений нами зв'язок між перенесеною інфекцією SARS-CoV-2 та розвитком ДЛК, що може вказувати на системний компонент у патогенезі ДЛК, і він потребує подальшого вивчення.

Окремим завданням цього дослідження було встановлення прогностичної ролі IL-8 і TGF- $\beta$ 2 у розвитку ДЛК після ЕЛК зору методами LASIK і Femto-LASIK. Нами було встановлено вирішальне значення накопичення TGF- $\beta$ 2 для розвитку ДЛК на різні терміни після ЕЛК. Ці дані узгоджувалися з теоретичним розумінням ролі цього фактора в розвитку фіброзу рогівки після рефракційної хірургії [155, 160]. Фіброз рогівки пов'язаний з пошкодженням та порушенням регенерації прилеглої епітеліальної базальної мембрани, яка контролює проходження TGF- $\beta$  від епітелію в строму, що призводить до розвитку та персистенції міофібробластів [155].

За сучасними уявленнями, ДЛК виникає на ранніх або пізніх стадіях

після будь-якої хірургічної процедури на ламелярній рогівці та найчастіше провокується епітеліально-стромально-кістково-мозковими клітинними взаємодіями, опосередкованими цитокінами та хемокінами рогівки [160]. За умов ЕЛК пошкоджений епітелій рогівки дуже швидко починає виділяти прозапальні цитокіни (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ ), які через пошкоджену базальну мембрану проникають у стромальні шари і рекрутують імунні клітини (моноцити, макрофаги, гранулоцити, лімфоцити) у прооперовану область – зону інтерфейсу (рис. 5.1) [79].



**Рис. 5.1** Гіпотетична модель причинно-наслідкових взаємовідносин при запаленні у зоні інтерфейсу після ЕЛК.

Ці клітини через залучення шляху TGF- $\beta$  активують трансформацію кератоцитів у фібробласти і далі – у міофібробласти, які додатково продукують багато інших хемокінів і цитокінів, що ще більше посилює запалення [160].

Методом мас-спектрометрії було показано збільшення значної кількості прозапальних білків у сльозі після фемтосекундної рефракційної хірургії LASIK [90, 111]. Експресія більшості з цих білків відновилася до доопераційного рівня протягом першого місяця. Не повернулися до вихідного рівня білки, пов'язані з функцією епітеліального бар'єра (мембранні муцини MUC4 та MUC16) [111]. Останнє вказує на можливу тривалу підтримку (персистенцію) пошкодження епітелію і обумовлює розвиток ДЛК на пізніх термінах.

Маркером гострої запальної відповіді є ІЛ-8, який серед всіх інтерлейкінів відповідає за нейтрофільну інфільтрацію у інтерфейс і пов'язане з цим запалення [123]. Вищі рівні ІЛ-8 у сльозі після рефракційної хірургії рогівки були пов'язані з дегенеративним склерозом рогівки [27]. Ці дані узгоджувалися з встановленим нами міцним зв'язком розвитку ДЛК з вмістом ІЛ-8 на ранніх термінах після ЕЛК. Також наші результати щодо зниження рівня ІЛ-8 у пізні терміни збігалися з даними щодо відновлення рівнів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-8 у сльозі через місяць спостереження після застосування Femto-LASIK [156].

Таким чином, ранній ДЛК розвивається подібно моделі класичного гострого запалення, що триває до 1 місяця після ЕЛК. Нами доведена прогностична роль TGF- $\beta$ 2 і ІЛ-8 у цей період як високочутливих біомаркерів ДЛК.

Розвиток пізнього ДЛК спостерігається у 1-3% пацієнтів протягом досить тривалого часу (від місяців до років) після операції [104]. Наше дослідження показало інший механізм розвитку цього ускладнення, який ймовірно не був пов'язаним із сигналом прозапальних інтерлейкінів, але реалізувався через фібротичні механізми, що спричинялися TGF- $\beta$ 2.

Численні дослідження показали, що у зоні інтерфейсу під епітеліальним

клаптем тривалий час залишаються «сплячі» запальні клітини та змінені кератоцити [67, 79, 155, 160]. При додаткових тригерах (вірусна інфекція, поміж тим COVID-19, вакцинація, алергічна реакція, системне автоімунне загострення, тощо) може відбутися повторна активація цитокінового каскаду, що на фоні спровокованого інтерфейсу призводить до розвитку відстроченого поверхневого запалення (delayed-onset interface inflammation) [45, 51, 140, 144]. Крім неінфекційного епітеліально-стромального запалення до зміни фенотипу кератоцитів можуть призводити інфекційні чинники, найчастіше гриби *S. albicans* [47].

За умов неінфекційного запалення у ділянці рогівкового клаптя формується зона зниженої іннервації та зміненого метаболізму, що сприяє повільній активації кератоцитів, секреції матричної металопротеїнази (ММР-9), змінам у глікозаміногліканах строми, нейтрофільній інфільтрації. Вочевидь, ці явища у будь-який час можуть спровокувати диференціацію кератоцитів у міофібробласті з утворенням непрозорих білків та розвитком ДЛК. Високочутливим маркером цього процесу на пізніх термінах, як показали наші дослідження, може вважатися зростання вмісту TGF- $\beta$ 2 у слізній рідині вище 3237 пг/мл.

Таким чином, в результаті проведеного нами дослідження були уточнені дані щодо частоти ДЛК після ексимерлазерної корекції міопії та міопічного астигматизму методом LASIK та Femto-LASIK в найближчі та віддалені терміни спостереження, а також фактори ризику та особливості клінічного перебігу цього ускладнення. Були уточнені терміни розвитку ДЛК після ЕЛК з різними технологіями. Також нами були встановлені нові патогенетичні чинники розвитку ДЛК після ЕЛК міопії та міопічного астигматизму різних технологій. Отримані нами результати відкривають перспективи розробки нових методів профілактики та лікування цього ускладнення ЕЛК.

## ВИСНОВКИ

1. У світі аномалії рефракції, такі як міопія і гіперметропія та астигматизм, становлять 42% та 6% відповідно від загальної структури інвалідності, пов'язаної з зором. Міопія є основним видом аномалій рефракції, який призводить до порушення зору, є найбільш поширеною “життєво обумовленою” офтальмологічною патологією, провідною причиною порушення зору в розвинених країнах Європи та Америки і виникає у 33% молодого населення. Ексимерлазерна корекція аметропії є широко застосовуваним методом корекції аномалій рефракції, включно з міопією та міопічним астигматизмом. Одним із найбільш небажаних та найменш досліджених ускладнень сучасних технологій ЕЛК є дисемінований ламелярний кератит, частота якого складає від 0,5% до 37,5% і більше. Дослідження нових факторів ризику, етіологічних та патогенетичних чинників ДЛК після різних видів ЕЛК міопії та міопічного астигматизму є актуальним завданням сучасної офтальмології.

2. Встановлено, що частота розвитку дисемінованого ламелярного кератиту після ЕЛК міопії та міопічного астигматизму методом LASIK склала через 1 тиждень 4,95%, через 1 місяць – 3,3%, через 6 місяців – 0,55%, через 1,5 року – 0,55%, через 2,5 роки – 7,14%.

3. Після Femto-LASIK частота розвитку дисемінованого ламелярного кератиту склала через 1 тиждень 6,74%, через 1 місяць – 2,81%, через 3 місяці – 0,55%, через 1,5 року – 3,37%, через 2 роки – 3,37% та 2,5 роки – 7,87%.

4. Після ЕЛК методом LASIK через 3 місяці, 1 та 2 роки клінічні прояви ДЛК не спостерігались, методом Femto-LASIK – через 6 місяців та 1 рік.

5. В середньому ризик ДЛК між двома методами ЕЛК не відрізнявся.

При аналізі окремих часових зрізів за критерієм Фішера встановлено, що при терміні 2 роки частота ДЛК була вірогідно більшою у групі Femto-LASIK ( $p=0,014$ ), тоді як на інших етапах спостереження статистично значущих відмінностей не виявлено.

6. Клінічний перебіг ДЛК у пацієнтів, яким виконали LASIK, був більш прогресуючим в ранні терміни після операції, і лише через кілька місяців після втручання спостерігався регрес цього ускладнення. Метод Femto-LASIK асоціювався з більш високим ризиком розвитку ДЛК порівняно з традиційним LASIK, навіть якщо в подальшому спостерігається регрес цього ускладнення.

7. Встановлено, що у пацієнтів після ЕЛК, які не мали ДЛК, вміст у слізній рідині TGF- $\beta$ 2 протягом спостереження (1 тиждень, 1 місяць, 1,5 і 2,5 роки) суттєво не змінювався, тоді як у пацієнтів з ДЛК він був статистично збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК;  $p<0,05$ ) при всіх термінах спостереження, що було більш вираженим при застосуванні методики Femto-LASIK, ніж LASIK.

8. У пацієнтів після ЕЛК, які не мали ДЛК, вміст у слізній рідині IL-8 в різні терміни спостереження також не відрізнявся. У пацієнтів з ДЛК він був збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК;  $p<0,05$ ) тільки на ранніх термінах (через 1 тиждень – у 3,1-3,2 рази в порівнянні з контролем;  $p<0,05$ ). Вміст IL-8 в групах із застосуванням методів LASIK і Femto-LASIK не відрізнявся.

9. Відмічено сильний зв'язок TGF- $\beta$ 2 і IL-8 через 1 тиждень ( $r=+0,73$ ;  $p=0,04$ ). Обидва маркери мали асоціацію з розвитком ДЛК (для TGF- $\beta$ 2  $r=+0,84$ , для IL-8  $r=+0,60$ ;  $p<0,001$ ). При стратифікації за термінами для TGF- $\beta$ 2 зв'язок зберігався у всіх випадках ( $r$  від  $+0,76$  до  $+0,87$ ), а для IL-8 втрачався через 2,5 роки ( $r=+0,22$ ;  $p=0,209$ ).

10. Розрахунок клінічних порогів Cut-Off розвитку ДЛК за Youden

Index встановив межу для TGF- $\beta$ 2 – 3237 пг/мл (чутливість і специфічність – 100%), вище якої можна прогнозувати ДЛК. Площа під ROC-кривою AUC=1,00 (95% ВІ 1,00-1,00), що свідчить про дуже сильний зв'язок вмісту TGF- $\beta$ 2 з ДЛК і можливість його використання у якості біомаркера ДЛК.

11. Теоретичні дані, отримані в результаті нашого дослідження, були впроваджені в роботу кафедри офтальмології дорослих та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Практичні результати впроваджені в діяльність медичного центру ТОВ «Ексімер-Київ» (м. Київ), медичного центру ТОВ «ОК Новий Зір» (м. Київ), медичного центру «ТОВ Новий Зір м. Львів» (м. Львів), медичного центру ТОВ «Медичний центр “Очі Клінік”» (м. Київ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рефракційним офтальмохірургам слід враховувати, що сучасні технології ЕЛК міопії та міопічного астигматизму не впливають на частоту та клінічний перебіг ДЛК в найближчі та віддалені терміни спостереження. Але при даному обсязі дослідження і термінах спостереження було встановлено, що Femto-LASIK може бути фактором ризику ДЛК, що співпадало з даними сучасної літератури.

2. Найбільш критичними термінами розвитку ДЛК після ЕЛК технологією LASIK та Femto-LASIK – 3 доба, 1 тиждень, 1 місяць, 1,5 та 2,5 роки.

3. Для прогнозування розвитку та клінічного перебігу ДЛК міопії та міопічного астигматизму методами LASIK та Femto-LASIK рекомендується дослідження рівня TGF- $\beta$ 2 і IL-8 у слізній рідині. Розрахунок клінічних порогів Cut-Off розвитку ДЛК за Youden Index встановив межу для TGF- $\beta$ 2 – 3237 пг/мл (чутливість і специфічність – 100%), вище якої можна прогнозувати ДЛК. У пацієнтів з ДЛК IL-8 був збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК;  $p < 0,05$ ) тільки на ранніх термінах (через 1 тиждень – у 3,1-3,2 рази в порівнянні з контролем;  $p < 0,05$ ).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України порушення рефракції та акомодатції адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2018.
2. Звіт про діяльність Бюро ВООЗ в Україні за 2022 р. Копенгаген: Європейське регіональне бюро ВООЗ; 2023. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Костецька А.О. Медико-організаційна технологія оптимізації моніторингу порушень зору у школярів [дисертація]. Київ: міністерство охорони здоров'я України національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. 2014: 190с.
4. Лисенко НР. Особливості розвитку та прогресування дисемінованого ламелярного кератиту після різних видів ексимерлазерної корекції міопії: віддалені терміни спостереження. Архів офтальмології України. 2024; 12 (3):193-8. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.3.2024.387>
5. Могилевский С. Ю. Особенности биохимического статуса слезы у пациентов с миопией и миопическим астигматизмом и его влияние на частоту и характер осложнений после эксимерлазерной коррекции / С. Ю. Могилевский, Е. Д. Якубенко, А. К. Павлюченко // «Питання експериментальної та клінічної медицини»: Збірник статей. – Донецьк: доннму, 2010. – Вип. 14, Т. 2. – С. 208- 213.
6. Могилевский С. Ю. Причины неудач эксимер-лазерной коррекции зрения / С. Ю. Могилевский, А. К. Павлюченко // Матеріали науковопрактичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання», 28-29 травня 2009 р. : тези. – Одеса, 2009 р.– С. 29
7. Могілевський СЮ, Лисенко НР До питання ускладнень після ексимерлазерної корекції аметропії. Архів офтальмології України. 2024; 12

(2):44-51. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.2.2024.380>

8. Могілевський СЮ, Лисенко НР. До питання розвитку дисемінованого ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції аметропії. Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`23» збірник праць під редакцією професора С.О. Рикова. 2023, Чер 9-10; Київ; 2023, 95.

9. Могілевський СЮ, Лисенко НР. Особливості розвитку та прогресування дисемінованого ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2024». 2024. Трав 16-18; Одеса; 2024, 256-8.

10. Могілевський СЮ, Лисенко НР. Особливості розвитку та прогресування дисемінованого ламелярного кератиту у довгостроковому періоді після різних типів ексимерлазерної корекції міопії. «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності» збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції. Київ; 2025, 95-8.

11. Могілевський СЮ, Лисенко НР. Прогностична роль інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  у розвитку дифузного ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії методами LASIK і FemtoLASIK. Медична наука України. 2025; 21 (3):24-33. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2025.03>

12. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.12.2015 № 827 уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Порушення рефракції та акомодативної: міопія, гіперметропія, астигматизм, анізометропія, пресбіопія, порушення акомодативної, амбліопія, кератоконус, контактна корекція зору.

13. Риков СО, Орлова НМ, Костецька АО. Концептуальні напрями та медико-організаційна технологія оптимізації моніторингу стану зору у школярів. Архів офтальмології України. 2017; 5(2): 10-16.

14. Afsharipaiman S, Zare M, Yasemi M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. The Prevalence of Infectious Keratitis after Keratorefractive Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *J Ophthalmol*. 2020 Jul 28;2020:6329321. doi: 10.1155/2020/6329321. PMID: 32774907; PMCID: PMC7407012.

15. Ahmet S, Kocamaz M, Sarı C, Kırgız A, Yıldırım Y, Taşkapılı M. The long-term effects of interface irrigation on visual outcomes and corneal aberrations in Small Incision Lenticule Extraction (SMILE). *Indian J Ophthalmol*. 2025 Jul 1;73(7):1005-1011. doi: 10.4103/IJO.IJO\_1856\_24. PMID: 40042352.

16. Akrobetu D, Pineda R 2nd. Laser-based Refractive Surgery: A Review of Select Clinical Challenges and Future Directions. *Int Ophthalmol Clin*. 2025 Jul 1;65(3):1-7. doi: 10.1097/IO.0000000000000568. PMID: 40601503.

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

18. Ambr Melki S. Complications of femtosecond-assisted laser in-situ Etiology, prevention, and treatment. *J Refract Surg*. 2001;17:350even.

19. Article Source: Frequency and Distribution of Refractive Error in Adult Life: Methodology and Findings of the UK Biobank Study Cumberland PM, Bao Y, Hysi PG, Foster PJ, Hammond CJ, et al. (2015) Frequency and Distribution of Refractive Error in Adult Life: Methodology and Findings of the UK Biobank Study. *PLOS ONE* 10(10): e0139780. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139780>

20. Awaya S, von Noorden GK. Visus acuity of amblyopic eyes under monocular and binocular conditions. Further observations. *Journal of Pediatric*

Ophthalmology and Strabismus. 1972; 9(1): 8-9.

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

22. Bamba S, Rocha KM, Ramos-Esteban JC, Krueger RR. Incidence of rainbow glare after laser in situ keratomileusis flap creation with a 60 kHz femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Jun;35(6):1082-6. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.01.026. PMID: 19465295.

23. Barsam A, Allan BDS. Excimer laser refractive surgery versus phakic intraocular lenses for the correction of moderate to high myopia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD007679.DOI: 10.1002/14651858.CD007679.pub4

24. Bashir ZS, Ali MH, Anwar A, Ayub MH, Butt NH. Femto-LASIK: The recent innovation in laser assisted refractive surgery. *J Pak Med Assoc*. 2017 Apr;67(4):609-615.

25. Beatty RF, Smith RE. 30-year follow-up of posterior radial keratotomy. *Am J Ophthalmol*. 1987 Mar 15;103(3 Pt 1):330-1.

26. Binder PS. Flap dimensions created with the IntraLase FS laser. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30:26–32.

27. Blanco-Vázquez M, Vázquez A, Fernández I, Novo-Diez A, Martínez-Plaza E, García-Vázquez C, González-García MJ, Sobas EM, Calonge M, Enríquez-de-Salamanca A. Inflammation-related molecules in tears of patients with chronic ocular pain and dry eye disease. *Exp Eye Res*. 2022 Jun; 219:109057. doi: 10.1016/j.exer.2022.109057.

28. Brightbill, F. S., McDonnell, P. J., McGhee, C. N. J., Farjo, A. A., & Serdarevic, O. (Eds.). (2009). *Corneal surgery: Theory, technique, and tissue* (4th ed.). Elsevier.

29. Buratto L, Slade SG, Tavolato M. LASIK: The Evolution of Refractive Surgery (pp 7-26). © 2012 SLACK Incorporated.
30. Campos, M.; Hertzog, L.; Garbus, J.J.; McDonnell, P.J. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy. *Am. J. Ophthalmol.* 1992, 114, 51–54.
31. Castagno, V.D., Fassa, A.G., Carret, M.L.V. et al. Hyperopia: a meta-analysis of prevalence and a review of associated factors among school-aged children. *BMC Ophthalmol* 14, 163 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-163>
32. Chang EK, Pineda R 2nd. Noninfectious Inflammatory Complications of Lamellar Refractive Corneal Surgery: A Review of Diffuse Lamellar Keratitis, Central Toxic Keratopathy, and Transient Light Sensitivity Syndrome. *Int Ophthalmol Clin.* 2025 Jul 1;65(3):71-76. doi: 10.1097/IIO.0000000000000570. PMID: 40601513.
33. Chao C, Richdale K, Jalbert I, Doung K, Gokhale M. Non-invasive objective and contemporary methods for measuring ocular surface inflammation in soft contact lens wearers - A review. *Cont Lens Anterior Eye.* 2017 Oct;40(5):273-282. Doi: 10.1016/j.clae.2017.05.008. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28602547; PMCID: PMC7197092.
34. Chen CY, Keeffe JE, Garoufalis P, et al. Vision-related quality of life comparison for emmetropes, myopes after refractive surgery, and myopes wearing spectacles or contact lenses. *Journal of Refractive Surgery.* 2007; 23 (8): 752-759.
35. Choe CH, Guss C, Musch DC, Niziol LM, Shtein RM. Incidence of diffuse lamellar keratitis after LASIK with 15 KHz, 30 KHz, and 60 KHz femtosecond laser flap creation. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Nov;36(11):1912-8. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.09.003. PMID: 21029900; PMCID: PMC2966847.
36. Dada T, Sharma N, Vaypayee RB, Dada VK. Subconjunctival hemorrhages after LASIK. *Laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg.*

2000;26:1570 T.

37. Davis EA, Hardten DR, Lindstrom RL. LASIK complications. *Int Ophthalmol Clin.* 2000 Summer;40(3):67-75. doi: 10.1097/00004397-200007000-00009. PMID: 10941647 Javaloy J, Artola A, Vidal MT, Muñoz G, de Rojas V, Alió JL. Severe diffuse lamellar keratitis after femtosecond lamellar keratectomy. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:699.

38. Dooley, I.; D'Arcy, F.; O'Keefe, M. Comparison of dry-eye disease severity after laser in situ keratomileusis and laser-assisted subepithelial keratectomy. *J. Cataract Refract. Surg.* 2012, 38, 1058–1064.

39. El Awady HE, Ghanem AA, Saleh SM. Wavefront-optimized ablation versus topography-guided customized ablation in myopic LASIK: comparative study of higher order aberrations. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2011 Jul-Aug;42(4):314-20.

40. Falahati-Marvast F, Alipour F, Farokhzadian J, Ahmadian L. Determining the information needs of contact lens wearers for better education and more support: a qualitative study. *BMC Ophthalmol.* 2021 Sep 07;21(1):325.

41. Farjo AA, Sugar A, Schallhorn SC, Majmudar PA, Tanzer DJ, Trattler WB, et al. Femtosecond lasers for LASIK flap creation: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2013;120(3):e5-20.

42. Farooqui JH, Acharya M, Kekan M. Current trends in surgical management of myopia. *Community Eye Health.* 2019;32(105):S5-S6. PMID: 31409958; PMCID: PMC6688407.

43. FDA-Approved Lasers for PRK and Other Refractive Surgeries 12/03/2019.

44. Flitcroft DI, Loughman J, Wildsoet CF, Williams C, Guggenheim JA. Novel myopia genes and pathways identified from syndromic forms of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59: 338–348.

45. Fu G, Pan J, Yu H, Yang W, Wu Z. Delayed-onset diffuse lamellar keratitis due to retained SMILE lenticule: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2025 Apr 18;104(16):e42095. doi: 10.1097/MD.00000000000042095.

46. Fu L, Patel BC. Radial Keratotomy Correction. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

47. Gao Y, Li C, Bu P, Zhang L, Bouchard CS. Infectious interface keratitis (IIK) following lamellar keratoplasty: A literature review. *Ocul Surf*. 2019 Oct;17(4):635-643. doi: 10.1016/j.jtos.2019.08.001.

48. Ghorbani Mojarrad N, Plotnikov D, Williams C, Guggenheim JA, for the UK Biobank Eye and Vision Consortium. Association Between Polygenic Risk Score and Risk of Myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2020; 138(1):7–13. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.4421.

49. Gil-Cazorla R, Teus MA, de Benito-Llopis L, Fuentes I. Incidence of diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis associated with the IntraLase 15 kHz femtosecond laser and Moria M2 microkeratome. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:28–31.

50. Giri P, Aza DT. Risk profiles of ectasia after keratorefractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(4):337–342. Doi:10.1097/ICU.0000000000000383

51. Grassmeyer JJ, Goertz JG, Baartman BJ. Diffuse Lamellar Keratitis in a Patient Undergoing Collagen Corneal Cross-Linking 18 Years After Laser In Situ Keratomileusis Surgery. *Cornea*. 2021 Jul 1;40(7):917-920. doi: 10.1097/ICO.0000000000002653.

52. 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. PMID: 31937276; PMCID: PMC6961361.

53. Gurnani B, Kaur K. Contact Lens–Related Complications. [Updated 2023 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.

54. Hadden OB, McGhee CN, Morris AT, Gray TB, Ring CP, Watson AS. Outbreak of diffuse lamellar keratitis caused by marking-pen toxicity. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jul;34(7):1121-4. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.03.024. PMID: 18571079.

55. Haft P, Yoo SH, Kymionis GD, Ide T, O'Brien TP, Culbertson WW. Complications of LASIK flaps made by the IntraLase 15- and 30-kHz femtosecond lasers. *J Refract Surg.* 2009;25:979–84.

56. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med.* 2013 Spring;4(2):627-35. PMID: 24009950; PMCID: PMC3755824.

57. Hasan S, Tripathy K. Phakic Intraocular Lens Myopia. [Updated 2023 Aug 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.

58. Hassan Hashemi, Akbar Fotouhi, Abbasali Yekta, Reza Pakzad, Hadi Ostadimoghaddam, Mehdi Khabazkhoob, Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis, *Journal of Current Ophthalmology*, Volume 30, Issue 1, 2018, Pages 3-22, ISSN 2452-2325, <https://doi.org/10.1016/j.joco.2017.08.009>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452232517300227>)

59. Intracorneal Ring Segments Manolette R Roque. Updated: Jan 13, 2023 Author: Manolette R Roque, MD, MBA, FPAO; Chief Editor: Michael Taravella.

60. Ishikawa, T.; Park, S.B.; Cox, C.; del Cerro, M.; Aquavella, J.V. Corneal sensation following excimer laser photorefractive keratectomy in humans. *J. Refract.*

Corneal Surg. 1994, 10, 417–422. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7528612/> (accessed on 26 November 2022).

61. Javaloy J, Artola A, Vidal MT, Muñoz G, de Rojas V, Alió JL. Severe diffuse lamellar keratitis after femtosecond lamellar keratectomy. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:699.

62. Javaloy J, Vidal MT, Abdelrahman AM, Artola A, Alió JL. Confocal microscopy comparison of intralase femtosecond laser and Moria M2 microkeratome in LASIK. *J Refract Surg.* 2007;23:178–87.

63. Joffe SN. The 25th Anniversary of Laser Vision Correction in the United States. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:1163-1172 <https://doi.org/10.2147/OPTH.S299752>

64. Johnson JD, Harissi-Dagher M, Pineda R, Yoo S, Azar DT. Diffuse lamellar keratitis: incidence, associations, outcomes, and a new classification system. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:1560–6.

65. Jun Zhang, Mukesh Dhariwal, yifei wu, Mark A Bullimore; Epidemiology and burden of astigmatism: a systematic literature review. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2022;63(7):3538 – A0118.

66. Kahuam-López N, Navas A, Castillo-Salgado C, Graue-Hernandez EO, Jimenez-Corona A, Ibarra A. Laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) with a mechanical microkeratome compared to LASIK with a femtosecond laser for LASIK in adults with myopia or myopic astigmatism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 4. Art. No.: CD012946. DOI: 10.1002/14651858.CD012946.pub2.

67. Kamil S, Mohan RR. Corneal stromal wound healing: Major regulators and therapeutic targets. *Ocul Surf.* 2021 Jan; 19:290-306. doi: 10.1016/j.jtos.2020.10.006.

68. Kanellopoulos, A.J.; Pallikaris, I.G.; Donnenfeld, E.D.; Detorakis, S.;

Koufala, K.; Perry, H.D. Comparison of corneal sensation following photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract. Surg.* 1997, 23, 34–38.

69. Khoramnia R, Salgado JP, Wuellner C, Donitzky C, Lohmann CP, Winkler von Mohrenfels C. Safety, efficacy, predictability and stability of laser in situ keratomileusis (LASIK) with a 1000-Hz scanning spot excimer laser. *Acta Ophthalmol.* 2012 Sep;90(6):508-13.

70. Khoshhal, F., Hashemi, H., Hooshmand, E. et al. The prevalence of refractive errors in the Middle East: a systematic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol* 40, 1571–1586 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01316-5>

71. Kohlhaas, M.; Spoerl, E.; Boehm, A.G.; Pollack, K. A correction formula for the real intraocular pressure after LASIK for the correction of myopic astigmatism. *J. Refract. Surg.* 2006, 22, 263–267. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16602315/> (accessed on 26 August 2021).

72. Kojima T, Ibrahim OM, Wakamatsu T, Tsuyama A, Ogawa J, Matsumoto Y, et al. The impact of contact lens wear and visual display terminal work on ocular surface and tear functions in office workers. *Am J Ophthalmol* 2011;152(6). 933-940, e2.

73. Konig HH, Barry JC Cost effectiveness of treatment for amblyopia: an analysis based on a probabilistic Markov model. *Br J Ophthalmol* 2004;88:606-12

74. Kuryan J, Cheema A, Chuck RS. Laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) versus laser-assisted subepithelial keratectomy (LASEK) for the correction of myopia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD011080].

75. Kuryan J, Cheema A, Chuck RS. Laser-assisted subepithelial keratectomy (LASEK) versus laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) for correcting myopia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.:

CD011080. DOI: 10.1002/14651858.CD011080.pub2.

76. Lafuma A, Laurendeau C, Lamerain E, Berdeaux G. Economics and attitudes regarding spectacles in daily life: a European perspective. *Ophthalmic Epidemiol.* 2009; 16 (4):218-223.

77. Leccisotti A, Fields SV. Diffuse lamellar keratitis after LASIK with low-energy femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg.* 2021 Feb 1;47(2):233-237. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000413.

78. Lee, J.B.; Ryu, C.H.; Kim, J.H.; Kim, E.K.; Kim, H.B. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2000, 26, 1326–1331.

79. Leonardi A, Tavolato M, Curnow SJ, Fregona IA, Violato D, Alió JL. Cytokine and chemokine levels in tears and in corneal fibroblast cultures before and after excimer laser treatment. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Feb;35(2):240-7. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.10.030.

80. Li M, Yang D, Chen Y, Li M, Han T, Zhou X, Ni K. Late-onset diffuse lamellar keratitis 4 years after femtosecond laser-assisted small incision lenticule extraction: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2017 Dec 8;17(1):244. doi: 10.1186/s12886-017-0641-x. PMID: 29216872; PMCID: PMC5721581.

81. Linebarger EJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Diffuse lamellar keratitis: identification and management. *Int Ophthalmol Clin.* 2000;40:77–86.

82. List of FDA-Approved Lasers for LASIK 09/06/2018.

83. Louis E. Probst, Chapter 94 - LASIK complications, Editor(s): Frederick S. Brightbill, Peter J. McDonnell, Ayad A. Farjo, Charles N.J. McGhee, Olivia N. Serdarevic, Cook Lhowe Laurel, *Corneal Surgery (Fourth Edition)*, Mosby, 2009, Pages 827-849, ISBN 9780323048354, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04835-4.50100-2>.

84. Lysenko N. Diffuse lamellar keratitis in the long-term follow-up after

different types of excimer laser correction. LI International scientific and practical conference «Evolution and improvement of traditional approaches to scientific research». 2024, Dec 11-13; Ljubljana, Slovenia; 2024, 142-4. DOI: <https://doi.org/10.70286/isu-11.12.2024>

85. Lysenko Nadiia. Disseminated lamellar keratitis after excimer laser correction of myopia and myopic astigmatism: 6 months of observation. InterConf+. 2024, Sep 19-20; Rome, Italy; 2024 165-8. <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.09.2024.016>

86. Lysenko NR. Disseminated lamellar keratitis – a complication of excimer laser correction of ametropia. The XVIII International scientific and practical conference "Actual scientific ideas of the development of the latest technologies". 2024, May 06-08; Lisbon, Portugal; 2024, 156-8.

87. Lysenko NR. Features of development and progression of DLK after different types of excimer laser myopia correction: long-term observation. Archive of Ukrainian Ophthalmology. 2024;12(3):193-198. [Ukrainian] <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.3.2024.387>

88. Lysenko NR. New pathogenetic factors in the development of diffuse lamellar keratitis following excimer laser correction of myopia Abstracts of II International scientific and practical conference. Zaragoza, Spain. Pp. 33-4. URL: <https://eu-conf.com/en/events/problems-of-modern-education-and-old-technologies/>

89. M. Bowes Hamill et al. AAO Refractive surgery BCSC 2019-2020. Pp.130- 147, 2020.

90. Mäkinen P, Nättinen J, Aapola U, Pietilä J, Uusitalo H. Comparison of early changes in tear film protein profiles after small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond LASIK (FS-LASIK) surgery. Clin Proteomics. 2024 Feb 17;21(1):11. doi: 10.1186/s12014-024-09460-1.

91. Maldonado MJ. Juberuberlications. Laser in situ keratomileusis. Cornea 1998;17:leusis flaps. Semin Ophthalmol 2keratomileusis retreatment. J Cataract Refract Surg. 2005;31:2016ona.
92. Management of Post-refractive Infectious Keratitis Published Online: January 25th 2011European Ophthalmic Review,2007:73-6 DOI: <http://doi.org/10.17925/EOR.2007.00.00.73> Authors: Anja Viestenz
93. Marion M. Bradford, A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding, Analytical Biochemistry, Volume 72, Issues 1–2, 1976, Pages 248-254, ISSN 0003-2697, [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3).
94. McLeod SD, Tham VM, Phan ST, Hwang DG, Rizen M, Abbott RL. Bilateral diffuse lamellar keratitis following bilateral simultaneous versus sequential laser in situ keratomileusis. Br J Ophthalmol. 2003;87:1086–7.
95. Mehlan J, Linke SJ, Skevas C, Steinberg J, Giannakakis K, Katz T. Safety and complications after three different surface ablation techniques with mitomycin C: a retrospective analysis of 2757 eyes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019 Jan;257(1):217-223. Doi: 10.1007/s00417-018-4077-7. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30076471.
96. Melki SA, Azar DT. LASIK complications:Etiology, management, and prevention. Surv Ophthalmol. 2001;46:95anage.
97. Mema SC, McIntyre L, Musto R. Childhood vision screening in Canada: public health evidence and practice. Can. J. Public Health. 2012; 103 (1): 40–45.
98. Membreno JH, Brown MM, Brown GC, et al. A cost-utility analysis of therapy for amblyopia. Ophthalmology 2002;109:2265-71.
99. Messmer JJ.LASIK: a primer for family physicians. Am Fam Physician. 2010 Jan 1;81(1):42-7.
100. Mikalauskiene,L.; Grzybowski, A.; Zemaitiene, R. Ocular Surface

Changes Associated with Ophthalmic Surgery. *J. Clin. Med.* 2021;10,1642.  
<https://doi.org/10.3390/jcm10081642>

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

102. Montés-Micó, R.; Charman, W.N. Intraocular pressure after excimer laser myopic refractive surgery. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2001, 21, 228-235.

103. Moshirfar M, Bennett P, Ronquillo Y. Laser In Situ Keratomileusis (LASIK). 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32310430.

104. Moshirfar M, Durnford KM, Lewis AL, Miller CM, West DG, Sperry RA, West WB Jr, Shmunes KM, McCabe SE, Hall MN, Ronquillo YC, Hoopes PC. Five-Year Incidence, Management, and Visual Outcomes of Diffuse Lamellar Keratitis after Femtosecond-Assisted LASIK. *J Clin Med.* 2021 Jul 11;10(14):3067. doi: 10.3390/jcm10143067.

105. Moshirfar M, Gardiner JP, Schliesser JA, Espandar L, Feiz V, Mifflin MD, et al. Laser in situ keratomileusis flap complications using mechanical microkeratome versus femtosecond laser: Retrospective comparison. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:1925-1930.

106. Moshirfar M, Hastings J, Ronquillo Y, Patel BC. Central Toxic Keratopathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32119501.

107. Moshirfar M, Welling JD, Feiz V, Holz H, Clinch TE. Infectious and noninfectious keratitis after laser in situ keratomileusis Occurrence, management, and visual outcomes. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:474–83.

108. Muñoz, Gonzalo & Albarrán-Diego, César & Sakla, Hani & Javaloy, Jaime & Alió, Jorge. (2007). Transient light-sensitivity syndrome after laser in situ

keratomileusis with the femtosecond laser. Incidence and prevention. *Journal of cataract and refractive surgery*. 32. 2075-9. 10.1016/j.jcrs.2006.07.024.

109. Murakami, Y.; Manche, E.E. Prospective, Randomized Comparison of Self-reported Postoperative Dry Eye and Visual Fluctuation in LASIK and Photorefractive Keratectomy. *Ophthalmology* 2012, 119, 2220–2224.

110. Nanavaty MA, Vijjan KS, Yvon C. Deep anterior lamellar keratoplasty: A surgeon's guide. *J Curr Ophthalmol*. 2018 Jul 10;30(4):297-310. doi: 10.1016/j.joco.2018.06.004.

111. Nättinen J, Mäkinen P, Aapola U, Orsila L, Pietilä J, Uusitalo H. Early changes in tear film protein profiles after femtosecond LASIK surgery. *Clin Proteomics*. 2020 Oct 19; 17:36. doi: 10.1186/s12014-020-09303-9.

112. Pérez-Santonja JJ, Sakla HF, Ali JL. Contrast sensitivity after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24:183San.

113. Palme C, Mulrine F, mcneely RN, Steger B, Naroo SA, Moore JE. Assessment of the correlation of the tear breakup time with quality of vision and dry eye symptoms after SMILE surgery. *Int Ophthalmol*. 2022 Mar;42(3):1013-1020. Doi: 10.1007/s10792-021-02086-4. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34709501; PMCID: PMC8917033.

114. Panchenko, Y.O. & Putienko, O.O. & Kosuba, S.I.. (2023). Аналіз інтраопераційних та післяопераційних ускладнень сучасних технологій ексимерлазерної корекції міопії. *Archive of Ukrainian Ophthalmology*. 11. 76-80. 10.22141/2309-8147.11.2.2023.333.

115. Paula, Fernando & Khairallah, Christian & Niziol, Leslie & Musch, David & Shtein, Roni. (2012). Diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser flap creation. *Journal of cataract and refractive surgery*. 38. 1014-9. 10.1016/j.jcrs.2011.12.030.

116. Pérez-Santonja, J.J.; Sakla, H.F.; Cardona, C.; Chipont, E.; Alió, J.L.

Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. *Am. J. Ophthalmol.* 1999, 127, 497–504.

117. Pidro A, Biscevic A, Pjano MA, Mravicic I, Bejdic N, Bohac M. Excimer Lasers in Refractive Surgery. *Acta Inform Med.* 2019 Dec;27(4):278-283. doi: 10.5455/aim.2019.27.278-283. PMID: 32055096; PMCID: PMC7004285.

118. Price MO, Price DA, Bucci FA Jr, Durrie DS, Bond WI, Price FW Jr. ThreeYear Longitudinal Survey Comparing Visual Satisfaction with LASIK and Contact Lenses. *Ophthalmology.* 2016 Aug;123(8):1659-1666. Doi: 10.1016/j.opthta.2016.04.003. Epub 2016 May 18. PMID: 27208981.

119. Queirós A, Villa-Collar C, Gutiérrez AR, Jorge J, González-Méijome JM. Quality of life of myopic subjects with different methods of visual correction using the NEI RQL-42 questionnaire. *Eye Contact Lens.* 2012 Mar;38(2):116-21. Doi: 10.1097/ICL.0b013e3182480e97. PMID: 22293405.

120. Randleman JB, Lynn MJ, Banning CS, Stulting RD. Risk factors for epithelial defect formation during laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1738lema.

121. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. The history of LASIK. *J Refract Surg.* 2012 Apr;28(4):291-8. doi: 10.3928/1081597X-20120229-01. PMID: 22496438.

122. Reinstein et al.: Small incision lenticule extraction (SMILE) history, fundamentals of a new refractive surgery technique and clinical outcomes. *Eye and Vision* 2014 1:3. Web 10 Mar. 2015. <http://www.eandv.org/content/pdf/s40662-014-0003-1.pdf>

123. Resan M, Cvejic Z, Pancevski I, Thumann G, Kropp M, Guber I, Ristic D, Vojvodic D, Pajic B. Interleukin 12 in the Acute Phase of the Immune Response after Excimer Laser Treatment. *J Clin Med.* 2023 Jul 4;12(13):4472. doi: 10.3390/jcm12134472.

124. Review of “Diffuse lamellar keratitis after LASIK with low-energy femtosecond laser”. EyeWorld (Аналітичний огляд, 2021/2025). URL: <https://www.eyeworld.org/2021/review-dlk-after-lasik-femtosecond-laser/>

125. Robles García A, Fernández Barrientos Y, Ramos Navarro JL, et al. Central toxic keratopathy after refractive surgery: Diagnosis, treatment and challenges in the routine clinical practice. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed). 2025 May;100(5):278-282. doi: 10.1016/j.oftale.2025.03.015. PMID: 40127837.

126. Romero-Diaz-de-Leon L, Serna-Ojeda JC, Navas A, Graue-HernHernin-situ keratomileusis flaps Semin Ophtflap complications in LASIK surgery performed by ophthalmology residents. J Ophthalmic Vis Res. 2016;11:263Oph.

127. Rosenthal, J. William (1996). Spectacles and Other Vision Aids: A History and Guide to Collecting. Norman Publishing. p. 379. ISBN 978-0930405717.

128. Roszkowska AM, Oliverio GW, Signorino GA, Urso M, Aragona P. Severe Corneal Morphological Alterations after Excimer Laser Surface Ablation for a High Astigmatism. Case Rep Ophthalmol. 2021 Jun 11;12(2):492-496. doi: 10.1159/000516311. PMID: 34248580; PMCID: PMC8255716.

129. Rowsey JJ, Morley WA. Surgical correction of moderate myopia: which method should you choose? I. Radial keratotomy will always have a place. Surv Ophthalmol. 1998 Sep-Oct;43(2):147-56.

130. Rueff EM, Wolfe J, Bailey MD. A study of contact lens compliance in a nonclinical setting. Cont Lens Anterior Eye. 2019 Oct;42(5):557-561. Doi: 10.1016/j.clae.2019.03.001. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890305; PMCID: PMC6746612.

131. Saad A, Klabe K, Kirca M, Kretz FAT, Auffarth G, Breyer DRH. Refractive outcomes of small lenticule extraction (SMILE) Pro® with a 2 MHz

femtosecond laser. *Int Ophthalmol*. 2024 Feb 10;44(1):52. doi: 10.1007/s10792-024-02915-2. PMID: 38340212; PMCID: PMC10858925.

132. 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.

133. Salomalomof common complications. *Laser in situ keratomileusis. Cornea*. 1998 17leusis flaps. *Semin Ophthalmol*:1024malo.

134. Sankaridurg P, Tahhan N, Kandel H, Naduvilath T, Zou H, Frick KD, Marmamula S, Friedman DS, Lamoureux E, Keeffe J, Walline JJ, Fricke TR, Kovai V, Resnikoff S. IMI Impact of Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021 Apr 28;62(5):2. doi: 10.1167/iovs.62.5.2. PMID: 33909036; PMCID: PMC8083082.

135. Santos, Allisson & Torricelli, Andre & Marino, Gustavo & Garcia, Renato & Netto, Marcelo & Bechara, Samir & Wilson, Steven. (2016). Femtosecond Laser-Assisted LASIK Flap Complications. *Journal of Refractive Surgery*. 32. 52-59. 10.3928/1081597X-20151119-01.

136. Sato T. Posterior incision of cornea; surgical treatment for conical cornea and astigmatism. *Am J Ophthalmol*. 1950 Jun;33(6):943-8.

137. Sauvageot, P.; Julio, G.; Alvarez de Toledo, J.; Charoenrook, V.; Barraquer, R.I. Femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis versus photorefractive keratectomy: Effect on ocular surface condition. *J. Cataract Refract. Surg*. 2017, 43, 167–173.

138. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1763-1768. doi:10.1213/ANE.0000000000002864.

139. Shah MN, Misra M, Wihelmus KR, Koch DD. Diffuse lamellar keratitis associated with epithelial defects after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2000; 26:1312 MN.

140. Shah SG, Shah GY. Recurrent late onset diffuse lamellar keratitis. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Dec;68(12):3033-3034. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1551\_20. PMID: 33229694; PMCID: PMC7856958.

141. Shehadeh MM, Akkawi MT, Aghbar AA, Musmar MT, Khabbas MN, Kharouf MF, Al-Labadi L. Outcomes of Wavefront-Optimized Laser-Assisted In-Situ Keratomileusis and Photorefractive Keratectomy for correction of Myopia and Myopic Astigmatism over One Year Follow-Up. *Open Ophthalmol J.* 2018; 12:256-263.

142. Shen Y, Chen Z, Knorz MC, et al. Comparison of corneal deformation parameters after SMILE, LASEK, and femtosecond laser-assisted LASIK. *J Refract Surg.* 2014;30: 310–318.

143. Shen YC, Wang CY, Fong SC, Tsai HY, Lee YF. Diffuse lamellar keratitis induced by toxic chemicals after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2006 Jul;32(7):1146-50. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.12.142. PMID: 16857501.

144. Shetty A, Leal S, Mulpuri L, Tonk R. Late-onset Diffuse Lamellar Keratitis in the Context of Conjunctivitis Related to COVID-19: Case Report. *Journal of Refractive Surgery Case Reports,* 2024;4(1):e11–e14. <https://doi.org/10.3928/jrscr-20240102-01>.

145. Shortt AJ, Allan BDS, Evans JR. Laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) versus photorefractive keratectomy (PRK) for myopia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. [DOI:10.1002/14651858.CD005135.pub3.

146. Smirennaiia E, Sheludchenko V, Kourenkova N, Kashnikova O. Management of corneal epithelial defects following laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 2001;17(2 Suppl): S196–9.

147. Smith RJ, Maloney RK. Diffuse lamellar keratitis. A new syndrome in lamellar refractive surgery. *Ophthalmology* 1998; 105:1721-6.

148. Soltani Shahgoli S, Cheraqpour K, Soleimani M, Atighehchian M, Tabatabaei SA, Sargolzaeimoghaddam M, Sargolzaeimoghaddam M, Djalilian AR. Post-laser refractive surgery keratitis: A concise narrative review. *J Int Med Res.* 2023 Oct;51(10):3000605231206054. doi: 10.1177/03000605231206054.

149. Sorenson AL, Holland S, Tran K, Evans DJ, Lin MC, Mamalis N, Chang DF. Diffuse lamellar keratitis associated with tabletop autoclave biofilms: case series and review. *J Cataract Refract Surg.* 2020 Mar;46(3):340-349. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000070. PMID: 32050209.

150. Srinivasan S, Herzig S. Sub-epithelial gas breakthrough during femtosecond laser flap creation for LASIK. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:1373-1375.

151. Stapleton F, Edwards K, Keay L, Naduvilath T, Dart J.K, Brian G. Et al. Risk factors for moderate and severe microbial keratitis in daily wear contact lens users. *Ophthalmology.* 2012; 119: 1516-1521.

152. Stulting RD, Randleman JB, Couser JM, Thompson KP. The epidemiology of diffuse lamellar keratitis. *Cornea.* 2004; 23:680–8.

153. Sun, Chi-Chin & Chang, Chao-Kai & Ma, David & Lin, Yi-Fang & Chen, Kuan-Jen & Sun, Ming-Hui & Hsiao, Ching-Hsi & Wu, Pei-Hsuan. (2013). Dry Eye After LASIK with a Femtosecond Laser or a Mechanical Microkeratome. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry.* 90. 10.1097/OPX.0b013e31829d9905.

154. Thammano P, Rana AN, Talamo JH. Diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis with the Moria LSK-One and Carriazo-Barraquer microkeratomes. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29:1962–8.

155. 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.

156. Tsai T, Alwees M, Rost A, Theile J, Dick HB, Joachim SC, Taneri S. Changes of Subjective Symptoms and Tear Film Biomarkers following Femto-LASIK. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 6;23(14):7512. doi: 10.3390/ijms23147512.

157. Tse SM, Farley ND, Tomasko KR, Amin SR. Intraoperative LASIK Complications. *Int Ophthalmol Clin.* 2016; 56:47e SM.

158. Verkicharla PK, Ohno-Matsui K, Saw SM. Current and predicted demographics of high myopia and an update of its associated pathological changes. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2015;35(5):465-475.

159. Williams KM, Verhoeven VJ, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GH, Hofman A, van Duijn CM, Vingerling JR, Kuijpers RW, Höhn R, Mirshahi A, Khawaja AP, Luben RN, Erke MG, von Hanno T, Mahroo O, Hogg R, Gieger C, Cougnard-Grégoire A, Anastasopoulos E, Bron A, Dartigues JF, Korobelnik JF, Creuzot-Garcher C, Topouzis F, Delcourt C, Rahi J, Meitinger T, Fletcher A, Foster PJ, Pfeiffer N, Klaver CC, Hammond CJ. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E (3)) Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2015 Apr;30(4):305-15. doi: 10.1007/s10654-015-0010-0. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25784363; PMCID: PMC4385146.

160. 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.

161. Wilson SE, Dutra BAL, Wahabi K. Topical Losartan in the Treatment of Stromal Scarring After Refractive Surgery. *J Refract Surg.* 2025 Jun;41(6): e602-e610. doi: 10.3928/1081597X-20250506-05.

162. Wilson SE. Defective perlecan-associated basement membrane regeneration and altered modulation of transforming growth factor beta in corneal fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2022 Feb 21;79(3):144. Doi: 10.1007/s00018-022-04184-7. PMID: 35188596; PMCID: PMC8972081.

163. Wilson SE. Fibrosis Is a Basement Membrane-Related Disease in the Cornea: Injury and Defective Regeneration of Basement Membranes May Underlie Fibrosis in Other Organs. *Cells*. 2022 Jan 17;11(2):309. Doi: 10.3390/cells11020309. PMID: 35053425; PMCID: PMC8774201.

164. Wilson SE. LASIK:Management of common complications. *Laser in situ keratomileusis*. *Cornea*. 1998; 17:459emen.

165. Wilson SL, El Haj AJ, Yang Y. Control of scar tissue formation in the cornea: strategies in clinical and corneal tissue engineering. *J Funct Biomater*. 2012 Sep 18;3(3):642-87. Doi: 10.3390/jfb3030642. PMID: 24955637; PMCID: PMC4031002.

166. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K. Et al. Craig, TFOS DEWS II diagnosticmethodology report. *The Ocular Surface*. 2017. 15 (3): 539-574.

167. Wolffsohn JS, Kollbaum PS, Berntsen DA, et al. IMI – Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60: M132–M160.

168. Xia LK, Yu J, Chai GR, Wang D, Li Y. Comparison of the femtosecond laser and mechanical microkeratome for flap cutting in LASIK. *Inter J Ophthalmol*. 2015;8(4):784–790.

169. Xiao X, Li X, Zheng L. A case report of late-onset central toxic keratopathy following femtosecond laser-assisted in situ keratomileus. *BMC Ophthalmol*. 2025 Apr 9;25(1):192. doi: 10.1186/s12886-025-04016-9. PMID: 40205533.

170. Yahalomi, T.; Achiron, A.; Arnon, R.; Stanescu, N.; Pikkell, J. Dry Eye Disease following LASIK, PRK, and LASEK: An Observational Cross-Sectional Study. *J. Clin. Med*. 2023, 12, 3761. <https://doi.org/10.3390/jcm12113761>

## ДОДАТКИ

### Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи в науковий обіг та практичну діяльність

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Національного університету охорони  
 здоров'я України імені П. Л. Шупика,  
 член-кореспондент НАМН України,  
 д.мед.н., професор  
 Олександр ГОЛСТАНОВ

*[Signature]*  
 2025 р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Пропозиція для впровадження:* Роль інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  у розвитку та прогнозуванні дисемінованого ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії та міопічного астигматизму.

*Установа-розробник, автор:* кафедра офтальмології дорослого та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), Лисенко Н.Р.

*Джерело інформації:* Могілевський С.Ю, Лисенко Н.Р. Прогностична роль інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  у розвитку дифузного ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії методами LASIK і FemtoLASIK. Медична наука України. 2025; 21 (3):24-33.

*Базова установа, яка проводить впровадження:* Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра офтальмології дорослого та дитячого віку, м. Київ.

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри.

*Термін впровадження:* 2025 рік

*Ефективність:* удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики ускладнень ексимерлазерної корекції міопії.

*Зауваження та пропозиції:* Зауважень немає. Рекомендовано для подальшого використання у процесі викладання офтальмології в умовах медичних навчальних закладів.

Завідувач кафедри офтальмології  
 дорослого та дитячого віку  
 НУОЗ України імені П.Л. Шупика  
 д.мед.н., професор

*[Signature]*

Олексій ПУТІЄНКО

## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»  
д.мед.н., професор  
Орест ЧЕМЕРИС



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Пропозиція для впровадження:* Роль інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  у розвитку та прогнозуванні дисемінованого ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії та міопічного астигматизму.

*Установа-розробник, автор:* кафедра офтальмології дорослого та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), Лисенко Н.Р.

*Джерело інформації:* Могілевський С.Ю, Лисенко Н.Р. Прогностична роль інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  у розвитку дифузного ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії методами LASIK і FemtoLASIK. Медична наука України. 2025; 21 (3):24-33.

*Базова установа, яка проводить впровадження:* Кафедра офтальмології ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів.

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри.

*Термін впровадження:* 2025 рік

*Ефективність:* удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики ускладнень ексимерлазерної корекції міопії.

*Зауваження та пропозиції:* Зауважень немає. Рекомендовано для подальшого використання у процесі викладання офтальмології в умовах медичних навчальних закладів.

Завідувач кафедри офтальмології ФПДО  
ДНП «Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького»  
д.мед.н., професор

Андрій ГУДЗЬ

## Продовження додатку 1



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Пропозиція для впровадження:* Прогнозування розвитку та клінічного перебігу ДІК міопії та міопічного астигматизму за методами LASIK та Femto-LASIK

*Установа-розробник, автор:* кафедра офтальмології дорослого та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), Лисенко Н.Р.

*Джерело інформації:* Могілевський С.Ю, Лисенко Н.Р. Прогностична роль інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  у розвитку дифузного ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії методами LASIK і FemtoLASIK. Медична наука України. 2025; 21 (3):24-33.

*Базова установа, яка проводить впровадження:* медичний центр ТОВ «Ексімер-Київ», м. Київ.

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в клінічній практиці закладу.

*Термін впровадження:* 2025 рік

*Ефективність:* удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики ускладнень ексимерлазерної корекції міопії.

*Зауваження та пропозиції:* Зауважень немає. Рекомендовано для подальшого використання у клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:  
 медичний директор ТОВ «Ексімер-Київ»  
 к.мед.н.

Володимир ГОЛОВКИН

## Продовження додатку 1



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Пропозиція для впровадження:* Прогнозування розвитку та клінічного перебігу ДЛК міопії та міопічного астигматизму за методами LASIK та Femto-LASIK

*Установа-розробник, автор:* кафедра офтальмології дорослого та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), Лисенко Н.Р.

*Джерело інформації:* Могілевський С.Ю, Лисенко Н.Р. Прогностична роль інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  у розвитку дифузного ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії методами LASIK і FemtoLASIK. Медична наука України. 2025; 21 (3):24-33.

*Базова установа, яка проводить впровадження:* медичний центр ТОВ ОК «Новий зір», м. Київ.

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в клінічній практиці закладу.

*Термін впровадження:* 2025 рік

*Ефективність:* удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики ускладнень ексимерлазерної корекції міопії.

*Зауваження та пропозиції:* Зауважень немає. Рекомендовано для подальшого використання у клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:  
головний лікар ТОВ ОК «Новий зір»  
к.мед.н.

Георгій ПАРХОМЕНКО

## Продовження додатку 1



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Пропозиція для впровадження:* Прогнозування розвитку та клінічного перебігу ДЛК міопії та міопічного астигматизму за методами LASIK та Femto-LASIK

*Установа-розробник, автор:* кафедра офтальмології дорослого та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), Лисенко Н.Р.

*Джерело інформації:* Могілевський С.Ю, Лисенко Н.Р. Прогностична роль інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  у розвитку дифузного ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії методами LASIK і FemtoLASIK. Медична наука України. 2025; 21 (3):24-33.

*Базова установа, яка проводить впровадження:* медичний центр ТОВ "Новий Зір м. Львів", м. Львів.

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в клінічній практиці закладу.

*Термін впровадження:* 2025 рік

*Ефективність:* удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики ускладнень ексимерлазерної корекції міопії.

*Зауваження та пропозиції:* Зауважень немає. Рекомендовано для подальшого використання у клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:  
 медичний директор ТОВ "Новий Зір м. Львів"  
 к.мед.н., доцент

  
 Максим БЕЗУГЛИЙ

## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор ТОВ "МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР "ОЧІ  
 КЛІНІК" (м.Київ)  
 Тетяна ЖМУРИК  
 2025 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Пропозиція для впровадження:* Прогнозування розвитку та клінічного перебігу ДЛК міопії та міопічного астигматизму за методами LASIK та Femto-LASIK

*Установа-розробник, автор:* кафедра офтальмології дорослого та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), Лисенко Н.Р.

*Джерело інформації:* Могілевський С.Ю, Лисенко Н.Р. Прогностична роль інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  у розвитку дифузного ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії методами LASIK і FemtoLASIK. Медична наука України. 2025; 21 (3):24-33.

*Базова установа, яка проводить впровадження:* медичний центр ТОВ "МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР "ОЧІ КЛІНІК", м. Київ.

*Форми впровадження:* матеріали використовуються в клінічній практиці закладу.

*Термін впровадження:* 2025 рік

*Ефективність:* удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики ускладнень ексимерлазерної корекції міопії.

*Зауваження та пропозиції:* Зауважень немає. Рекомендовано для подальшого використання у клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:  
 головний лікар ТОВ  
 "МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР "ОЧІ КЛІНІК"  
 д.мед.н., доцент

Дмитро ЖМУРИК

## Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Могілевський СЮ, Лисенко НР До питання ускладнень після ексимерлазерної корекції аметропії. Архів офтальмології України. 2024; 12 (2):44-51. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.2.2024.380> ; включено до наукометричної бази SCOPUS

2. Лисенко НР. Особливості розвитку та прогресування дисемінованого ламелярного кератиту після різних видів ексимерлазерної корекції міопії: віддалені терміни спостереження. Архів офтальмології України. 2024; 12 (3):193-8. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.3.2024.387>; включено до наукометричної бази SCOPUS

3. Могілевський СЮ, Лисенко НР. Прогностична роль інтерлейкіну 8 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  у розвитку дифузного ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії методами LASIK і FemtoLASIK. Медична наука України. 2025; 21 (3):24-33. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2025.03>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Могілевський СЮ, Лисенко НР. До питання розвитку дисемінованого ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції аметропії. Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`23» збірник праць під редакцією професора С.О. Рикова. 2023, Чер 9-10; Київ; 2023, 95. (Форма участі: публікація тез, усна доповідь)

5. Могілевський СЮ, Лисенко НР. Особливості розвитку та прогресування дисемінованого ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2024». 2024. Трав 16-18; Одеса; 2024, 256-8. (Форма

*участі: публікація тез, усна доповідь)*

6. Lysenko Nadiia. Disseminated lamellar keratitis after excimer laser correction of myopia and myopic astigmatism: 6 months of observation. InterConf+. 2024, Sep 19-20; Rome, Italy; 2024 165-8. <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.09.2024.016> (*Форма участі: публікація тез*)

7. Lysenko NR. Disseminated lamellar keratitis – a complication of excimer laser correction of ametropia. The XVIII International scientific and practical conference "Actual scientific ideas of the development of the latest technologies". 2024, May 06-08; Lisbon, Portugal; 2024, 156-8. (*Форма участі: публікація тез, презентаційний доклад*)

8. Lysenko N. Diffuse lamellar keratitis in the long-term follow-up after different types of excimer laser correction. LI International scientific and practical conference «Evolution and improvement of traditional approaches to scientific research». 2024, Dec 11-13; Ljubljana, Slovenia; 2024, 142-4. DOI: <https://doi.org/10.70286/isu-11.12.2024> (*Форма участі: публікація тез, презентаційний доклад*)

9. Могілевський СЮ, Лисенко НР. Особливості розвитку та прогресування дисемінованого ламелярного кератиту у довгостроковому періоді після різних типів ексимерлазерної корекції міопії. «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності» збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції. Київ; 2025, 95-8. (*Форма участі: публікація тез, усна доповідь*)

10. Lysenko NR. New pathogenetic factors in the development of diffuse lamellar keratitis following excimer laser correction of myopia Abstracts of II International scientific and practical conference. Zaragoza, Spain. 2025, 33-4. URL: <https://eu-conf.com/en/events/problems-of-modern-education-and-old-technologies/> (*Форма участі: публікація тез*)