

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ім. В. П.  
ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Ваель Шаргі**

**УДК \*617.7-007.681-06:616.379-008.64]-085.849.19\***

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ  
МОДИФІКАЦІЇ ЛАЗЕРНОЇ ТРАНСКЛЕРАЛЬНОЇ  
ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ВТОРИННОЮ  
НЕОВАСКУЛЯРНОЮ ГЛАУКОМОЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

(«спеціалізація Офтальмологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ Ваель ШАРГІ

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Андрій КОРОЛЬ, доктор медичних наук, професор

## АНОТАЦІЯ

*Ваель Шаргі.* Експериментально-клінічне обґрунтування модифікації лазерної транссклеральної циклофотокоагуляції у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» (14.01.18 – «Офтальмологія»). – ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», Одеса, 2025.

Дисертація присвячена актуальній проблемі клінічної офтальмології - підвищенню ефективності лазерного лікування пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою (НВГ) на тлі цукрового діабету шляхом модифікації способу транссклеральної діодної (810 нм) циклофотокоагуляції на підставі вивчення в експерименті структурних змін циліарного тіла внаслідок впливу лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм та 1064 нм та різними енергетичними характеристиками.

НВГ – одне з найагресивніших захворювань, стійких до медикаментозної гіпотензивної терапії, яке являє собою одну з найпоширеніших причин втрати зору у пацієнтів з цукровим діабетом. Офтальмологи приділяють активну увагу до визначення ефективного лікування цього важкого захворювання, яке поєднує як глаукомне ураження, так і має явища проліферативної діабетичної ретинопатії, що обтяжує стан хворого. За наявності тяжких ускладнень даний спосіб лікування потребує уваги спеціалістів дослідницьких груп.

Циклофотокоагуляція (ЦФК) була запроваджена для контролю внутрішньоочного тиску (ВОТ) шляхом зменшення продукції рідини циліарним тілом та контролю больового синдрому [95, 25, 8]. Традиційна транссклеральна (ТСК) ЦФК використовує безперервний режим роботи

діодного лазера зі збільшенням потужності, доки не буде чутно вибуховий, кавітуючий тканинний тріск. Незважаючи на ефективний контроль ВОТ, високоенергетичне налаштування ЦФК підвищує ймовірність ускладнень, включаючи фтізіс очного яблука, хронічну гіпотонію, довготривале запалення, симпатичне запалення, зниження/втрата зору [95, 25, 8]. Щоб зменшити частку ускладнень традиційної ТСК ЦФК, було проведено патогістологічне дослідження, з визначенням параметрів діодного лазера (810 нм) для досягнення селективного впливу на цилиарний епітелій зі зменшенням ушкодження оточуючих тканин та запропоновано оптимізацію його енергетичних параметрів. Використання модифікованого способу ТСК ЦФК забезпечило ефективний контроль ВОТ з меншою кількістю ускладнень, ніж традиційна ЦФК [152, 153].

*Завданнями дослідження було:*

В експерименті на кроликах вивчити гістопатологічну вираженість пошкодження цилиарного тіла трансклеральним впливом випромінювання лазера з довжиною хвилі 810 нм з різними енергетичними параметрами, та на основі цих даних визначити найбільш оптимальні параметри селективного пошкодження цилиарного епітелію (пігментованого та непігментованого) з мінімальною дезорганізацією архітекtonіки та збереженням строми цилиарного тіла кроликів.

В експерименті на кроликах порівняти гістопатологічні зміни шару непігментованого цилиарного епітелію після трансклерального впливу лазерним випромінюванням з різними довжинами хвилі (810 нм та 1064 нм).

Модифікувати трансклеральну циклофотокоагуляцію лазерним випромінюванням 810 нм у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом.

Вивчити ефективність модифікованої трансклеральної циклофотокоагуляції лазерним випромінюванням 810 нм в порівнянні з 1064

ним у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою на тлі цукрового діабету протягом 12-місячного спостереження.

У розділі 1 дисертації проведений детальний аналіз сучасної української та закордонної літератури з досліджуваної проблеми.

Розділ 2 дисертації присвячений дизайну дослідження та матеріалам і методам. Описано розподіл експериментальних тварин та пацієнтів по досліджуваних групах, методики лазерного втручання в експерименті та клінічній роботі, методи експериментальних, клінічних та офтальмологічних досліджень. Детально описані методи статистичних методів обробки гістопатологічного та клінічного матеріалу після лазерного лікування.

У розділі 3 представлено перший (експериментальний) етап роботи. В роботі дотримані заходи по забезпеченню безпеки, етичного ставлення та дотримані правила роботи з експериментальними тваринами згідно з «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), та Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». В експериментальному дослідженні було проведено патоморфологічне вивчення 273 забарвлених гематоксилін-еозином зразків тканин енуклеюваних очей кроликів. Вивчали зміни структур циліарного тіла при різних енергетичних параметрах ТСК ЦФК (1064 і 810 нм), та визначали оптимальні параметри селективного пошкодження циліарного епітелію (пігментованого та непігментованого) з мінімальною дезорганізацією архітектоніки та збереженням строми циліарного тіла кроликів для подальшої модифікації метода діодної ТСК ЦФК у пацієнтів з НВГ.

В розділі 4 представлено другий (клінічний) етап дослідження. Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації. Було обстежено та проведено лікування 58 пацієнтів. В ході роботи були використані: клініко-анамнестичні, офтальмологічні, та

статистичні методи дослідження. Розділ присвячений аналізу порівняльної ефективності трансклеральної циклофотокоагуляції неодимовим та модифікованої діодної циклофотокоагуляції у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою на тлі цукрового діабету. В процесі наукового дослідження проведено довгострокове спостереження протягом 12 місяців, та за допомогою логістичної регресії визначені фактори, що впливають на необхідність проведення повторних курсів циклофотокоагуляції.

Розділ 5 присвячений аналізу та узагальненню результатів проведеного дослідження.

В ході наукового дослідження було доповнено наукові дані про вираженість пошкодження циліарного тіла трансклеральним впливом лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм в експерименті. Так визначено, що селективне пошкодження циліарного епітелію (пігментованого та непігментованого) досягається потужністю 1000 мВт з експозицією 1,5 с (енергія 1,5 Дж) та супроводжується мінімальною дезорганізацією архітектоніки та збереженням строми циліарного тіла кроликів. Грубе пошкодження циліарного тіла та склери спостерігається при збільшенні потужності лазерного випромінювання до 2000 мВт з експозицією 1,5 с (енергія 3,0 Дж).

За результатами аналізу була визначена можливість забезпечити селективний термічний вплив на епітелій циліарного тіла ока кролика з обмеженим ушкодженням сусідніх структур (строма циліарного тіла, склера) шляхом трансклерального застосування як лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм та енергією 1,5 Дж при контакті зі склерою, так і лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж при контакті зі склерою з компресією.

Вперше було отримано наукові дані про однотипність змін циліарного епітелію після селективного трансклерального впливу лазерним

випромінюванням з різними довжинами хвилі в експерименті. Так фокальний некроз непігментованого циліарного епітелію з обмеженим ушкодженням сусідніх структур очей кроликів забезпечується селективним термічним впливом як лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм з енергією 1,5 Дж, так і лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж.

У результаті проведеного дослідження було вперше теоретично обґрунтовано, розроблено та впроваджено в клінічну практику новий модифікований спосіб діодної транссклеральної циклофотокоагуляції з використанням лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм та енергією 1,5 Дж, який забезпечує селективний вплив на циліарний епітелій, обмежує ушкодження сусідніх з циліарним епітелієм внутрішньоочних структур та зменшує ризик післяопераційних ускладнень.

В роботі було визначено ефективність модифікованої діодної транссклеральної контактної ЦФК (810 нм) порівняно з неодимовою транссклеральною контактнo-компресійною ЦФК (1064 нм) у лікуванні пацієнтів з неоваскулярною глаукомою при діабетичній ретинопатії. Так, внаслідок транссклерального контактного впливу лазерним випромінюванням 810 нм з енергією 1,5 Дж та контактнo-компресійного впливу лазерним випромінюванням 1064 нм з енергією 1,0 Дж на циліарне тіло було досягнуто зниження внутрішньоочного тиску (менше 21,0 мм рт. ст.) протягом 12-місячного спостереження в 77% та в 75% випадках відповідно.

**Ключові слова:** діодний лазер, інфрачервоний лазер, лазерна коагуляція, гістопатологія, вторинна неоваскулярна глаукома, проліферативна діабетична ретинопатія, транссклеральна циклофотокоагуляція, сітківка, склера, циліарне тіло, глаукома, внутрішньоочний тиск, цукровий діабет.

## ABSTRACT

Chargui Wael. Experimental-clinical substantiation of modification of laser transscleral cyclophotocoagulation in patients with secondary neovascular glaucoma and diabetes. - Qualified scientific author with manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 - "Medicine" (14.01.18 - "Ophthalmology"). - State University "Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy named after V.P. Filatov of the National Academy of Sciences of Ukraine", Odessa, 2025.

The dissertation is devoted to the current problem of clinical ophthalmology - increasing the effectiveness of laser treatment of patients with secondary neovascular glaucoma (NVG) on the background of diabetes by modifying the method of transscleral diode (810 nm) cyclophotocoagulation based on experimental studies of structural changes of the ciliary body due to the effect of laser radiation with a wavelength of 810 nm and 1064 nm and different energy characteristics.

NVG is one of the most aggressive diseases resistant to hypotensive drug therapy and is one of the most common causes of vision loss in patients with diabetes. Ophthalmologists pay active attention to determining the effective treatment of this serious disease, which includes both a glaucomatous lesion and proliferative diabetic retinopathy, which aggravates the patient's condition. Due to the presence of severe complications, this method of treatment requires the specialists attention from research groups.

Cyclophotocoagulation (CPC) was used to control intraocular pressure (IOP) by reducing fluid secretion from the ciliary body and reducing pain syndrome [99, 26, 8]. Traditional transscleral (TSC) CPC uses a continuous operation mode of the diode laser with progressively increasing power until an audible burst is heard, forming cavities from tissue crack. Despite effective IOP control, the high-energy

setting of CPC increases the likelihood of complications, including phthisis of the eyeball, chronic hypotension, long-term inflammation, sympathetic inflammation, vision reduction/loss [99, 26, 8]. In order to reduce the frequent occurrence of complications of traditional TSC, a pathohistological study was conducted, with the determination of the selective parameters of the diode laser with the reduction of damage to the surrounding tissues and the optimization of its energy parameters was proposed. After that, the use of modified TSC CPC provided effective IOP control with fewer complications than traditional CPC [48, 50].

*The tasks of the research were:*

- In an experiment on rabbits, to study the histopathological severity of damage to the ciliary body by the transscleral effect of laser radiation with a wavelength of 810 nm with different energy parameters, and based on this data, we can determine the most optimal parameters of selective damage to the ciliary epithelium (pigmented and non-pigmented) are with minimal disorganization of the architecture and with preservation of the stroma of the ciliary body of rabbits.

- In an experiment on rabbits, after transscleral exposure to laser radiation with different wavelengths (810 nm and 1064 nm), histopathological changes in the layer of non-pigmented ciliary epithelium were compared.

- Modification of transscleral cyclophotocoagulation with 810 nm laser radiation in patients with secondary neovascular glaucoma and diabetes.

- To study the effectiveness of modified transscleral cyclophotocoagulation with laser radiation of 810 nm compared to 1064 nm in patients with secondary neovascular glaucoma on the background of diabetes during a 12-month follow-up.

Chapter 1 of the dissertation provides a detailed analysis of modern Ukrainian and foreign literature on the studies that have been done.

Chapter 2 of the thesis is devoted to research the design, materials and methods. The distribution of experimental animals and patients by research groups

along with the methods of laser intervention in experiments and clinical work are also described. The methods of experimental, clinical and ophthalmological research, Statistical methods of processing histopathological and clinical material after laser treatment are all described in detail.

Chapter 3 presents the first (experimental) stage of the work. In the work, measures to ensure safety, ethical behavior and rules for working with experimental animals were observed in accordance with the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986) and Law of Ukraine No. 3447-IV "On the Protection of Animals from Cruelty". In an experimental study, a pathomorphological study of 273 hematoxylin-eosin-stained tissue samples of enucleated eyes of rabbits was carried out. Firstly, we studied the changes in the structures of the ciliary body at different energy parameters of TSC CPC (1064 and 810 nm). Secondly we determined the optimal parameters of selective damage to the ciliary epithelium (pigmented and non-pigmented) with minimal disorganization of the architecture and preservation of the stroma of the ciliary body of rabbits for further modification of the diode TSC CPC method in patients with NVG.

Chapter 4 presents the second (clinical) stage of the research. Research was conducted in compliance with the basic bioethical norms and requirements of the Declaration of Helsinki. 58 patients were examined and treated. In the course of the work, the following clinical and anamnestic, ophthalmological, and statistical research methods were used. The chapter is devoted to the analysis of the comparative effectiveness of transscleral cyclophotocoagulation with neodymium and modified diode cyclophotocoagulation in patients with secondary neovascular glaucoma and background of diabetes. In the process of scientific research, long-term observation was carried out for 12 months, and with the help of logistic regression, factors affecting the need for repeated courses of cyclophotocoagulation were determined.

Chapter 5 is devoted to the analysis and generalization of the results of the conducted research.

In the course of scientific research, the severity of damage to the ciliary body by transscleral exposure to laser radiation with a wavelength of 810 nm with various parameters were noted in the experiment. Thus, selective damage to the ciliary epithelium (pigmented and non-pigmented) is achieved with a power of 1000 mW with an exposure of 1.5 s (energy 1.5 J) and is accompanied by minimal disorganization of the architecture and preservation of the stroma of the ciliary body of rabbits. It was noted that gross damage to the ciliary body and sclera is observed when the power of laser radiation is increased to 2000 mW with an exposure of 1.5 with (energy 3.0 J).

The homogeneity of changes in the layer of the unpigmented ciliary epithelium after transscleral exposure to laser radiation with different wavelengths in the experiment was determined. For the first time, it was found that focal necrosis of non-pigmented ciliary epithelium with limited damage to neighboring structures of rabbit eyes is provided by selective thermal exposure as laser radiation with a wavelength of 810 nm with an energy of 1.5 J, and laser radiation with a wavelength of 1064 nm with an energy of 1.0 J.

As a result of the conducted research, a new modified method of diode transscleral cyclophotocoagulation using laser radiation with a wavelength of 810 nm and an energy of 1.5 J was theoretically substantiated, developed and implemented in clinical practice for the first time, which provides a selective effect on the ciliary epithelium, limits damage to intraocular structures adjacent to the ciliary epithelium and reduces the risk of postoperative complications.

The work determined the effectiveness of the modified diode transscleral contact CPC (810 nm) compared to the neodymium transscleral contact-compression CPC (1064 nm) in the treatment of patients with neovascular glaucoma in diabetic retinopathy. Thus, as a result of the transscleral contact effect of laser

radiation of 810 nm with an energy of 1.5 J and the contact-compressive effect of laser radiation of 1064 nm with an energy of 1.0 J on the ciliary body, a decrease in intraocular pressure (less than 21.0 mm Hg) was achieved. during the 12-month follow-up in 77% and 75% of cases, respectively.

**Key words:** diode laser, infrared laser, laser coagulation, histopathology, secondary neovascular glaucoma, proliferative diabetic retinopathy, transscleral cyclophotocoagulation, retina, sclera, ciliary body, glaucoma, intraocular pressure, diabetes.

## ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гузун О. Ефективність Nd:YAG і діодного лазера трансклеральної циклофотокоагуляції в лікуванні неоваскулярної глаукоми, асоційованої з проліферативною діабетичною ретинопатією / О. Гузун, О. Задорожний, І. Насінник, В. Шаргі, Я. Веслаті, А. Король // Офтальмологічний журнал. 2024. № 3 (518), С. 8 – 15 (Особисто здобувач проводив огляд наукової літератури стосовно ефективності Nd:YAG і діодної ТСК ЦФК в лікуванні НВГ, у хворих з ПДРП, особисто був лікарем хворих, що увійшли до дослідження, формував та аналізував базу даних)
2. Гузун О. В. Трансклеральна циклофотокоагуляція: порівняння гістопатологічних ефектів неодимового та діодного лазерів (експериментальне дослідження) / О. В. Гузун, О. С. Задорожний, П. П. Чечин, О. В. Артьомов, В. Шаргі, А. Р. Король // Офтальмологічний журнал. 2024. № 5 (520), С. 32 – 37 (Особисто здобувач проводив огляд наукової літератури стосовно гістопатологічних ефектів неодимового та діодного лазерів після ТСК ЦФК, їх порівняння в експериментальних дослідженнях, проводив експериментальне гістопатологічне дослідження, збір даних та аналіз результатів)
3. Гузун О. В. Гістопатологічні зміни в очах кроликів після трансклеральної діодної циклофотокоагуляції / О. В. Гузун, О. С. Задорожний, П. П. Чечин, О. В. Артьомов, В. Шаргі, А. Р. Король // Одеський медичний журнал. 2024. № 4 (189), С. 13-18 (Особисто здобувач проводив огляд наукової літератури стосовно гістопатологічних зміни в очах кроликів після ТСК діодної ЦФК,

проводив експериментальне гістопатологічне дослідження, збір даних та аналіз результатів)

4. Гузун О. Тривалість гіпотензивного ефекту модифікованої транссклеральної циклофотокоагуляції у хворих на діабетичну неоваскулярну глаукому / О. Гузун, О. Задорожний, І. Насінник, В. Шаргі, А. Король // Офтальмологічний журнал. 2025. №2 (523), С. 9-16 (Особисто здобувач проводив огляд наукової літератури стосовно тривалості гіпотензивного ефекту в довгостроковому періоді після ТСК ЦФК у хворих з вторинною НВГ та цукровим діабетом, особисто був лікарем хворих, що увійшли до дослідження, формував та аналізував базу даних).
5. Гузун О. Сучасна стратегія лікування неоваскулярної глаукоми, вторинної до ішемічних уражень сітківки / О. Гузун, О. Задорожний, Ш. Ваель // Офтальмологічний журнал. 2024. № 2 (517), С. 32–39 (Особисто здобувач проводив огляд та аналіз сучасної наукової літератури стосовно проблеми лікування вторинної НВГ внаслідок діабетичних уражень сітківки).
6. Nasinnyk I. Transcleral cyclophotocoagulation in patients with neovascular glaucoma secondary proliferative diabetic retinopathy (pilot study) / I. Nasinnyk, O. Guzun, O. Zadorozhnyy, P. Chechin, W. Chargui, A. Korol // 9th WORLD GLAUCOMA E-CONGRESS June 30 - July 3, 2021. – P. 343 (Особисто здобувач проводив огляд наукової літератури стосовно ефективності ТСК ЦФК в лікуванні НВГ, у хворих з ПДРП, особисто був лікарем хворих, що увійшли до дослідження, формував та аналізував базу даних)
7. Гузун О.В. Ефективність циклофотокоагуляції (1064 нм та 810 нм) в лікуванні діабетичної неоваскулярної глаукоми діабетичного генезу / О. Гузун, О. Задорожний, І. Насінник, В. Шаргі, А. Король // Матеріали

- науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі з офтальмологією-2024», 1-2 лютого 2024. – Одеса, 2024. – С.19-20 (Особисто здобувач проводив огляд наукової літератури стосовно ефективності ТСК ЦФК в лікуванні НВГ, у хворих з проліферативною діабетичною ретинопатією, особисто був лікарем хворих, що увійшли до дослідження, формував та аналізував базу даних)
8. Гузун О. В. Успіх циклофотокоагуляції неодимовим та діодним лазером в лікуванні неоваскулярної глаукоми діабетичного генезу / О. Гузун, О. Задорожний, І. Насінник, В. Шаргі, А. Король // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання 2024», [16-18 травня 2024]. Одеса, С. 29 – 31 (Особисто здобувач проводив огляд наукової літератури стосовно ефективності ТСК ЦФК в лікуванні НВГ, у хворих з цукровим діабетом, особисто був лікарем хворих, що увійшли до дослідження, формував та аналізував базу даних)
  9. Гузун О. В. Курси прицільної діодної транссклеральної циклофотокоагуляції у хворих з болючою неоваскулярною глаукомою діабетичного генезу / О. Гузун, О. Задорожний, І. Насінник, В. Шаргі, А. Король // Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції, [22-23 лютого 2024 ], Київ. С. 118-120 (Особисто здобувач проводив огляд наукової літератури стосовно ефективності прицільних курсів ТСК ЦФК в лікуванні НВГ, у хворих з ЦД, особисто був лікарем хворих, що увійшли до дослідження, формував та аналізував базу даних)
  10. Chargui W. Laser transscleral cyclophotocoagulation: Nd: YAG versus diode laser in neovascular glaucoma / W. Chargui, O. Guzun, O. Zadorozhnyy, I. Nasinnyk, A. Korol et al. // 3ème Congrès international de la STG; [27-28 Septembre 2024]. Hammamet, Tunisia (Особисто здобувач проводив огляд наукової літератури стосовно ефективності ТСК ЦФК в лікуванні НВГ,

- особисто був лікарем хворих, що увійшли до дослідження, формував та аналізував базу даних)
11. Chargui W. Targeted transscleral laser photocoagulation efficiency in neovascular glaucoma (prospective study) / W. Chargui, O. Guzun, O. Zadorozhnyy, I. Nasinnyk, A. Korol et al. // 3ème Congrès international de la STG; [27-28 Septembre 2024]. Hammamet, Tunisia (Особисто здобувач проводив огляд наукової літератури стосовно ефективності ТСК ЦФК в лікуванні НВГ, особисто був лікарем хворих, що увійшли до дослідження, формував та аналізував базу даних)
  12. Гузун О. В. Гістопатологічні зміни в очах кроликів після трансклеральної циклофотокоагуляції /О. В. Гузун, О. С. Задорожний, П. П. Чечин, О. В. Артьомов, В. Шаргі, А. Р. Король// Збірник наукових праць науково-практичної конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Восьмий всеукраїнський РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР`24» [1-2 листопада 2024], Київ, С. 23-24. (Особисто здобувач проводив огляд наукової літератури стосовно гістопатологічних зміни в очах кроликів після ТСК діодної ЦФК, проводив експериментальне гістопатологічне дослідження, збір даних та аналіз результатів)
  13. Гузун О. В. Порівняння ефективності неодимової та діодної трансклеральної циклофотокоагуляції у хворих з неоваскулярною глаукомою /О. В. Гузун, О. С. Задорожний, І. О. Насінник, В. Шаргі, А. Р. Король// Збірник наукових праць науково-практичної конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Восьмий всеукраїнський РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР`24» [1-2 листопада 2024], Київ, С. 20-22 (Особисто здобувач проводив огляд наукової літератури стосовно ефективності ТСК ЦФК в

лікуванні НВГ, особисто був лікарем хворих, що увійшли до дослідження, формував та аналізував базу даних)

14. Гузун О. В. Фактори, що впливають на повторний курс трансклеральної циклофотокоагуляції у пацієнтів з вторинної неоваскулярної глаукоми та цукровим діабетом / О. Гузун, О. Задорожний, І. Насінник, В. Шаргі, А. Король // Матеріали науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі 2025: акценти у сучасному лікуванні офтальмопатології», 14-15 лютого 2025. – Одеса, 2025. – С.23-25 (Особисто здобувач проводив огляд наукової літератури стосовно факторів, що впливають на повторний курс ТСК ЦФК у пацієнтів з вторинної НВГ та цукровим діабетом, особисто був лікарем хворих, що увійшли до дослідження, формував та аналізував базу даних)

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНА СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ НЕОВАСКУЛЯРНОЇ	
ГЛАУКОМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	
1.1	Патогенез неоваскулярної глаукоми. Сучасний погляд..... 33
1.2	Основні напрямки в лікуванні неоваскулярної глаукоми..... 34
1.3	Системне лікування: контроль загального захворювання..... 35
1.4	Місцеве лікування: медикаментозна гіпотензивна терапія..... 37
1.5	Протизапальна терапія..... 37
1.6	Анти-VEGF терапія..... 39
1.7	Хірургічні методи, спрямовані на зниження продукції внутрішньоочної рідини..... 41
1.8	Панретинальна лазерна коагуляція сітківки..... 43
1.9	Циклодеструктивне лікування..... 44
1.9.1	Циклокріотерапія..... 44
1.9.2	Циклофотокоагуляція..... 46
	Резюме до розділу 1..... 50
ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	
2.1	Експериментальна частина роботи..... 52

2.1.1	Характеристика експериментального матеріалу.....	52
2.1.2	Методика проведення ТСК ЦФК в експерименті.....	53
2.1.3	Методи дослідження в експерименті.....	54
2.2	Клінічна частина роботи.....	55
2.2.1	Дизайн дослідження і клінічна характеристика хворих.....	55
2.2.2	Методики проведення ТСК ЦФК неодимовим лазером та модифікована методика 810-м лазером.....	66
2.2.3	Передопераційна підготовка, післяопераційне лікування та спостереження за пацієнтами.....	68
2.3	Методи статистичної обробки.....	69
2.4	Дотримання етичних норм дослідження.....	70

### РОЗДІЛ 3

	РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	72
3.1	Офтальмоскопічні зміни структур очного дна кролика після нанесення контрольних лазерних коагулятів.....	72
3.2	Гістопатологічні зміни структур очей кроликів після трансклеральної циклофотокоагуляції 810-м лазером.....	74
3.3	Гістологічні зміни в циліарному тілі ока кролика після трансклеральної циклофотокоагуляції 1064-м лазером.....	80
3.4	Порівняння гістологічних змін в циліарному тілі ока кролика після трансклеральної циклофотокоагуляції $\lambda=1064$ нм та $\lambda=810$ нм з низькими енергетичними параметрами.....	82
	Резюме до розділу 3.....	85

### РОЗДІЛ 4

	РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	87
--	--------------------------------------	----

4.1	Модифікація способу діючої ТСК ЦФК (810 нм). Порівняльна ефективність модифікованого способу діючої ТСК ЦФК та ТСК ЦФК (1064 нм) у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом.....	87
4.2	Довгострокове (12 місяців) спостереження пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом після трансклеральної циклофотокоагуляції (1064 нм та 810 нм).....	96
4.3	Прогнозування повторного курсу трансклеральної циклофотокоагуляції у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом.....	105
	Резюме до розділу 4.....	114

## РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	117
---	-----

ВИСНОВКИ.....	133
---------------	-----

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	136
-----------------------------	-----

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	137
---------------------------------	-----

ДОДАТОК 1 Перелік наукових праць опублікованих за темою дисертації.....	159
---	-----

ДОДАТОК 2 Апробація результатів дисертації.....	162
---	-----

ДОДАТОК 3 Акти впровадження результатів роботи в науковій та практичній діяльності .....	163
--	-----

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

95% ДІ	-	95% довірчий інтервал;
ETDRS	-	шкала тяжкості діабетичної ретинопатії (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group);
F	-	критерій Фішера;
HbA1c	-	глікований гемоглобін;
n	-	кількість спостережень (у таблицях);
Nd:YAG	-	неодимовий ітрій-єрбієвий лазер з $\lambda=1064$ ;
NRS	-	Numericrating Scale for pain / Числова рейтингова шкала болю
OR, ВШ	-	odds ratio (відношення шансів);
Q1, Q3	-	1-й і 3-й квартилі варіаційного ряду;
R <sup>2</sup>	-	коефіцієнт детермінації;
U	-	критерій Мана-Whitney;
VEGF	-	Vascular endothelial growth factor (фактор росту ендотелію судин);
Wald	-	критерій Wald-статистики;
$\beta \pm SE$	-	коефіцієнт регресії та його стандартна похибка;
$\chi^2$	-	критерій хі-квадрат Пірсона;
ДА $\chi^2_F$	-	Апостеріорний аналіз для повторних вимірювань тест Фрідмана;
ДРП	-	діабетична ретинопатія;
Me	-	медіана варіаційного ряду;
МКГЗ	-	максимальна корегована гострота зору;
НВГ	-	неоваскулярна глаукома;

ПДРП	-	проліферативна діабетична ретинопатія;
ПРЛК	-	панретинальна лазерна коагуляція сітківки;
р	-	вірогідність відмінностей від нульової гіпотези;
РОГ	-	діаграма операційної характеристики (для логістичних регресійних моделей);
ТСК	-	трансклеральна контактна;
ТСКК	-	трансклеральна контактна-компресійна;
ЦД	-	цукровий діабет;
ЦД2	-	цукровий діабет 2-й тип;
ЦФК	-	циклофотокоагуляція;

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Глобальна поширеність діабету на 2021 рік склала 10,5% дорослого населення планети [119]. За останні 25 років було визначено збільшення кількості пацієнтів із ЦД більше ніж у 4 рази, і прогнозують зростання числа пацієнтів до 783,2 млн у 2045 році, що наголошують дані Міжнародної діабетичної федерації. В літературі визначений зв'язок між тривогою, депресією та низьким рівнем якості життя хворих на діабет 2 типу (ЦД 2) [6]. Також в епідеміологічному дослідженні Кіго з колегами визначено зростання поширеності ЦД 2 на тлі стресу, який викликаний війною в Україні. За останній період автори зафіксували значне підвищення середніх значень глюкози натщесерце, а також глікованого гемоглобіну (HbA1c) [60]. А збільшення пацієнтів з некомпенсованим ЦД (HbA1c > 7%) в свою чергу підвищує зростання найважчої та термінальної форми рефрактерної захворюваності на неоваскулярну глаукому (НВГ), яка неухильно прогресує та часто призводить до сліпоти [119].

Захворювання на НВГ виявляють в Європі у 3,9% хворих, в країнах Азії в 0,7-5,1%, а в Китаї ця цифра доходить до 5,8% від усіх хворих на глаукому [66, 85, 108, 137]. Відсоток хворих невеликий, але НВГ відносять до тяжких ускладнень проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДРП), прогресуючий перебіг якої часто призводить до незворотної сліпоти, що є серйозною медико-соціальною проблемою. Аналіз даних автора Panchenko (2020) показав, що у світі на понад 17 млн хворих з ПДРП [158]. Єдиною концепцією патогенезу НВГ на тлі ПДРП вважається розвиток патогенної проліферації, яка пов'язана з ішемією та гіпоксією тканин, що лежать в основі судинних проявів ЦД [17, 126]. Багатьма вченими доведено роль імунної відповіді у розвитку ПДРП [27, 79, 83]. Це послужило приводом для дослідження локальної продукції різних

цитокінів та факторів зростання у пацієнтів із ЦД, ПДРП та НВГ. НВГ у пацієнтів з ЦД має особливу течію, часто несприйнятлива до медикаментозної терапії. Клінічно НВГ проявляється високим ВОТ та вираженим больовим синдромом [122]. Для лікування НВГ у пацієнтів з ЦД зі зниженням ВОТ, усуненням больового синдрому та збереженням зорових функцій використовують медикаментозну терапію, ПРЛК сітківки, анти-VEGF терапію, дренажну/клапанну хірургію та циклодеструктивні втручання. Однак часті ускладнення інцизійної хірургії самі по собі істотно погіршують прогноз захворювання.

Циклофотокоагуляція (ЦФК) була запроваджена для контролю ВОТ шляхом зменшення виділення рідини з циліарного тіла та зменшення больового синдрому [8, 25, 95]. Традиційна транссклеральна ЦФК використовує безперервний режим роботи діодного лазера зі збільшенням потужності, доки не буде чути вибуховий, кавітуючий тканинний тріск. Незважаючи на ефективний контроль ВОТ, високоенергетичне налаштування ЦФК підвищує ймовірність ускладнень, включаючи фтізіс очного яблука, хронічну гіпотонію, довготривале запалення, зниження/втрата зору [8, 25, 95]. Наше дослідження присвячене вирішенню проблеми зменшення частки ускладнень традиційної ТСК ЦФК, шляхом оптимізації налаштування енергетичних параметрів діодного лазера, після визначення його селективного ушкодження в гістопатологічних дослідженнях. Використання оптимізованої ТСК ЦФК для забезпечення ефективного контролю ВОТ з меншою кількістю ускладнень, ніж традиційна ЦФК є актуальною проблемою сучасної офтальмології. Це послужило приводом для проведення дослідження.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування пацієнтів з вторинною болючою неоваскулярною глаукомою на тлі цукрового діабету протягом 12 місяців шляхом модифікації способу діодної транссклеральної

циклофотокоагуляції, на підставі вивчення в експерименті структурних змін циліарного тіла внаслідок оптимізації енергетичних параметрів випромінювання лазера з довжиною хвилі 810 нм.

#### **Завдання дослідження:**

1. В експерименті на кроликах вивчити гістопатологічну вираженість пошкодження циліарного тіла трансклеральним впливом випромінювання лазера з довжиною хвилі 810 нм з різними енергетичними параметрами, та на основі цих даних визначити найбільш оптимальні параметри селективного пошкодження циліарного епітелію (пігментованого та непігментованого) з мінімальною дезорганізацією архітектоники та збереженням строми циліарного тіла кроликів.

2. В експерименті на кроликах порівняти гістопатологічні зміни шару непігментованого циліарного епітелію після трансклерального впливу лазерним випромінюванням з різними довжинами хвилі (810 нм та 1064 нм).

3. Модифікувати трансклеральну циклофотокоагуляцію лазерним випромінюванням 810 нм у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом.

4. Вивчити ефективність модифікованої трансклеральної циклофотокоагуляції лазерним випромінюванням 810 нм в порівнянні з 1064 нм у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою на тлі цукрового діабету протягом 12-місячного спостереження.

*Об'єкт дослідження:* неоваскулярна глаукома (МКБ-10: Н 36.0).

*Предмет дослідження:* гістопатологічні пошкодження циліарного тіла трансклеральним впливом випромінювання лазера з довжиною хвилі 810 нм з різними параметрами в експерименті; найбільш оптимальні параметри селективного пошкодження циліарного епітелію (пігментованого та непігментованого) з мінімальною дезорганізацією архітектоники та

збереженням строми циліарного тіла кроликів; етіологія, патогенез, фактори ризику, прогнозування розвитку НВГ вторинної до ДРП; порівняна ефективність, характер та частота операційних і післяопераційних ускладнень внаслідок транссклерального впливу лазерним випромінюванням 810 нм та 1064 нм на циліарне тіло; особливості клінічного перебігу, необхідність повторного лікування;.

*Методи дослідження:* патоморфологічне вивчення гістологічних препаратів, загальноклінічні, офтальмологічні (візометрія, рефрактометрія, тонометрія, гоніоскопія, біомікроскопія, офтальмоскопія) та статистичні методи.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

1. Доповнено наукові дані про вираженість пошкодження циліарного тіла транссклеральним впливом лазерним випромінюванням з довжиною хвилі 810 нм в експерименті. Так селективне пошкодження циліарного епітелію (пігментованого та непігментованого) досягається потужністю 1000 мВт з експозицією 1,5 с (енергія 1,5 Дж) та супроводжується мінімальною дезорганізацією архітекtonіки та збереженням строми циліарного тіла кроликів. Грубе пошкодження циліарного тіла та склери спостерігається при збільшенні потужності лазерного випромінювання до 2000 мВт з експозицією 1,5 с (енергія 3,0 Дж).

2. Доповнено наукові дані про можливість забезпечити селективний термічний вплив на епітелій циліарного тіла ока кролика з обмеженим ушкодженням сусідніх структур (строма циліарного тіла, склера) шляхом транссклерального застосування як лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм та енергією 1,5 Дж при контакті зі склерою, так і лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж при контакті зі склерою з компресією.

3. Вперше отримано наукові дані про однотипність змін циліарного епітелію після селективного транссклерального впливу лазерним випромінюванням з різними довжинами хвилі в експерименті. Так фокальний некроз непігментованого циліарного епітелію з обмеженим ушкодженням сусідніх структур очей кроликів забезпечується селективним термічним впливом як лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм з енергією 1,5 Дж, так і лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж.

### **Відмінності одержаних результатів від відомих раніше**

1. В літературі відомо, що використання традиційно високих енергій при ТСК ЦФК несе ризик розвитку таких ускладнень, як біль, опік кон'юнктиви, витончення склери, довготривале запалення, гіфема [37, 145, 45, 99, 129, 130], а також рідких, але серйозних ускладнень: хронічна гіпотонія, відшарування хоріоїдеї, хоріоїдит, відшарування сітківки, перфорація склери та фтізіс очного яблука [15, 109, 121, 155]. При цьому гістологічно визначається розщеплення всередині епітелію циліарного тіла, відділення пігментованого епітелію від строми, коагуляція колагену і деструкцію строми циліарного тіла з повношаровою деструкцією епітелію [82]. Подібне значне руйнування циліарних відростків описано у кроликів [110]. Ці дані були підтверджені в дисертаційній роботі при збільшенні потужності лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм в експерименті до 2000 мВт з експозицією 1,5 с (енергія 3,0 Дж). Однак, при зменшенні енергії лазерного випромінювання діодної ТСК ЦФК до 1000 мВт з експозицією 1,5 с (енергія 1,5 Дж) гістологічні зміни ока кролика показали селективну деструкцію переважно пігментного і безпігментного епітелію циліарного тіла, але не було відмічено некрозу строми циліарного тіла та ушкодження склери, що мало місце при використанні енергії 3,0 Дж [152]. В зв'язку з цим були визначена

потужність лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм з селективним пошкодженням циліарного епітелію (пігментованого та непігментованого) з мінімальною дезорганізацією архітекtonіки та збереженням строми циліарного тіла кроликів, яка досягається потужністю 1000 мВт з експозицією 1,5 с (енергія 1,5 Дж).

2. В роботі визначена можливість забезпечити селективний термічний вплив на епітелій циліарного тіла ока кролика з обмеженим ушкодженням сусідніх структур (строма циліарного тіла, склера) шляхом транссклерального застосування як лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм та енергією 1,5 Дж при контакті зі склерою, так і лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж при контакті зі склерою з компресією [153]. Ні в одному експериментальному дослідженні, що присвячено вивченню ТСК ЦФК в експерименті не порівнювали селективний термічний вплив як лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм з енергією 1,5 Дж, так і лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж на циліарний епітелій з обмеженим ушкодженням сусідніх структур очей експериментальних тварин. В нашому експериментальному дослідженні при порівнянні гістологічних змін в циліарному тілі ока кролика після ТСК ЦФК  $\lambda=1064$  нм та  $\lambda=810$  нм з селективними енергетичними параметрами не було виявлено значних відмінностей в кількості гістологічних препаратів з наявністю набряку строми циліарного тіла ( $p=0,425$ ) та фокального некрозу безпігментного шару циліарного епітелію ( $p=0,764$ ) при використанні як діодного (1,5 Дж) так і неодимового лазера (1,0 Дж). Однак, після діодної ТСК ЦФК частіше зустрічались гістопатологічні препарати з наявністю явищ деструкції та фокального некрозу безпігментного та пігментного епітелію циліарного тіла ( $p=0,026$ ), а також препарати з ознаками відділення пігментного циліарного епітелію від строми ( $p=0,038$ ), що на нашу думку, можливо було б пояснити

кращим поглинанням випромінювання діодного лазера пігментованими структурами циліарного тіла. Це вказує на практично схожі пошкодження в структурах циліарного тіла при використаних характеристиках лазерного випромінювання в обох групах. В нашому дослідженні були відмічені схожі гістологічні зміни в циліарному тілі такі, як коагуляційний некроз із фрагментацією та відшаруванням епітелію циліарного тіла, як і в роботі Assia з колегами при використанні неодимового та діодного лазерів на трупних очах. Крім того, ці автори зазначили ще невеликі зміни кришталика або інтраокулярної лінзи при дозуванні в 4 Дж та 1,2 Дж (неодимового та діодного лазерів відповідно) [11].

3. В дисертаційному дослідженні, при використанні  $\lambda=810$  нм - 1,5 Дж в одному імпульсі, ми не спостерігали інших грубих змін структур ока, які було зареєстровано в дослідженнях деяких авторів [82] при використанні звичайних підходів до дозування лазерної енергії, такі як коагуляція колагену, руйнування стромы циліарного тіла, повна деструкція циліарного епітелію. Що також підтверджує нашу гіпотезу про те, що для зменшення можливих ускладнень після ТСК ЦФК доцільно переглянути загальноприйняті підходи до підбору робочих енергій лазерного випромінювання діодного лазера на користь використання нижчих енергій лазерного впливу, які дозволяють селективно впливати на циліарний епітелій. Таким чином, вперше було отримано наукові дані про однотипність змін циліарного епітелію після селективного транссклерального впливу лазерним випромінюванням з різними довжинами хвилі в експерименті. Так фокальний некроз непігментованого циліарного епітелію з обмеженим ушкодженням сусідніх структур очей кроликів забезпечується селективним термічним впливом як лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм з енергією 1,5 Дж, так і лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж [153].

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

Дисертаційна робота є складовою частиною планової науково-дослідної роботи ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (№ держреєстрації 0122U001490), 2022-2024 рр. в якій дисертант був співвиконавцем.

### **Практична значимість результатів досліджень**

1. У результаті дослідження вперше теоретично обґрунтовано, розроблено та впроваджено в практику новий модифікований спосіб транссклеральної циклофотокоагуляції з використанням лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм або 1064 нм та селективними енергетичними параметрами (1,5 Дж та 1,0 Дж відповідно), що обмежує ушкодження сусідніх з циліарним епітелієм структур.

2. Ефективність модифікованої ТСК ЦФК у лікуванні пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою при діабетичній ретинопатії: внаслідок транссклерального контактного впливу лазерним випромінюванням 810 нм з енергією 1,5 Дж та контактено-компресійного впливу лазерним випромінюванням 1064 нм з енергією 1,0 Дж на циліарне тіло приводить до однакового зниження внутрішньоочного тиску (менше 21,0 мм рт. ст.) протягом 12-місячного спостереження.

3. Ефективність запропонованого модифікованого способу транссклеральної циклофотокоагуляції діодним (810 нм) та неодимовим (1064 нм) лазером склала через 12 місяців 77% випадків та 75% випадків відповідно.

### **Впровадження в практику**

Наукові та практичні положення дисертації були впроваджені в навчальний процес відділу вивчення біологічної дії та використання лазерів в офтальмології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П.

Філатова НАМН України» (м. Одеса), кафедри загальної, військової і дитячої хірургії з курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університету МОЗ України (м. Одеса), кафедри офтальмології Дніпропетровського Державного медичного університету (м. Дніпропетровськ).

Результати дослідження були впровадженні в практичну діяльність відділу вивчення біологічної дії та використання лазерів в офтальмології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (м. Одеса).

«Акти впровадження» (додаток 3).

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертація є особистою науковою роботою здобувача. Вибір теми дисертації, напрямок гістологічних досліджень, формулювання мети, завдань, методологія побудови роботи розроблені спільно з науковим керівником, д.мед.н., професором А. Р. Королем.

Особисто автор провів аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з актуальністю та сучасними стратегіями лікування НВГ та розробив план виконання дисертаційної роботи.

Сумісно з старшим науковим співробітником, к. мед. н. П. П. Чечиним виконував експериментальну частину наукової роботи. Гістологічні дослідження проводились у лабораторії патоморфологічних та електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України».

Здобувач самостійно здійснив підбір і сформував групи хворих, провів офтальмологічні та клінічні обстеження, створив базу даних. Самостійно автор провів аналіз отриманих даних, наукове обґрунтування та інтерпретацію результатів, підготував їх до публікації. Автор провів статистичну обробку

отриманих результатів за консультативної підтримки наукового співробітника, к. мед. н. О. В. Гузун.

Обговорення та узагальнення отриманих результатів, формулювання положень наукової новизни, практичної значимості, заключні висновки та практичні рекомендації сформульовані спільно з науковим керівником д. мед. н., професором А. Р. Королем.

У наукових працях, які опубліковані за результатами дисертації в співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізу результатів.

### **Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертації було повідомлено, розглянуто та обговорено на: науково-практичній конференції «Практична офтальмологія» (м. Київ, 2024), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2024» (м. Одеса, 2024); науково-практичній конференції «Лютневі зустрічі з офтальмології» (м. Одеса, 2024); науково - практичній конференції «Ретина Поділля – 2024» (м. Кам'янець-Подільський, 2024); науково - практичній конференції «Полтавські офтальмологічні зустрічі 2024» (м. Полтава, 2024); науково-практичній конференції «Рефракційний пленер» (м. Київ, 2024); телеміст Київ-Одеса «Практична офтальмологія» (м. Київ 2024); інтернаціональному конгресі (Hammamet, Tunisia, 2024); науково-практичній конференції «Лютневі зустрічі 2025: акценти у сучасному лікуванні офтальмопатології» (м. Одеса, 2025).

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, серед яких 5 статей в виданнях, що відповідають «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на

здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук», а також, проіндексованих у базі даних SCOPUS; 9 робіт - у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, у тому числі іноземних.

### **Структура та обсяг дисертації**

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю викладання. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 165 сторінках друкованого тексту. Робота містить анотацію, зміст, перелік умовних позначень, вступ, основну частину, що складається з викладу матеріалів та методів дослідження, двох глав власних досліджень (експериментальних та клінічних), висновків, практичну значимість, списку використаних джерел та трьох додатків. Дисертація ілюстрована 10 таблицями та 27 рисунками. Список літератури містить – 160 джерел та займає 21 сторінку.

## РОЗДІЛ 1

# СУЧАСНА СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ ВТОРИННОЇ НЕОВАСКУЛЯРНОЇ ГЛАУКОМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1 Патогенез неоваскулярної глаукоми. Сучасний погляд

Основною патогенетичною причиною неоваскулярної глаукоми є важка ішемія сітківки [117], внаслідок якої вазопроліферативні фактори росту виробляються для спроб реваскуляризації гіпоксичної області. Цей процес може призвести до неоваскуляризації райдужної оболонки та кута передньої камери, викликаючи вторинну глаукому. Лише 3% випадків НВГ є спричиненим запаленням без ішемії сітківки.

Найчастішими захворюваннями, що призводять до розвитку НВГ є проліферативна діабетична ретинопатія, оклюзія центральної вени сітківки та очний ішемічний синдром. Також є звіти про інші стани, пов'язані з розвитком НВГ. За даними літератури, частота розвитку НВГ при оклюзії ЦВЗ коливається від 12 до 42%, а при ураженні гілок ЦВС – від 1 до 3%. В 13% випадків причиною НВГ є обструктивні захворювання каротидних артерій. За даними різних авторів, поширеність рубезу райдужної оболонки серед пацієнтів з цукровим діабетом коливається від 1 до 17% і значно збільшується за наявності проліферативної діабетичної ретинопатії (33-64%).

Основні захворювання, які можуть призвести до розвитку НВГ:

- діабетична ретинопатія;
- оклюзійні захворювання судин сітківки (оклюзія центральної вени сітківки або її гілки, ішемічна оклюзія геміретинальної вени);

- очний ішемічний синдром (оклюзійне захворювання сонної артерії, синдром Такаясу, каротидно-кавернозний свищ, гігантоклітинний артеріїт, синдром Вайберна-Мейсона);
- внутрішньоочні пухлини (увеальні меланоми, метастатичні пухлини хоріоїди, медулоепітеліома, ретинобластома, пігментна циліарна аденокарцинома, метастатична злоякісна лімфома);
- інші захворювання (увеїт, васкуліт сітківки, хвороба Ілса, саркоїдоз, X-зчеплений ретиношизис, хронічне відшарування сітківки, ретинопатія недоношених) [4, 10, 12, 17, 32, 41, 50, 73, 100, 104, 111, 126].

## **1.2 Основні напрямки в лікуванні неоваскулярної глаукоми**

Неоваскулярна глаукома (НВГ) – це рефрактерна глаукома, що призводить до зниження/втрати зору, незважаючи на інтенсивне лікування. Для контролю різко підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) у разі НВГ використовують численні втручання та медикаменти, проте дискусії стосовно доцільності різних схем та технік їх використання досі тривають [100].

НВГ – вторинна глаукома стосовно переважно патологічних станів, яка виникає на тлі ішемії сітківки. Найбільш поширеним ішемічним ушкодженням є проліферативна діабетична ретинопатія, оклюзія вен сітківки [111] та очний ішемічний синдром, спричинений стенозом іпсилатеральної сонної артерії, що призводить до зниження перфузії ока [10]. Ішемія сітківки зумовлює вивільнення ангіогенних факторів, формування новоутворених судин райдужної оболонки та дренажної зони кута передньої камери, що в результаті призводить до стійкого підвищення ВОТ [47].

З огляду на несприятливий прогноз зорових функцій пацієнта з НВГ, а також серйозне погіршення якості його життя, виникає необхідність методологічного та комплексного підходу до лікування. Незважаючи на

існування різноманітних терапевтичних стратегій лікування НВГ, результати лікування даної патології залишаються незадовільними.

Клінічна практика демонструє важливість дотримання деяких базових принципів:

1. Системне лікування: контроль загального захворювання [20, 117].
2. Місцеве лікування: контроль ВОТ, очного болю, запального процесу в оці; зменшення вивільнення проангіогенних факторів (анти-VEGF терапія); боротьба з ішемією (проведення передньої панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК) сітківки) [4, 53, 90, 114].

### **1.3 Системне лікування: контроль загального захворювання**

Важливим етапом лікування НВГ є компенсація основного захворювання (ЦД, гіпертонічної хвороби, обструкції сонних артерій, тощо), а також нормалізація фібринолітичної активності плазми крові.

Tang зі співавторами в «огляді розвитку факторів ризику та цитокінів при оклюзії вени сітківки» зазначили, що наявність кардіоваскулярної патології і тромботичні фактори збільшують ризик оклюзії вен сітківки. Оклюзія вен підвищує гідростатичний опір, що призводить до застою кровотоку та ішемічного ушкодження сітківки, унаслідок чого збільшується витікання чинників зростання ендотелію судин (VEGF) із кровоносних судин і формується неоваскуляризація. Підвищується рівень експресії прозапальних цитокінів, які діють як потужні медіатори патологічних станів, таких як запалення, неоваскуляризація (IL-8) і макулярний набряк [122].

Зв'язок між гіперглікемією та діабетичною ретинопатією встановлено давно. Додаткові фактори ризику розвитку й прогресування діабетичної ретинопатії (ДРП) розглянуто в систематичному огляді Pegaïs зі співавторами [96]. Підвищений рівень HbA1c, ниркова недостатність, більш молодший вік, підвищений рівень тригліцеридів і збільшення діаметра венул сітківки в

пацієнтів із ЦД також можуть бути пов'язані з зростанням ризиків прогресування ДРП.

У разі ЦД необхідна своєчасна корекція окислювального стресу, який посилює метаболічні порушення й накопичення токсичних продуктів, пошкодження ДНК у ядрі та мітохондріях, а також регулювання змін сигнальних шляхів, що контролюють вироблення активних форм кисню. Апоптоз і дисфункція клітин у результаті цих механізмів викликають клінічні прояви ДРП: нейродегенерацію, просочування із судин і їх дегенерацію, ішемію та набряк сітківки, а також неоваскуляризацію [49].

Своєчасне лікування основного захворювання зменшує ішемію сітківки, що, у свою чергу, запобігає розвитку НВГ у контрлатеральному оці в пацієнтів із однобічною НВГ [47]. Літературні дані свідчать про те, що кращий контроль рівня цукру в крові навіть у людей, які вже мають ранні стадії ДРП, може запобігти прогресуванню її до ПДРП. Пацієнти із захворюванням нирок також можуть мати підвищений ризик прогресування до ПДРП. Тому інтенсивне лікування загального захворювання в комплексі з офтальмологічним лікуванням (включно із застосуванням ПРЛК сітківки) знижує частоту виникнення НВГ до 8% [47, 97].

Лікування пацієнтів із вторинною глаукомою вимагає ретельного діагностичного та лікувального підходу, часто із залученням мультидисциплінарної команди фахівців із глаукоми, ендокринолога й кардіолога для одночасного контролю внутрішньоочного та артеріального тиску, стану ішемії сітківки, рівня глюкози, ліпідів і запальних факторів крові [63]. На жаль, навіть після компенсації основного захворювання в пацієнтів із НВГ може з'явитися значний очний біль, різко підвищений ВОТ, зоровий прогноз виявляється несприятливим і якість їхнього життя серйозно погіршується. Тому виникає необхідність у додаткових методах лікування.

#### **1.4 Місцеве лікування: медикаментозна гіпотензивна терапія**

Для зниження високого внутрішньоочного тиску та покращення комфорту пацієнта показані гіпотензивні фармакологічні препарати, що пригнічують продукцію внутрішньоочної рідини клітинами безпігментного епітелію циліарного тіла. До цього механізму дії зараховують інгібітори карбоангідрази (пероральні й місцеві), бета-блокатори й агоністи альфа-2-адренорецепторів, які підсилюють увеосклеральний відтік. Аналоги простагландинів можуть посилити запалення й збільшити макулярний набряк, що небажано в пацієнтів зі збереженими зоровими функціями, але за крайньої необхідності можуть бути використані [35]. Гіперосмотичні препарати (манітол і гліцерол) вводять як тимчасовий захід зниження різко підвищеного ВОТ (гострий напад глаукоми).

#### **1.5 Протизапальна терапія**

Сьогодні все більше даних свідчить, що запалення є одним із ключових чинників у патогенезі НВГ. У прогресуванні неоваскуляризації у хворих із НВГ беруть участь не тільки фактори зростання ендотелію судин, а також і медіатори запалення. Хронічне запалення сітківки, що мляво перебігає, є ключовим фактором капілярної оклюзії та гіпоксії, посилюючи експресію VEGF і судинні аномалії в разі як ПДРП, оклюзія вен сітківки, так і очний ішемічний синдром. Декілька процесів, включаючи окислювальний стрес, ішемію та гіперглікемію, зумовлюють запальний процес у сітківці при цих патологічних станах [118].

Роль запалення в патогенезі НВГ підтверджують численні роботи різних авторів. Відомо, що пацієнти з ДРП мають вищі рівні запальних цитокінів у склоподібному тілі порівняно зі здоровими особами. Активація рецепторів CD40 у клітинах Мюллера викликає слабовиражене нейрозапалення й судинні зміни (лейкостаз та ушкодження капілярів) у діабетичній сітківці [1].

Виявлено значну різницю в рівні лейкоцитів, нейтрофілів, співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів і лімфоцитів/моноцитів у пацієнтів із НВГ порівняно з групою здорових осіб [140]. Згідно з даними Liu з колегами, існують підтипи мікроглії, які пов'язані з неоваскуляризацією під час патологічного ангиогенезу сітківки [72]. Зменшення запалення й активації мікроглії знижує аберантний ангиогенез сітківки в моделі кисень-індукованої ретинопатії щурів [133]. Відомо також, що оклюзія вен ініціює запальну реакцію, унаслідок якої активуються клітини мікроглії. Вони викликають інфільтрацію нейтрофілів, що посилюють пошкодження гематоретинального бар'єру, регулюють постішемичне запалення та незворотну втрату нейросітківки. Пригнічення запалення, опосередкованого мікроглією, імовірно, має терапевтичний потенціал у боротьбі з неоваскуляризацією [39]. Також запалення посилює нейродегенерацію сітківки при ДРП [134]. У попередній роботі ми виявили зниження молекулярного маркера міжклітинної адгезії (ICAM-1) – маркера запалення в пацієнтів з НВГ, після трансклеральної циклофотокоагуляції [44].

Таким чином, запалення відіграє значну роль у патогенезі й розвитку НВГ, що свідчить про необхідність протизапальної терапії в таких хворих [58]. На успіх лікування та збереження зору має вирішальний вплив агресивний контроль запалення. Стероїди призначають місцево й перорально для зменшення фібрину, запалення, проникності судин і набряку [59]. Автори також рекомендують агресивний контроль запалення для контролю ускладнень циклофотокоагуляції шляхом застосування нестероїдних протизапальних засобів, стероїдів субкон'юнктивально, місцево та перорально у важких випадках із поступовим їх зниженням протягом 2–3 тижнів.

## 1.6 Анти-VEGF терапія

Фармакологічні засоби проти факторів зростання ендотелію судин (анти-VEGF) є специфічними інгібіторами первинних медіаторів неоваскуляризації. Такі препарати, як афліберцепт, бевацизумаб, ранібізумаб, пегаптаніб і бролуцизумаб можуть пригнічувати експресію VEGF, отже, перешкоджати процесу неоваскуляризації. У низці досліджень повідомлялося про ефективність цих препаратів для контролю ВОТ при неоваскулярній глаукомі [92, 114]. Ін'єкції анти-VEGF призводять до регресії неоваскуляризації не тільки сітківки, а й райдужної оболонки, кута передньої камери при неповній фіброваскулярній мембрані. Але вони викликають лише тимчасову короточасну регресію новоутворених судин кута передньої камери, а також зниження ВОТ до чотирьох-шести тижнів [114].

Simha з колегами (2020) проаналізували велику кількість робіт з інтравітреального введення анти-VEGF препаратів пацієнтам із НВГ, однак кількісно оцінити ці дані неможливо через їх значну клінічну, методологічну і статистичну неоднорідність [114]. Rittiphairoj зі співавторами (2023) проаналізували рандомізовані контрольовані дослідження, присвячені анти-VEGF терапії хворих на НВГ, і виявили, що зниження ВОТ було короткостроковим (чотири-шість тижнів). Автори вважають, що анти-VEGF терапія необхідна як доповнення до традиційного лікування, оскільки немає доказів стабілізації ВОТ у довгостроковій перспективі. Також визначено недостатньо даних щодо довгострокової безпеки, ефективності анти-VEGF препаратів у досягненні контролю гостроти зору і повної регресії новоутворених судин райдужної оболонки при НВГ [103]. Проспективне рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження виявило, що рання анти-VEGF терапія може знизити ризик неоваскуляризації переднього сегмента в пацієнтів НВГ та макулярного набряку на фоні ОВС [74].

Цікаві результати в експерименті розвитку НВГ на мишачій моделі ішемії сітківки отримали японські автори Nishinaka з співавторами [89]. Утворювання НВГ було пов'язано з ішемією сітківки, та при цьому підвищувався ВОТ. Автори визначили, що при НВГ експресія VEGF була знижена в сітківці, але збільшена в рогівці ока миші. Ще один момент пов'язаний з НВГ, збільшення факторів пов'язаних з фіброзом в сітківці та в рогівці [89].

Окрім того, клінічні настанови щодо глаукоми Європейського товариства глаукоми (2021) рекомендують інтравітреальне введення анти-VEGF до або після хірургії НВГ для запобігання інтраопераційним або післяопераційним ускладненням [124]. Лі зі співавторами (2023) за рахунок комбінованого використання ін'єкцій анти-VEGF препаратів, вітректомії, ендоскопічної ПРЛК та ендоскопічної циклофотокоагуляції (ЦФК) у хворих на НВГ вдалося ефективно контролювати ВОТ і стабілізувати гостроту зору без серйозних ускладнень протягом 12-місячного періоду спостереження [64].

Крім високої здатності підвищувати проникність судинної стінки й ангіогенну активність, VEGF є важливим нейроваскулотрофічним фактором, який має вирішальне значення для виживання й функціонування нейронів та ендотеліальних клітин. Тривала анти-VEGF терапія може знижувати метаболізм нервово-судинних клітин, функції яких уже порушені основним захворюванням. Пацієнти з ішемічними ретинопатіями мають ішемію в інших частинах тіла (наприклад, у серці, головному мозку, нирках), а тривала наявність потужних інгібіторів VEGF може ще більше посилювати ішемію з подальшими негативними змінами цих тканин. Тому повторні ін'єкції препаратів анти-VEGF є проблемою безпеки для пацієнтів із групи високого ризику, включаючи хворих на ЦД та серцево-судинні захворювання [127].

Таким чином, короткочасна анти-VEGF-терапія може бути застосована в комплексній терапії НВГ в разі неповної фіброваскулярної блокади кута

передньої камери ока, але нині подано недостатньо даних про довгострокову безпеку й ефективність анти-VEGF препаратів.

### **1.7 Хірургічні методи, спрямовані на зниження продукції внутрішньоочної рідини**

НВГ є рефрактерною формою вторинної глаукоми, за якої медикаментозний адекватний контроль ВОТ утруднений. Незважаючи на підвищений ризик післяопераційних ускладнень, приблизно 50% очей із НВГ вимагають хірургічної стабілізації ВОТ [101].

Хірургічне втручання при НВГ необхідно в разі недостатнього контролю ВОТ, незважаючи на максимальну медикаментозну терапію та утворення фіброваскулярної мембрани в дренажній зоні кута передньої камери, що ускладнює відтік внутрішньоочної рідини. Хірургія проводиться також у разі наявності оптимістичного прогнозу щодо зорових функцій. Вона включає трабекулектомію в поєднанні з антиметаболітами й імплантацію дренажних пристроїв [5].

Chou з колегами (2018) повідомили про такі ускладнення у пацієнтів з НВГ, яким виконувалась клапанна хірургія: інтраопераційна кровотеча, декомпенсація рогівки, надмірна фільтрація, інкапсульована фільтраційна подушка, оголення імплантата, прогресування катаракти й фтізіс очного яблука [24]. Фільтруючий пристрій Ex-Press і транссклеральна циклофотокоагуляція (ТСК ЦФК) можуть бути безпечними альтернативними хірургічними інструментами для контролю ВОТ у пацієнтів із НВГ. Варто зазначити, що ТСК ЦФК є значно простішою процедурою, на проведення якої витрачається менше часу [131].

Трабекулектомія з анти-VEGF терапією, порівняно з трабекулектомією без антиангіогенної терапії, мала менший ризик післяопераційних ускладнень і вищий рівень успіху. Зниження ВОТ було значно вираженим у групі

трабекулектомії в поєднанні з анти-VEGF терапією від 1 тижня до 6 місяців після операції [141].

Показники успіху трабекулектомії з мітоміцином С у пацієнтів з НВГ на фоні ПДРП, за даними різних авторів, варіюють від 62,6% до 81,2% через 1 рік після хірургії й знижуються до 51,3% через 5 років [51, 111, 120]. Найбільш частим ускладненням такої хірургії була гіфема. Успішність трабекулектомії в очах із НВГ була значно нижчою в пацієнтів із ПДРП порівняно з оклюзією вен сітківки та очним ішемічним синдромом [111].

Shchomak зі співавторами (2019) в метааналізі хірургії при НВГ не виявили статистичних відмінностей в ефективності зниження ВОТ, частоті невдач і втраті світлосприйняття через 6 місяців між дренажною хірургією та трабекулектомією [113]. Інші автори під час спостереження протягом року не відзначили значної різниці щодо ВОТ і гострота зору у процесі лікуванні НВГ методами трабекулектомії з мітоміцином С, клапанної хірургії: Ахмед, Ех-Пресс із мітоміцином С і діодної ТСК ЦФК. Проте найнижчу частоту інтраопераційних кровотеч зареєстровано в разі використання ТСК ЦФК [34].

Lin із колегами (2022) провели систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень, у яких порівнювали шість різних втручань при НВГ. Автори порівняли короткострокову ефективність і безпеку хірургічного лікування 1303 пацієнтів із НВГ. Більш ефективними щодо зниження ВОТ і частоти успіху були клапанна хірургія з інтравітреальною анти-VEGF терапією та циклофотокоагуляція порівняно з іншими втручаннями [69].

Таким чином, належний контроль неоваскуляризації (шляхом використання анти-VEGF препаратів) на додаток до трабекулектомії з мітоміцином С або імплантації дренажного пристрою проти глаукоми є ефективним варіантом контролю ВОТ у пацієнтів із НВГ.

### **1.8 Панретинальна лазерна коагуляція сітківки**

Єдиний метод профілактики НВГ полягає в своєчасному адекватному лікуванні ішемії ока [4]. Панретинальна лазерна коагуляція (ПРЛК) вважається ефективним методом лікування неоваскуляризації кута передньої камери у пацієнтів з НВГ. Основним завданням ПРЛК є зменшення ішемії структур ока та відновлення гомеостатичного балансу між проангіогенними факторами на всіх стадіях НВГ. Своєчасно виконана ПРЛК у пацієнтів із НВГ та ПДРП призводить до регресу новоутворених судин дренажної зони кута передньої камери в 73% випадків [90].

У пацієнтів із ЦД у разі діагностування НВГ в одному оці майже неминуча неоваскуляризація й на іншому оці без проведення ПРЛК сітківки [4]. Тому інтенсивне лікування ДРП має велике значення, що підтверджує довгострокове (протягом 9 років) спостереження, у якому частота виникнення НВГ становила 24% у пацієнтів із ЦД, які отримували звичайне лікування, і 8% у тих, хто отримував інтенсивне лікування (із застосуванням ПРЛК сітківки) [97].

ОІС ускладнює лікування пацієнтів із НВГ. Тільки в 36% пацієнтів з очним ішемічним синдромом і відкритим кутом спостерігався регрес неоваскуляризації та контроль ВОТ після ПРЛК сітківки [115]. Антинеоваскулярне лікування при цієї патології із відкритокутовою НВГ поєднує послідовні щомісячні ін'єкції анти-VEGF препаратів і ПРЛК сітківки, що може забезпечити довгостроковий контроль ВОТ, регрес неоваскуляризації переднього сегмента й запобігти прогресуючому закриттю кута передньої камери ока [10].

У пацієнтів із НВГ лікування варто починати якнайшвидше. ПРЛК сітківки не відразу призводить до регресу неоваскуляризації, але має триваліший лікувальний ефект порівняно з анти-VEGF терапією. Тому доцільна комбінація цих методів лікування. ПРЛК показана не тільки в разі

початкового рубеозу, а й у разі пізніх стадій НВГ з гоніосинехіями. У разі непрозорих середовищ, що перешкоджають транспупілярному застосуванню лазера, необхідно проведення ПРЛК після екстракції катаракти або в операційній під час вітректомії.

## **1.9 Циклодеструктивне лікування**

У пацієнтів із НВГ медикаментозний адекватний контроль ВОТ утруднений, а хірургічний пов'язаний із підвищеним ризиком післяопераційних ускладнень, таких як гіфема й утрата зору. Тому значне місце в комплексному лікуванні має циклодеструктивне лікування. Циклодеструктивні процедури часто виконують пацієнтам із надмірно високим ВОТ і вираженим больовим синдромом при НВГ, коли медикаментозного лікування недостатньо, а хірургічне неможливе. Основний принцип цих процедур полягає в пошкодженні секреторного епітелію циліарних відростків, що призводить до зниження секреції водянистої вологи [91]. Сьогодні більш щадними є циклодеструктивні методи лікування НВГ, з огляду на меншу кількість післяопераційних ускладнень порівняно з традиційними хірургічними методами (наприклад, імплантацією шунту), що зазначено в показаннях до лікування НВГ у клінічних настановах із глаукоми Європейського товариства глаукоми (2021) [35].

### **1.9.1 Циклокріотерапія**

Циклокріотерапія (ЦКТ) застосовується для зниження продукції водянистої вологи локально в зоні проєкції відростків циліарного тіла з метою пошкодження циліарного секреторного епітелію холодом. Як правило, швидке заморожування до температури  $-70^{\circ}\text{C}$  з утворенням внутрішньоклітинних мікрокристалів зумовлює руйнування секреторних клітин циліарного тіла.

Крівплив також призводить до облітерації дрібних судин і некрозу циліарного тіла на додаток до руйнування клітин війкового епітелію [156].

Побічним ефектом циклокріотерапії може бути пошкодження трабекулярної мережі через розширення ділянки кріодеструкції. Пошкодження трабекулярного відтоку може призвести до того, що процедура поступово втрачає свій ефект. Зниження чутливості рогівки внаслідок ушкодження нервів рогівки може дати змогу деяким пацієнтам із больовим синдромом відчувати менший біль, але ВОР залишається високим.

Десятирічний аналіз циклокріотерапії виявив зниження болю й запалення на 71% очей, але 30% утратили зорові функції [13]. Такі ж дані щодо зниження болю (на 73% очах) були й у Ruizhe зі співавторами (2020), однак ВОР через 6 місяців після циклокріотерапії залишався загалом на рівні  $30.4 \pm 9.1$  мм рт. ст., післяопераційні ускладнення мали 100% очей, а кількість пацієнтів, які втратили сприйняття світла збільшилось на 50% порівняно з передопераційними показниками [107]. Гістологічні дані після циклокріотерапії виявили атрофію циліарних відростків і втрату їх цілісності. Деякі епітеліальні клітини відокремлювалися від циліарного тіла у вигляді повітряної кулі. При некрозі епітеліальних клітин уражалася й строма циліарного відростка, що призводило до гіперемії та набряку. Крім того, велика кількість запальних клітин інфільтрувало циліарне тіло, викликаючи розрив капілярів і мікрокровотечі [107].

Ризик ускладнень, імовірно, пов'язаний із неможливістю суворого контролю температури циліарного тіла в процесі заморожування, на що можуть впливати товщина склери, розміщення кріозонду й техніка хірурга. Велика площа контакту кріозонду з поверхнею ока може також бути причиною надмірного руйнування циліарного тіла й навколишніх тканин, викликати реактивне запалення, ушкодження судинної системи циліарного тіла [156]. У порівняльному аналізі зниження ВОР у разі застосування ЦКТ та

ЦФК автори не відмітили різниці, але ускладнень більше зареєстровано при ЦКТ [40].

Грунтуючись на клінічних дослідженнях та експериментах на тваринах, циклокріотерапію можемо вважати менш безпечною й комфортною в лікуванні хворих із НВГ, ніж ЦФК [26].

### 1.9.2 Циклофотокоагуляція

ЦФК застосовується для більш точної, добре контрольованої та вибіркової коагуляції тканин циліарного тіла в пацієнтів із НВГ, порівняно з діатермією та кріотерапією [28]. Методи циклофотокоагуляції можуть відрізнятися залежно від типу лазера й доступу до циліарного тіла, включаючи трансклеральні, ендоскопічні, транспупілярні або трансвітреальні підходи. Так, Лі зі співавторами (2023) за допомогою комплексного лікування з використанням ендоскопічної ЦФК вдалося забезпечити ефективний контроль ВОТ і зберегти ГЗ у хворих на НВГ протягом 12-місячного періоду спостереження [64].

З метою зниження ВОТ у разі вторинної НВГ нині широко застосовують ТСК ЦФК. Сьогодні для ТСК ЦФК використовують Nd:YAG лазер з  $\lambda=1064$  нм і діодний лазер із  $\lambda=810$  нм. Останній забезпечує селективне поглинання лазерного випромінювання увеальним меланіном, глибшу коагуляцію циліарного тіла за більшої енергії впливу. Механізм терапевтичної дії цієї процедури полягає в зниженні продукції внутрішньоочної рідини циліарним тілом [91]. Трансклеральний підхід для ЦФК вважається безпечним та ефективним, а зниження рівня ВОТ при рефрактерній глаукомі нижче за 22 мм рт. ст. може спостерігатися в 68–94,4% пацієнтів [25]. Сьогодні діодну лазерну ТСК ЦФК широко використовують при НВГ. Автори повідомляють про високі показники успішного контролю ВОТ. Діодна ТСК ЦФК також має менше ускладнень і є менш агресивною порівняно із циклокріотерапією [26].

З ускладнень після ТСК ЦФК повідомляється про запалення, набряк рогівки, гіфему, гемофтальм, підвищений ВОТ або гіпотонію, субатрофію очного яблука, фтізіс. Поодинокі ускладнення у вигляді опіку й перфорації склери під час проведення ТСК ЦФК також описані в літературі [15]. З огляду на сучасну тенденцію до виконання ТСК ЦФК у хворих із високими зоровими функціями, проблема зниження ризику ускладнень у цієї категорії хворих виглядає особливо гостро [106].

Choу з колегами (2018) спостерігали менше ускладнень, а також значний рівень успіху зі збереженням ГЗ в 63% після ТСК ЦФК та 42% після хірургії з імплантацією клапана Ахмеда [24]. Тоді як Wagdy зі співавторами (2020) показали повний успіх зниження ВОТ після ТСК ЦФК порівняно з дренажними пристроями Express (44,4% проти 50% відповідно) [131]. Shchotak із колегами (2019) також у метааналізі не виявили переваг щодо зниження ВОТ і збереження ГЗ у хворих із НВГ в разі використання ТСК ЦФК або клапанної хірургії [113]. Shalaby зі співавторами (2022) провели порівняльний аналіз результатів клапанної хірургії та ТСК ЦФК у пацієнтів із НВГ, згідно з яким через 6 місяців результати зниження як ВОТ, так і потреби в гіпотензивних краплях мали порівняні дані. Крім того, не виявили різниці в хірургічній невдачі між групами ЦФК (мікроімпульсної та термоциклокоагуляції) [112]. Цікаві дані в пілотному дослідженні отримані Ford (2022) щодо більш значного зниження ВОТ через 3 та 6 місяців у хворих на НВГ після одночасної імплантації клапана Ахмеда й ЦФК [37].

Delgado зі співавторами для ЦФК використовували Nd:YAG-лазер, а не діодний лазер [26]. Автори показали можливість успіху зниження ВОТ у хворих на НВГ у 65% через 1 рік, 49,8% через 3 роки і 34,8% через 6 років.

Аналізуючи дані літератури, зазначимо, що для ефективного транссклерального осередкового пошкодження циліарного тіла за допомогою діодного лазера необхідна енергія імпульсу лазерного випромінювання 2,5–4,5

Дж. Відомо також, що під час проведення ТСК ЦФК існує проблема точної локалізації структур циліарного тіла [154, 155]. Використання цільової доставки лазерної енергії до структур циліарного тіла, особливо в очах із НВГ, дає змогу ефективно знизити ВОТ, зменшити кількість лазерної енергії під час лікувального циклу й, відповідно, знизити ризик ускладнень [155].

У роботі Brancato (1991) і його колег щодо впливу діодного лазера в кроликів досліджували енуклеювані очі через 24 години після циклодеструкції [16], тоді як McKelvie (2002) вивчали очі після енуклеації у хворих людей у строки від 2 тижнів до 4 років після циклодеструкції [78]. Основною гістапатологією в очах кроликів через 24 години після ЦФК був коагуляційний некроз епітелію і строми *pars plicata*, а також судинний стаз і тромбоз [159]. Це добре корелює з пізнішими стадіями втрати циліарних відростків зі скупченням пігменту й утратою судин, що спостерігають дослідники в енуклеюваних очах пацієнтів [78].

У попередній роботі було проведено гістологічне дослідження енуклеюваного ока пацієнта з увеальною меланомою та вторинною болючою НВГ після паліативної діодної ТСК ЦФК. Виявлено значно менші пошкодження внутрішньоочних структур за досягнення бажаного ефекту (зниження внутрішньоочного тиску та регрес очного болю) [43] порівняно з даними Moussa (2020) [82]. Виявлено, що діодна (810 нм) ТСК ЦФК з низькими енергетичними параметрами (потужністю 1000 мВт та експозицією 1,5 с) призводить до деструктивних змін структур відростків циліарного тіла у вигляді дезорганізації й вогнищевого коагуляційного некрозу пігментного епітелію [43, 152].

Сьогодні широко використовують два основні режими роботи лазера для ТСК ЦФК: безперервний і мікроімпульсний [75]. Автори показали ефективність комбінованого використання цих двох методів при різних типах глаукоми (спостереження – до 34 місяців) для зниженні ВОТ і зниження

медикаментозного навантаження без збільшення ризику післяопераційних ускладнень [42]. Однак, доказових досліджень по ефективному використанню мікроімпульсної ЦФК у пацієнтів на вторинну НВГ немає [55]. Використання безперервної повільної ТСК ЦФК (потужність – 1250 мВт і тривалість – 4 секунди) виявило сукупну ймовірність успіху через 12 і 24 місяці в 71,7% і 64,2% відповідно. Але спостерігалися ускладнення зі зниженням гостроти зору (13,2%) і запаленням структур передньої камери (9,4%) [58].

Раніше були повідомлення, що діодна ЦФК знижує ВОТ ефективніше, порівняно з ЦКТ у дітей, хворих на вторинну глаукому [61].

Таким чином, із покращенням профілів безпеки й ефективності неінвазивного методу ТСК ЦФК ми вважаємо, що ТСК ЦФК має значні переваги перед традиційними фільтраційними, клапанними операціями та ЦКТ.

### **Власна гіпотеза**

В зв'язку з тим, що: 1) НВГ є важкою, рефрактерною формою глаукоми, яка, незважаючи на інтенсивне лікування, часто призводить до зниження або втрати зору; 2) сьогодні для контролю різко підвищеного ВОТ у разі НВГ використовують численні втручання та медикаменти, але техніка їх використання та ефективність в довгостроковому періоді у хворих з цукровим діабетом на вторинну НВГ залишаються незадовільними, тому подальше вивчення цієї проблеми та пошук ефективного лікування є актуальним завданням офтальмології. Основною ідеєю дисертаційної роботи було підвищити ефективність лазерного лікування пацієнтів із вторинною НВГ на тлі цукрового діабету шляхом модифікації способу транссклеральної діодної (810 нм) ЦФК на підставі вивчення в експерименті структурних змін циліарного тіла внаслідок впливу лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм та 1064 нм та різними енергетичними характеристиками. Слід

зазначити, що методики ЦФК, які сьогодні використовують для лікування даної категорії пацієнтів, характеризуються високими енергіями лазерного випромінювання та ушкоджують не тільки циліарний епітелій, а й строму та суміжні до вогнища впливу тканини, що з часом викликає серйозні ускладнення (довготривале запалення, стійка гіпотонія, фтізіс очного яблука) та знижує ефективність лікування. Ми в своїй роботі припустили, що вибір енергетичних параметрів лазерного випромінювання, достатніх для селективного ушкодження циліарного епітелію, зменшить кількість ускладнень після проведення ЦФК з довжиною хвилі 810 нм, забезпечуючи ефективне зниження ВОТ безпосередньо після втручання та при більш тривалому спостереженні (12 місяців).

### **Резюме**

Отже, в результаті аналізу даних сучасної літератури з досліджуваної проблеми, наведених у вступі та розділі 1, ми встановили, що НВГ – це прогресуюча вторинна рефрактерна глаукома, яка найчастіше закінчується втратою зорових функцій або навіть анатомічною втратою ока. Підвищення ВОТ може супроводжуватися гострим приступом, який може підсилюватись внаслідок передньокамерного крововиливу та запалення. Це викликає необхідність термінових втручань, особливо за наявності предметного зору та вираженого больового синдрому. Для покращення результатів лікування хворих із НВГ необхідна вдосконалена стандартизована міждисциплінарна стратегія ведення таких пацієнтів.

Лікування НВГ зосереджено переважно на двох аспектах: лікуванні неоваскуляризації і стабілізації внутрішньоочного тиску. Своєчасне й адекватне лікування основної причини ішемії та контроль ВОТ є ключем до ефективного лікування. Успіхом в лікуванні НВГ є збереження зорових функцій з покращенням якості життя пацієнтів.

Компенсація основного захворювання, застосування гіпотензивних і протизапальних препаратів є звичайним компонентом лікування хворих на НВГ. Анти-VEGF терапія може бути включена в курс лікування НВГ із неповною фіброваскулярною мембраною кута передньої камери, з подальшою ПРЛК сітківки, яка залишається золотим стандартом лікування неоваскуляризації при прозорих оптичних середовищах. У пацієнтів із розвинутою НВГ доцільне лікування, спрямоване на зменшення ішемії сітківки й неоваскуляризації (ПРЛК сітківки, анти-VEGF терапія) і водночас на зниження різко підвищеного ВОТ (місцеве та системне фармакологічне лікування, хірургічні й циклодеструктивні втручання). З огляду на ефективність та переваги довгострокової безпеки циклофотокоагуляції, порівняно з іншими видами лікування НВГ, вважаємо за доцільне рекомендувати її в комплексній стратегії лікування таких хворих. Незважаючи на численні дослідження, остаточно питання ефективних енергетичних параметрів лазерного втручання, з мінімізацією ускладнень є актуальною проблемою сучасної офтальмології.

*Розділ висвітлено в матеріалах публікацій:*

1. Гузун О. Сучасна стратегія лікування неоваскулярної глаукоми, вторинної до ішемічних уражень сітківки / О. Гузун, О. Задорожний, Ш. Ваель // Офтальмологічний журнал. 2024. № 2 (517), С. 32 – 39 [144].

## **ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

### **РОЗДІЛ 2**

#### **МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дослідження складались з експериментальної та клінічної частин роботи.

##### **2.1 Експериментальна частина роботи**

Експериментальні процедури в рамках дисертаційної роботи проводилися з дотриманням заходів по забезпеченню безпеки, етичного ставлення та дотриманням правил роботи з експериментальними тваринами згідно з «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), та Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Дослідження проведено на базі ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» та було розглянуто етичною комісією інституту з догляду та використання тварин на стадії планування роботи (протокол дослідження №3 від 20.10.2022 р.). Згода на проведення експериментальних/клінічних досліджень та публікації матеріалів дослідження була видана комісією з біоетики ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (протокол №1 від 05.02.2024 р., №3, № 4 від 09.07.2024 року).

##### **2.1.1 Характеристика експериментального матеріалу**

Експеримент було проведено на 4-х кроликах (8 очей) породи Шиншила. Кроликів містили у звичайному приміщенні для тварин з відповідним

контролем температури та вологості ( $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  та  $55\% \pm 10\%$  відповідно) та 12-годинним циклом світла/темряви. Кроликам давали питну воду та їжу згідно раціону.

На 4 очах виконувалася трансклеральна коагуляція циліарного тіла за допомогою Nd:YAG лазера з  $\lambda=1064\text{ нм}$ . Та на 4 очах виконувалася діодна трансклеральна коагуляція циліарного тіла з  $\lambda=810\text{ нм}$  (Vitra 810 Quantel Medical, Франція).

### **2.1.2 Методика проведення ТСК ЦФК в експерименті**

Проведення експериментальної ТСК ЦФК здійснювалося в обладнаному віварії. Місцева анестезія: епібульбарна (оксибупрокаїн 0,4% 3-х кратно) та ретробульбарна (розчин лідокаїна гідрохлориду 2% - 1 мл).

ТСК ЦФК проводилася за допомогою діодного лазера з довжиною хвилі 810 нм та контактного волоконно-оптичного G-зонда, прикріпленого до напівпровідникового лазерного блоку. Підшва G-зонду утримувалася паралельно зоровій осі, при цьому коротший край підшви міцно тримався між передньою межею та серединою лімба, розміщуючи лазерне волокно над *pars plicata* (передбачається, що ефекти зниження ВОТ діють за рахунок локального ремоделювання тканин *pars plana* та збільшення увеосклерального відтоку водної рідини). *Pars plicata* визначають як область, що включає циліарні відростки з непігментованим і пігментованим епітелієм, а також строму циліарного тіла.

Для проведення ТСК ЦФК (810 нм) було використано два енергетичних режиму:

- 1 - потужність 2000 мВт, експозиція 1,5 с (енергія 3 Дж на один імпульс)
- 2 - потужність 1000 мВт, експозиція 1,5 с (енергія 1,5 Дж на один імпульс).

Попередньо виконували контрольні транссклеральні лазерні коагуляти в зоні спереду від екватора з використанням вищезазначених енергій, та проводили пряму офтальмоскопію очного дна для визначення ступеню лазерного пошкодження сітківки [152].

ТСК ЦФК за допомогою Nd:YAG лазера з  $\lambda=1064$  нм виконувалася адаптованим моноволоконним кварцевим зондом діаметром 600 мкм, з компресією склери торцем світловода. Енергія в імпульсі становила 1,0 Дж, тривалість імпульсу 3 мс.

ТСК ЦФК здійснювалася концентрично, наносилися в середньому 20 коагулятив на півкола ( $180^\circ$ ), на відстані 1-1,5 мм від хірургічного лімба. Втручання в зонах 3 та 9 годин не виконували, для уникнення пошкодження циліарного судинно-нервового пучку [153].

### **2.1.3 Методи дослідження в експерименті**

Перед проведенням ТСК ЦФК піддослідним тваринам проводили офтальмоскопію для виключення патології внутрішньоочних структур. Гістологічні дослідження проводились у лабораторії патоморфологічних та електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Через 10 днів після проведення ЦФК тварин виводили з експерименту методом повітряної емболії, очі енуклеювали і фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну протягом доби. Після промивання у воді вирізали центральну колодку ока, яку зневоднювали в батареї спиртів висхідної концентрації, просвітлювали в ксилолі і укладали в парафін. Парафінові зрізи товщиною 6-8 мкм фарбували гематоксилін-еозином і укладали в канадський бальзам. Після фіксації формаліном око розсікалося у передньо-задньому напрямку від лімба до переходу в циліохоріїдальну зону.

Патоморфологічне вивчення еноклейованих очей було проведено на 273 гістопатологічних препаратах (проаналізовано 125 препаратів при використанні  $\lambda=1064$  нм, та 147 - препаратів при  $\lambda=810$  нм), виготовлених у терміни 10 днів після ТСК ЦФК, забарвлених гематоксилін-еозином, зі збільшенням  $70\times 100\times$ ,  $180\times$ ,  $200\times$  і  $400\times$ . Гістопатологічні зміни, які зазвичай не спостерігаються в нормальних очних яблуках кроликів, оцінювалися як присутні або відсутні в кожному препараті, і розраховувався відсоток загальної кількості залучених зрізів (частота). Препарати, у яких був відсутній циліарний епітелій, виключалися з аналізу. Найбільш часті гістопатологічні особливості були включені до аналізу і порівняні в двох групах лазерного втручання [153].

## **2.2 Клінічна частина роботи**

### **2.2.1 Дизайн дослідження та клінічна характеристика хворих**

Усі пацієнти підписали добровільну інформовану згоду на участь в обстеженні та використанні отриманих даних в дисертаційній роботі. Всі клінічні обстеження були неінвазивними. Клінічні дослідження були проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 року.

Прилади та лікарські препарати, що використовувалися при плануванні та проведенні дисертаційного дослідження, дозволені до використання у медичній практиці МОЗ України та Державний фармакологічний центр МОЗ України та ін.

Згода на проведення клінічного дослідження була видана комісією з біоетики ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Матеріали дисертаційної роботи були розглянуті на засіданні комісії з питань біоетики, до публікацій (Протокол №1 від 16.01.2025 року).

Клінічні дослідження були проведені на базі ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

Під спостереженням знаходилося 58 пацієнтів (58 очей) з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) з наявністю болючої НВГ на тлі ПДРП, які лікувались амбулаторно та стаціонарно у відділенні лазерної мікрохірургії захворювань ока з 2021 по 2023 роки, та постійно перебували в Україні [145].

У дослідженні застосували такі критерії відбору:

*Критеріями включення пацієнтів:*

- (1) неоваскуляризація райдужки або кута передньої камери (рис. 2.1);
- (2) наявність больового синдрому;
- (3)  $ВОТ \geq 30$  мм рт. ст., незважаючи на максимальну медикаментозну терапію антиглаукомними препаратами;
- (4) компенсований цукровий діабет ( $HbA1c < 8\%$ );
- (5) інформована письмова згода пацієнта (представника пацієнта) на проведення дослідження та участь в динамічному спостереженні;
- (6) здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі дослідження.

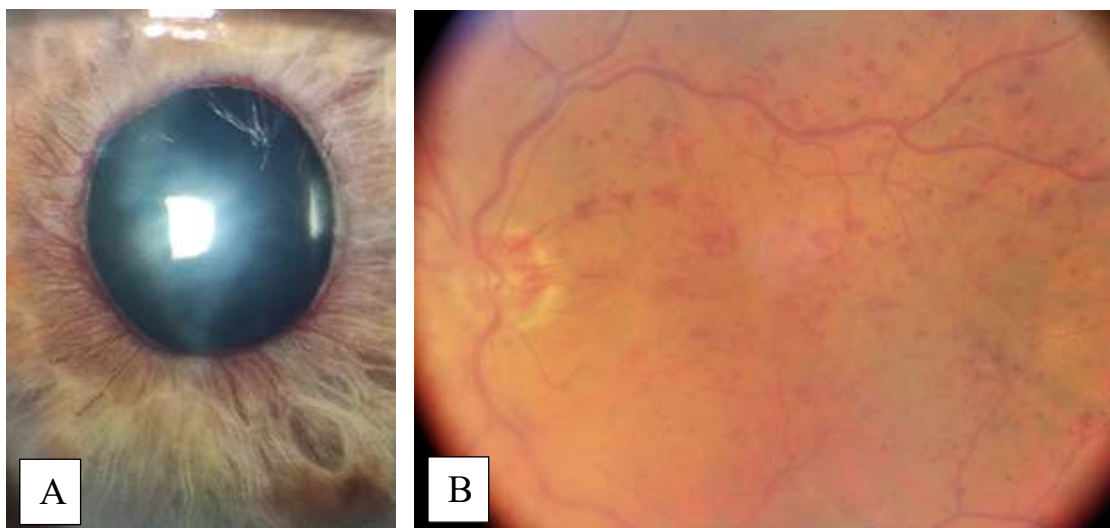


Рис.2.1 - Фото пацієнта Х. 72 роки.

Діагноз: Ліве око – Діабетична ретинопатія, проліферативна стадія, неоваскулярна форма. Рубеоз райдужки, артифакія. Вторинна неоваскулярна глаукома.

До лікування (V0): ЦД2 8 років, HbA1c<8%; гострота зору лівого ока 0,08; ВОТ 32 мм рт.ст.; А - передній відділ: визначається неоваскуляризація райдужної оболонки, артифакія; В – очне дно: неоваскуляризація ДЗН, набряк, ішемія та множинні крововиливи по всій сітківки.

Діагноз ЦД встановлював лікар-ендокринолог відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», затвердженого Наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. за № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» [156]. У всіх пацієнтів був визначений ЦД2, тяжка форма (III ступінь), в стадії компенсації або субкомпенсації (Наказ МОЗ України № 1300 від 24.07.2024).

*Критерії невключення:*

- (1) наявність вторинної НВГ іншого генезу;
- (2) ВОР < 30 мм рт. ст.
- (3) відсутність больового синдрому;
- (4) попередньо проведена ЦФК;
- (5) важка загальносоматична патологія, яка не дозволяла виконувати ТСК ЦФК;
- (6) запальні процеси в оці, або важкі зміни переднього та заднього відрізка ока, лікування яких безперспективне;
- (7) наявність психічних захворювань та неврологічних розладів, які заважатимуть пацієнтові розумінню умов участі в дослідженні.

*Критерії виключення пацієнтів із дослідження:* відмова пацієнтів проходити певні етапи діагностичних досліджень, недотримання строків проходження досліджень або лікування.

Weiss and Gold запропонували чотириступінчасту класифікацію рубцевої райдужної оболонки та іридокорнеального кута [135] (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Класифікація Weiss та Gold неоваскуляризації райдужної оболонки та іридокорнеального кута [Weiss D, 1978] [135]**

	1 ступінь	2 ступінь	3 ступінь	4 ступінь
Неоваскуляризація райдужної оболонки	Тонка поверхнева неоваскуляризація зіниці райдужної оболонки із залученням <2 квадрантів	Поверхнева неоваскуляризація зіниці райдужної оболонки з залученням більше 2 квадрантів	Крім неоваскуляризації зіниці, неоваскуляризація циліарної зони райдужної оболонки та/або	Неоваскуляризація циліарної зони райдужної оболонки та/або ектопіон судинної оболонки із

			ектропійон судинної оболонки із залученням 1-3 квадрантів	залученням більше 3 квадрантів
Неоваскулярна іридокорнеальна зація	Тонкі неоваскулярні гілочки перетинають склеральну шпору і розгалужуються на трабекулярній мережі із залученням <2 квадрантів	Неоваскулярні гілочки перетинають склеральну шпору і розгалужуються на трабекулярній мережі, охоплюючи понад 2 квадрантів	Крім неоваскулярних іридокорнеальних зацій трабекулярно-периферичні синехії із залученням 1-3 квадрантів	периферичні передні синехії із залученням понад 3 квадрантів

Протягом проведення діагностики та лікування пацієнтам проводилося комплексне офтальмологічне обстеження, яке включало:

– збір даних анамнезу, візометрію, біомікроскопію за щілинною лампою SL-3C (Topcon, Japan), офтальмоскопію за щілинною лампою SL-3C з фундус-лінзою MaxField® 78D (Ocular, USA), гоніоскопію з 3-х дзеркальною лінзою (Volk, USA), тонометрію Гольдмана за щілинною лампою SL-120 з апланаційним тонометром AT 020 (ZEISS, Germany), рефрактометрію з використанням авторефрактометра RM-8800 (Topcon, Japan), УЗ-сканування (AVISO, Quantel Medical, France), ІЧ-діафаноскопію (Ophtacam, Україна, авт.свідоцтво №94310).

### *Збір даних*

Опитування пацієнтів та виявлення факторів ризику проводилися згідно рекомендацій Європейського глаукомного товариства щодо глаукомних пацієнтів [124]. Всі хворі скаржилися на значне зниження/зникнення гостроти

зору, постійний сильний біль в оці, почервоніння ока, світлобоязнь, головний біль в скроневій ділянці, деякі пацієнти відмічали нудоту, блювоту та порушення координації.

При біомікроскопії були виявлені наступні клінічні ознаки:

- у деяких пацієнтів зі збереженою гостротою зору та незначним, періодичним очним болем відмічалася судинна проліферація на краю зіниці, новоутворення судин з тонкою стінкою, ледве помітні у пацієнтів з темною райдужною оболонкою, новоутворення судин у передній камері, які були зафіксовані під час проведення гоніоскопії.
- У пацієнтів зі значно підвищеним внутрішньоочним тиском, інтенсивним болем (за шкалою NRS до 8-10 балів), значним зниженням або втратою гостроти зору спостерігається рубеоз значної поверхні райдужної обонки, утворення фіброваскулярної мембрани з увеальним екстропіоном, мідріазом, атонією зіниці. У таких пацієнтів часто спостерігається гіперемія, бульозна дистрофія або набряк рогівки.

Вік пацієнтів, включених у дослідження, склав від 52 до 75 років (рис.2.2). Був проведений порівняльний аналіз за клінічними даними двох груп пацієнтів: 1 група (контрольна) - 30 пацієнтів (30 очей), та друга (досліджувана група) - 28 пацієнтів (28 очей).

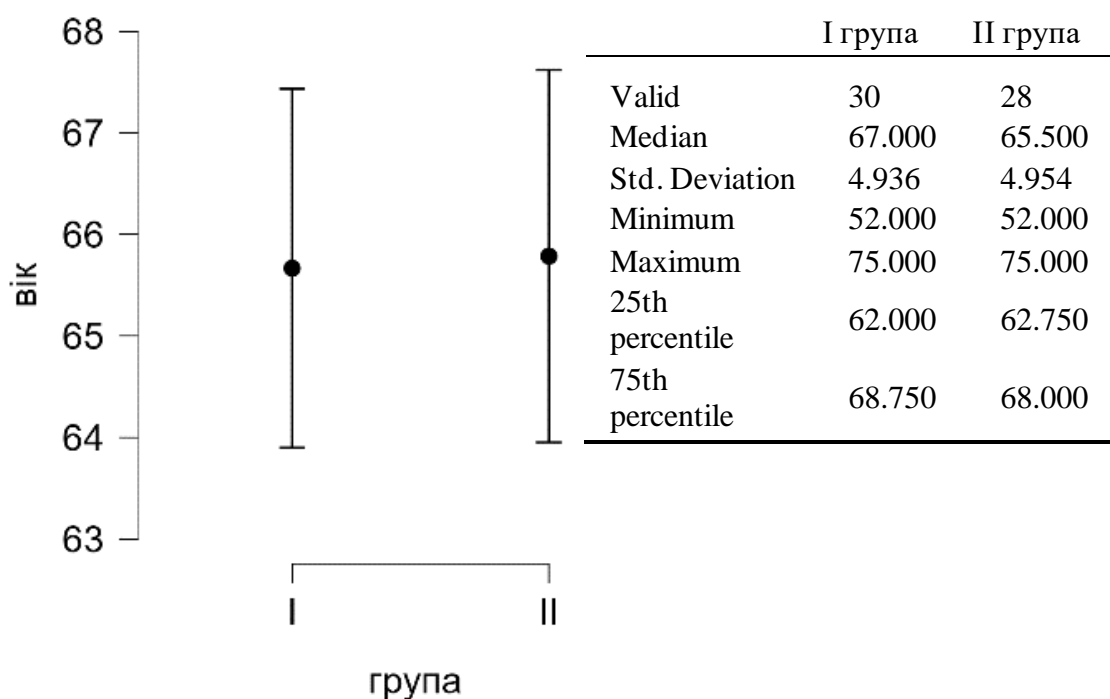


Рис.2.2 - Розподіл пацієнтів в 1 та 2 групах від віку.

*Примітка.* На графіку представлена Me (Q 25%-75%).

При дослідженні було визначено, що тривалість ЦД у пацієнтів обох груп становила від 3 до 18 років ( $p=0,45$ ). У вибірці обох груп був діагностований цукровий діабет у 9 пацієнтів (16%) тривалістю від 3 до 5 років, у 24 (41%) визначена тривалість від 6 до 10 років та 25 пацієнтів (43%) мали цукровий діабет 2 типу більше 11 років [145]. Розподіл пацієнтів в групах в залежності від тривалості цукрового діабету представлена на рисунку 2.3.

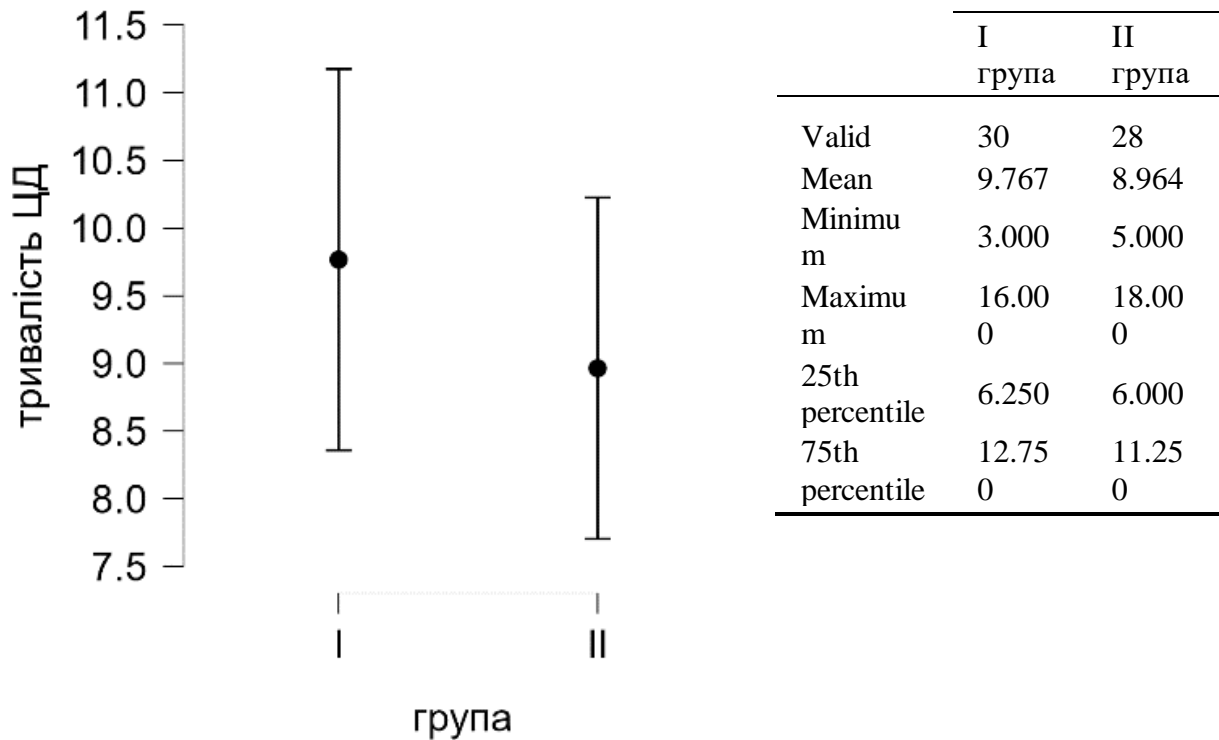


Рис. 2.3 – Розподіл пацієнтів в групах в залежності від тривалості цукрового діабету.

*Примітка.* На графіку представлена Me (Q 25%-75%).

Всі пацієнти були консультовані ендокринологом, та приймали цукрознижуючі препарати, з них 6 (10,3%) додатково приймали інсулін. Рівень глікозульованого гемоглобіну (HbA1c) на першому візиті склав 6,8 - 7,7 % (min-max). Розподіл пацієнтів в обох групах в залежності від рівня глікозульованого гемоглобіну (HbA1c) при первинному зверненні представлений на рисунку 2.4.

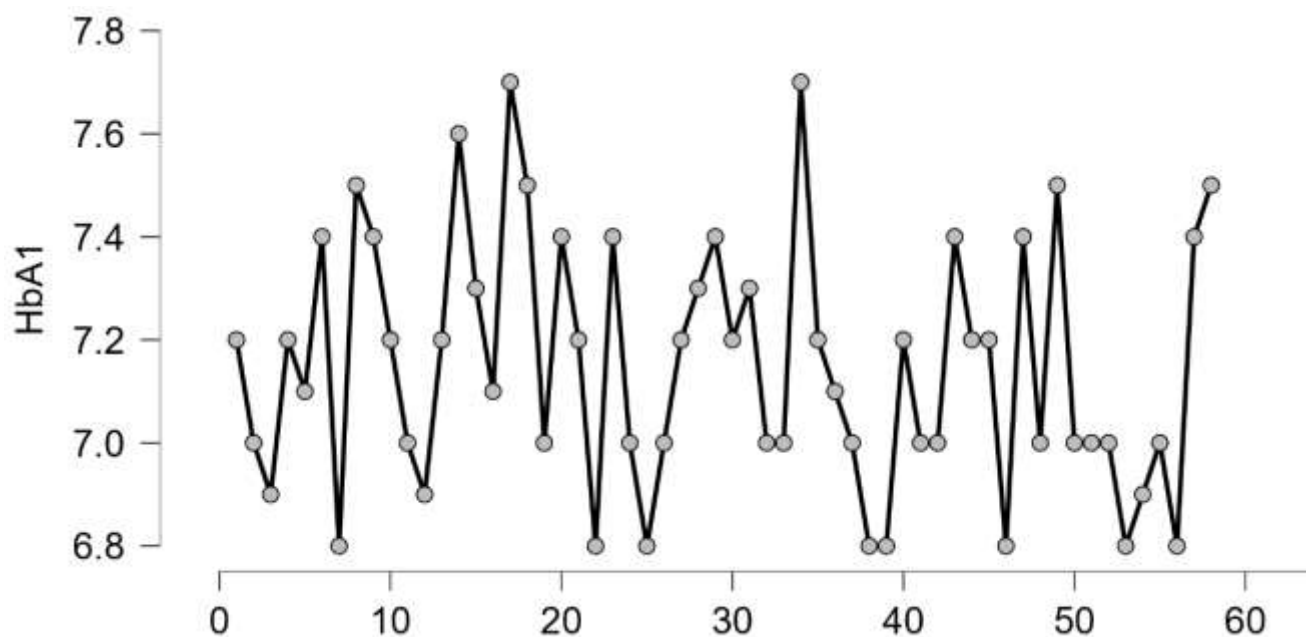


Рис.2.4 - Розподіл пацієнтів в обох групах в залежності від рівня глікозульованого гемоглобіну (HbA1c) при первинному зверненні.

*Примітка.* На графіку представлена Ме.

На початку дослідження (V0) у 40 пацієнтів (69%) визначався значно високий внутрішньоочний тиск від 36 мм рт. ст. до 50 мм рт. ст. Тільки у одного пацієнта ВОТ був визначений 29 мм рт.ст., у 17 пацієнтів (29 %) ВОТ становив від 30 мм рт.ст. до 35 мм рт.ст. ВОТ оцінювали за допомогою апланативної тонометрії за Гольдманом та розподіл пацієнтів в обох групах в залежності від вхідного рівня ВОТ представлений на рисунку 2.5.

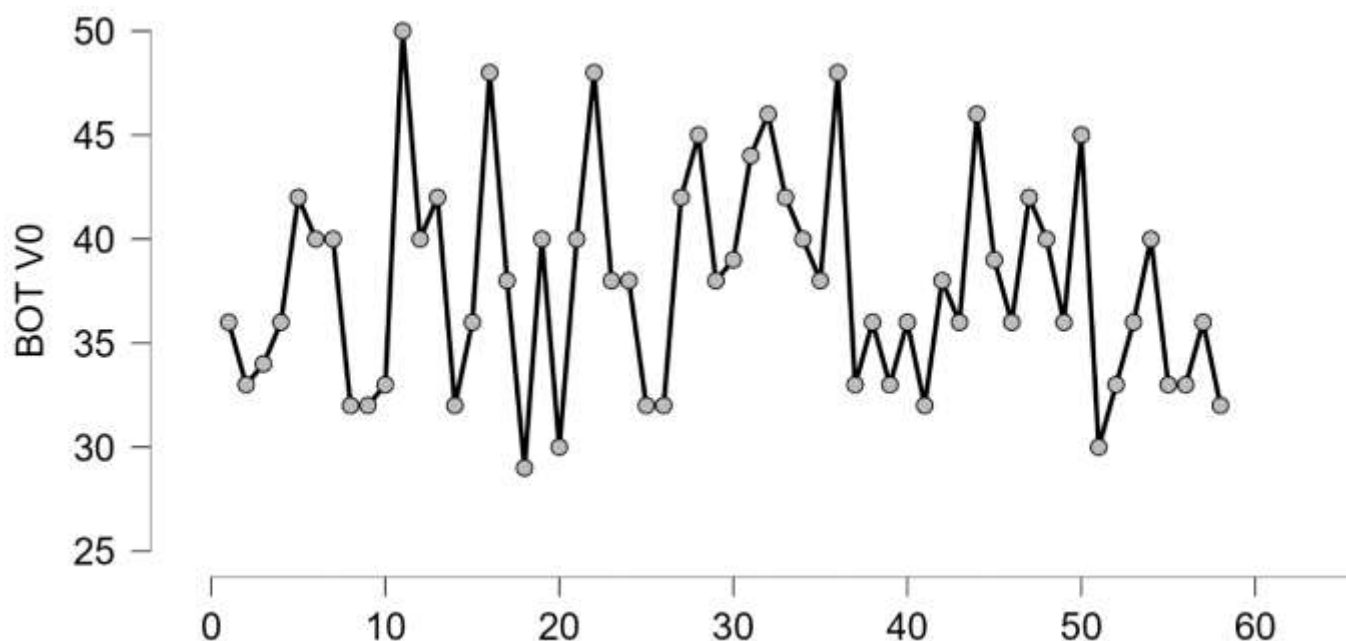


Рис. 2.5 - Розподіл пацієнтів в обох групах в залежності від показника внутрішньоочного тиску при первинному зверненні.

*Примітка.* На графіку представлена Ме.

Під час звернення (V0), а також на кожному контрольному огляді після ЦФК через 1, 3, 6, та 12 місяців (V1, V3, V6 та V12) у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом реєстрували БОТ, МКГЗ, кількість застосовуваних протиглаукомних препаратів, а також інтенсивність очного болю за шкалою NRS.

Було проведено анкетування за Числовою рейтинговою шкалою болю (Numerating Scale for pain, NRS), яка є одновимірною числовою шкалою з 11 пунктів, для оцінки інтенсивності болю [48]. Пацієнти оцінюють свій біль за шкалою від 0 до 10, де 0 означає відсутність болю, а 10 - найсильніший біль. Ми позначили категоріальні граничні значення болю для рейтингової шкали NRS як легка (1–4 бали), помірна (5–6 бали) та важка (7–10 бали) [128].

У пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом до лікування (V0) в нашій роботі в 100% відмічався очний біль, інтенсивність якого представлений на рисунку 2.6.

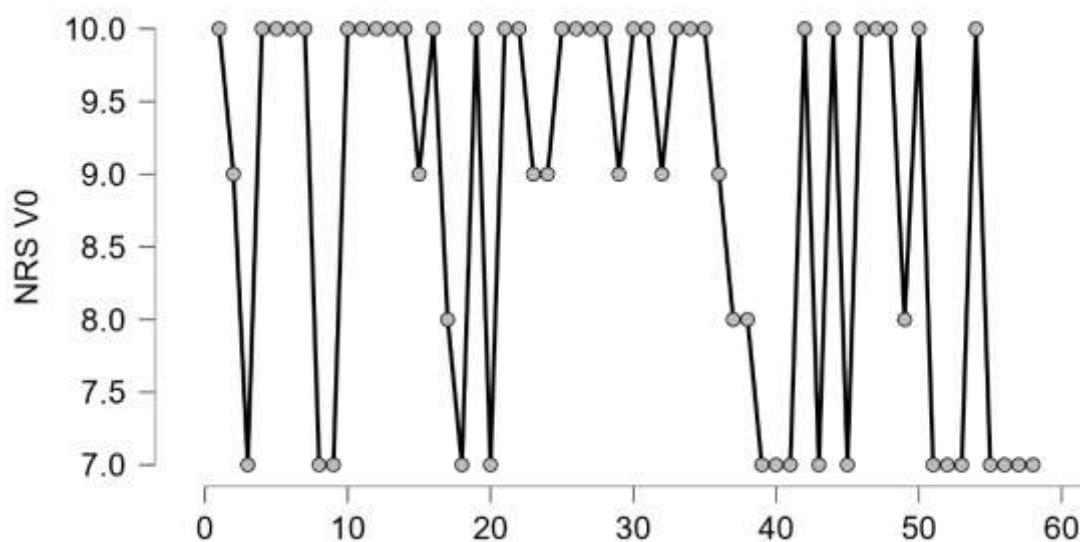


Рис.2.6 - Розподіл пацієнтів в обох групах в залежності від інтенсивності очного болю (Numericrating Scale for pain, NRS) при первинному зверненні.

*Примітка.* На графіку представлена Ме.

Лікування в кожному випадку було персоналізоване і спочатку проводилося зниження внутрішньоочного тиску з максимальним збереженням гостроти зору. На першому кроці спроба знизити внутрішньоочний тиск шляхом призначення місцевих комбінацій бета-блокаторів, аналогів простагландинів та інгібіторів карбоангідази, а також системне застосування інгібіторів карбоангідази. Обов'язково розглядалося покращення симптомів основного захворювання. Схема лікування, за необхідністю і при прозорих середовищах, включала інтравітреальні ін'єкції бевацизумабу та фотокоагуляцією сітківки.

В процесі роботи при кожному відвідуванні відразу, коли не було досягнуто адекватної відповіді на зниження ВОТ або при втраті отриманого

гіпотензивного ефекту, призначався повторний курс ТСК ЦФК. Після лікування гостроту зору оцінювали шляхом розподілу очей на три групи залежно від змін МКГЗ, а саме: покращена, незмінена та погіршена порівняно з базовими показниками.

### **2.2.2 Методики проведення трансклеральної циклофотокоагуляції неодимовим лазером та модифікована методика 810-м лазером**

Всіх пацієнтів, які проходили обстеження в рамках даної дисертаційної роботи, було випадково розподілене на дві групи, залежно від методики ТСК ЦФК та типу лазера, що було використано для проведення лікування. В першу групу було розподілене 30 пацієнтів (30 очей), яким ТСК ЦФК була виконана за стандартною методикою з використанням 1064 нм Nd:YAG лазера (контрольна група), в другу групу було розподілене 28 пацієнтів (28 очей), яким ТСК ЦФК виконувалась за модифікованою методикою з використанням 810 нм діодного лазера (досліджувана група).

В I групі хворих ТСК ЦФК виконувалася Nd:YAG лазером ( $\lambda=1064$  нм) з полімерним моноволоконним кварцовим наконечником діаметром 600 мкм за допомогою якого здійснювалася дозована компресія склери ( $2,4-4 \cdot 10^4$  Па) при 5 секундній експозиції. Енергія на виході моноволокна складала 1,0 Дж на один імпульс [159].

В II групі пацієнтів протокол ТСК ЦФК включав використання діодного лазера ( $\lambda=810$  нм) та контактного волоконно-оптичного G-зонда, прикріпленого до напівпровідникового лазерного блоку Vitra 810 (Quantel Medical, Франція) з потужністю 1000 мВт, експозицією 1,5 с (енергія 1,5 Дж) на один імпульс. Підшва G-зонду утримується паралельно зоровій осі, при цьому коротший край підшви міцно тримається між передньою межею та серединою лімба, що розміщує лазерне волокно над *pars plicata*. Процедура ЦФК виконувалась однократно.

В обох групах ТСК ЦФК здійснювалася концентрично по колу 360°. При використанні довжини хвилі 1064 нм лазерні припали виконували в 2 ряди, тому їх кількість була більшою. З урахуванням даних попереднього дослідження, де було проведено візуалізацію *pars plicata* циліарного тіла за допомогою інфрачервоної діафаноскопії та їх ширина склала в середньому 2,0 мм [155], припали в усіх хворих виконували в 1,5-2,0 мм від хірургічного лімба. Для обох лазерів, було необхідно уникнути 3-х і 9-и годинних меридіанів (щоб не ушкодити довгі задні циліарні артерії), а також ділянок стоншення склери, місць фільтраційної подушки та дренажного пристрою від глаукоми [145].

Дані літератури зазначили, що для ефективної ЦФК необхідна енергія імпульсу лазерного випромінювання 2,5-4,5 Дж. Але ґрунтуючись на попередньому дослідженні для досягнення ефекту ТСК ЦФК та зменшення частоти ускладнень, використовувалася енергія діодного лазера в 1,5 Дж, а для Nd:YAG лазера – 1,0 Дж [43]. Загальна енергія, використана під час сеансу ЦФК, була розрахована для двох груп за допомогою рівняння: Загальна енергія (Дж) = Потужність (Вати) x Експозиція (секунди) x Кількість припалів.

Сума лазерних припалів за 1 сеанс склала 40 (38-40) та 30 (30-30) ( $p=0,000$ ) відповідно в I та II групах. Загальна енергія за 1 сеанс становила в I групі 40 (38-40) Дж та в II – 45 (44,9-45) Дж ( $p=0,000$ ) [145].

Після ТСК ЦФК пацієнтам з протизапальною метою призначали місцеві стероїди протягом 2 тижнів [14]. Для зниження активності циклооксигенази та пригнічення синтезу простагландинів пацієнтам призначався курс нестероїдних протизапальних препаратів протягом 1 місяця [44].

Пацієнтам було рекомендовано продовжувати прийом передопераційних антиглаукомних препаратів: фіксована комбінація дорзоламід/тімолол 2 рази/день та бримонідин 2 рази/день, а також пероральний ацетазоламід за необхідністю. Медикаментозна гіпотензивна

терапія коригувалась для кожного пацієнта під час кожного візиту; її зменшували поетапно, коли це було можливо.

*Показники успіху та невдачі.* Успіхом проведеного лікування було визначено досягнення рівня ВОТ від 6 до 21 мм рт. ст. (або зниження ВОТ на  $\geq 30\%$  від початкового рівня), а також забезпечення відсутності болю в оці. Вторинний результат включав оцінку МКГЗ, кількості протиглаукомних препаратів після проведення трансклеральної ЦФК, необхідності застосування перорального ацетазоламіду та потреби в додатковому лікуванні.

Невдача вважалася щоразу, коли ВОТ зберігався на рівні  $\geq 22$  мм рт. ст., незважаючи на максимальну медикаментозну терапію; розвиток серйозних ускладнень (ексудативний фіброз, фтізіс); або необхідність хірургії з приводу глаукоми.

Рішення про повторний курс ЦФК ми приймали не раніше ніж через 1 місяць після попереднього лікування. Перехід до оперативного лікування вирішував хірург в кожному конкретному випадку, якщо гіпотензивних ліків і лазерної терапії було недостатньо для контролю ВОТ, що відповідає дослідженням інших авторів [98].

### **2.2.3 Передопераційна підготовка, післяопераційне лікування та спостереження за пацієнтами**

Перед сеансом ТСК ЦФК усім пацієнтам проводили епібульбарну анестезію (3-х кратно проксиметакаїну гідрохлориду 0,5%), перибульбарну або ретробульбарну анестезію (1,0 лідокаїну гідрохлориду 2%). Після процедури ТСК ЦФК парабульбарно вводили глюкокортикостероїд (1,0 дексаметазон 0,4%).

Після операції на 2 тижні призначали протизапальну терапію кортикостероїдами (лотепреднолу етабонат 0,5% 4 рази на добу). Нестероїдні

протизапальні препарати (бромфенак 0,09% 3 рази на добу) використовували протягом 1 місяця [145].

*Тактика лікування при появі ускладнень.* У ранньому післяопераційному періоді при розвитку гіфеми або часткового гемофтальму призначали додаткову одноразово парабульбарну ін'єкцію ферментних препаратів (гіалуронідаза 64 ОД). В разі розвитку післяопераційного іридоцикліту різного ступеня вираженості хворим призначали парабульбарні ін'єкції глюкокортикостероїдів протягом 3-7 днів. При появі у пацієнта транзиторної гіпертензії їм додатково було місцеве призначено гіпотензивне лікування у вигляді інстиляцій селективних  $\beta_1$ -адреноблокаторів 2 рази на добу протягом 2-4 тижнів, або пероральний інгібітори карбоангідрази (ацетазоламід 250 мг - 1-2 рази на добу) 3-10 днів. Пацієнтів в післяопераційний період оглядали наступного дня, через 1, 3, 6 та 12 місяців. Щоразу проводили детальне офтальмологічне обстеження (розділ 2.2).

### **2.3 Методи статистичних досліджень**

Статистичний аналіз отриманих у ході роботи результатів проводили з використанням програми JASP Team (2024), JASP (Version 0.19.2) [Computer software]. Якісні дані описувалися за допомогою числа та відсотків. Кількісні змінні перевіряли на розподіл нормальності за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Параметричні дані були представлені як середнє  $\pm$  стандартне відхилення та 95% ДІ ( $M \pm SD$  [95% ДІ]), а непараметричні дані були представлені як медіана (Me) та 25% і 75% кuartілі (Q 25%-75%). Для порівняння двох параметричних змінних використовувався парний t-критерій. Для кожного пацієнта було відзначено кількість післяопераційних ускладнень, кількість ліків порівняно з початковим рівнем і місяці спостереження. Порівняння цих непараметричних даних між групами проводили за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Для аналізу категоріальних даних

використовувався тест  $\chi^2$ . Апостеріорний аналіз для тесту Фрідмана (ДА  $\chi^2_F$ ) повторних вимірювань використовувався в межах досліджуваної групи для визначення того, які умови істотно відрізняються один від одного, на підставі відмінності їх середніх рангів. Був використаний кореляційний аналіз за Спірменом ( $r_s$ ). При необхідності аналізу кількісної оцінки величини ефекту для якісних ознак обчислення проводили за показником відношення шансів (ВШ; Odds Ratio – OR). Для узагальнення отриманих результатів розраховували 95% вірогідний інтервал ( $\pm 95\%$  ВІ; Confidence limit for means Interval – CI) [105].

Дані гістологічного дослідження рахували та представляли графічно у відсотках. Значущість взаємозв'язку між використаними двома лазерами  $\lambda=1064$  нм або  $\lambda=810$  нм у факторній таблиці розмірності  $2 \times 2$  (таблиці сполученості ознак) досліджували за допомогою точного тесту Фішера. Для проведення аналізу виявлення сили зв'язку між ЦФК з  $\lambda=1064$  нм і  $\lambda=810$  нм та гістологічними змінами в циліарному тілі визначався критерій Крамера V. В усіх випадках  $p < 0,05$  вважалось статистично значущим [153].

#### **2.4 Дотримання етичних норм дослідження**

Усі експериментальні дослідження було проведено згідно норм Комітету з біоетики тварин ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», з дотриманням директив європейської комісії (86/609/ЕЕС), Етичного кодексу вченого України (НАН України, 2009), закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ВВР, 2006 N27, стр.230, із змінами, внесеними згідно із Законом N1759-VI (1759-17) від 15.12.2009, ВВР, 2010, N9, ст.76). Були мінімізовані страждання тварин. При маніпуляціях дотримувалися умов антисептики та асептики.

Пацієнти учасували в дослідженні добровільно з дотримання основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину,

Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 року, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 року) та відповідали нормативним правовим актам України: «Основам законодавства України про охорону здоров'я» (1993), «Про лікарські засоби» (1996), «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), «Про захист персональних даних» (2010), «Про вищу освіту» (2017), Постанова КМУ від 09.11.2004 року №1497, Наказ МОЗ України №616 від 03.08.2012 року «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань медичної техніки та виробів медичного призначення, Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 року (зі змінами і доповненнями, внесеними Наказом МОЗ №523 від 12.07.2012 року; №304, 06.05.2014; № 966, 18.12.2014; № 639, 01.10.2015), «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», № 244 від 01.03.2012. Всі пацієнти були проінформовані про характер дослідження та необхідність лазерного лікування, та підписали інформовану згоду на проведення діагностичного обстеження, лікування та використання персональних даних згідно дисертаційного дослідження, затвердженого засіданням комісії з питань етики. Згода на проведення дослідження була видана комісією з біоетики ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (Протокол №3 від 20.10.2022 року).

Заключне засідання комісії з питань етики ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» розглянуло звіт та інші матеріали про завершене дослідження (Протокол №1 від 16.01.2025 року), прийняло рішення схвалити проведене дане експериментально-клінічне дослідження, що відповідає міжнародним нормативним актам та законам України.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Завдання цього фрагменту дослідження – в експерименті на кроликах вивчити гістопатологічну вираженість пошкодження циліарного тіла трансклеральним впливом випромінювання лазера з довжиною хвилі 810 нм з різними енергетичними параметрами, та на основі цих даних визначити найбільш оптимальні параметри селективного пошкодження циліарного епітелію (пігментованого та непігментованого) з мінімальною дезорганізацією архітекtonіки та збереженням строми циліарного тіла кроликів. Далі в експерименті на кроликах порівняти гістопатологічні зміни шару непігментованого циліарного епітелію після трансклерального впливу лазерним випромінюванням з різними довжинами хвилі (810 нм та 1064 нм).

#### **3.1 Офтальмоскопічні зміни структур очного дна кролика після нанесення контрольних лазерних коагулятів 810-м лазером**

На першому етапі в експерименті було проаналізовано налаштування енергії лазерного випромінювання діодного лазера (810 нм) для визначення мінімальної порогової енергії. Встановлювалося співвідношення між граничною енергією та тривалістю імпульсу прицільної дії лазерного випромінювання (810 нм) з виникненням незворотного пошкодження циліарного епітелію в оці кролика. Було визначено оптимальне співвідношення енергії лазерного випромінювання діодного лазера (810 нм) – 850 – 1500 мВт при тривалості імпульсу - 1,5 с, яке було визначено при нанесенні лазерних коагулятів з встановленим прицільним пошкодженням циліарного епітелію та неушкоджені прилеглих тканин.

Далі офтальмоскопічно оцінювали контрольні транссклеральні лазерні коагуляції, які наносили в зоні спереду від екватора з використанням діодного лазера (810 нм) потужністю 2000 мВт та експозиція 1,5 сек (3 Дж) та потужністю 1000 мВт та експозиція 1,5 сек (1,5 Дж) для визначення ступеню лазерного пошкодження сітківки. Так, безпосередньо після транссклерального лазерного втручання було визначено наявність локальних вогнищ набряку та коагуляції сітківки і судинної оболонки ока внаслідок використання обох енергій лазерного впливу. На 10 день після транссклерального лазерного втручання з використанням енергії 3 Дж було виявлено деструкцію всіх шарів сітківки та більшу площу вогнищ атрофії структур очного дна порівняно з енергією 1,5 Дж, використання якої супроводжувалось пошкодженням переважно зовнішніх шарів сітківки (рис.3.1) [152].

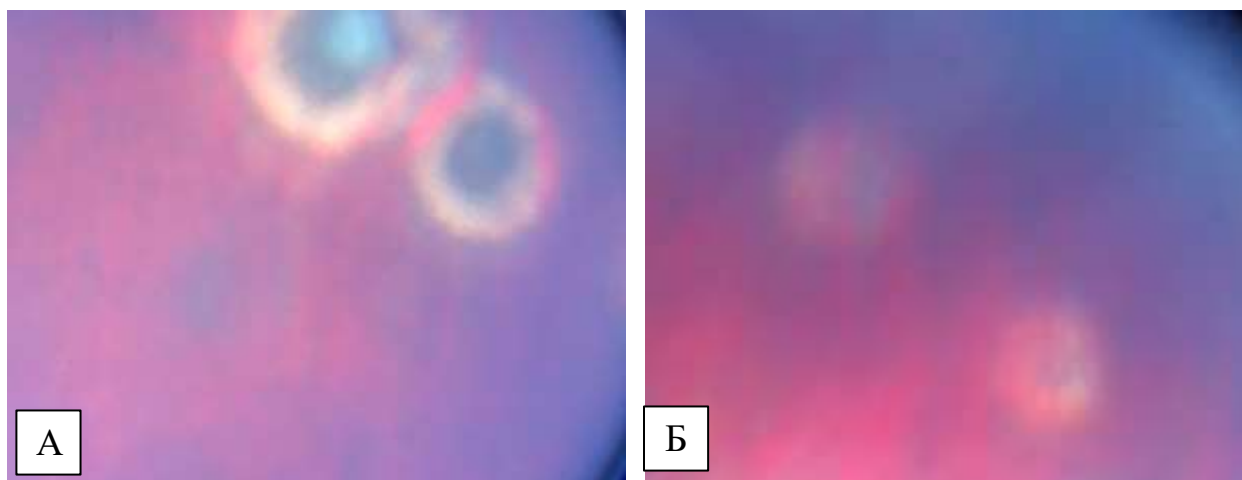


Рис.3.1 - Офтальмоскопічна картина контрольних лазерних коагулятив сітківки очей кролика, які наносили 810-м лазером в зоні спереду від екватора:

А – потужність 2000 мВт та експозиція 1,5 сек (3 Дж);

Б - потужність 1000 мВт та експозиція 1,5 сек (1,5 Дж).

### **3.2 Гістопатологічні зміни структур очей кроликів після транссклеральної циклофотокоагуляції 810-м лазером**

На другому етапі офтальмоскопічно оцінювали тканинні зміни у кроликів після ТСК ЦФК. При потужності лазера 2000 мВт з експозицією 1,5 с під час лазерної обробки спостерігались звукові явища «ефект попкорну», а при потужності 1000 мВт з експозицією 1,5 с звукові явища носили поодинокий характер.

На 10 день після ТСК ЦФК з використанням енергії 3 Дж в проекції циліарного тіла було виявлено набряк строми циліарного тіла, вогнища за типом коагуляційного некрозу, що включають детрит клітин пігментного епітелію та деструктовані безпігментні клітинні елементи циліарного тіла, розширені судини судинної оболонки з коагуляцією клітин крові у просвіті, набрякла склеральна строма, осередки деструкції прилеглих колагенових волокон склери та явища коагуляційного некрозу (рис. 3.2, рис. 3.3, рис.3.4) [152].

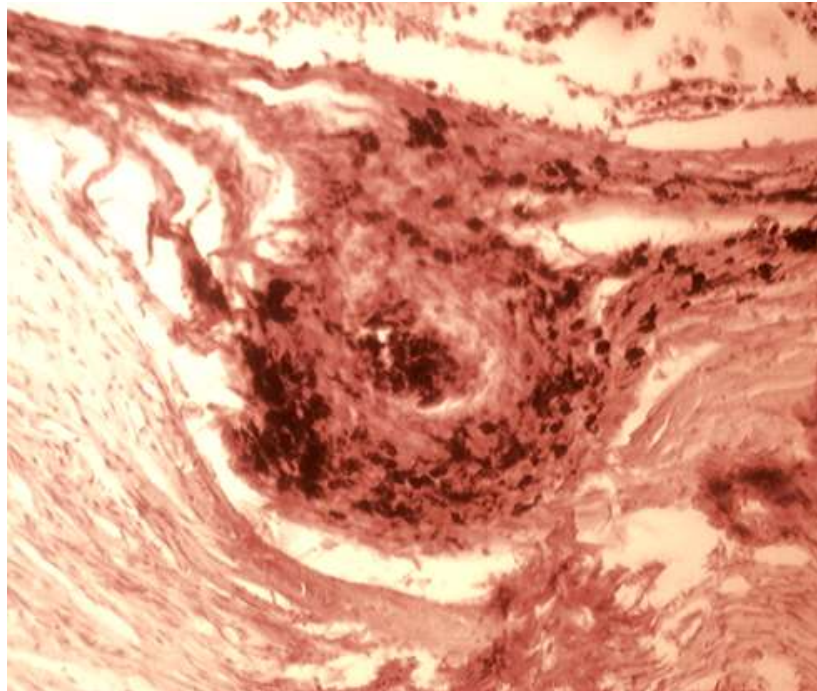


Рис.3.2 - Мікроскопічне зображення зрізу тканин ока після впливу діодним лазером 2000 мВт/1,5 сек (3 Дж) у нижній частині проєкції циліарного тіла. Спостерігається масивне вогнище поблизу зубчастої лінії за типом коагуляційного некрозу, що включає детрит клітин пігментного епітелію та деструктовані безпігментні клітинні елементи судинної оболонки та циліарного тіла. На периферії зліва видно різко набрякла склеральна строма. Донизу від осередку деструкції прилеглих колагенових волокон склери та стан коагуляційного некрозу. Над осередком деструкції фрагменти клітин деструктованої сітківки та пігментного епітелію. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. 200×.

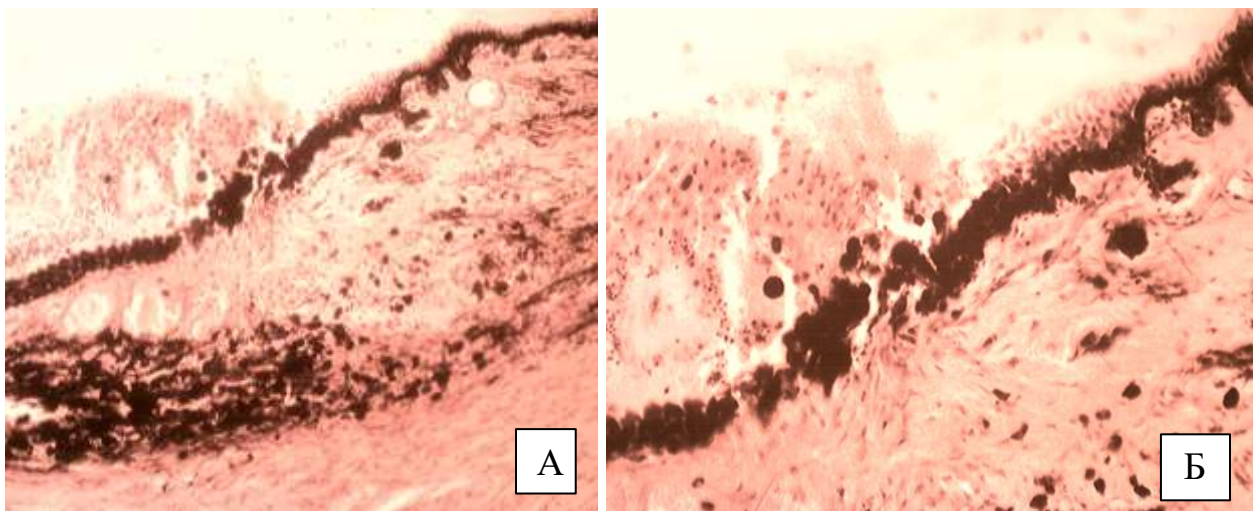


Рис.3.3 - Мікроскопічні зображення зрізів тканин ока після впливу діодним лазером 2000 мВт/1,5 сек (3 Дж) у нижній частині проєкції циліарного тіла.

А - вогнище деструкції безпігментного епітелію (зліва видно масивний клітинний детрит), справа видно смужку збережених клітин безпігментного епітелію циліарного тіла. Також у центральній частині видно невелику ділянку деструкції пігментного епітелію.

Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. 100×.

Б - Фрагмент рисунка 3.3 - при більшому збільшенні – видно деталі деструктивних змін циліарного безпигментного та пігментного епітелію. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб.200×.

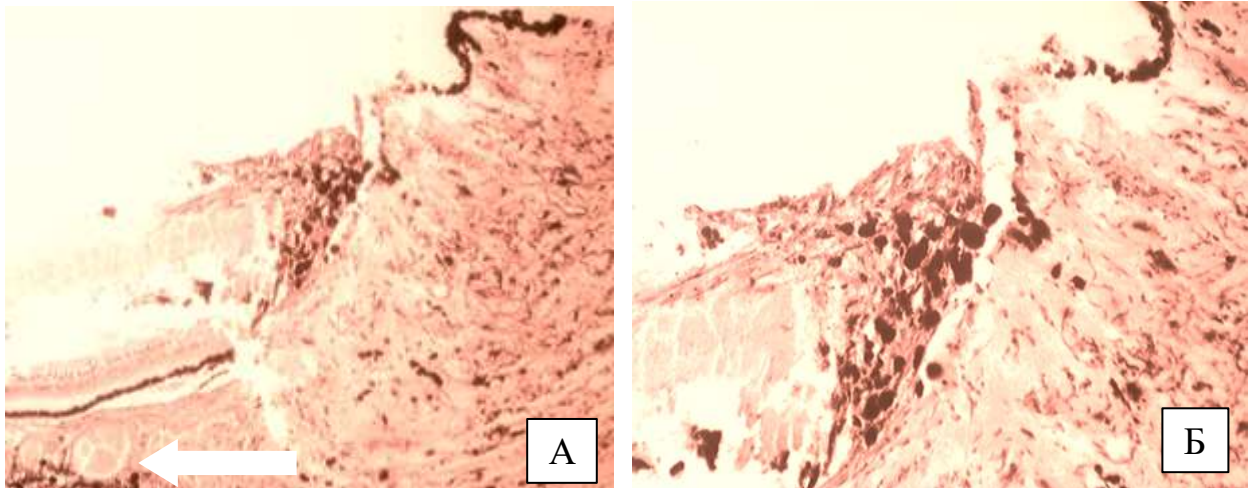


Рис.3.4 - Мікроскопічні зображення зрізів тканин ока після впливу діодним лазером 2000 мВт/1,5 сек (3 Дж) у нижній частині проєкції циліарного тіла.

А - протяжне вогнище пошкодження поблизу зубчастої лінії з повною деструкцією безпигментного епітелію та прилеглої сітківки. Зліва видно розширені судини з коагуляцією клітин крові у просвіті – стрілка. У верхній центральній частині - зона деструкції пігментного епітелію з набряком строми циліарного тіла, що розташована нижче.

Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. 100×.

Б - фрагмент малюнку 3.4 - при більшому збільшенні – видно деталі деструктивних змін циліарного безпигментного та пігментного епітелію. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб.200×.

На 10 день після ТСК ЦФК з використанням енергії 1,5 Дж в проекції циліарного тіла також було виявлено набряк строми циліарного тіла, але переважали ділянки деструкції безпигментного і пигментного епітелію циліарного тіла, набряк та глибки пігменту в стромі циліарного тіла (рис.3.5, рис.3.6). Але явища деструкції циліарного тіла та склери в зоні лазерного впливу та навколишніх тканинах були не так яскраво представлені, як після впливу лазерного випромінювання з більшою енергією [152].

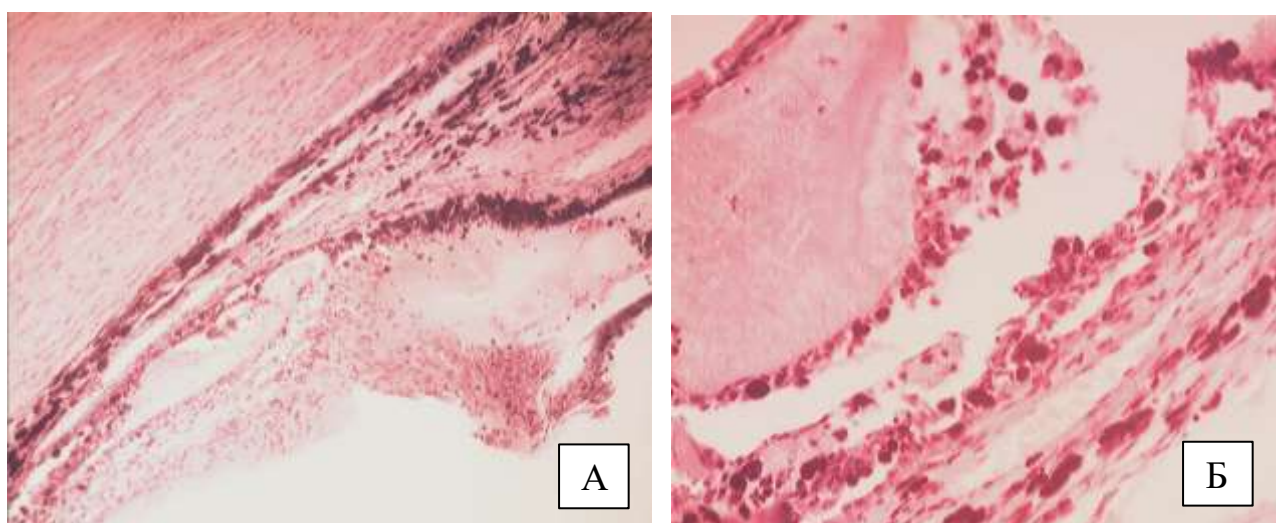


Рис.3.5 - Мікроскопічні зображення зрізів тканин ока, вплив діодним лазером 1000 мВт/1,5 сек (1,5 Дж) у верхній частині проекції циліарного тіла. А - осередок деструкції безпигментного і частково пигментного епітелію (праворуч видно масивний клітинний детрит), зліва видно смужку сітківки з деструкцією клітинних шарів.

Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. 100×.

Б - осередок деструкції пигментного епітелію сітківки прилеглої частини циліарного тіла, видно численні глибки зруйнованого пігменту.

Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. 400×.

При впливі лазерної енергії діодного лазера  $\lambda=810$  нм з використанням енергії 1,5 Дж в проекції циліарного тіла також в значній кількості препаратів було виявлено набряк стромі циліарного тіла, але переважали ділянки деструкції безпигментного і пигментного епітелію циліарного тіла, набряк та глибки пігменту в стромі циліарного тіла (рис.3.6) [152].



Рис.3.6 - Мікроскопічні зображення зрізів тканин ока, вплив діодним лазером 1000 мВт/1,5 сек (1,5 Дж) у верхній частині проекції циліарного тіла. Осередок деструкції пигментного і безпигментного епітелію циліарного тіла видно численні глибки деструктованого пігменту (ефект вибивання пігменту) в підлягає стромі циліарного тіла. Ексудативне відшарування сітківки, порушення шарів та деструктивні зміни. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. 200×.

Також, відмічено, при впливі лазерної енергії діодного лазера  $\lambda=810$  нм з використанням енергії 1,5 Дж в проекції циліарного тіла деструкція та фокальний некроз безпігментного та пігментного епітелію циліарного тіла, а також відділення пігментного циліарного епітелію від строми (рис.3.7).

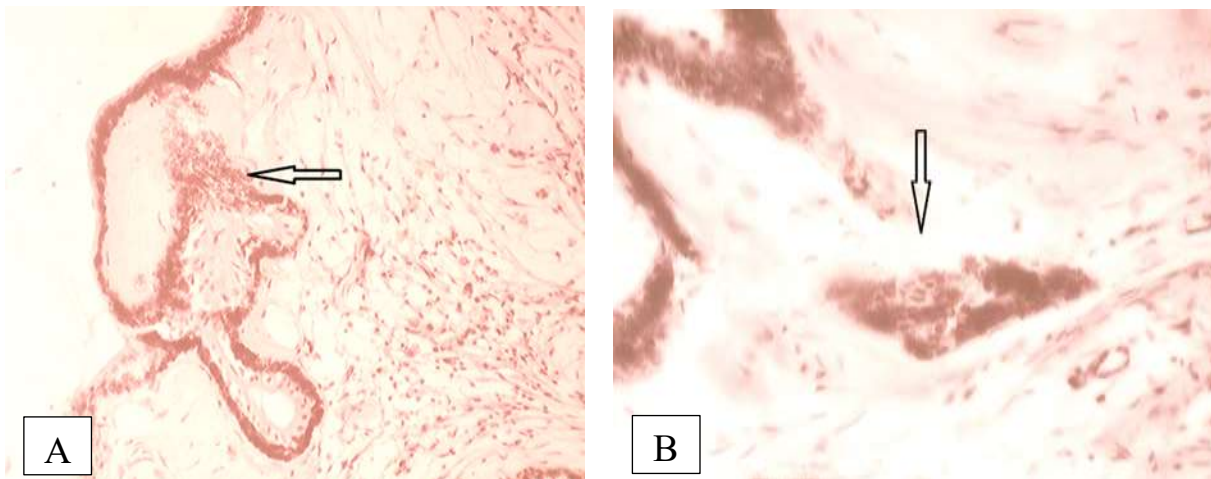


Рис. 3.7 - Мікроскопічні зображення зрізів тканин ока. Вплив лазерної енергії  $\lambda=810$  нм потужністю 1,5 Дж (1000 мВт/1,5 с) у верхній частині проекції циліарного тіла.

А - Осередок деструкції пігментного і безпігментного епітелію циліарного тіла видно численні глибоки деструктованого пігменту (ефект вибивання пігменту – стрілка) в стромі циліарного тіла.

Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. 100×

В - Відділення пігментного циліарного епітелію від строми (стрілка).

Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. 200×

При впливі лазерної енергії діодного лазера  $\lambda=810$  нм з використанням енергії 1,5 Дж в проекції циліарного тіла явищ коагуляції колагену, руйнування строми циліарного тіла, склери в зоні лазерного впливу та

навколишніх тканинах не відмічалось, як ми попередньо спостерігали після впливу лазерного випромінювання (810 нм) з більшою енергією (3 Дж) [152].

### **3.3 Гістологічні зміни в циліарному тілі ока кролика після трансклеральної циклофотокоагуляції 1064-м лазером**

При впливі лазерної енергії неодимового лазера  $\lambda=1064$  нм потужністю 1,0 Дж (рис. 3.8, рис. 3.9) в більшості препаратів відзначалося відшарування та деструкція безпігментного шару епітелію циліарного тіла, гомогенізація строми, руйнування частини циліарних відростків. Прикоренева зона райдужної оболонки була набрякла, а частина клітин піддавалася некрозу, стромальні елементи були розпушені [153].

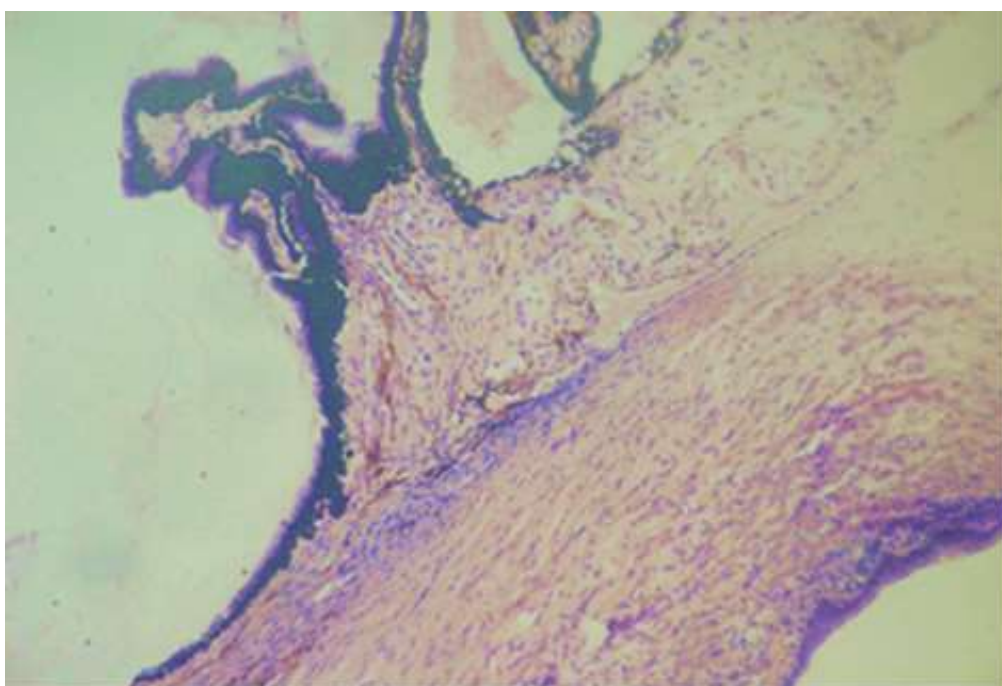


Рис.3.8 - Мікроскопічні зображення зрізів тканин ока кролика. Вплив лазерної енергії  $\lambda=1064$  нм з потужністю 1,0 Дж. Набряк строми циліарного тіла та фокальний некроз безпігментного шару циліарного епітелію. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. 70 $\times$ .

Також після впливу лазерної енергії неодимового лазера  $\lambda=1064$  нм потужністю 1,0 Дж місцями в препаратах відзначалося крім набряку строми циліарного тіла, деструкція пігментного епітелію з відшарування безпігментного епітелію та з формуванням кістоподібних (вакуолеподібних) утворень, скупчення гомогенних включень, що містять білок, між циліарними відростками в кути передньої камери (рис. 3.9) [153].

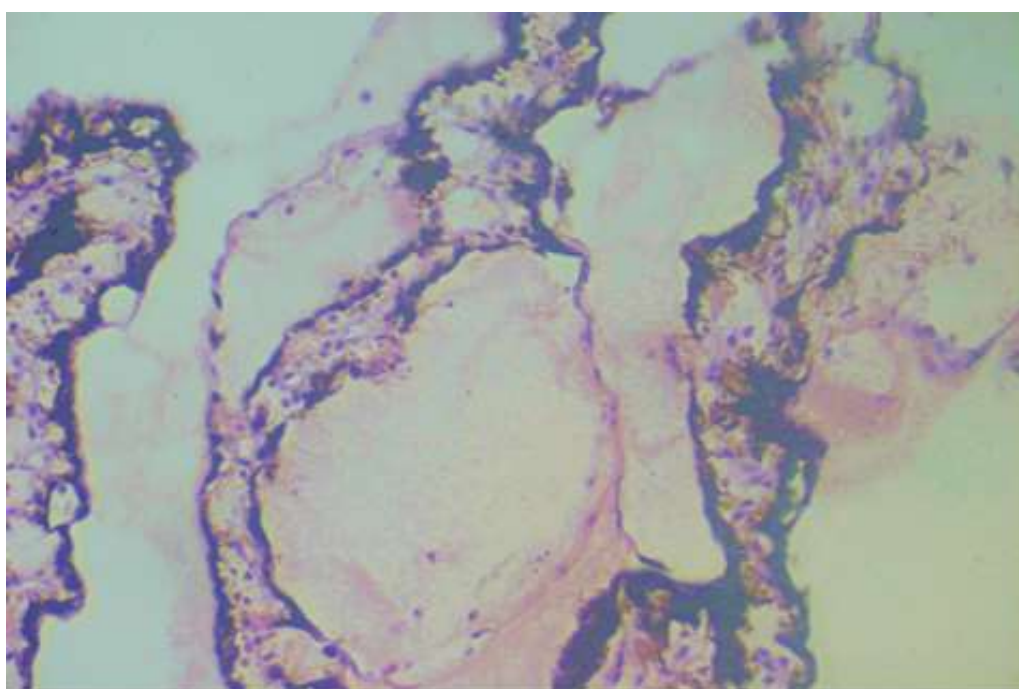


Рис.3.9 - Мікроскопічні зображення зрізів тканин ока кролика. Вплив лазерної енергії  $\lambda=1064$  нм з потужністю 1,0 Дж. Деструкція та відшарування безпігментного епітелію циліарного тіла з формуванням кістоподібних утворень.

Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. 180 $\times$ .

### **3.4 Порівняння гістологічних змін в циліарному тілі ока кролика після транссклеральної циклофотокоагуляції $\lambda=1064$ нм та $\lambda=810$ нм з низькими енергетичними параметрами**

Усього було зроблено 273 гістологічних зрізів отриманих з тканин очей кроликів, що містять циліарний епітелій через 10 днів після ТСК ЦФК. Проведено аналіз 125 препаратів при використанні лазерного випромінювання  $\lambda=1064$  нм (1,0 Дж), та 148 препаратів при використанні лазерного випромінювання  $\lambda=810$  нм (1,5 Дж).

Найбільш часті зміни, які ми відмічали та аналізували в гістологічних зрізах після ТСК ЦФК обох лазерів були: 1) набряк строми циліарного тіла; 2) фокальний некроз безпігментного шару циліарного епітелію; 3) деструкція та фокальний некроз безпігментного та пігментного епітелію циліарного тіла 4) відділення пігментного циліарного епітелію від строми.

При використанні обох лазерів в гістологічних препаратах відзначалися зміни в стромі циліарного тіла, в основному реактивного характеру (набряк, вакуолізація та порушення мікроциркуляції), які не мали зв'язок з використанням лазерного випромінювання будь-якої довжини хвилі [153].

Також в декількох препаратах при використанні лазерного випромінювання як  $\lambda=1064$  нм, так і  $\lambda=810$  нм, ми визначили коагуляцію колагену та руйнування строми циліарного тіла, але це, скоріше за все, виникало при повторному лазерному впливі в те саме місце. Повної деструкції циліарного епітелію відмічено не було, як зазначали деякі автори, при стандартних енергетичних умовах використання діодного лазера [82, 93].

На рисунку 3.10 наведений відсоток гістологічних змін в циліарному тілі в досліджуваних препаратах в залежності від втручання лазерного випромінювання  $\lambda=1064$  нм або  $\lambda=810$  нм.

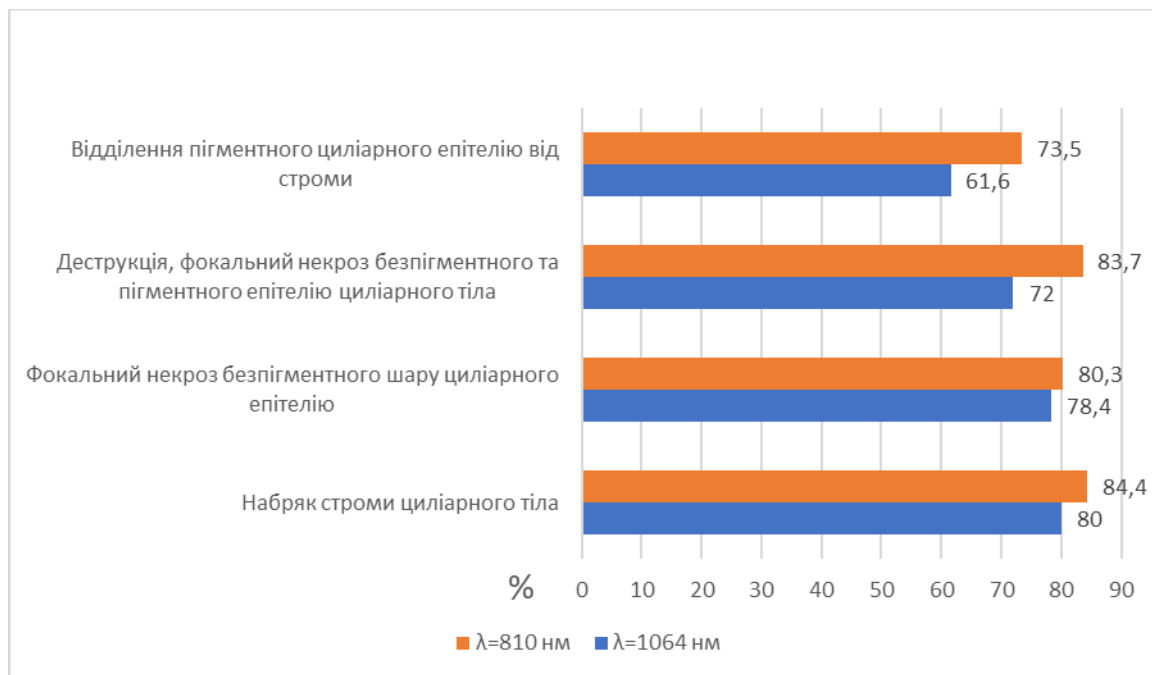


Рис.3.10 - Відсоток гістологічних змін в циліарному тілі в досліджуваних препаратах в залежності від втручання лазерного випромінювання  $\lambda=1064$  нм або  $\lambda=810$  нм

В таблиці 3.1 представлена порівняна кількість гістологічних змін в циліарному тілі кроликів між групами після втручання лазерного випромінювання  $\lambda=1064$  нм та  $\lambda=810$  нм [153].

Таблиця 3.1

**Гістологічні зміни в циліарному тілі після від втручання лазерного випромінювання  $\lambda=1064$  нм або  $\lambda=810$  нм**

№ з/п	Гістологічні зміни в циліарному тілі після лазерного втручання	Точний критерій Фішера (двосторонній)
1	2	3
1	Набряк строми циліарного тіла	$p=0,425$
2	Фокальний некроз безпігментного шару циліарного епітелію	$p=0,764$

1	2	3
3	Деструкція та фокальний некроз безпігментного та пігментного епітелію циліарного тіла	$p=0,026^*$
4	Відділення пігментного циліарного епітелію від строми	$p=0,038^*$

*Примітка:* ця таблиця є чотирипольною таблицею  $2 \times 2$ , що порівнює результати в кожній гістологічній зміні після лазерного втручання  $\lambda=1064$  нм або  $\lambda=810$  нм; \* - статистична значущість результатів між групами.

Точний тест Фішера продемонстрував, що між групами лазерного втручання  $\lambda=1064$  нм та  $\lambda=810$  нм не спостерігалися значних відмінностей щодо виникнення набряку строми циліарного тіла ( $p=0,425$ ) та фокального некрозу безпігментного шару циліарного епітелію ( $p=0,764$ ). Однак після ТСК ЦФК з  $\lambda=810$  нм в гістологічних препаратах деструкція та фокальний некроз безпігментного та пігментного епітелію циліарного тіла ( $p=0,026$ ) та відділення пігментного циліарного епітелію від строми ( $p=0,038$ ) склали більший відсоток, порівняно з ТСК ЦФК з  $\lambda=1064$  нм (83,7% проти 72%, 73,5% проти 61,6% відповідно при  $\lambda=810$  нм та  $\lambda=1064$  нм).

За допомогою критерія Крамера V у випадках значущості результатів були виявленні сили зв'язку між довжиною хвилі лазерного випромінювання, використаного для циклодеструкції ( $\lambda=810$  нм або  $\lambda=1064$  нм), та гістопатологічними змінами в циліарному тілі. При обох гістопатологічних ознаках, які показали статистичні відмінності між двома типами лазерів (1 - деструкція, фокальний некроз безпігментного та пігментного епітелію циліарного тіла та 2 - відділення пігментного циліарного епітелію від строми), був визначений слабкий зв'язок (критерій Крамера V дорівнював 0,141 та 0,127 відповідно) [153].

## Резюме

Експериментальне гістопатологічне дослідження очей кроликів показало, що використання лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм з енергією 1,5 Дж при контактній трансклеральній циклодеструкції та лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж при контактано-компресійній трансклеральній циклодеструкції не мають статистичних відмінностей в виникненні фокального некроза безпігментного шару циліарного епітелію та набряку строми циліарного тіла.

Використання лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм з енергією 1,5 Дж при контактній трансклеральній циклодеструкції або лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж при контактано-компресійній трансклеральній циклодеструкції в експерименті на кроликах однаково забезпечує селективний термічний вплив на епітелій циліарного тіла з обмеженим ушкодженням сусідніх структур [153].

### *Розділ висвітлено в матеріалах публікацій:*

1. Гузун О. В., Задорожний О. С., Чечин П. П., Артьомов О. В., Шаргі В., Король А. Р. Трансклеральна циклофотокоагуляція: порівняння гістопатологічних ефектів неодимового та діодного лазерів (експериментальне дослідження). Офтальмологічний журнал. 2024. № 5 (520), С. 32 – 37 [153]
2. Гузун О. В., Задорожний О. С., Чечин П. П., Артьомов О. В., Шаргі В., Король А. Р. Гістопатологічні зміни в очах кроликів після трансклеральної діодної циклофотокоагуляції. Одеський медичний журнал. 2024. № 4 (189), С. 13-18 [152]
3. Гузун О. В., Задорожний О. С., Чечин П. П., Артьомов О. В., Шаргі В., Король А. Р. Гістопатологічні зміни в очах кроликів після трансклеральної циклофотокоагуляції. Збірник наукових праць науково-практичної

конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Восьмий всеукраїнський РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР`24» [1-2 листопада 2024], С. 23-24 [151]

## РОЗДІЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Задачею цього етапу клінічного дослідження було модифікувати спосіб діодної ТСК ЦФК (810 нм) та порівняти його ефективність з ТСК ЦФК (1064 нм) у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та ЦД при спостереженні протягом 12 місяців.

#### **4.1 Модифікація способу діодної ТСК ЦФК (810 нм). Порівняльна ефективність модифікованого способу діодної ТСК ЦФК та ТСК ЦФК (1064 нм) у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом**

В експериментальній частині роботи була визначена оптимальна, прицільно пошкоджуюча енергія лазерного випромінювання діодного лазера (810 нм). Був проведений патогістологічний аналіз, який визначив, що енергії лазерного випромінювання діодного лазера (810 нм) – 1000 мВт при тривалості імпульсу - 1,5 с (1,5 Дж) викликає пошкодження циліарного епітелію в оці кролика та не ушкоджує прилеглі тканини. Більшість авторів використовували високі енергії лазера, які викликали значні ускладнення після лазерних втручань [9, 95, 110]. Тобто, в клінічній частині роботи була модифікована ТСК ЦФК (810 нм) з визначенням мінімальної порогової енергії лазерного випромінювання (1,5 Дж) та виконанні 30 припалів циліарного тіла (45 Дж за сеанс) для лікування пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та ЦД2.

Варіаційний математичний аналіз показав, що значення досліджуваних показників пацієнтів із НВГ з цукровим діабетом до лікування відрізнялися від нормального (тест Колмогорова-Смірнова  $p < 0,001$ ). Отже, подальший

аналіз було проведено з використанням методів непараметричної статистики (для множинних порівнянь використовували критерій Kruskal-Wallis, для парних – критерій Mann-Whitney).

*Вихідні демографічні та клінічні дані*

Дослідження включало 58 очей 58 пацієнтів із середнім віком 66 років (62–68 років). Предметний зір на 20 (34%) очах був відсутній. МКГЗ перед лікуванням склала 0,02 (0,01–0,03) для 38 (66%) очей. МКГЗ парного ока склала  $0,23 \pm 0,29$  (табл. 4.1) [145].

*Таблиця 4.1*

**Демографічна та клінічна характеристика пацієнтів обох груп з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом**

<b>Показники до лікування</b>	<b>I група (1064 нм), n = 30 очей</b>	<b>II група (810 нм), n = 28 очей</b>	<b>p</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Вік (роки)	67 (62–69)	65,5 (62,5–68)	p=0,9 <sup>a</sup>
Чоловіки/Жінки	14 (47%)/16 (53%)	11 (39%)/17 (61%)	p=0,64 <sup>b</sup>
Осьова довжина ока (мм)	22,8 (22,4–23,4)	22,7 (22,3–23,4)	p=0,93 <sup>a</sup>
ВОТ V0 (мм рт. ст.)	38,0 (33–40)	36,0 (33–41)	p=0,96 <sup>a</sup>
Кількість місцевих препаратів від глаукоми	2,87±0,78 (2–4)	3,4±0,79 (1–4)	p=0,01 <sup>c</sup>
Пероральний ацетазоламід	26 (87%)	27 (96%)	p=0,53 <sup>b</sup>
Антиглаукомні операції	11 (37%)	10 (36%)	p=0,94 <sup>b</sup>
Катаракта/Псевдофакія	21 (70%) /9 (30%)	15 (54%)/13 (46%)	p=0,29 <sup>b</sup>

1	2	3	4
МКГЗ V0, 0 (нуль) 0,01–0,1	0,02 (0,01–0,02) 11 (37%) 19 (63%)	0,02 (0,02–0,06) 9 (32%) 19 (68%)	p=0,05 <sup>a</sup>
ПРЛК сітківки, так/ні	6 (20%)/24 (80%)	11 (39%)/17 (61%)	p=0,21 <sup>b</sup>
Anti-VEGF терапія: так/ні	7 (23%)/23 (77%)	6 (21%) / 22 (79%)	p=0,9 <sup>b</sup>
Офтальмоскопічне дослідження:	14 (47%)	13 (46%)	p=0,01 <sup>b</sup>
Бульозна кератопатія	3 (10%)	2 (7%)	
Набряк рогівки	4 (13%)	3 (11%)	
Відшарування задньої гіалоїдної мембрани	2 (7%)	3 (11%)	
Епіретинальна мембрана	3 (10%)	4 (14%)	
Гіфема/Гемофтальм	2 (7%) / 1 (3%)	1 (4%) / 1 (4%)	
Тривалість цукрового діабету, роки	9,8 (6,3–12,8)	9,0 (6–11,3)	p=0,45 <sup>a</sup>
HbA1c, %	7,0 (7,0–7,3)	7,0 (7,0–7,3)	p=0,549 <sup>a</sup>
Кардіоваскулярна патологія: так	27 (90%)	15 (54%)	p=0,002 <sup>b</sup>
Нефропатія, так	5 (17%)	6 (21%)	
Нейропатія, так	4 (13%)	3 (11%)	
Паління	9 (30%)	11 (39%)	p=0,55 <sup>b</sup>

*Скорочення:* ВОТ – внутрішньоочний тиск; МКГЗ – максимально коригована гострота зору; ПРЛК – панретинальна лазерна коагуляція; HbA1c – глікозильований гемоглобін.

*Примітка:* р – рівень значущості різниці між показниками: а – за критерієм Манна-Уїтні з Me (Q 25%-75%), с – за t-критерієм Стьюдента з  $M \pm SD$  (95% ДІ), в – за  $\chi^2$  із n (%).

### *Динаміка МКГЗ за період спостереження*

Значної різниці в показнику МКГЗ до лікування не відмічено ( $p=0,065$ ). На першому контрольному візиті (V1) було відзначено динаміку показника МКГЗ до 0,02 (0,01–0,02) та 0,03 (0,02–0,06) в I та II групах відповідно ( $p=0,03$ ). На V3 та V6 спостерігалось покращення в I групі – до 0,05 (0,02–0,08), в другій – до 0,06 (0,05–0,08), без значної різниці між групами ( $p>0,05$ ). На всіх контрольних візитах (V1, V3, V6) не було зафіксовано значного зниження гостроти зору в обох групах (рис.4.1) [145].

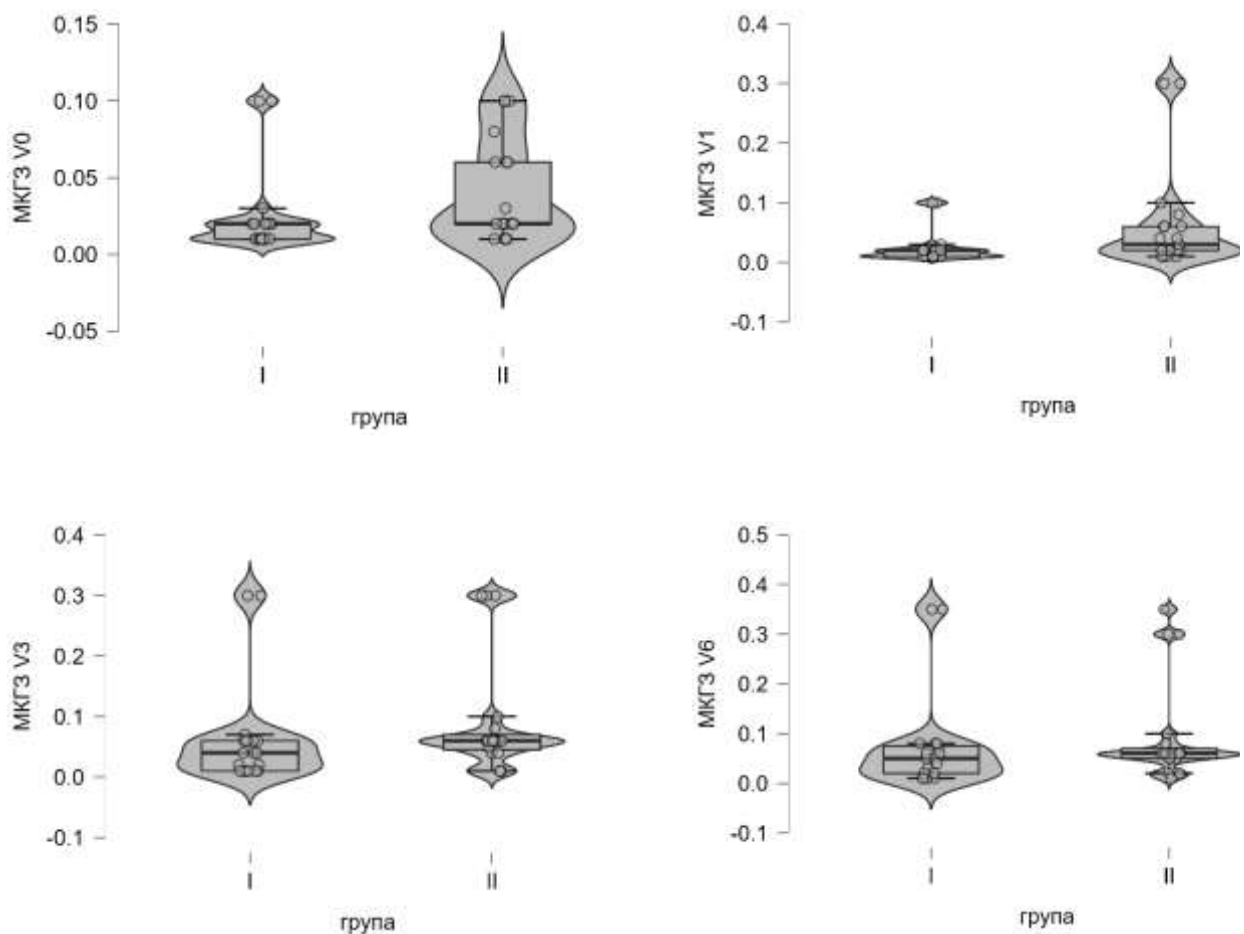


Рис. 4.1 - Динаміка максимально коригованої гостроти зору пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом обох груп (I група – 1064 нм, II група – 810 нм) в динаміці лікування.

*Примітка.* На графіку представлена Me (Q 25%-75%). МКГЗ – максимально коригована гострота зору, за періоди спостереження (V0, V1, V3, V6).

#### *Динаміка ВОТ за період спостереження*

Рівень ВОТ через 1 місяць (V1) знизився на 24% і 33% від початкового в I і II групах відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Через 6 місяців (V6) рівень ВОТ в I групі знизився до 22 (18-30) мм рт. ст., а 47% очей мали тиск нижче за 21 мм рт. ст. Показник ВОТ у II групі в цей період (V6) у 71% хворих був нижче ніж 21 мм рт. ст. [145].

*Таблиця 4.2*

#### **Кількість очей пацієнтів з вторинною НВГ та ЦД обох груп залежно від рівня ВОТ в динаміці проведення ТСК ЦФК**

Візит	I група (n, %)		II група (n, %)	
	ВОТ ≤ 21 мм рт. ст.	ВОТ ≥ 22 мм рт. ст.	ВОТ ≤ 21 мм рт. ст.	ВОТ ≥ 22 мм рт. ст.
	n = 30		n = 28	
V0	0	30 (100%)	0	28 (100%)
P <sub>V0</sub>	$P_{V0(I-II)} > 0,05$			
V1	10 (33%)	20 (67%)	8 (29%)	20 (71%)
P <sub>V1</sub>	$\chi^2 = 0,15; P_{V1(I-II)} = 0,7$			
Повторний (II) курс ЦФК	15 (50%)		–	9 (32%)
	$\chi^2 = 1,9; P = 0,17$			
V3	10 (33%)	20 (67%)	12 (43%)	16 (57%)

$P_{V3}$	$\chi^2=0,56; P_{V3(I-II)}=0,46$			
Повторний (III) курс ЦФК	8 (27%)	–	7 (25%)	
	$\chi^2=0,02; P=0,89$			
$V_6$	14 (47%)	16 (53%)	20 (71%)	8 (29%)
$P_{V6}$	$\chi^2=3,66; P_{V6(I-II)}=0,056$			

*Скорочення:* ВОТ – внутрішньоочний тиск; ЦФК – циклофотокоагуляція; V – термін спостереження 1, 3, та 6 місяців;

*Примітка:* для аналізу категоріальних даних використовувався тест  $\chi^2$ ; p – рівень значущості відмінностей між групами.

#### *Противглаукомні препарати*

До ЦФК середня кількість місцевих противглаукомних препаратів (гіпотензивні краплі) на  $V_0$  в I та II групах становила  $2,87 \pm 0,78$  та  $3,4 \pm 0,79$  відповідно ( $p=0,01$ ). При цьому пацієнти I групи приймали: два види крапель – 11 (37%) пацієнтів, три – 12 (40%) та чотири – 7 (23%). У другій групі: 1 (3%) пацієнт приймав один вид крапель, 2 (7%) – два види, 10 (36%) – три та 15 (54%) – чотири [145].

Кількість місцевих гіпотензивних крапель зменшувалася протягом усіх місяців після лікування та значної різниці на наступних візитах в групах не було ( $p>0,05$ ). Динаміка використання противглаукомних гіпотензивних крапель після ЦФК за період спостереження представлена на рисунку 4.2.

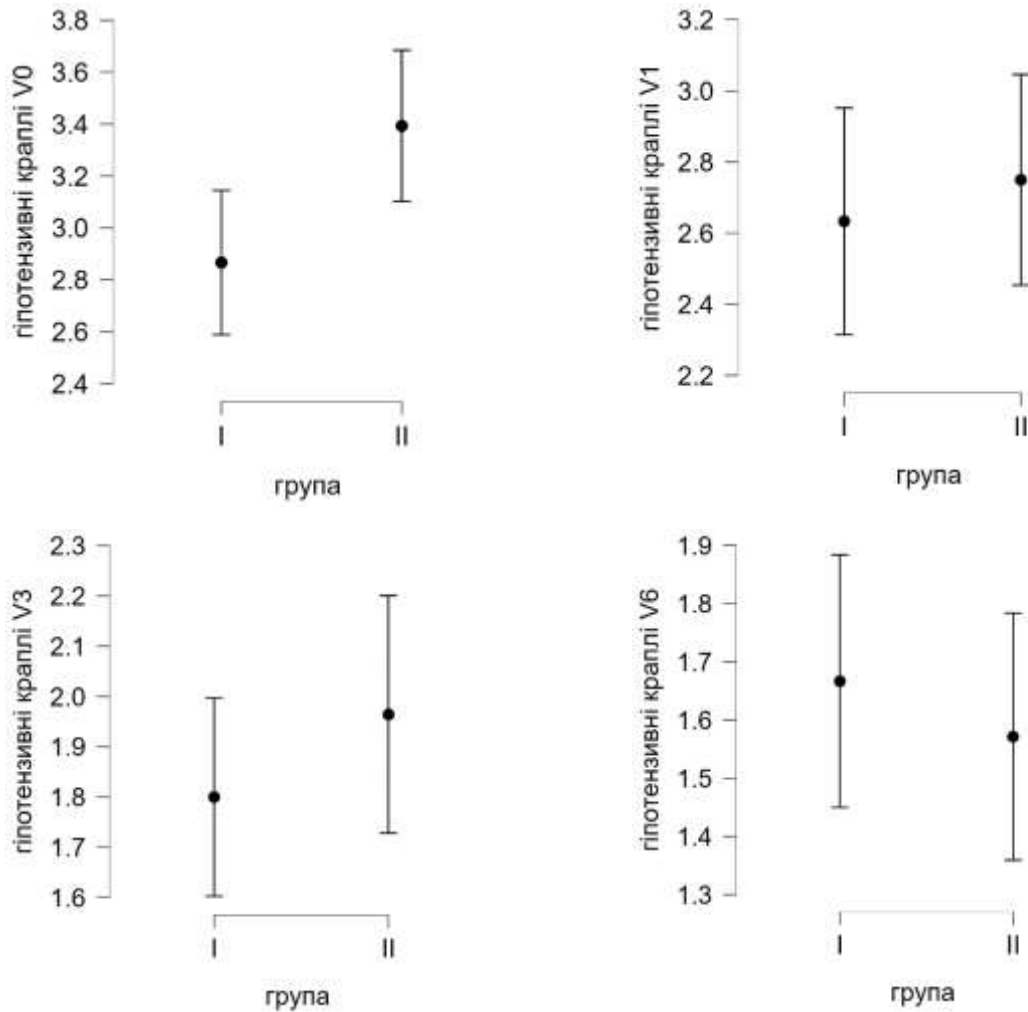


Рис. 4.2 - Динаміка використання гіпотензивних крапель пацієнтами з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом обох груп (I група – 1064 нм, II група – 810 нм) за періоди спостереження (V0, V1, V3, V6).

*Примітка.* На графіку представлена Me (Q 25%-75%).

Кількість пацієнтів, які потребували перорального ацетазоламідю, зменшилася після обох втручань без статистичної різниці між групами ( $p_{V0}=0,19$ ;  $p_{V12}=0,86$ ): з 87% (26/30) пацієнтів на початку (V0) до 25% (6/24) через 12 місяців (V12) у I групі та з 96% (27/28) пацієнтів на початку (V0) лікування до 18% (4/22) через 12 місяців (V12) у II групі [145].

### Наявність очного болю за шкалою NRS

Визначена динаміка очного болю за шкалою NRS у пацієнтів з вторинною НВГ та ЦД до лікування (V0) та через 1 місяць (V1) після проведення ТСК ЦФК в обох групах (I група – 1064 нм, II група – 810 нм,  $p=0,56$ ). Через місяць в I групі 16 пацієнтів (53%) відмітили легкий очний біль, 8 пацієнтів (27%) - помірний, та 6 (20%) – важкий. Пацієнти II групи показали на легкий біль 22 пацієнта (79%), 2 пацієнта (7%) – помірний, та 4 (14%) зафіксували важкий очний біль. На рисунку 4.3 представлена динаміка очного болю за шкалою NRS у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом до лікування (V0) та через 1 місяць (V1) після циклофотокоагуляції в двох групах.

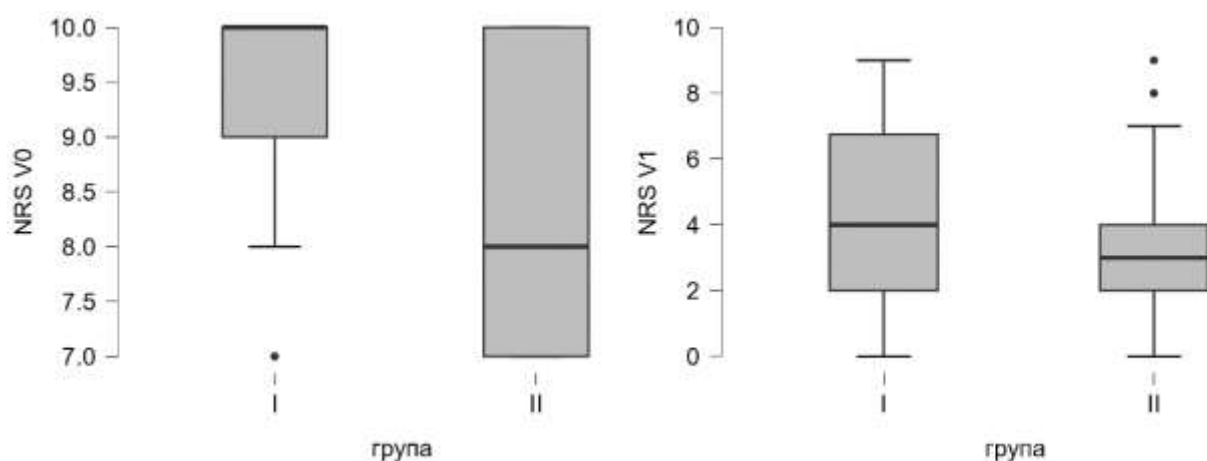


Рис.4.3 - Динаміка очного болю за шкалою NRS у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом до лікування (V0) та через 1 місяць (V1) після циклофотокоагуляції в групах (I група – 1064 нм, II група – 810 нм).

*Примітка.* На графіку представлена Me (Q 25%-75%).

### Очні ускладнення

Протягом нашого дослідження більш частими очними ускладненнями були: тривале запалення в групі діодної ЦФК в 43% та в групі Nd:YAG ЦФК в 20% випадків ( $p=0,03$ ); гіфема в 7% та 3% випадків ( $p=0,51$ ) та набряк рогівки в 18% та 10% ( $p=0,62$ ) відповідно. В таблиці 4.3 представлені очні ускладнення за період спостереження (V0–V6) у пацієнтів з вторинною НВГ та ЦД після проведення ТСК ЦФК в залежності від довжини хвилі лазера [145].

Таблиця 4.3

**Очні ускладнення за період спостереження (V0–V6) у пацієнтів з вторинною НВГ та ЦД після проведення ТСК ЦФК в залежності від довжини хвилі лазера**

Очні ускладнення	I група (n, %)	II група (n, %)	$\chi^2$ ; p
Тривале запалення	6 (20%)	12 (43%)	$\chi^2=4,59$ ; $p=0,03$
Гіфема	1 (3%)	2 (7%)	$\chi^2=0,43$ ; $p=0,51$
Набряк/бульозна кератопатія	3 (10%)	5 (18%)	$\chi^2=0,25$ ; $p=0,62$
Гемофтальм	–	1 (3%)	$\chi^2=1,09$ ; $p=0,3$

*Примітка:* для аналізу категоріальних даних використовувався тест  $\chi^2$ ; p – рівень значущості відмінностей між групами.

Ускладнення, які ми спостерігали в перший місяць дослідження були зафіксовані на очах з низькою гостротою зору або в яких предметний зір був відсутній. Гіфема після ЦФК спостерігалась на очах з МКГЗ 0,1 (I група), 0,06 та 0,08 (II група), однак до першого контрольного візиту (V1) відзначалося її розсмоктування, що не впливало на МКГЗ.

Середня кількість очних ускладнень протягом спостереження (V6) становила  $0,33 \pm 0,44$  для I групи та  $0,71 \pm 0,46$  для II групи, причому відносний ризик (RR) склав  $0,47 \pm 0,29$  (95% DI  $0,27-0,82$ ) ( $\chi^2=8,42$ ,  $P=0,004$ ).

Кореляційний аналіз дозволив виявити, що успіх лікування має сильний зворотний зв'язок зі зниженням рівня ВОТ ( $r_s=-0,74$ ,  $p<0,05$ ), слабкий зв'язок з появою ускладнень ( $r_s=-0,31$ ,  $p<0,05$ ) та палінням в анамнезу ( $r_s=-0,37$ ,  $p<0,05$ ), а також залежав від повторних курсів ЦФК ( $r_s=0,33$ ,  $p<0,05$ ).

Поява ускладнень мала слабкий, але статистичний ( $p<0,05$ ) зв'язок з тривалістю цукрового діабету ( $r_s=0,3$ ), з довжиною хвилі лазерного випромінювання ( $r_s=0,38$ ), а також з повторними курсами ЦФК ( $r_s=0,32$ ) [145].

#### **4.2 Довгострокове (12 місяців) спостереження пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом після трансклеральної циклофотокоагуляції (1064 нм та 810 нм)**

Через 12 місяців під спостереженням залишилося в 1 групі 24 пацієнта (24 ока) та в другій – 22 пацієнта (22 ока). Було відмічено, що 12 пацієнтів виїхали за межі країни під час військового стану, але усі з них дистанційно повідомили про відсутність скарг на око, на якому була виконана ТСК ЦФК. В 31/46 (67%) пацієнтів була діагностована проліферативна діабетична ретинопатія, у 15/46 (33%) хворих очне дно не візуалізувалося. У 9 (20%) хворих раніше була виконана панретинальна лазеркоагуляція сітківки. Катаракта/псевдофакія визначена у 31 (67%)/15(33%) хворих. Через 12 місяців спостереження не було визначено значного зниження гостроти зору в обох

групах (рис.4.4). В цей період відмічалася стабілізація показників МКГЗ в I групі: ДА  $\chi^2_F=41,9$ ,  $p=0,000$ ; II групі: ДА  $\chi^2_F=35,9$ ,  $p=0,000$ ). Через 12 місяців спостереження була відмічена стабілізація показників МКГЗ на 16/24 (67%) очей I групи до 0,05 (0,02-0,06) та до 0,06 (0,05 – 0,06) на 15/22 (68%) очей II групи ( $p=0,47$ ) (табл.4.4, рис.4.4). Через 12 місяців спостереження було визначено, що предметний зір відсутній на 15/46 (33%) очах [143].

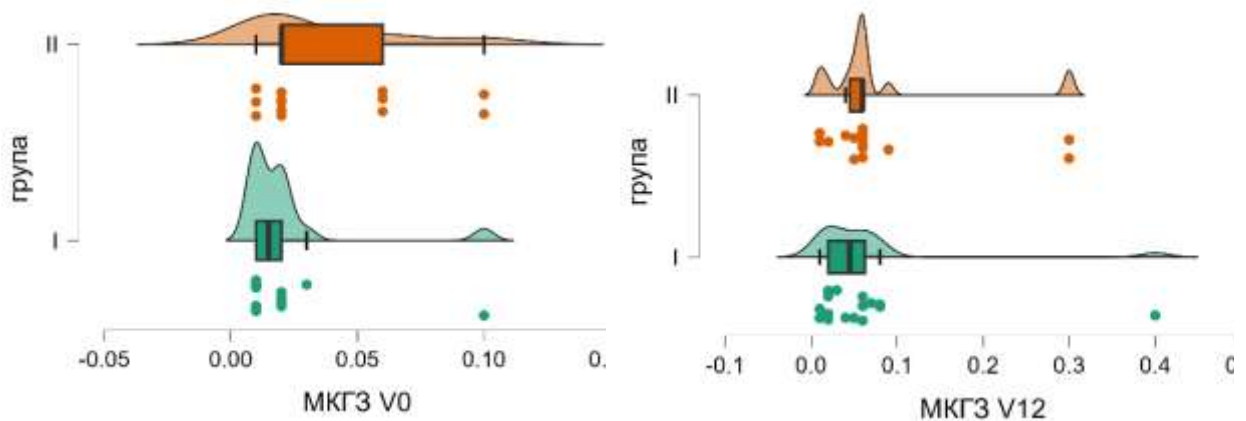


Рис.4.4 - Максимально коригована гострота зору у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом через 12 місяців після ТСК ЦФК в обох групах (I група – 1064 нм, II група – 810 нм).

*Примітка.* На графіку представлена Me (Q 25%-75%).

Таблиця 4.4

Розподіл пацієнтів з цукровим діабетом на вторинну неоваскулярну глаукому до та через 12 місяців після ТСК ЦФК в обох групах (I група – 1064 нм, II група – 810 нм) за показником МКГЗ (V0, V12)

МКГЗ	I група	II група	p
До лікування (V0)	n=30	n=28	p=0,05
МКГЗ (V0),	0,02 (0,01–0,02)	0,02 (0,02-0,06)	
0 (нуль)	11 (37%)	9 (32%)	
0,01–0,1	19 (63%)	19 (68%)	p=0,47
Через 12 місяців (V12)	n=24	n=22	
МКГЗ (V12),	0,04 (0,02–0,06)	0,06 (0,04-0,06)	
0 (нуль)	8 (33%)	7 (32%)	
0,01–0,4	16 (63%)	15 (68%)	

*Примітка:* формат відображення даних – Me (Q 25%; 75%); p – рівень значущості різниці між показниками за критерієм Манна-Уїтні.

*Скорочення:* МКГЗ – максимальна корегована гострота зору.

#### *Динаміка ВОТ через 12 місяців спостереження*

В процесі роботи протягом 12 місяців спостереження пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом після трансклеральної циклофотокоагуляції (1064 нм та 810 нм) було визначено, що ВОТ (V12) склав 20 (18–22,5) мм рт. ст. ( $\chi^2_F=80,8$ ,  $p=0,000$ ) і 21 (20–21) мм рт. ст. ( $\chi^2_F=63,8$ ,  $p=0,000$ ) (відповідно в I та II групах). В ході роботи визначено, що тривалість гіпотензивного ефекту при спостереженні 12 місяців (V12) після модифікованої трансклеральної циклофотокоагуляції лазерним випромінюванням 810 нм (1,5 Дж) не відрізнялася у хворих з ЦД на вторинну неоваскулярну глаукому після використання лазера з 1064 нм (1,0 Дж) ( $p=0,87$ ). Так, ВОТ досяг  $\leq 21$  мм рт.ст. у 18/24 (75%) хворих в I групі та у 17/22 (77%) хворих II групи без статистичної різниці (табл. 4.5) [143].

*Таблиця 4.5*

**Кількість очей пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом обох груп залежно від рівня ВОТ в динаміці проведення ТСК ЦФК**

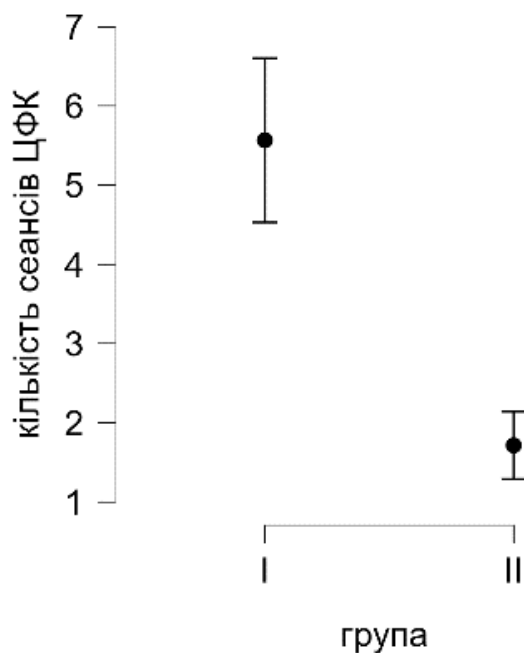
Візит	I група (n, %)		II група (n, %)	
	ВОТ $\leq 21$ мм рт. ст.	ВОТ $\geq 22$ мм рт. ст.	ВОТ $\leq 21$ мм рт. ст.	ВОТ $\geq 22$ мм рт. ст. ст.
Повторний (IV) курс ЦФК		6 (20%)	–	4 (14%)

	$\chi^2=0,33; P=0,57$			
V12	n =24		n = 22	
	18 (75%)	6 (25%)	17 (77%)	5 (23%)
P <sub>V12</sub>	$\chi^2=0,03; P_{V12(I-II)}=0,86$			

*Скорочення:* ВОТ – внутрішньоочний тиск; ЦФК – циклофотокоагуляція; V12 – термін спостереження 12 місяців;

*Примітка:* для аналізу категоріальних даних використовувався тест  $\chi^2$ ; p – рівень значущості відмінностей між групами.

Також в процесі роботи ми спостерігали, що в I групі пацієнтів медіана кількості лазерних втручань становила 5,5 (3–9), а в другій – 1,7 (1–2,3) (p=0,000), що склало за 12 місяців у середньому в 3,2 рази більше проведених сеансів ТСК ЦФК в групі з неодимовим лазером (1064 нм) у пацієнтів з вторинною болючою неоваскулярною глаукомою та ЦД2 (рис.4.5) [143].

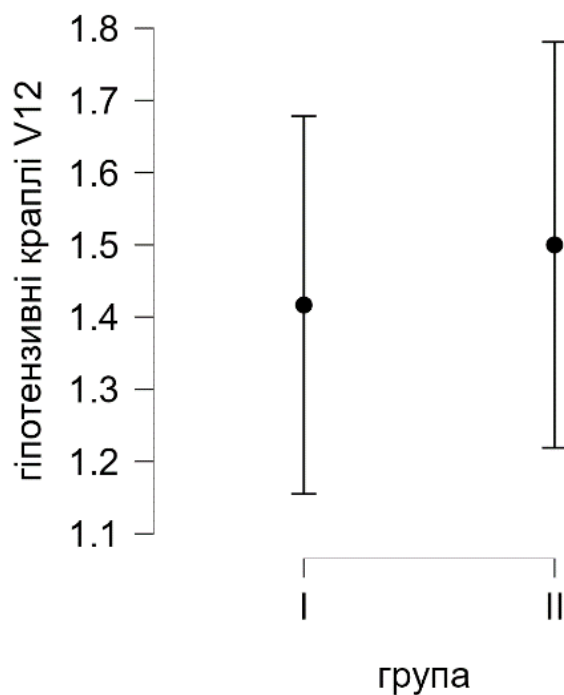


	I група	II група
Valid	24	22
Mean	5.467	1.714
Minimum	3.000	1.000
Maximum	12.000	4.000
25th percentile	3.000	1.000
75th percentile	8.750	2.250

Рис.4.5 - Кількість проведених сеансів ЦФК за 12 місяців у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом (І група – 1064 нм, ІІ група – 810 нм).

### *Протиглаукомні препарати*

Протягом усіх місяців після лікування кількість місцевих гіпотензивних препаратів зменшувалася. На контрольному візиті V12 в І групі 1 (4%) пацієнт не приймав крапель, 13 (54%) пацієнтів приймали один вид, 9 (38%) – два види крапель та 1 (4%) – три. У другій групі теж 1 (4,5%) пацієнт не приймав крапель, по 10 (45,5%) пацієнтів приймали один та два види та в 1 (4,5%) пацієнта залишилося три види крапель. У середньому через 12 місяців кількість місцевих гіпотензивних крапель складала в І групі  $1,4 \pm 0,65$  (ДА  $\chi^2_F=62,8, p=0,000$ ) та в ІІ групі –  $1,5 \pm 0,67$  (ДА  $\chi^2_F=64,4, p=0,000$ ) [143]. Кількість використаних протиглаукомних крапель після ЦФК за період спостереження представлена на рисунку 4.6.



	I група	II група
Valid	24	22
Mean	1.417	1.500
Minimum	0.000	0.000
Maximum	3.000	3.000
25th percentile	1.000	1.000
75th percentile	2.000	2.000

Рис. 4.6 - Кількість використаних протиглаукомних крапель через 12 місяців після ТСК ЦФК у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом обох груп ( $p=0,67$ ).

#### *Наявність очного болю за шкалою NRS*

Через 12 місяців спостереження було визначено суттєво зниження інтенсивності очного болю за шкалою NRS в обох групах ( $p<0,05$ ). В роботі визначено, що показник очного болю за шкалою NRS у пацієнтів з вторинною болючою НВГ та ЦД через 12 місяців (V12) після проведення ТСК ЦФК значно не відрізнявся в обох групах (І група – 1064 нм, ІІ група – 810 нм) ( $p>0,05$ ) та був знижений на 7,9 балів до 1,4 балів в І групі, та на 7 балів до 1,36 балів в ІІ групі [143] (рис.4.7).

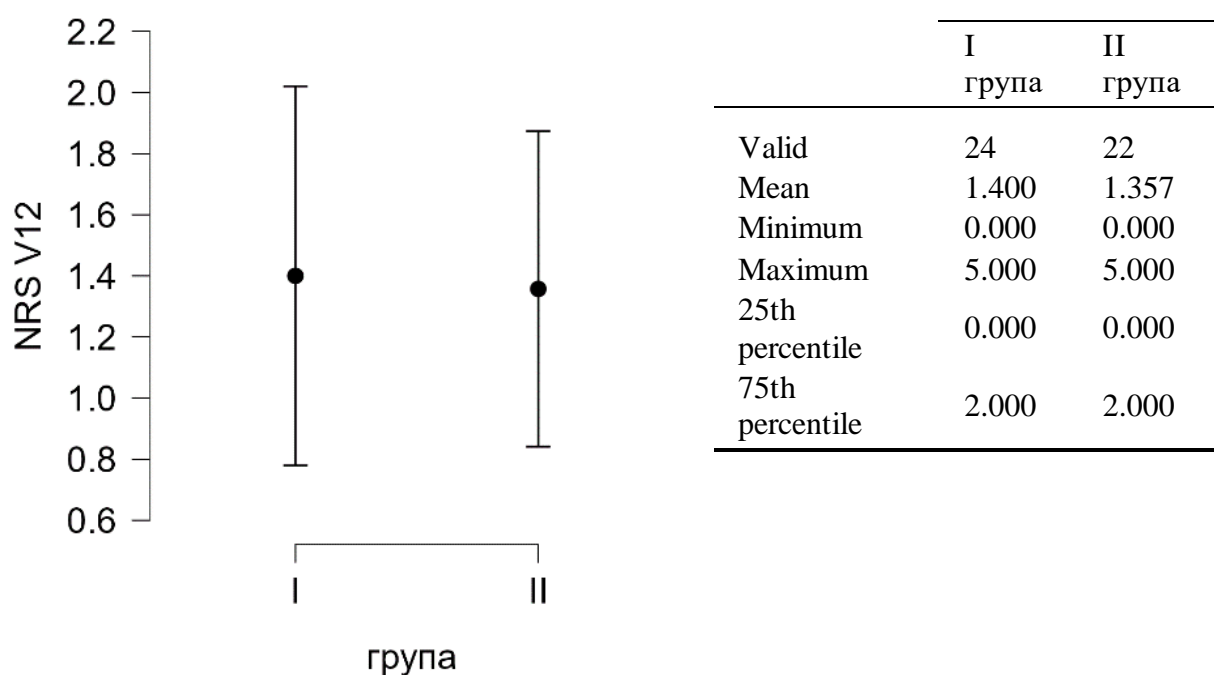


Рис.4.7 - Наявність очного болю за шкалою NRS у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом через 12 місяців після циклофотокоагуляції з різною довжиною хвилі (І група – 1064 нм, ІІ група – 810 нм).

### *Очні ускладнення НВГ*

При первинному зверненні (V0) у пацієнтів з ЦД на вторинну НВГ обох груп було визначено наявність очних ускладнень, пов'язаних з основним діагнозом (НВГ): бульозна кератопатія на 5/58 (9%) очах, набряк рогівки на 7/58 (13%) очах, гіфема/гемофтальм на 5/58 (9%) очах. Через 12 місяців спостереження бульозна кератопатія та набряк рогівки визначався на 8/46 (17%) очах, на 1/46 (2%) оці був визначений гемофтальм, також залишалися ознаки запалення ока на 14/46 (30%) очах [143].

Далі ми додали до таблиці 4.5 результати показників порівняння для кожного лазерного втручання в обох групах пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом протягом дослідження:

- 1) середня зміна ВОТ від базового рівня (V0) в досліджуваних очах через 12 місяців (V12) після ЦФК;
- 2) середня зміна МКГЗ досліджуваних очей через 12 місяців (V12) після ЦФК;
- 3) середня кількість призначених ліків від глаукоми як місцевих, так і системних через 12 місяців (V12) після ЦФК;
- 4) частка учасників з ускладненнями (табл. 4.6) [145].

*Таблиця 4.6*

### **Зведення результатів порівняння обох груп пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом**

Показник	I група	II група	p
Зміна ВОТ, мм рт. ст.	18 (14,5–21)	15,5 (15–18)	p=0,35 <sup>a</sup>

Зміна МКГЗ	0,03 (0,01–0,05)	0,03 (0–0,04)	p=0,41 <sup>a</sup>
Зміна ліків від глаукоми	2 (1–2)	2 (1–3)	p=0,47 <sup>a</sup>
Частка учасників з ускладненнями	33%	71%	p=0,004 <sup>b</sup>

*Примітка:* Формат відображення даних – Me (Q 25%; 75%); p – рівень значущості різниці між показниками: а – за критерієм Манна-Уїтні і вірогідність парних порівнянь; в – за  $\chi^2$  із n (%).

**Клінічний випадок 1.** Пацієнт В. 67 років, хворіє ЦД2 8 років. Був виставлений діагноз: Праве око - Вторинна неоваскулярна глаукома на тлі цукрового діабету. Рубеоз райдужки. Атонія зіниці, частковий мідріаз. Ускладнена зріла катаракта.

Праве око: гострота зору - нуль, ВОТ 45 мм рт.ст. Пацієнту виконана ТСК ЦФК діодним лазером (810 нм).

Спостереження через 1 місяць (рис. 4.8 - А). Діагноз: Праве око - Вторинна неоваскулярна глаукома на тлі цукрового діабету. Рубеоз райдужки. Гіфема. Атонія зіниці, частковий мідріаз. Ускладнена зріла катаракта. ВОТ 32 мм рт.ст.

Спостереження через 3 місяці (рис. 4.8 - В). Діагноз: Праве око - Вторинна неоваскулярна глаукома на тлі цукрового діабету. Рубеоз райдужки. Атонія зіниці, частковий мідріаз. Ускладнена зріла катаракта. ВОТ 20 мм рт.ст.

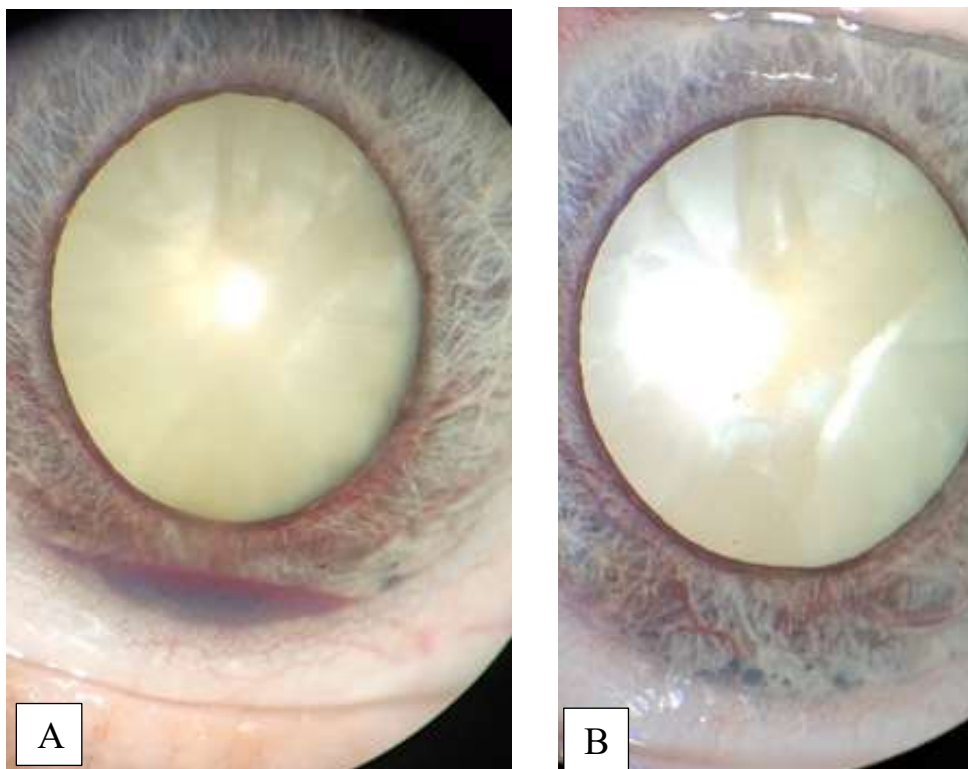


Рис. 4.8 - Фото переднього відділу ока пацієнта В. 67 років. ЦД2 8 років.  
 Діагноз: Праве око - Вторинна неоваскулярна глаукома на тлі цукрового діабету. Рубеоз райдужки. Атонія зіниці, частковий мідріаз. Ускладнена зріла катаракта.

А - неоваскуляризація райдужної оболонки, атонія зіниці, частковий мідріаз, зріла катаракта, гіфема через 1 місяць після ЦФК, ВОТ 32 мм рт.ст.

В – око того ж пацієнта через 3 місяці, неоваскуляризація райдужної оболонки, атонія зіниці, частковий мідріаз, зріла катаракта, гіфема розсмокталася, ВОТ 20 мм рт.ст.

Кореляційний аналіз за Спірменом визначив значний кореляційний зв'язок необхідності проведення повторного курсу ТСКЦФК у пацієнтів з ЦД на вторинну болючу НВГ з вхідними значеннями: ВОТ ( $r_s=0,77$ ,  $p<0,001$ ), тривалістю цукрового діабету ( $r_s=0,71$ ,  $p<0,001$ ), очного болю (NRS) ( $r_s=0,56$ ,

$p < 0,001$ ), наявністю очних ускладнень ( $r_s = 0,38$ ,  $p = 0,01$ ), а також незначний зворотній зв'язок з МКГЗ ( $r_s = -0,22$ ,  $p = 0,05$ ) [145].

В нашому дослідженні визначені кореляції тривалості цукрового діабету з серцево-судинними захворюваннями ( $r_s = 0,41$ ,  $p = 0,05$ ), що також відмічали і інші автори в своїх роботах [18, 65].

### **4.3 Прогнозування повторного курсу трансклеральної циклофотокоагуляції у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом**

За даними автора Hanyuda (2020), на підставі аналізу даних 6786 хворих на цукровий діабет, було визначено, що підвищений HbA1c і підвищений рівень глюкози в сироватці крові є значними факторами, що сприяють підвищенню ВОТ [46]. Також необхідно зазначити, що є інші фактори ризику розвитку і прогнозування ускладнень при наявності у пацієнта ЦД. Це можуть бути деякі клінічні ознаки, такі як тривалість та тяжкість захворювання (понад 6 років, середньоважкий та важкий перебіг захворювання з переходом на інсулінотерапію), ожиріння, розвиток артеріальної гіпертензії та інше [29, 56]. В попередній роботі автора Guzun з колегами (2024) було визначено, що запальний фактор і фактор глікозулюваного гемоглобіну впливають на ефективність лікування хворих з НВГ, та необхідність проведення повторного курсу лікування враховуючі ці показники [45]. У цьому плані доцільно було розглянути питання щодо прогнозування необхідності проведення повторного курсу ТСК ЦФК із залученням до прогностичної системи клінічних факторів – вік, тривалості ЦД, високий ВОТ, інтенсивність очного болю та наявність очних ускладнень.

В роботі був проведений аналіз впливу тривалості цукрового діабету та вхідного рівня ВОТ на необхідність проведення повторного курсу ТСК ЦФК. Відмічено, що при підвищенні ВОТ вище 36 мм рт.ст., та тривалості цукрового

діабету від 7 років у пацієнтів з болючою НВГ виникає необхідність в проведенні повторних курсів ТСК ЦФК. На рисунку 4.9 представлений розподіл пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом, які потребували повторних курсів ТСК ЦФК, в залежності від тривалості цукрового діабету та показника вхідного рівня ВОТ.

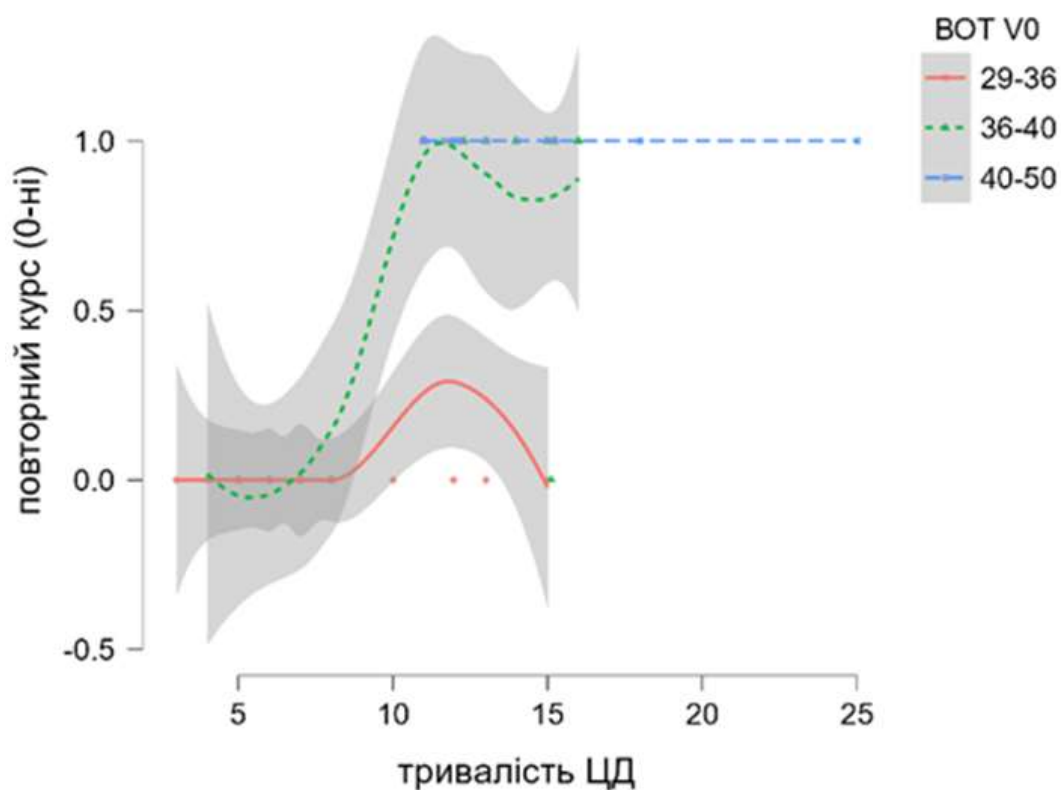


Рис.4.9 - Розподіл пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом, які потребували повторних курсів ТСК ЦФК, в залежності від тривалості цукрового діабету та вхідного рівня ВОТ.

Отримані результати визначили ще одно завдання – з'ясувати зв'язок показників вхідного рівня ВОТ, тривалість цукрового діабету, вираженість очного болю, а також наявність очних ускладнень на необхідність проведення повторного курсу ТСК ЦФК у пацієнтів з вторинною НВГ та ЦД.

Завдання було виконане шляхом застосування в роботі однофакторного логістичного регресійного аналізу.

В якості незалежної змінної були використані коваріати вхідних параметрів ВОТ V0, очний біль (NRS) V0, очні ускладнення V0, а також тривалість ЦД. Для залежної змінної визначений повторний курс ТСК ЦФК у пацієнтів з вторинною НВГ та ЦД (табл.4.7) [143].

Таблиця 4.7

**Результати однофакторного регресійного аналізу для залежної змінної показника повторного курсу ТСК ЦФК у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та ЦД**

Коваріата	$b \pm m$	t (56)	R <sup>2</sup>	p
ВОТ V0	0,56±0,09	8,63	0,76	0,000
Тривалість ЦД V0	0,54±0,09	8,18	0,74	0,000
Очний біль (NRS) V0	0,34±0,11	5,49	0,59	0,000
Очні ускладнення V0	0,09±0,13	2,54	0,32	0,013

*Примітка:* Значення коефіцієнта моделі,  $b \pm m$  - стандартизований регресійний коефіцієнт рівняння зі стандартними помилками (Std.Err); R<sup>2</sup> – показник детермінації моделі регресії; p – рівень значущості відмінності показника від 0;

Проведений аналіз свідчив про наявність ( $p < 0,001$ ) сильного зв'язку необхідності проведення повторного курсу ТСК ЦФК з вхідним рівнем ВОТ

V0 (показник детермінації моделі регресії ( $R^2$ ) дорівнював 0,76) та тривалістю ЦД ( $R^2 = 0,74$ ), помірного зв'язку з очним болем (NRS) V0 ( $R^2 = 0,59$ ) та слабкого з очними ускладненнями ( $R^2 = 0,32$ ).

Для виявлення сукупності факторних ознак, пов'язаних із необхідністю проведення повторного курсу ТСК ЦФК, було використано метод побудови багатфакторної логістичної моделі регресії. Проаналізовані наступні фактори ризику вхідних даних: показник рівня ВОТ, наявність очних ускладнень НВГ, очний біль та тривалість цукрового діабету. На основі статистично значимих ознак було побудовано багатфакторну логістичну модель регресії прогнозування необхідності повторного курсу ТСК ЦФК пацієнтів з ЦД на вторинну неоваскулярну глаукому (табл 4.8) [143].

Таблиця 4.8

**Результати зв'язку прогнозування необхідності повторного курсу ТСК ЦФК із факторами ризику (чотирифакторна логістична модель регресії) у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та ЦД**

Коваріата	$b \pm m$	ВШ (95% ВІ)	$R^2$ Nagelkerke	p
ВОТ V0	0,77±0,22	1,16 (1,4; 3,3)	0,94	<0,001
Очний біль (NRS) V0	1,39±0,4	4,0 (1,84; 8,91)		
Тривалість ЦД V0	0,71±0,17	2,03 (1,46; 2,82)		
Очні ускладнення V0	1,37±0,57	3,92 (1,28; 12,02)		

*Примітка:* Значення коефіцієнта моделі,  $b \pm m$  - стандартизований регресійний коефіцієнт рівняння зі стандартними помилками (Std.Err);  $R^2_{\text{Nagelkerke}}$  – показник детермінації моделі регресії; ВШ - показник відношення шансів, (95% ВІ);  $p$  – рівень значущості відмінності показника від 0;

Далі виконали ROC-аналіз, провели побудова ROC-кривої з розрахунком площі під нею (AUC) (рис. 4.10).

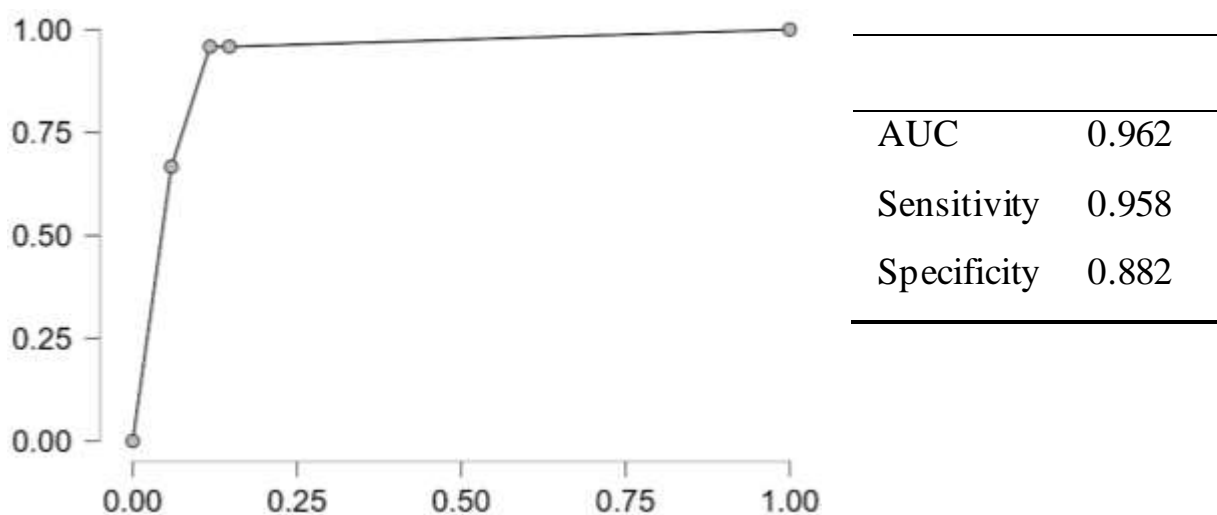


Рис. 4.10 - Діаграма операційних характеристик регресійної моделі прогнозування ймовірності повторного курсу ТСК ЦФК у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та ЦД.

Площа під ROC-кривою склала  $AUC=0,962$  (95% ВІ 0,73-0,89) [143].

Регресійна модель розрахунку ймовірності проведення повторного курсу ТСК ЦФК залежно від вхідних даних - ВОТ, наявності очних ускладнень, інтенсивності очного болю в передопераційному періоді, а також тривалості цукрового діабету - мала задовільні характеристики за точності прогнозу 96,2% ( $p < 0,001$ ) (чутливість 0,958, специфічність 0,882), що

визначає вплив цих факторів на ефективність лікування та необхідність проведення повторних курсів.

Було встановлено, що найбільш значущі вхідні фактори прогнозування ймовірності повторного курсу ТСК ЦФК - це очний біль ( $NRS \geq 8$  балів) (ВШ 4,0 [1,84, 8,91]) та наявність очних ускладнень (бульозна кератопатія, набряк рогівки, гіфема/гемофтальм) (ВШ 3,92 [1,28, 12,02]), що підкреслює наявність та вираженість запального процесу в оці [45, 118] в оці на необхідність повторне лікування. Також тривалість ЦД від 7 років підвищує ймовірність повторного лікування в 2,03 рази (ВШ 2,03 [1,46, 2,28]), а  $ВОТ \geq 35$  мм рт.ст. - в 1,16 рази (ВШ 1,16 [1,4, 3,3]).

Таким чином, отриманий в нашому дослідженні статистично значущий асоціативний зв'язок між початковим рівнем показників: ВОТ, наявності очних ускладнень з вираженим очним болем та тривалості цукрового діабету з необхідністю проведення повторного курсу ТСК ЦФК, дає можливість стверджувати про фактори ризику для необхідності проведення повторного курсу ТСК ЦФК. На які треба звернути увагу з метою проведення додаткової гіпотензивної, знеболюючої та протизапальної терапії. А також стабілізація ЦД.

**Клінічний випадок 2.** Пацієнтка Р. 65 років, ендокринологом підтверджений цукровий діабет другого типу. Тривалість ЦД2 – 8 років.  $HbA1c$  7,6 %. Супутня патологія. Гіпертонічна хвороба з ураженням серця і нирок з застійними явищами серцевою недостатністю (МКХ-10: I13.0).

При обстеженні:

- З анамнезу: праве око — гострота зору поступово знижувалася. З'явився сильний біль в правому оці (за шкалою NRS 10 балів), біль у лобовій та виличній ділянці праворуч. Око почервоніло. ВОТ підвищився до 48,0 мм рт.ст. Призначені протиглаукомні краплі: 2-кратна інстиляція

агоніста альфа-2-адренергічних рецепторів (Бримонідину тартрат 0,2 %) та 2-кратна інстиляція фіксованої комбінації інгібітору карбоангідази та неселективного блокатор бета-адренергічних рецепторів (гідрохлорид Дорзоламід та Тимололу малеат), а також пероральний ацетозаломід 1 таблетка 2 рази на день. Призначення неселективного блокатор бета-адренергічних рецепторів та перорального ацетозаломіду було скоректовано з кардіологом. Через 3 дні ВОТ був знижений до 36 мм рт.ст., очний біль трохи зменшився, але біль у лобовій та виличній ділянці праворуч залишався. Пацієнтку почало турбувати порушення координації. На лівому оці два роки тому виконана факоемульсифікація укладеної катаракти та імплантацією ІОЛ. Рік тому пацієнтка перенесла ішемічний інсульт.

- На правому оці визначено вторинну неоваскулярну глаукому з високим ВОТ на 2-кратних інстиляціях агоніста альфа-2-адренергічних рецепторів (Бримонідину тартрат 0,2 %) та 2-кратних інстиляціях фіксованої комбінації інгібітору карбоангідази та неселективного блокатор бета-адренергічних рецепторів (гідрохлорид Дорзоламід та Тимололу малеат);
- Гострота зору: праве око — світловідчуття з правильною проекцією, ліве око — 0.6 не корегує.
- Внутрішньоочний тиск (ВОТ) правого ока 48 мм рт. ст., лівого око — 18 мм рт. ст. без медикаментозного супроводу.
- При біомікроскопічному дослідженні: на правому оці — новоутворені судини на райдужці (рис. 4.11 - А), та в куту передньої камери. Кут передньої камери нерівномірний, вузький, на деяких ділянках закритий. Деформація зіниці. Виражене помутніння в кришталику, очне дно не офтальмоскопується. Ліве око: положення ІОЛ правильне.

- При офтальмоскопії: очне дно на правому оці не офтальмоскопується. На лівому оці: ДЗН блідий, неоваскуляризації не визначено, артерії звужені місцями склерозовані, сітківка ішімізована.

Був виставлений діагноз: Праве око - Вторинна неоваскулярна глаукома на тлі цукрового діабету. Рубеоз райдужки, ускладнена зріла катаракта.

Ліве око – Псефдофакія. Діабетична ретинопатія, непроліферативна стадія, ішемічна форма. Гіпертонічний ангіосклероз судин сітківки.

При лікуванні цієї пацієнтки нами було застосовано наступний алгоритм дій.

1. Для лікування вторинної НВГ правого ока була проведена ТСК ЦФК діодним лазером (1,5 Дж). На першу добу ВОТ залишався в межах 34 мм рт. ст., геморагічних ускладнень не відмічено. Очний біль практично зник (за шкалою NRS 2 бали). Режим крапель залишався той же, та додатково призначені нестероїдний протизапальний препарат (Бромфенак 0,09%) 3 рази на день 1 місяць.

2. Наступним етапом запусіння новоутворених судин райдужної оболонки і сітківки та зменшення ризику геморагічних ускладнень лазерного втручання було введено анти-VEGF субко'юнктивально (off label). Пацієнтка була проінформована про використання цього препарату не за призначенням. На перший день після введення ВОТ залишався в межах 32 мм рт. ст. Було продовжено призначеного перорально ацетозаломіду по 1 таблетці 2 рази на день. Через 2 тижні біомікроскопія виявила, що новоутворені судини трохи запустили, і ВОТ знизився до 30 мм рт. ст.

3. Огляд через 1 та 3 місяці: скарг немає, око спокійне. ВОТ залишався в межах 28 мм рт. ст., на 2-кратних інстиляціях агоніста альфа-2-адренергічних рецепторів (Бримонідину тартрат 0,2 %) та 2-кратних інстиляціях фіксованої комбінації інгібітору карбоангідази та неселективного блокатор бета-

адренергічних рецепторів (гідрохлорид Дорзоламідум та Тимололу малеат) (рис.4.11-В).

4. Через 6 місяців з'явився незначний біль, та ВОТ підвищився до 34 мм рт.ст. і пацієнтки був проведений повторний курс ТСК ЦФК діодним лазером (1,5 Дж). Післяопераційний період протікав без ускладнень. Режим крапель був продовжений. Також сумісно з ендокринологом та невропатологом пацієнтці був призначений курс судинної терапії.

5. Через 12 місяців після ТСК ЦФК ВОТ встановився в межах 19-20 мм рт. ст. на 2-кратних інстиляціях фіксованої комбінації інгібітору карбоангідази та неселективного блокатор бета-адренергічних рецепторів (гідрохлорид Дорзоламідум та Тимололу малеат). Новоутворені судини значно запусілі – частковий регрес неоваскуляризації. При гоніоскопії кут передньої камери на більшій відстані відкритий (рис.4.11-С).

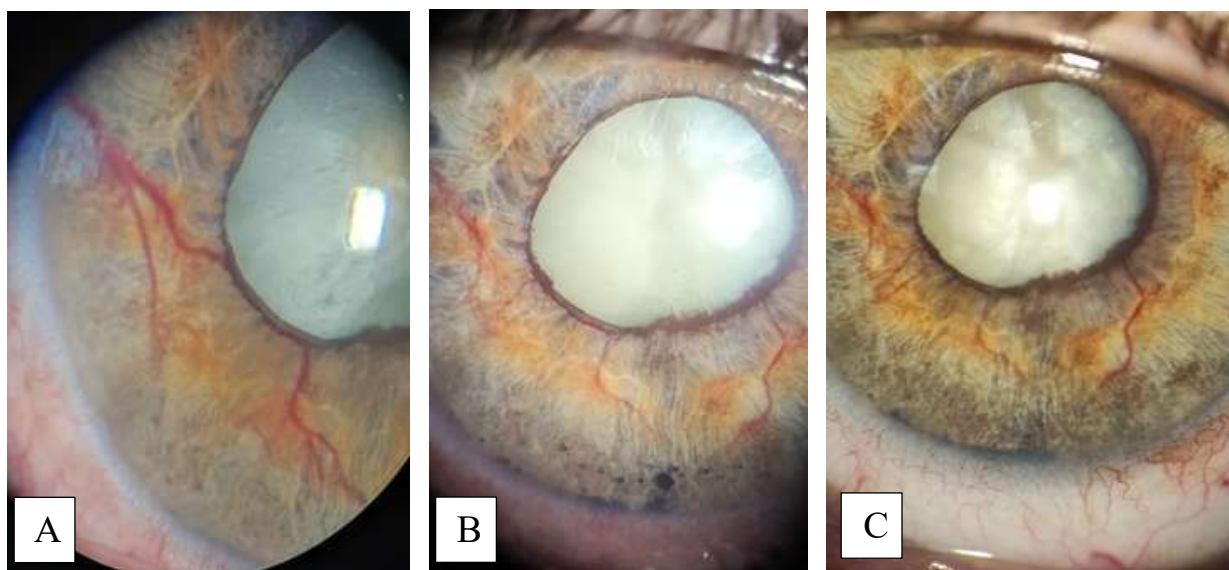


Рис.4.11 - Фото переднього відділу правого ока пацієнтки Р. 65 років. Вторинна НВГ на тлі ЦД. Визначається неоваскуляризація райдужної оболонки, деформація зіниці, ускладнена зріла катаракта: А - до ЦФК (V0) ВОТ 36 мм рт.ст.; В – через 3 місяці (V3) ВОТ 30 мм рт.ст., частковий регрес неоваскуляризації; С – через 12 місяців (V12) ВОТ 19 мм рт.ст.

## Резюме

ТСК ЦФК з використанням Nd-YAG ( $\lambda=1064$  нм) або діодного ( $\lambda=810$  нм) лазера однаково ефективна у пацієнтів із вторинною НВГ та ЦД при спостереженні 12 місяців. Обидва метода лікування продемонстрували значний контроль ВОТ. Так, у хворих з НВГ та ЦД через 12 місяців  $ВОТ \leq 21,0$  мм рт.ст. після ЦФК було зареєстровано в 75% випадків при використанні Nd-YAG лазера та в 77% випадків при використанні модифікованого діодного лазера. Для досягнення успіху лікування з використанням Nd-YAG лазера було потрібно в 3,2 рази більше сеансів ЦФК, порівняно з діодним лазером, але при використанні діодного лазера відносний ризик очних ускладнень був вищий на 53%. Обидва варіанти проведення ЦФК безпечні, не виключають повторних сеансів. А отриманий в дослідженні статистично значущий асоціативний зв'язок між початковим рівнем показників: ВОТ, наявності очних ускладнень з вираженим очним болем та тривалості цукрового діабету з необхідністю проведення повторного курсу ТСКЦФК, дає можливість стверджувати про фактори ризику для необхідності проведення повторного курсу ТСКЦФК у цих хворих.

*Розділ висвітлено в матеріалах публікацій:*

1. Гузун О. В., Задорожний О. С., Насінник І. О., Шаргі В., Веслаті Я., Король А. Р. Ефективність неодимової та діодної транссклеральної циклофотокоагуляції у хворих з неоваскулярною глаукомою при проліферативній діабетичній ретинопатії. Офтальмологічний журнал. 2024. № 3 (518), С. 8 – 15 [145]

2. Гузун О. В., Задорожний О. С., Насінник І. О., Шаргі В., Король А. Р. Тривалість гіпотензивного ефекту модифікованої транссклеральної циклофотокоагуляції у хворих на діабетичну неоваскулярну глаукому. Офтальмологічний журнал. 2025. №2 (523), С. 9-16 [143]

3. Nasinnyk I, Guzun O, Zadorozhnyy O, Chechin P, Chargui W, Korol A. Transcleral cyclophotocoagulation in patients with neovascular glaucoma secondary proliferative diabetic retinopathy (pilot study). 9th WORLD GLAUCOMA E-CONGRESS June 30 - July 3, 2021. – P. 343 [86]

4. Гузун О.В., Задорожний О.С., Насінник І.О., Шаргі В., Король А.Р. Ефективність циклофотокоагуляції (1064 нм та 810 нм) в лікуванні діабетичної неоваскулярної глаукоми діабетичного генезу. Матеріали науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі з офтальмології-2024», 1-2 лютого 2024. – Одеса, 2024. – С.19-20 [147]

5. Гузун О. В., Задорожний О. С., Насінник І. О., Шаргі В., Король А. Р. Успіх циклофотокоагуляції неодимовим та діодним лазером в лікуванні неоваскулярної глаукоми діабетичного генезу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання 2024», 16-18 травня 2024. – Одеса, 2024. – С.29-31 [149]

6. Гузун О.В., Задорожний О.С., Насінник І.О, Шаргі В., Король А.Р. Курси прицільної діодної трансклеральної циклофотокоагуляції у хворих з болючою неоваскулярною глаукомою діабетичного генезу. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції, 22-23 лютого 2024 року.- Київ 2024.- С. 118-120 [146]

7. Chargui W, Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Nasinnyk IO, Korol AR et al. Laser transscleral cyclophotocoagulation: Nd: YAG versus diode laser in neovascular glaucoma. 3ème Congrès international de la STG; [27-28 Septembre 2024]. Hammamet, Tunisia [21]

8. Chargui W, Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Nasinnyk IO, Korol AR et al. Targeted transscleral laser photocoagulation efficiency in neovascular glaucoma (prospective study). 3ème Congrès international de la STG; [27-28 Septembre 2024]. Hammamet, Tunisia [22]

9. Гузун О.В., Задорожний О.С., Насінник І.О., Шаргі В., Король А.Р. Порівняння ефективності неодимової та діодної трансклеральної циклофотокоагуляції у хворих з неоваскулярною глаукомою. Збірник наукових праць науково-практичної конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Восьмий всеукраїнський РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР`24» [1-2 листопада 2024], С. 20-22 [148]

10. Гузун О.В., Задорожний О.С., Насінник І.О., Шаргі В., Король А.Р. Фактори, що впливають на повторний курс трансклеральної циклофотокоагуляції у пацієнтів з вторинної неоваскулярної глаукоми та цукровим діабетом Матеріали науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі 2025: акценти у сучасному лікуванні офтальмопатології», 14-15 лютого 2025. – Одеса, 2025. – С.23-25 [150]

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цукровий діабет 2 типу є однією з найсерйозніших проблем зі здоров'ям сучасної епохи, оскільки пов'язаний із широким спектром супутніх захворювань [54]. НВГ є одним із тяжких ускладнень діабету, оскільки вона є однією з основних причин втрати зору серед цих пацієнтів, та частіше в працездатному віці. Наше дослідження було присвячено вирішенню актуальної проблеми сучасної офтальмології, а саме вивченню ефективності лікування пацієнтів з вторинною болючою неоваскулярною глаукомою на тлі цукрового діабету протягом 12 місяців шляхом модифікації способу діодної трансклеральної циклофотокоагуляції, на підставі вивчення в експерименті структурних змін циліарного тіла внаслідок оптимізації енергетичних параметрів випромінювання лазера з довжиною хвилі 810 нм з метою зменшення ускладнень після ТСК ЦФК.

Важливим питанням в лазерному лікуванні рефрактерної глаукоми способом трансклеральної циклодеструкції є не тільки вибір довжини хвилі лазерного випромінювання, але і оптимальні індивідуальні налаштування потужності та експозиції лазерного впливу. В даний час вважається, що чутні «сплески» в процесі лазерного втручання вказують на надмірну потужність лазера, і їх наявність можна використовувати в якості маркерів порогового рівня енергії для подальшого титрування параметрів лазера, а робочий рівень енергії під час проведення процедури циклодеструкції повинен бути трохи нижче визначеного порога [31].

З літератури відомо, що склера має кращу пропускну здатність та менше зворотне розсіювання випромінювання Nd:YAG-лазера з довжиною хвилі 1064 нм (приблизно 75%), порівняно з випромінюванням напівпровідникового

діодного лазера з довжиною хвилі 810 нм (приблизно 35%). Однак світло ближнього інфрачервоного діапазону, яке генерує діодний лазер ( $\lambda=810$  нм), краще поглинається меланіном пігментованого епітелію циліарного тіла [23, 95, 138]. Ця перевага дозволяє діодному лазеру при контактному транссклеральному підході проведення ЦФК використовувати менше енергії для утворення порівнянних уражень. В той же час, дозована компресія додатково підвищує склеральне пропускання лазерного випромінювання та дозволяє зменшити енергію лазерного впливу [71, 130, ], що на нашу думку менше ушкоджує прилеглі тканини та зменшить можливі ускладнення.

Так, обмежена селективність лазерного впливу на структури циліарного тіла в процесі ТСК ЦФК може призводити до потенційного пошкодження оточуючих тканин та до виникнення ускладнень. Сьогодні, в більшості випадків, метод ТСК ЦФК з використаними параметрами має ризик розвитку таких ускладнень, як біль, опік кон'юнктиви, витончення склери, довготривале запалення, гіфема [37, 145, 45, 99, 129, 132], а також рідких, але серйозних ускладнень: хронічна гіпотонія, відшарування хоріоїдеї, хоріоїдит, відшарування сітківки, перфорація склери та фтізіс очного яблука [15, 109, 121, 155]. Так, за даними Agarwal з колегами опіки кон'юнктиви виникають у 80% пацієнтів після ТСК ЦФК [2]. Релевантна література свідчить про те, що з ускладнень ТСК ЦФК також має місце деформація/атонія зіниці, порушення акомодатції та кістозний макулярний набряк, що негативно впливає на результат лікування в очах зі збереженими зоровими функціями [87, 33].

Чинники, що впливають на вибір параметрів лазерного випромінювання для ТСК ЦФК, включають тип глаукоми, проведене попереднє лікування, потенціал зорових функцій, уподобання лазерного хірурга та пацієнта, можливі ускладнення, а також ймовірність успіху [80]. В літературі порівнюють гістологічні зміни стандартної ЦФК з мікроімпульсною, яка показує селективне пошкодження циліарного тіла [77]. Нажаль, досліджень,

присвячених порівняльному аналізу гістологічних даних після циклофотокоагуляції з використанням неодимового та діодного лазерів, в літературі недостатньо.

Сьогодні все більше досліджень присвячується використанню діодного лазера для ТСК ЦФК. Діодне лазерне випромінювання з довжиною хвилі 810 нм має відносно низьке склеральне пропускання, але більше поглинається пігментом меланіном, порівняно з неодимовим лазерним випромінюванням (1064 нм) [130]. В дослідженні Brancato с колегами було визначено порогові параметри енергії неодимового лазера з довжиною хвилі 1064 нм на рівні 1 Дж, а для діодного випромінювання (810 нм) - 0,8 Дж при транссклеральному застосуванні. Гістопатологічні дані визначили більш значні пошкодження циліарних пігментованих структур, глибокий коагуляційний некроз пігментованого епітелію, широку дезорганізацію колагену в стромі циліарного тіла та явища внутрішньосудинної коагуляції в циліарних судинах при використанні діодного лазера [16].

Неоваскулярна глаукома є резистентною формою вторинної глаукоми щодо ішемічних уражень сітківки. Вважається, що такі пацієнти мають значно підвищений ризик розвитку гіпотонії після ТСК ЦФК [62]. Однак результати лазерного впливу важко передбачити, оскільки пряма візуалізація структур циліарного тіла обмежена. Фактор пігментації циліарного тіла може додатково впливати на успіх лікування. Ще одним важливим питанням є оптимальне налаштування потужності лазерного випромінювання та експозиція лазерного лікування [80]. Тому розрахунок середньої загальної енергії за сеанс та частоту повторних сеансів лікування необхідно ретельно підбирати [84].

З літературних джерел відомо, що для успішного виконання ТСК ЦФК необхідна енергія імпульсу лазерного випромінювання 2,5 - 4,5 Дж. Незважаючи на те, що потужність 2000 мВт часто використовується для людей, під час проведення ЦФК при такій потужності був виразний «хлопок»,

який вказував на надмірне лікування циліарного тіла. Враховуючи ризики ускладнень при використанні високої лазерної енергії та, грунтуючись на нашому попередньому дослідженні, яке визначило ефективність ТСК ЦФК та зменшення частоти ускладнень при використанні енергії в 1,5 Дж [43], ми вирішили провести експериментальне дослідження з підтвердженням достатньої (для досягнення гіпотензивного ефекту) деструкції пігментного та безпігментного епітелію при умові уникнення вираженого коагуляційного некрозу циліарного тіла.

В дисертаційному дослідженні була проведена експериментальна частина. Для контролю візуалізації ефекту коагуляції при використанні різних параметрів потужності випромінювання діодного лазера ми робили декілька ТСК припалів на периферичній сітківці. Офтальмоскопічно спостерігали їх формування. Появу їх було зазначено одразу ж після нанесення, і формування через декілька днів. В залежності від потужності ми відмітили вогнища різного діаметру та рівня пошкодження сітківки, більш виражені при потужності 2000 мВт.

Автор Tsujisawa з колегами зазначили, що потенційним механізмом зниження ВОР в експерименті є дисфункція транспорту водянистої вологи внаслідок пошкодження непігментованих епітеліальних клітин складчастої частини циліарного тіла та руйнування базальних складок [125].

Так інші автори показали дані дослідження енуклеюваних очей після лікування діодним лазером з характерним руйнуванням пігментованого і непігментованого циліарного епітелію в циліарному тілі зі скупченням пігменту, коагуляційним некрозом і широким руйнуванням [78]. Williams також визначив виражений коагуляційний некроз з повною втратою ядер клітин і велику кількість пошкодженого пігментного епітелію циліарного тіла, а також ексудативне відшарування сітківки після ЦФК (з енергією 1800–2000 мВт та експозицією 2 с) [136].

В доступній літературі описані численні гістологічні зміни цилиарного тіла трупних очей, на яких виконана ЦФК. Moussa відмітив розщеплення всередині епітелію цилиарного тіла, відділення пігментованого епітелію від строми, коагуляція колагену і деструкцію строми цилиарного тіла з повношаровою деструкцією епітелію [82]. Подібне велике руйнування цилиарних відростків описано у кроликів [110].

Наші результати узгоджуються з результатами, отриманими в дослідженнях інших авторів, проведених на очах тварин, трупних очах та енуклеюваних очах пацієнтів [78, 82, 93, 110, 116]. Нами було виявлено явні відмінності в тканинах, оброблених двома різними енергіями діодного лазера. Гістологічні зміни ока кролика після діодною ТСК ЦФК з низькою енергією (1,5 Дж) показали деструкцію переважно пігментного і безпігментного епітелію цилиарного тіла, але не було відмічено некрозу цилиарного тіла та ушкодження склери (рис. 5, рис. 6) [152].

При проведення експерименту зі збільшенням енергії до 3 Дж спостерігалась зона повної деструкції пігментованого цилиарного епітелію з набряком строми цилиарного тіла з широким повношаровим коагуляційним некрозом, що включає детрит клітин пігментного епітелію та деструктовані безпігментні клітинні елементи цилиарного тіла та судинної оболонки. Набряк склеральної строми та коагуляційний некроз її колагенових волокон (рис.2, рис.3, рис.4) [152]. Отже, ці значні пошкодження в подальшому можуть загрожувати зоровим функціям, бути основою вираженої запальної реакції та призводити до таких ускладнень, як гіпотонія та фтізіс [3, 57, 116].

В попередній роботі ми визначили, що з механізмом гіпотензивної дії неодимової ТСК ЦФК пов'язано два компоненти: коагуляція і гідродинамічна кавітація [159, 160]. Різні автори наголошують на тому, що механізм гіпотензивної дії діодної ЦФК може бути пов'язаний з термічною деструкцією цилиарних відростків, поліпшенням увеосклерального відтоку

внутрішньоочної рідини, утворенням ряду біологічно активних речовин (простогландини, простоцикліни) або зі зміною судинної перфузії [57, 136]. Деякі автори визначають виражене розрідження капілярної мережі на оброблених ділянках циліарного тіла [110], а також що рівень вироблення внутрішньоочної рідини залежить від циліарного кровотоку [70]. Reitsamer відмітив, що у кроликів вироблення рідини залежить від циліарного кровотоку до того часу, поки циліарний кровообіг критично не знизиться нижче 74% від контролю [101]. А також зниження ВОР має кореляційний зв'язок з потовщенням хоріоїдеї [12].

Одним з основних обмежень нашого дослідження є різниця в анатомії очей людини та кроликів. В оці кролика розміри циліарного тіла менше порівняно з циліарним тілом людини, а пігментовані циліарні відростки поширюються на задню частину периферичної райдужної оболонки. Ще одна анатомічна відмінність полягає в тому, що склера кролика тонша за склеру людини, що потенційно може призвести до того, що ефект лікування буде більш вираженим у кролика порівняно з оком людини. Незважаючи на невелику кількість очей, включених до цього експериментального дослідження, в роботі спостерігалася чітка різниця гістологічної картини між очима після впливу діодного лазера з потужністю 1000 мВт/1,5 с та 2000 мВт/1,5 с [152].

Так в процесі дисертаційної роботи було визначено вираженість пошкодження циліарного тіла транссклеральним впливом лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм в експерименті. Так селективне пошкодження циліарного епітелію (пігментованого та непігментованого) досягається потужністю 1000 мВт з експозицією 1,5 с (енергія 1,5 Дж) та супроводжується мінімальною дезорганізацією архітекtonіки та збереженням строми циліарного тіла кроликів. Грубе пошкодження циліарного тіла та

склери спостерігається при збільшенні потужності лазерного випромінювання до 2000 мВт з експозицією 1,5 с (енергія 3,0 Дж) [152].

Далі, на 10 день в поточному дослідженні, порівнювали гістологічні зміни в циліарному тілі ока кролика після трансклеральної циклофотокоагуляції  $\lambda=1064$  нм та  $\lambda=810$  нм з низькими енергетичними параметрами. Так було визначено, що не було виявлено значних відмінностей в кількості препаратів з наявністю набряку строми циліарного тіла ( $p=0,425$ ) та фокального некрозу безпігментного шару циліарного епітелію ( $p=0,764$ ) при використанні як діодного (1,5 Дж) так і неодимового лазера (1,0 Дж). Однак, після діодної ТСК ЦФК частіше зустрічались гістопатологічні препарати з наявністю явищ деструкції та фокального некрозу безпігментного та пігментного епітелію циліарного тіла ( $p=0,026$ ), а також препарати з ознаками відділення пігментного циліарного епітелію від строми ( $p=0,038$ ), що на нашу думку, можливо було б пояснити кращим поглинанням випромінювання діодного лазера пігментованими структурами циліарного тіла. Однак, в подальшому була виявлена слабка сила зв'язку (критерій Крамера V) між довжиною хвилі лазерного випромінювання та гістопатологічними змінами в циліарному тілі при використанні обох типів лазера, що вказує на практично схожі пошкодження в структурах циліарного тіла при використаних характеристиках лазерного випромінювання в обох групах. Так, і в роботі Assia EI з колегами при використанні неодимового та діодного лазерів на трупних очах були відмічені схожі гістологічні зміни в циліарному тілі такі, як коагуляційний некроз із фрагментацією та відшаруванням епітелію циліарного тіла. Крім того, ці автори зазначили невеликі зміни кришталика або інтраокулярної лінзи при дозуванні в 4 Дж та 1,2 Дж (неодимового та діодного лазерів відповідно) [11].

В нашому дослідженні, при використанні  $\lambda=810$  нм - 1,5 Дж в одному імпульсі, ми не спостерігали інших грубих змін структур ока, які було

зареєстровано в дослідженнях деяких авторів [82] при використанні звичайних підходів до дозування лазерної енергії, такі як коагуляція колагену, руйнування стромы циліарного тіла, повна деструкція циліарного епітелію. Що також підтверджує нашу гіпотезу про те, що для зменшення можливих ускладнень транссклеральної лазерної циклодеструкції доцільно переглянути загальноприйняті підходи до підбору робочих енергій лазерного випромінювання діодного лазера на користь використання нижчих енергій лазерного впливу, які дозволяють селективно впливати на циліарний епітелій.

В процесі дисертаційної роботи була визначена можливість забезпечити селективний термічний вплив на епітелій циліарного тіла ока кролика з обмеженим ушкодженням сусідніх структур (stroma циліарного тіла, склера) шляхом транссклерального застосування як лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм та енергією 1,5 Дж при контакті зі склерою, так і лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж при контакті зі склерою з компресією [153, 145].

Важливо те, що отримано наукові дані про однотипність змін циліарного епітелію після селективного транссклерального впливу лазерним випромінюванням з різними довжинами хвилі в експерименті. Так фокальний некроз непігментованого циліарного епітелію з обмеженим ушкодженням сусідніх структур очей кроликів забезпечується селективним термічним впливом як лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм з енергією 1,5 Дж, так і лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж [153, 145]. Аналогічних даних в літературі ми не знайшли.

Далі, спираючись на патоморфологічні дані попередніх досліджень [43, 45, 84, 152], а також узагальнення клінічного досвіду, ми вирішили не використовувати високі показники енергії лазерів, тобто не збільшувати енергію та тривалість впливу лазерного випромінювання і дослідити результати лікування протягом 12 місяців після ТСК ЦФК у хворих з НВГ

діабетичного генезу. Таким чином, на підставі патогістологічних даних, була запропонована оптимізація енергії випромінювання  $\lambda=810$  нм -1,5 Дж для модифікації діодної транссклеральної циклофотокоагуляції.

Наступним клінічним етапом дослідження було вивчення ефективності модифікованої транссклеральної циклофотокоагуляції лазерним випромінюванням 810 нм (1,5 Дж) в порівнянні з 1064 нм (1,0 Дж) у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою на тлі цукрового діабету та довгострокове спостереження протягом 12 місяців.

З практики відомо, що лікування пацієнтів з НВГ діабетичного генезу представляє складне завдання як для офтальмолога, так і ендокринолога. Місцеве втручання спрямоване на зниження ВОТ, зменшення больового синдрому, симптомів запалення ока за допомогою очних крапель на тлі боротьби з неоваскуляризацією. При рефрактерності НВГ переходять до хірургії або ЦФК. А роботи деяких авторів підкреслюють не значну різницю в ефективності клапанної хірургії, трабекулоектомії та ЦФК [113]. Та відповідно до рекомендацій Європейського товариства лікування глаукоми (2020 рік), ЦФК показана: «у разі невдачі, високої імовірності невдачі або недоцільності фільтраційної хірургії чи дренажних пристроїв при глаукомі» [35, 124].

А враховуючи, що когорта в нашому дослідженні складалася з соматично важких пацієнтів, та з тих хто відмовлявся від фільтраційної хірургії, то ми і запропонували модифіковану ТСК ЦФК пацієнтам з вторинною НВГ та ЦД2. Під час першого візиту у 80% та 61% пацієнтів не була попередньо проведена ПРЛК сітківки (відповідно в I та II групах), та у 73% та 79% хворих не проводилася анти-VEGF терапія (відповідно в I та II групах). Крім того, 31% пацієнтів мали вкрай поганий контроль глікемії з рівнем  $HbA1c \geq 10\%$  в останні декілька років, який був скоректований тільки перед проведенням ТСК ЦФК. Також наявність кардіоваскулярної патології у 90% та 54%, нефропатія у 17% та 21%, нейропатія у 13% та 11% хворих (відповідно в I та II групах)

підкреслюють важкий стан пацієнтів з вторинною болючою неоваскулярною глаукомою в термінальній стадії, що призвело до важкого порушення зорових функцій. Аналогічну важку групу пацієнтів з ЦД аналізували автор Sugihara Y., з співавторами (2024), де визначили що у віковій групі до 50 років 62,9% хворих вже були сліпими, а неоваскулярна глаукома була найпоширенішою тому причиною (праве око, 43,2%; ліве око, 45,0%) [117].

Однією з переваг ЦФК є її повторюваність. Деякі хірурги вважають за краще продовжити тривалість застосування лазера, щоб підвищити його ефективність, інші вирішують збільшити потужність лазера в очах із сильно підвищеним ВОТ і поганими зоровими функціями [19, 31].

На цьому етапі клінічного дослідженні ми використовували два лазерних прилади з довжиною хвилі 1064 нм та 810 нм. Ми працювали на низьких енергіях при 810 нм (1,5 Дж в одному імпульсі, 30 впливів із сумарною енергією за сеанс 45 Дж) та 1064 нм (1,0 Дж, 41 вплив із сумарною енергією за сеанс 41 Дж), однак неодимову ЦФК ми виконували по 3 сеансу через день на кожне око, що за 12 місяців з повторними курсами лікування склало в 3,2 рази більше ніж для діодної ЦФК ( $p=0,000$ ) [43, 152, 153].

Аналіз в Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (2017 р., випуск 8) провів порівняння діодної транссклеральної циклофотокоагуляції з низькою (45 Дж) та високою (62,5 Дж) енергією у пацієнтів при нерефрактерній глаукомі [80]. Однак, автори не визначили відмінностей між групою з низькою енергією та групою з високою енергією стосовно контролю ВОТ, кількість ліків, використаних після лікування, показниках гостроти зору. Та важливо, що не повідомлялося окремо по групах лікування про побічні ефекти [80].

Та, в більшості автори зазвичай використовують більш високу енергію діодного лазера (1,5-2 Вт, 2 с, 20-28 припалів) 60-112 Дж за сеанс [9]. Alzuhairy з колегами провели аналіз використання діодного лазера з потужністю  $\leq 1$  Вт з

експозицією 4 с та потужністю  $\leq 2$  Вт з експозицією - 1,5 с, однак значної різниці в показнику ВОТ та кількості препаратів від глаукоми виявлено не було. Але збільшення тривалості лазерного впливу (4 с) призвело до зменшення МКГЗ та посилення післяопераційного запалення [7]. Duert з співавторами в роботі використовували стандартну ЦФК але з різними енергетичними параметрами (1,75 Вт з експозицією 2 с та 1,25-1,5 Вт з експозицією 3,5-4,5 с, враховуючи колір райдужки) і, як більшість дослідників, виявили при тій самій ефективності вищу частоту тривалого запалення ока [31]. Також реактивні фіброзні реакції в очах кроликів були визначені авторами в шляхах відтоку внутрішньоочної рідини, кон'юнктиві та склері після мікроімпульсної циклофотокоагуляції [88].

В представленій роботі було показано, що основний результат склав 76% (35/46) з усіх учасників через рік, які досягли ВОТ  $\leq 21$  мм рт. ст. зі зниженням ВОТ принаймні на 30% від вихідного рівня через рік. Кваліфікований успіх був досягнутий у 75% пацієнтів, яким проводили неодимову ЦФК та у 77% хворих, які отримували діодну ЦФК через 12 місяців ( $p=0,86$ ). Середня зміна ВОТ від вихідного рівня не відрізнялася суттєво між двома групами наприкінці дослідження ( $p=0,35$ ). Показник ВОТ знизився на 46% та 45% в обох групах ( $p=0,34$ ) від вихідного рівня 38,0 мм рт. ст. і 36,0 мм рт. ст. ( $p=0,96$ ) після 358 та 362,5 днів ( $p=0,01$ ) спостереження відповідно. Через 12 місяців після втручання середня різниця ВОТ між групами становила 1,1 [95% ДІ 0,89; 1,42] мм рт. ст. Youn теж порівнював ефективність напівпровідникового лазера з Nd:YAG лазером, та повідомив, що середня різниця ВОТ через 6 і 12 місяців після операції склала 0,06 мм рт. ст. (95% ДІ від 3,28 до 3,16) і 1,02 мм рт. ст. (95% ДІ 1,49 до 3,53) відповідно. Однак автор не надав загальної кількості учасників, проаналізованих для кожного моменту часу показників зміни ВОТ при порівнянні цих двох втручань [138]. Також клінічну ефективність у лікуванні вторинної глаукоми порівняли Ruxue з

співавторами при проведенні ультразвукової циклопластики (УЦП) та ендоскопічної циклофотокоагуляції (ЕЦФК). Автори відмітили, що через 12 місяців спостереження показник успішності УЦП становив 54% (зі зниженням ВОР на 32%), а ЕЦФК – 65% (зі зниженням на 35%), однак хворих на НВГ в дослідженні було лише 18% (8/45) [107]. Lin з колегами показали невдалими результати Nd:YAG ЦФК у 52,4%, причому у 31% хворих діагностована НВГ [68].

Частота повторної ТСК ЦФК включала другий курс лікування на 50% очей з неодімовим лазером та на 32% очах з діодним лазером ( $p=0,17$ ), третій курс – на 27% і на 25% очах ( $p=0,89$ ), а також четвертий – на 20% та на 16% очах ( $p=0,57$ ) відповідно. Тож всього було виконано в групі Nd:YAG ЦФК в 3,2 рази більш сеансів, ніж в групі діодної ЦФК.

В нашому дослідженні показник МКГЗ через 12 місяців після втручання у хворих зі збереженим предметним зором був покращений в обох групах ( $p=0,41$ ). В деяких роботах фіксувалися зниження цього показника [139] навіть на декілька ліній за таблицями ETDRS. У роботі Aquino не було повідомлено про середню зміну гостроти зору, але у звіті зазначено, що один учасник у 1 групі мікроімпульсної ЦФК ( $n=23$ ) і два учасники в групі безперервно-хвильової ЦФК ( $n=23$ ) продемонстрували погіршення гостроти зору [9]. Duert з колегами спостерігали погіршення МКГЗ у 58% та 65% хворих після діодної безперервно-хвильової ЦФК різними енергетичними параметрами [31].

Також, як і у інших дослідників, різниці між групами по відношенню до середньої кількості ліків від глаукоми через 12 місяців після втручання виявлено не було ( $p=0,47$ ) [80]. Обидва методи ЦФК призвели до зменшення кількості місцевих антиглаукомних препаратів до 1,54 та 1,82 ( $p=0,47$ ) відповідно в першій та другій групі, що подібно до результатів інших досліджень. Aquino з співавторами не оцінював кількість ліків від глаукоми, які використовували учасники через 12 місяців після втручання, але автори

повідомили, що під час 18-місячного спостереження середня кількість препаратів для зниження ВОТ зменшилася з двох до одного в обох досліджуваних групах [9]. Chan зі співавторами продемонстрували, що менше енергетичне навантаження при ЦФК сприяло в довгостроковому періоді використанню меншій кількості антиглаукомних препаратів [19].

В дослідженні не було виявлено суттєвої різниці між кількістю пацієнтів, які потребували перорального ацетазоламіду. Після ТСК ЦФК була зменшена необхідність в прийомі препарату в групі з Nd:YAG лазером у 67% хворих та у 71% - у групі діодного лазера ( $p=0,86$ ). Цей факт був визначений і іншими авторами, які повідомляли про зменшення потреби в прийомі перорального ацетазоламіду після ЦФК [9]. Також, було відмічено значно зниження показника очного болю за шкалою NRS у всіх пацієнтів з вторинною болючою НВГ та ЦД через 12 місяців після проведення ТСК ЦФК, що також було визначено в інших дослідженнях [76].

Незважаючи на те, що ЦФК успішно використовується для лікування рефрактерної глаукоми, пацієнти після її проведення, повідомляли про значні ускладнення (тобто втрату зору, фтізис, втрату сприйняття світла, запалення та очний дискомфорт) [68, 139]. В нашому дослідженні побічні явища були відзначені більше в очах, які отримували діодну ЦФК (71% очей проти 33% очей), ніж яким виконували неодимову ЦФК ( $p=0,004$ ). Запалення було найпоширенішим ускладненням в обох групах, але виникало зі значно меншою частотою в групі з неодимовою коагуляцією (20% проти 46%,  $p=0,03$ ). Duert з колегами тривале запалення спостерігали у 35% та 75% хворих після діодної ЦФК різними енергетичними параметрами [31]. Автор Mohapatra з колегами в своїй роботі провели аналіз прогресування неоваскуляризації у пацієнтів з ДРП і визначили, що у пацієнтів з запаленням (увеїтом) необхідне спрямувати лікування на контроль глікемії та запалення для запобігання неоваскуляризації та прогресуванню ДРП [81].

Набряк рогівки був наступним за частотою ускладненням в обох групах 10% та 14% відповідно в 1 та 2 групах ( $p=0,62$ ). Автор Hwang з співавторами використовували в своїй роботі налаштування діодного лазера (810 нм) зі зниженням потужності до 900–1250 мВт з тривалістю 4 с для проведення ТСК ЦФК у пацієнтів з неконтрольованою глаукомою, однак пацієнтів з НВГ було в вибірці лише 12,5%. Далі в різні терміни після ТСК ЦФК автори вимірювали значення спалаху у водному розчині, та визначили значення загострення внутрішньоочної рідини через 1 тиждень (збільшення в 5,9 разів), 1 місяць (в 4,5 рази) і 3 місяці (в 3,9 разів) спостереження ( $p<0,05$ ) від початкового рівня [52]. Інші автори також відмічали ці ефекти, та асоціювали цей факт зі зниженням ВОТ [123].

Іншим ускладненням, яке виникало з частотою 3% та 7% (в 1 та 2 групах) була постпроцедурна гіфема ( $p=0,51$ ). В групі з діодним лазером у одного хворого був зафіксований інтравітреальний крововилив (3%). В нашому дослідженні гіпотонії ми не відзначили в жодному випадку. Деякі роботи фіксували біль (15% та 35%) після проведення ЦФК [31], однак ми навпаки спостерігали зникнення болю після курсу лікування в усіх хворих.

Інші побічні ефекти, які зустрічаються в сучасній літературі, такі як випадіння фібрину, відшарування сітківки, хоріоїдальний крововилив, ендoftальміт, симпатичне запалення в нашому дослідженні не відмічалися. Lima з колегами показали 2,9% ендoftальміту у хворих, які отримала дренажний імплантат Ahmed в порівнянні з ендоскопічною ЦФК (ЕЦФК). Автори відмічали відшарування хоріоїдеї при обох втручаннях (Ahmed 17,64%, ЕЦФК 2,94%), мілку передню камеру (Ahmed 17,64%, ЕЦФК 0,0%) та гіфему (Ahmed 14,7%, ЕЦФК 17,64%) [67]. В умовах нашого дослідження побічні явища були відзначені більше в очах, що отримували діодну ЦФК (71% очей) проти 33% очей, яким виконували неодимову ЦФК. Отримані в ході дослідження результати узгоджуються з даними Brancato з співавторами

[16]. ТСК ЦФК з використанням Nd-YAG (1064 нм) або діодного (810 нм) лазера з зазначеними вище енергіями була однаково ефективна в пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом протягом 12-місячного спостереження.

Дані літератури, свідчать що, до факторів ризику розвитку і прогнозування ускладнень при ЦД відносять деякі клінічні ознаки, в тому числі тривалість та тяжкість захворювання, середньоважкий та важкий перебіг захворювання із переходом на інсулінотерапію), ожиріння, розвиток артеріальної гіпертензії та інше [29, 46, 56]. Та, враховуючи важкість досліджуваних пацієнтів, було розглянути питання щодо прогнозування ймовірності проведення повторного курсу ТСК ЦФК із залученням до регресійного аналізу вхідних клінічних факторів – вік, тривалість ЦД, VOT, очній біль та наявність очних ускладнень.

В представлений роботі після побудови багатофакторної логістичної моделі регресії розрахунку ймовірності проведення повторного курсу ТСК ЦФК залежно від вхідних даних було визначено, що найбільш значущі фактори, що підвищують необхідність повторного курсу ТСК ЦФК в 4,0 рази - це інтенсивність очного болю ( $NRS \geq 8$  балів) та в 3,9 разів - наявність очних ускладнень [143], що підкреслює вплив запального процесу в оці [118] на ефективність лікування [45]. Дослідник Hwang з колегами через 3 місяці після повільної ТСК ЦФК визначили статистично значуще підвищення показника лазерної фотометрії в 3,9 разів від початкового рівня [52]. Деякі автори, також після повільної ТСК ЦФК ще через 1 місяць відмічали у 85,7 % пацієнтів тривале запалення передньої камери, яке зберігалось у 10,7 % в термін спостереження  $11,6 \pm 8,3$  місяця [94], що також визнають і інші автори в різні строки спостереження [36, 59].

В контексті статистичного аналізу, щодо отриманих даних, можна зазначити, що виявлений зв'язок в регресійній моделі розрахунку ймовірності

проведення повторного курсу ТСК ЦФК від початкового рівня ВОТ, наявності очних ускладнень та сили очного болю в передопераційному періоді, а також тривалості цукрового діабету мав задовільні характеристики за точності прогнозу 96,2% ( $p < 0,001$ ) (чутливість 0,958, специфічність 0,882), що визначає вплив визначених факторів на ефективність лікування та необхідність повторного курсу ЦФК.

Було встановлено, що найбільш значущі фактори, що підвищують необхідність повторного курсу ТСК ЦФК - це очний біль (ВШ 4,0 [1,84, 8,91]) та наявність очних ускладнень (ВШ 3,92 [1,28, 12,02]), що підкреслює наявність та вираженість запального процесу в оці. Також тривалість ЦД підвищує ймовірність повторного лікування в 2,03 рази (ВШ 2,03 [1,46, 2,28]), а високий ВОТ в 1,16 рази (ВШ 1,16 [1,4, 3,3]).

Отже незалежно від того, наскільки ефективно лазерне лікування надається, та яким виконується лазером (810 нм чи 1064 нм), складно запобігти повторного лікування (тобто при неефективності першого курсу ТСК ЦФК) коли пацієнт під час первинного огляду має довготривалий та некомпенсований ЦД, високий ВОТ з вираженим очним болем та наявністю очних ускладнень. Вирішення цієї проблеми вимагає передбачення регулярних оглядів ендокринолога, терапевта та офтальмолога, та застосування відповідних терапевтичних втручань ще до розвитку ішемічного стану ока та стабілізувати цукровий діабет. Треба звернути увагу на ці стани, з метою проведення додаткової гіпотензивної, знеболюючої та протизапальної терапії.

Слід зазначити, що отримані нами результати відкривають широкі перспективи щодо впровадження модифікованого способу ТСК ЦФК діодним лазером в клінічну практику та дозволяє знизити ВОТ у хворих з вторинною НВГ та ЦД через 12 місяців  $\leq 21,0$  мм рт. ст. після ЦФК в 77% випадків [143].

## ВИСНОВКИ

1. Неоваскулярна глаукома – найагресивніше захворювання, стійке до медикаментозної гіпотензивної терапії, визначається як найпоширеніша причина незворотної втрати зору у пацієнтів з цукровим діабетом. Традиційна транссклеральна циклофотокоагуляція використовує безперервний, високоенергетичний режим роботи та ефективний контроль ВОР, однак це підвищує ймовірність ускладнень, включаючи фтізіс очного яблука, хронічну гіпотонію, довготривале запалення, симпатичне запалення, зниження/втрату зору. Необхідність оптимізації енергетичних параметрів з визначенням ефективного контролю ВОР та мінімізацією ускладнень після проведення модифікованої транссклеральної циклофотокоагуляції є актуальною проблемою сучасної офтальмології.

2. Експериментальне гістопатологічне дослідження очей кроликів показало, що діодна (810 нм) транссклеральна циклофотокоагуляція з використанням лазерної енергії 3 Дж, викликала грубе пошкодження циліарного тіла та склери, в той час лазерна енергія 1,5 Дж викликає мінімальну дезорганізацію архітектоники із збереженням строми циліарного тіла кроликів і є оптимальною для селективного пошкодження циліарного епітелію (пігментованого та непігментованого).

3. Експериментальне гістопатологічне дослідження очей кроликів показало, що використання лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм з енергією 1,5 Дж при контактній транссклеральній циклофотокоагуляції та лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж при контактнo-компресійній транссклеральній циклофотокоагуляції не мають статистичних відмінностей в виникненні фокального некрозу безпігментного шару циліарного епітелію та набряку строми циліарного тіла.

4. Встановлено, що використання лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм з енергією 1,5 Дж при контактній транссклеральній циклофотокоагуляції або лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж при контактнo-компресійній транссклеральній циклофотокоагуляції в експерименті на кроликах однаково забезпечує селективний термічний вплив на епітелій циліарного тіла з мінімальним ушкодженням стромы циліарного тіла.

5. За даними патогістологічного дослідження була модифікована транссклеральна циклофотокоагуляція лазерним випромінюванням 810 нм за рахунок зменшення енергії лазерного випромінювання з 3 Дж до 1,5 Дж для ефективного зниження внутрішньоочного тиску та мінімізації внутрішньоочних ускладнень у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом.

6. Виявлено, що модифікована транссклеральна циклофотокоагуляція з використанням лазерного випромінювання 810 нм в порівнянні з контактнo-компресійній транссклеральної циклофотокоагуляції 1064 нм однаково ефективні у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом протягом спостереження 12 місяців.

7. Виявлено, що модифікована транссклеральна циклофотокоагуляція з використанням лазерного випромінювання 810 нм в порівнянні з контактнo-компресійній транссклеральної циклофотокоагуляції 1064 нм у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом дозволили знизити ВОТ у хворих з вторинною НВГ та ЦД через 12 місяців  $\leq 21,0$  мм рт. ст. в 77% та в 75% випадках (відповідно).

8. Отримані результати дослідження впроваджені в навчальний процес відділу вивчення біологічної дії та використання лазерів в офтальмології ДУ «Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», кафедри загальної, військової і дитячої хірургії з

курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університету МОЗ України, кафедри офтальмології Дніпропетровського Державного медичного університету (м. Дніпропетровськ), а також в практичну роботу відділу вивчення біологічної дії та використання лазерів в офтальмології ДУ «Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (м. Одеса), відділу глаукоми та катаракти ДУ «Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (м. Одеса).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для впровадження в клінічну практику рекомендовано використання нових селективних енергетичних параметрів модифікованого способу діодної ТСК ЦФК НВГ у пацієнтів з ЦД, що ефективно знижує ВОТ нижче 21 мм рт.ст. при спостереженні протягом 12 місяців, при цьому не викликає значного ушкодження строми циліарного тіла, що зменшує ризик важких ускладнень.

Запропонована для застосування в клінічній практиці регресійна модель прогнозу ймовірності повторного курсу ТСК ЦФК із точністю прогнозування 96,2% ( $p < 0,001$ ). Значущими предикторами стали тривалість цукрового діабету, рівень вхідного ВОТ, наявність очних ускладнень та очного болю. Що підкреслює на необхідності своєчасного лікування основного захворювання з компенсацією цукру крові та стабілізацію ВОТ.

Рекомендовано для обговорення з визначенням тактики лікування пацієнтів з НВГ та ЦД при визначені: ВОТ вище 36,0 мм рт.ст., вираженим очним болем (NRS вище 8 балів), наявністю очних ускладнень (бульозна дистрофія та набряк рогівки, гіфема/гемофтальм) та тривалістю ЦД більше 7 років, з перевагою використання модифікованого способу діодної ТСК ЦФК.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Abcouwer SF. Müller cell-microglia cross talk drives neuroinflammation in diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2017;66(2):261-263. doi: [10.2337/dbi16-0047](https://doi.org/10.2337/dbi16-0047)
2. Agarwal HC, Gupta V, Sihota R. Evaluation of contact versus non-contact diode laser cyclophotocoagulation for refractory glaucomas using similar energy settings. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Feb;32(1):33-8. doi: 10.1046/j.1442-9071.2004.00754.x.
3. Ahn SM, Choi M, Kim SW, Kim YY. Changes After a Month Following Micropulse Cyclophotocoagulation in Normal Porcine Eyes. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(13):11. DOI: 10.1167/tvst.10.13.11
4. Ajvazi H, Lutaj P. Clinical impact in the management of neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol*. 2015;59(3):154-8.
5. Alabduljabbar K, Bamefleh DA, Alzaben KA, Al Owaifeer AM, Malik R. Cyclophotocoagulation versus Ahmed Glaucoma Implant in Neovascular Glaucoma with Poor Vision at Presentation. *Clin Ophthalmol*. 2024 Jan 16;18:163-171. DOI: 10.2147/OPTH.S424321
6. Alwhaibi M. Depression, Anxiety, and Health-Related Quality of Life in Adults with Type 2 Diabetes. *J Clin Med*. 2024 Oct 10;13(20):6028. DOI: 10.3390/jcm13206028
7. Alzuhairy S, Albahlal A, Aljadaan I, Owaidhah O, Al Shahwan S, Craven ER, et al. Intraocular Pressure Outcomes Following Transscleral Diode Cyclophotocoagulation Using Long and Short Duration Burns. *J Glaucoma*. 2016;25(9):e782-6. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000503

8. Anand N, Klug E, Nirappel A, Solá-Del Valle D. A Review of Cyclodestructive Procedures for the Treatment of Glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2020 Aug 17;35(5-6):261-275. DOI: 10.1080/08820538.2020.1810711
9. Aquino MC, Barton K, Tan AM, Sng C, Li X, Loon SC, Chew PT. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jan-Feb;43(1):40-6. DOI: 10.1111/ceo.12360
10. Asif H, Si Z, Quan S, Amin P, Dao D, Shaw L, et al. Neovascular Glaucoma from Ocular Ischemic Syndrome Treated with Serial Monthly Intravitreal Bevacizumab and Panretinal Photocoagulation: A Case Report. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2022;2022:4959522. DOI: 10.1155/2022/4959522
11. Assia EI, Hennis HL, Stewart WC, Legler UF, Carlson AN, Apple DJ. A comparison of neodymium: yttrium aluminum garnet and diode laser transscleral cyclophotocoagulation and cyclocryotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 Sep;32(10):2774-8.
12. Barac R, Vuzitas M, Balta F. Choroidal thickness increase after micropulse transscleral cyclophotocoagulation. *Rom J Ophthalmol*. 2018;62(2):144-148.
13. Benson MT, Nelson ME. Cyclocryotherapy: a review of cases over a 10-year period. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(2):103-5. DOI: 10.1136/bjo.74.2.103
14. Bernardi E, Töteberg-Harms M. MicroPulse Transscleral Laser Therapy Demonstrates Similar Efficacy with a Superior and More Favorable Safety Profile Compared to Continuous-Wave Transscleral Cyclophotocoagulation. *J Ophthalmol*. 2022 Feb 8;2022:8566044. DOI: 10.1155/2022/8566044
15. Billings B, Fletcher DB, Weaver AC, Alkaelani MT, Fallgatter K, Daneshvar R. Scleral burn and perforation following transscleral cyclophotocoagulation. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2023 Jul 9;32:101893. DOI: 10.1016/j.ajoc.2023.101893

16. Brancato R, Leoni G, Trabucchi G, Cappellini A. Histopathology of continuous wave neodymium: yttrium aluminum garnet and diode laser contact transscleral lesions in rabbit ciliary body. A comparative study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991 Apr;32(5):1586-92.

17. Călugăru D, Călugăru M. Glaucom neovascular: etiopatogenie și diagnostic [Neovascular glaucoma--etiopathogeny and diagnosis]. *Oftalmologia.* 2012;56(2):3-14.

18. Castelblanco E, Granado-Casas M, Hernández M, Pinyol M, Correig E, Julve J, et al. Diabetic retinopathy predicts cardiovascular disease independently of subclinical atherosclerosis in individuals with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Nov 3;9:945421. DOI: 10.3389/fcvm.2022.945421

19. Chan JC, Chow SC, Lai JS. Effectiveness and Safety of Long Duration versus Short Duration Diode Laser Transscleral Cyclophotocoagulation. *Clin Ophthalmol.* 2020 Jan 22;14:197-204. doi: 10.2147/OPTH.S228910

20. Chan JCN, Lim L-L, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet* 2020;396 (10267):2019–82. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32374-6.

21. Chargui W, Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Nasinnyk IO, Korol AR et al. Laser transscleral cyclophotocoagulation: Nd: YAG versus diode laser in neovascular glaucoma. 3ème Congrès international de la STG; [27-28 Septembre 2024]. Hammamet, Tunisia.

22. Chargui W, Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Nasinnyk IO, Korol AR et al. Targeted transscleral laser photocoagulation efficiency in neovascular glaucoma (prospective study). 3ème Congrès international de la STG; [27-28 Septembre 2024]. Hammamet, Tunisia.

23. Chen TC, Pasquale LR, Walton DS, Grosskreutz CL. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation. *Int Ophthalmol Clin.* 1999;39:169–76. DOI: 10.1097/00004397-199903910-00015
24. Choy B, Lai J, Yeung J, Chan J. Randomized comparative trial of diode laser transscleral cyclophotocoagulation versus Ahmed glaucoma valve for neovascular glaucoma in Chinese - a pilot study. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:2545–2552. DOI: 10.2147/OPTH.S188999
25. Dastiridou AI, Katsanos A, Denis P, Francis BA, Mikropoulos DG, Teus MA, Konstas AG. Cyclodestructive Procedures in Glaucoma: A Review of Current and Emerging Options. *Adv Ther.* 2018 Dec;35(12):2103-2127. DOI: 10.1007/s12325-018-0837-3
26. Delgado MF, Dickens CJ, Iwach AG, Novack GD, Nychka DS, Wong PC, et al. Long-term results of noncontact neodymium:yttrium-aluminum-garnet cyclophotocoagulation in neovascular glaucoma. *Ophthalmology.* 2003;110(5):895–899. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00103-9
27. Demircan N, Safran BG, Soylu M, Ozcan AA, Sizmaz S. Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2006;20(12):1366–1369. DOI: 10.1038/sj.eye.6702138
28. Denis P, Aptel F, Rouland JF, Nordmann JP, Lachkar Y, Renard JP, et al. Cyclocoagulation of the ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound: a 12-month multicenter study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(2):1089–1096. DOI: 10.1167/iovs.14-14973
29. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Practice.* 2013 Jun; 100 (3):298-305. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.01.011

30. Dotson AD, 30. Dotson AD, Fingert JH, Boese EA. Unsuccessful transscleral cyclophotocoagulation in oculocutaneous albinism. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2024 Feb 15;34:102020. doi: 10.1016/j.ajoc.2024.102020
31. Duerr ER, Sayed MS, Moster S, Holley T, Peiyao J, Vanner EA, Lee RK. Transscleral Diode Laser Cyclophotocoagulation: A Comparison of Slow Coagulation and Standard Coagulation Techniques. *Ophthalmol Glaucoma.* 2018 Sep-Oct;1(2):115-122. DOI: 10.1016/j.ogla.2018.08.007
32. Dumbrăveanu L, Cușnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment. *Rom J Ophthalmol.* 2021 Oct-Dec;65(4):315-329. DOI: 10.22336/rjo.2021.66
33. Egbert PR, Fiadoyor S, Budenz DL, Dadzie P, Byrd S. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation as a primary surgical treatment for primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2001 Mar;119(3):345-50. DOI: 10.1001/archopht.119.3.345
34. El-Saied HMA, Abdelhakim MASE. Various modalities for management of secondary angle closure neovascular glaucoma in diabetic eyes: 1-year comparative study. *Int Ophthalmol.* 2021;41(4):1179-1190. DOI: 10.1007/s10792-020-01673-1
35. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(Suppl 1):1-169. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines
36. Fong YYY, Wong BKT, Li FCH, Young AL. A Retrospective Study of Transcleral Cyclophotocoagulation Using the Slow Coagulation Technique for the Treatment of Refractory Glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 2019;34(5):398-402. doi: 10.1080/08820538.2019.1638946
37. Ford RL, Knight OJ, Klifto MR, Zhang AY, Wiesen CA, Fleischman D. A Pilot Study Assessing Treatment Outcomes in Neovascular Glaucoma Using

Ahmed Glaucoma Valve with and without Cyclophotocoagulation. *J Curr Glaucoma Pract.* 2022 Jan-Apr;16(1):4-10. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1358.

38. Frezzotti P., Mittica V., Martone G., Motolese I., Lomurno L., Peruzzi S., Motolese E. Longterm follow-up of diode laser transscleral cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:150–155. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01354.x

39. Fu X, Feng S, Qin H, Yan L, Zheng C, Yao K. Microglia: The breakthrough to treat neovascularization and repair blood-retinal barrier in retinopathy. *Front Mol Neurosci.* 2023;23:16:1100254. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1100254

40. Goldenberg-Cohen N, Bahar I, Ostashinski M, Lusky M, Weinberger D, Gatton DD. Cyclocryotherapy versus transscleral diode laser cyclophotocoagulation for uncontrolled intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36(4):272-9.

41. Greslechner R, Helbig H. Secondary Glaucoma in the Context of Retinal Disease. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2022 Sep;239(9):1111-1118. DOI: 10.1055/a-1797-5188

42. Gupta S, Chang EK, Chachanidze M, Hall N, Neeson C, Klug E, et al. Outcomes of a combination of augmented MicroPulse and limited Continuous Wave Cyclophotocoagulation in patients with refractory glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260(5):1583-1592. DOI: 10.1007/s00417-021-05436-1

43. Guzun O, Zadorozhnyy O, Artyomov A, Elagina V. Histological Changes in the Intraocular Structures of an Enucleated Eye with Uveal Melanoma and Secondary Painful Neovascular Glaucoma after Palliative Diode Transscleral Cyclophotocoagulation (Clinical Case). *Oftalmologija. Vostochnaja Evropa.* 2021;3(11):368-377. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.037>

44. Guzun OV, Velichko LN, Bogdanova AV, Zadorozhnyy OS, Korol AR. Dynamics of the molecular marker of intercellular adhesion (ICAM-1) in

patients with neovascular glaucoma after transscleral laser cyclocoagulation. 10-th World glaucoma congress. June 28-July 1, 2023, Rome, Italy. Abstract book. PLB-013 - P.431.

45. Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Velychko LM, Bogdanova OV, Dumbrăveanu LG, Cușnir VV, Korol AR. The effect of the intercellular adhesion molecule-1 and glycated haemoglobin on the management of diabetic neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol.* 2024 Apr-Jun;68(2):135-142. doi: 10.22336/rjo.2024.25

46. Hanyuda A, Sawada N, Yuki K, Uchino M, Ozawa Y, Sasaki M, et al. Relationships of diabetes and hyperglycaemia with intraocular pressure in a Japanese population: the JPHC-NEXT Eye Study. *Sci Rep.* 2020 Mar 24;10(1):5355. DOI: 10.1038/s41598-020-62135-3

47. Havens SJ, Gulati V. Neovascular Glaucoma. *Dev Ophthalmol.* 2016;55:196-204. DOI: 10.1159/000431196

48. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-52. doi: 10.1002/acr.20543.

49. Haydinger CD, Oliver GF, Ashander LM, Smith JR. Oxidative Stress and Its Regulation in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(8):1649. DOI: 10.3390/antiox12081649

50. Hayreh SS, Zimmerman MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina.* 2012 Sep;32(8):1553-65. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318246912c

51. Higashide T, Ohkubo S, Sugiyama K. Long-term outcomes and prognostic factors of trabeculectomy following intraocular bevacizumab injection for neovascular glaucoma. *PLoS One.* 2015;10:e0135766. doi: 10.1371/journal.pone.0135766. DOI: 10.1371/journal.pone.0135766

<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh201856065>

52. Hwang YH, Lee S, Kim M, Choi J. Comparison of treatment outcomes between slow coagulation transscleral cyclophotocoagulation and micropulse transscleral laser treatment. *Sci Rep.* 2024 Oct 13;14(1):23944. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75246-y>
53. Inatani M, Higashide T, Matsushita K, Miki A, Ueki M, Iwamoto Y, et al. VEGA Investigators. Intravitreal Aflibercept in Japanese Patients with Neovascular Glaucoma: The VEGA Randomized Clinical Trial. *Adv Ther.* 2021 Feb;38(2):1116-1129. DOI: 10.1007/s12325-020-01579-5
54. Ivanescu A, Popescu S, Ivanescu R, Potra M, Timar R. Predictors of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Biomedicines.* 2024 Aug 19;12(8):1889. DOI: 10.3390/biomedicines12081889
55. Johansyah CAP, Bambang L. A Systematic Review of Cyclophotocoagulation Techniques: Continuous Wave Versus Micropulse for Glaucoma Treatment. *Beyoglu Eye J.* 2024;9(1):1-7. doi: 10.14744/bej.2024.47123.
56. Kamoi K. Identifying risk factors for clinically significant diabetic macula edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr. Diabetes Rev.* 2013; 9 (3):209-17. DOI: 10.2174/1573399811309030002
57. Kelada M, Normando EM, Cordeiro FM, Crawley L, Ahmed F, Ameen S, et al. Cyclodiode vs micropulse transscleral laser treatment. *Eye (Lond).* 2024 Jun;38(8):1477-1484. DOI: 10.1038/s41433-024-02929-1
58. Khodeiry MM, Lauter AJ, Sayed MS, Han Y, Lee RK. Primary slow-coagulation transscleral cyclophotocoagulation laser treatment for medically recalcitrant neovascular glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2023;107(5):671-676. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319757
59. Khodeiry MM, Liu X, Lee RK. Clinical outcomes of slow-coagulation continuous-wave transscleral cyclophotocoagulation laser for treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2022 May 1;33(3):237-242. doi: 10.1097/ICU.0000000000000837

60. Kiro L, Zak M, Chernyshov O. Structure and dynamics of the course of chronic non-infectious somatic diseases in patients during war events on the territory of Ukraine. *BMC Public Health*. 2023 Jul 31;23(1):1464. doi: 10.1186/s12889-023-16394-0
61. Koraszewska-Matuszewska B, Leszczyński R, Samochowiec-Donocik E, Nawrocka L. Cyclodestructive procedures in secondary glaucoma in children. *Klin Oczna*. 2004;106(1-2 Suppl):199-200.
62. Lanzagorta-Aresti A, Montolío-Marzo S, Davó-Cabrera JM, Piá-Ludeña JV. Transscleral versus endoscopic cyclophotocoagulation outcomes for refractory glaucoma. *European Journal of Ophthalmology*. 2021;31(3):1107-1112. DOI: 10.1177/1120672120914230
63. Łazicka-Gałecka M, Guskowska M, Gałecki T, Dziędziak J, Kamińska A, Szaflik J. Epidemiology, pathophysiology and diagnosis of uveitic glaucoma and ocular hypertension secondary to uveitis. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica*. 2023;125(1):7-12. DOI: <https://doi.org/10.5114/ko.2023.126355>
64. Li J, Zhang S, Hou B. Outcomes of vitrectomy, complete pan-retinal photocoagulation, and endoscopic cyclophotocoagulation surgery after anti-VEGF treatment in neovascular glaucoma. *Adv Ophthalmol Pract Res*. 2023;3(3):112-118. doi: 10.1016/j.aopr.2023.05.001.
65. Li L, Gao J, Rao X, Liu X. Relationship between atherosclerotic cardiovascular disease and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2024 May 10;103(19):e38051. DOI: 10.1097/MD.00000000000038051
66. Liao N, Li C, Jiang H, Fang A, Zhou S, Wang Q. Neovascular glaucoma: a retrospective review from a tertiary center in China. *BMC Ophthalmol*. 2016 Jan 27;16:14. doi: 10.1186/s12886-016-0190-8. DOI: 10.1186/s12886-016-0190-8

67. Lima FE, Magacho L, Carvalho DM, Susanna R Jr, Avila MP. A prospective, comparative study between endoscopic cyclophotocoagulation and the Ahmed Drainage Implant in refractory glaucoma. *J Glaucoma* 2004;13(3):233-7. DOI: 10.1097/00061198-200406000-00011
68. Lin P, Wollstein G, Glavas IP, Schuman JS. Contact transscleral neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser cyclophotocoagulation. Long-term outcome. *Ophthalmology*. 2004;111(11):2137-43. DOI: 10.1016/j.ophtla.2004.05.027
69. Lin P, Zhao Q, He J, Fan W, He W, Lai M. Comparisons of the short-term effectiveness and safety of surgical treatment for neovascular glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(5):e051794. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-051794
70. Lin SC, Chen MJ, Lin MS, Howes E, Stamper RL. Vascular effects on ciliary tissue from endoscopic versus trans-scleral cyclophotocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(4):496-500. DOI: 10.1136/bjo.2005.072777
71. Linnik LA, Privalov AP, Chechin PP, Zheltov GI, Tverskoĭ IuL. Lazernaia kontaktno-kompressionnaia transskleral'naia koaguliatsiia tkaneĭ glaznogo DNA [Laser transscleral contact-compression coagulation of the fundus oculi tissues]. *Oftalmol Zh*. 1989;(6):362-364.
72. Liu Z., Shi H., Xu J., Yang Q., Ma Q., Mao X., et al. Single-cell transcriptome analyses reveal microglia types associated with proliferative retinopathy. *JCI Insight* 2022;7:e160940. DOI: 10.1172/jci.insight.160940
73. Löffler KU. Neovaskularisationsglaukom: Atiologie, Pathogenese und Therapie [Neovascular glaucoma: aetiology, pathogenesis and treatment]. *Ophthalmologe*. 2006 Dec;103(12):1057-63; quiz 1064. German. DOI: 10.1007/s00347-006-1431-7
74. Lucatto LFA, Magalhães-Junior O, Prazeres JMB, Ferreira AM, Oliveira RA, Moraes NS, et al. Incidence of anterior segment neovascularization

during intravitreal treatment for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol.* 2017;80(2):97-103. DOI: 10.5935/0004-2749.20170024

75. Ma A, Yu SWY, Wong JKW. Micropulse laser for the treatment of glaucoma: A literature review. *Surv Ophthalmol.* 2019;64:486–497. DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.01.001

76. Martin KR, Broadway DC. Cyclodiode laser therapy for painful, blind glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(4):474-476. DOI: 10.1136/bjo.85.4.474

77. Maslin JS, Chen PP, Sinard J, Nguyen AT, Noecker R. Histopathologic changes in cadaver eyes after MicroPulse and continuous wave transscleral cyclophotocoagulation. *Can J Ophthalmol.* 2020 Aug;55(4):330-335. DOI: 10.1016/j.jcjo.2020.03.010

78. McKelvie PA, Walland MJ. Pathology of cyclodiode laser: a series of nine enucleated eyes. *Br J Ophthalmol.* 2002 Apr;86(4):381-6. DOI: 10.1136/bjo.86.4.381

79. Meleth AD, Agrón E, Chan CC, Reed GF, Arora K, Byrnes G, et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Nov;46(11):4295-301. doi: 10.1167/iovs.04-1057.

80. Michelessi M, Bicket AK, Lindsley K. Cyclodestructive procedures for non-refractory glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 25;4(4):CD009313. DOI: 10.1002/14651858.CD009313.pub2

81. Mohapatra A, Sudharshan S, Majumder PD, Sreenivasan J, Raman R. Clinical Profile and Ocular Morbidities in Patients with Both Diabetic Retinopathy and Uveitis. *Ophthalmol Sci.* 2024 Mar 7;4(6):100511.

82. Moussa K, Feinstein M, Pekmezci M, et al. Histologic Changes Following Continuous Wave and Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation:

A Randomized Comparative Study. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(5):22. DOI: 10.1167/tvst.9.5.22

83. Muni RH, Kohly RP, Lee EQ, Manson JE, Semba RD, Schaumberg DA. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Apr;131(4):514-21. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2299

84. Murphy CC, Burnett CA, Spry PG, Broadway DC, Diamond JP. A two centre study of the dose-response relation for transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2003 Oct;87(10):1252-7. DOI: 10.1136/bjo.87.10.1252

85. Narayanaswamy A, Baskaran M, Zheng Y, et al. The prevalence and types of glaucoma in an urban Indian population: the Singapore Indian Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jul 10;54(7):4621-7. doi: 10.1167/iovs.13-11950.

86. Nasinnyk I, Guzun O, Zadorozhnyy O, Chechin P, Chargui W, Korol A. Transcleral cyclophotocoagulation in patients with neovascular glaucoma secondary proliferative diabetic retinopathy (pilot study). 9th WORLD GLAUCOMA E-CONGRESS June 30 - July 3, 2021. – P. 343.

87. Ndulue JK, Rahmatnejad K, Sanvicente C, Wizov SS, Moster MR. Evolution of Cyclophotocoagulation. *J Ophthalmic Vis Res.* 2018 Jan-Mar;13(1):55-61. DOI: 10.4103/jovr.jovr\_190\_17

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

89. Nishinaka A, Tanaka M, Aoshima K, Kuriyama A, Sasaki T, Otsu W, et al. The pathological association between the anterior eye segment and the retina in a murine model of neovascular glaucoma. *FASEB J.* 2022 Jun;36(6):e22323. DOI: 10.1096/fj.202101917R

90. Ohnishi Y., Ishibashi T., Sagawa T. Fluorescein gonioangiography in diabetic neovascularization. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1994; 232:199-204. DOI: 10.1007/BF00184005

91. Okisaka S. [Variation of inflammatory reaction of ciliary body—harmony between clinic and basic science]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2004;108(12):717-48;

92. Palfi Salavat MC, Şeclăman EP, Barac R, Ungureanu E, Iorgu G, Artamonov A, et al. The role of Anti-VEGF agents in treatment of neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol.* 2022;66(3):209-213. DOI: 10.22336/rjo.2022.41

93. Pantcheva MB, Kahook MY, Schuman JS, Rubin MW, Noecker RJ. Comparison of acute structural and histopathological changes of the porcine ciliary processes after endoscopic cyclophotocoagulation and transscleral cyclophotocoagulation. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Apr;35(3):270-4. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2006.01415.x

94. Parekh Z, Wang J, Qiu M. Outcomes of slow coagulation transscleral cyclophotocoagulation in a predominantly African American glaucoma population. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2024 May 22;35:102072. doi: 10.1016/j.ajoc.2024.102072.

95. Pastor SA, Singh K, Lee DA, Juzych MS, Lin SC, Netland PA, Nguyen NT. Cyclophotocoagulation: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2001 Nov;108(11):2130-8. DOI: 10.1016/s0161-6420(01)00889-2

96. Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D, Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2:CD013775. DOI: 10.1002/14651858.CD013775.pub2

97. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the diabetes control and complications trial. Diabetes control and complications trial research group. *Ophthalmology.* 1995;102(4):647–61.

98. Prum BE Jr, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, Herndon LW Jr, Lim MC, Williams RD. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern(®) Guidelines. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):P41-P111. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.053.
99. Pucci V., Tappainer F., Borin S., Bellucci R. Long-Term Follow-Up after Transscleral Diode Laser Photocoagulation in Refractory Glaucoma. *Ophthalmologica*. 2003;217:279–283. DOI: 10.1159/000070635
100. Ramji S, Nagi G, Ansari AS, Kailani O. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in the management of neovascular glaucoma: absence of consensus and variability in practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261(2):477-501. DOI: 10.1007/s00417-022-05785-5
101. Rani PK, Sen P, Sahoo NK, Senthil S, Chakurkar R, Anup M, et al. India Retinal Disease Study Group. Outcomes of neovascular glaucoma in eyes presenting with moderate to good visual potential. *Int Ophthalmol*. 2021 Jul;41(7):2359-2368. doi: 10.1007/s10792-021-01789-y.
102. Reitsamer HA, Kiel JW. Relationship between ciliary blood flow and aqueous production in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(9):3967-71. DOI: 10.1167/iovs.03-0088
103. Rittiphairoj T, Roberti G, Michelessi M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4(4):CD007920. doi: 10.1002/14651858.CD007920.pub4.
104. Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, Sodre SL, Donini FA, Costa DC, et al. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retina Vitreous*. 2016 Nov 14;2:26. DOI <https://doi.org/10.1186/s40942-016-0051-x>
105. Rosina J, Horák J, Hendrichová M, Krátká K, Vrána A, Živčák J. Statistika v klinické a experimentální medicíně [Statistics in clinical and experimental medicine]. *Cas Lek Cesk*. 2012;151(8):383-8. Czech.

106. Rotchford AP, Jayasawal R, Madhusudhan S, Ho S, King AJ, Vernon SA. Transscleral diode laser cycloablation in patients with good vision. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(9):1180-1183. DOI: 10.1136/bjo.2008.145565

107. Ruixue W, Tao W, Ning L. A Comparative Study between Ultrasound Cycloplasty and Cyclocryotherapy for the Treatment of Neovascular Glaucoma. *J Ophthalmol.* 2020;2020:4016536. doi: 10.1155/2020/4016536

108. Sakamoto M, Hashimoto R, Yoshida I, Ubuka M, Maeno T. Risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2018 Nov 14;12:2323-2329. doi: 10.2147/OPTH.S184959

109. Sari C, Alagoz N, Omeroglu A, Cakir I, Pasaoglu I, Altan C, Yasar T. Long-Term Results of Transscleral Diode Laser Cyclophotocoagulation in Glaucoma: A Real-Life Study. *J Glaucoma.* 2024 Jun 1;33(6):437-443. DOI: 10.1097/IJG.0000000000002346

110. Schlote T, Derse M, Rassmann K, Nicaeus T, Dietz K, Thiel HJ. Efficacy and safety of contact transscleral diode laser cyclophotocoagulation for advanced glaucoma. *J Glaucoma.* 2001;10:294–301.

111. Senthil S, Chary R, Ali MH, Cherukuri JR, Rani PK, Krishnamurthy R, et al. Trabeculectomy for neovascular glaucoma in proliferative diabetic retinopathy, central retinal vein occlusion, and ocular ischemic syndrome: Surgical outcomes and prognostic factors for failure. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(11):3341-8. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_1516\_21

112. Shalaby WS, Ganjei AY, Wogu B, Myers JS, Moster MR, Razeghinejad R, et al. Outcomes of Ahmed glaucoma valve and transscleral cyclophotocoagulation in neovascular glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(4):1253-1259. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_2107\_21

113. Shchomak Z, Cordeiro Sousa D, Leal I, Abegão Pinto L. Surgical treatment of neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Graefes*

Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019;257(6):1079-1089. DOI: 10.1007/s00417-019-04256-8

114. Simha A, Aziz K, Braganza A, Abraham L, Samuel P, Lindsley KB. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2020;2(2):CD007920. DOI: 10.1002/14651858.CD007920.pub3

115. Sood G, Siddik AB. Ocular Ischemic Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 13, 2023.

116. Souissi S, Le Mer Y, Metge F, Portmann A, Baudouin C, Labbé A, Hamard P. An update on continuous-wave cyclophotocoagulation (CW-CPC) and micropulse transscleral laser treatment (MP-TLT) for adult and paediatric refractory glaucoma. Acta Ophthalmol. 2021 Aug;99(5):e621-e653. DOI: 10.1111/aos.14661

117. Sugihara Y, Takamura Y, Yamada Y, Morioka M, Gozawa M, Kato K, et al. Characterization of the visually impaired patients with diabetes mellitus in Japan. J Diabetes Investig. 2024 Jul;15(7):882-891. DOI: 10.1111/jdi.14195

118. Sun C, Zhang H, Jiang J, Li Y, Nie C, Gu J, et al. Angiogenic and inflammatory biomarker levels in aqueous humor and vitreous of neovascular glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. Int Ophthalmol. 2020;40(2):467–75. DOI: 10.1007/s10792-019-01207-4

119. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Jan;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119

120. Takihara Y, Inatani M, Fukushima M, Iwao K, Iwao M, Tanihara H. Trabeculectomy with mitomycin-C for neovascular glaucoma: Prognostic factors for surgical failure. Am J Ophthalmol. 2009;147:912–8. e911. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.11.015

121. Tan A.M., Chockalingam M., Aquino M.C., Lim Z.I., See J.L., Chew P.T. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010;38:266–272. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x
122. Tang Y, Shi Y, Fan Z. The mechanism and therapeutic strategies for neovascular glaucoma secondary to diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1102361. DOI: 10.3389/fendo.2023.1102361
123. Tekeli O, Köse HC. Comparison of Aqueous Flare Values after Micropulse Transscleral Laser Treatment and Continuous Wave Transscleral Cyclophotocoagulation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023 Apr;31(3):541-549. DOI: 10.1080/09273948.2022.2042315
124. Terminology and guidelines for glaucoma 5 th Edition / *Br J Ophthalmol.* 2021 Jun;105 (Suppl 1):1-169. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines
125. Tsujisawa T, Ishikawa H, Uga S, Asakawa K, Kono Y, Mashimo K, Shoji N. Morphological Changes and Potential Mechanisms of Intraocular Pressure Reduction after Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Rabbits. *Ophthalmic Res.* 2022;65(5):595-602. DOI: 10.1159/000510596
126. Urbonavičiūtė D, Buteikienė D, Janulevičienė I. A Review of Neovascular Glaucoma: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2022 Dec 18;58(12):1870. DOI: 10.3390/medicina58121870
127. Usui-Ouchi A, Friedlander M. Anti-VEGF therapy: higher potency and long-lasting antagonism are not necessarily better. *J Clin Invest.* 2019;129(8):3032-3034. DOI: 10.1172/JCI129862
128. Vaidya R, Washington A, Stine S, Geamanu A, Hudson I. The IPA, a Modified Numerical System for Pain Assessment and Intervention. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2021 Sep 2;5(9):e21.00174. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-21-00174.

129. Vernon S.A., Koppens J.M., Menon G.J., Negi A.K. Diode laser cycloablation in adult glaucoma: Long-term results of a standard protocol and review of current literature. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006;34:411–420. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2006.01241.x

130. Vogel A, Dlugos C, Nuffer R, et al. Optical properties of human sclera and their significance for trans-scleral laser use. *Fortschr Ophthalmol.* 1991;88(6):754-761.

131. Wagdy FM, Zaky AG. Comparison between the express implant and transscleral diode laser in neovascular glaucoma. *J Ophthalmol.* 2020;107:1–6. DOI: 10.1155/2020/3781249

132. Walland M.J. Diode laser cyclophotocoagulation: Longer term follow up of a standardized treatment protocol. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2000;28:263–267. DOI: 10.1046/j.1442-9071.2000.00320.x

133. Wang JH, Lin FL, Chen J, Zhu L, Chuang YF, Tu L, et al. TAK1 blockade as a therapy for retinal neovascularization. *Pharmacol Res.* 2023;187:106617. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106617.

134. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816

135. Weiss D, Gold D. Neofibrovascularization of iris and anterior chamber angle: A clinical classification. *Ann Ophthalmol.* 1978;10:488–491.

136. Williams IM, Neerukonda VK, Stagner AM. The Histopathology of Two Eyes Enucleated after Continuous Transscleral and Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation for Refractory Secondary Glaucoma. *Ocul Oncol Pathol.* 2022;8(2):93-99. doi: 10.1159/000521739

137. Wong TY, Chong EW, Wong WL, et al; Singapore Malay Eye Study Team. Prevalence and causes of low vision and blindness in an urban malay population: the Singapore Malay Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2008 Aug;126(8):1091-9. doi: 10.1001/archopht.126.8.1091.

138. Youn J, Cox TA, Herndon LW, Allingham RR, Shields MB. A clinical comparison of transscleral cyclophotocoagulation with neodymium: YAG and semiconductor diode lasers. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(5):640-647 doi: 10.1016/s0002-9394(98)00228-1.

139. Zemba M, Dumitrescu OM, Vaida F, Dimirache EA, Pistolea I, et al. Micropulse vs. continuous wave transscleral cyclophotocoagulation in neovascular glaucoma. *Exp Ther Med.* 2022;23(4):278 <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11207>

140. Zhang A, Ning L, Han J, Ma Y, Ma Y, Cao W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker of neovascular glaucoma. *Ocul Immunol Inflammation.* 2021;29(2):417–24.

<https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1677916>

141. Zhou X, Chen J, Luo W, Du Y. Short-Term Outcomes of Trabeculectomy With or Without Anti-VEGF in Patients With Neovascular Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Vis Sci Technol.* 2023;12(9):12. doi:<https://doi.org/10.1167/tvst.12.9.12>

142. Гарькава НА, Федірко ПА, Бабенко ТФ, Дорічевська РС. Радіційно-індуковані порушення кровообігу в ціліарному тілі та зміни кута передньої камери ока в патогенезі глаукоми у учасників аварійних робіт на Чорнобильській АЕС і мешканців забруднених територій. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології.* 2017;22:332-338.

143. Гузун О. В., Задорожний О. С., Насінник І. О., Шаргі В., Король А. Р. Тривалість гіпотензивного ефекту модифікованої трансклеральної циклофотокоагуляції у хворих на діабетичну неоваскулярну глаукому. *Офтальмологічний журнал.* 2025. №2 (523), С. 9-16. DOI: <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh20252916>

144. Гузун О., Задорожний О., Ваель Ш. Сучасна стратегія лікування неоваскулярної глаукоми, вторинної до ішемічних уражень сітківки.

Офтальмологічний журнал (Україна). 2024;2:32–39. DOI: <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202423239>

145. Гузун О., Задорожний О., Насінник І., Шаргі В., Веслаті Я., Король А. Ефективність Nd:YAG і діодного лазера трансклеральної циклофотокоагуляції в лікуванні неоваскулярної глаукоми, асоційованої з проліферативною діабетичною ретинопатією. Офтальмологічний журнал (Україна). 2024;3:8–15. DOI: <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh20243815>

146. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Насінник Ю., Шаргі В., Король АР. Курси прицільної діодної трансклеральної циклофотокоагуляції у хворих з болючою неоваскулярною глаукомою діабетичного генезу. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції, [22-23 лютого 2024 ], Київ. С. 118-120.

147. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Насінник Ю., Шаргі В., Король АР. Ефективність циклофотокоагуляції (1064 нм та 810 нм) в лікуванні діабетичної неоваскулярної глаукоми діабетичного генезу. Матеріали науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі з офтальмології-2024», 1-2 лютого 2024. – Одеса, 2024. – С.19-20.

148. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Насінник Ю., Шаргі В., Король АР. Порівняння ефективності неодимової та діодної трансклеральної циклофотокоагуляції у хворих з неоваскулярною глаукомою. Збірник наукових праць науково-практичної конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Восьмий всеукраїнський РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР`24» [1-2 листопада 2024], Київ, С. 20-22.

149. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Насінник Ю., Шаргі В., Король АР. Успіх циклофотокоагуляції неодимовим та діодним лазером в лікуванні неоваскулярної глаукоми діабетичного генезу. Матеріали науково-практичної

конференції з міжнародною участю «Філатовські читання 2024», [16-18 травня 2024]. Одеса, С.29-31.

150. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Насінник Ю., Шаргі В., Король АР. Фактори, що впливають на повторний курс трансклеральної циклофотокоагуляції у пацієнтів з вторинної неоваскулярної глаукоми та цукровим діабетом. Матеріали науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі 2025: акценти у сучасному лікуванні офтальмопатології», 14-15 лютого 2025. – Одеса, 2025. – С.23-25.

151. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Чечин ПП., Артьомов ОВ., Шаргі В., Король АР. Гістопатологічні зміни в очах кроликів після трансклеральної циклофотокоагуляції. Збірник наукових праць науково-практичної конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Восьмий всеукраїнський РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР`24» [1-2 листопада 2024], Київ, С. 23-24.

152. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Чечин ПП., Артьомов ОВ., Шаргі В., Король АР. Гістопатологічні зміни в очах кроликів після трансклеральної діодної циклофотокоагуляції. Одеський медичний журнал (Україна). 2024;4:13-18. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-2>

153. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Чечин ПП., Артьомов ОВ., Шаргі В., Король АР. Трансклеральна циклофотокоагуляція: порівняння гістопатологічних ефектів неодимового та діодного лазерів (експериментальне дослідження). Офтальмологічний журнал (Україна). 2024;5:32-7. DOI: <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202453237>

154. Задорожний ОС., Алібет Яссин, Криворучко АС., Левицька ГВ., Пасечнікова НВ. Розміри структур циліарного тіла при регматогенному відшаруванні сітківки в залежності від довжини ока. Офтальмологічний журнал (Україна). 2017;6:32-35. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh201763236>

155. Задорожний ОС., Гузун ОВ., Кустрин ТБ., Насінник Ю., Чечин ПП., Король АР. Прицільна транссклеральна лазерна коагуляція циліарного тіла у хворих на вторинну неоваскулярну глаукому. Офтальмологічний журнал (Україна). 2019;4:3–7. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh2019437>

156. Задорожний ОС., Савін МВ., Буйко ОС. Удосконалення способу дозування кріодеструкції пухлин кон'юнктиви у проекції циліарного тіла на основі даних математичного моделювання внутрішньоочних теплофізичних процесів (попередні дані). Офтальмологічний журнал (Україна). 2018;5:60-65.

157. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р., № 1118. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет тип 2». Київ; 2012. 118 с.

158. Панченко ЮО, Могілевський СЮ, Зябліцев СВ. Прогнозування рецидивів діабетичної макулопатії після хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет II типу. Офтальмологічний журнал (Україна). 2020;1:3-9. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh2020139>

159. Чечин П, Гузун О, Храменко Н, Перетягін О. Ефективність неодимової та діодної транссклеральної циклофотокоагуляції у хворих з неоваскулярною глаукомою при проліферативній діабетичній ретинопатії. Офтальмологічний журнал (Україна). 2018;2:34–39. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh/2018/2/34-39>

160. Чечин ПП, Віт ВВ, Гузун ОВ. Гістопатологічні зміни в очах кроликів після транссклеральної діодної циклофотокоагуляції. Офтальмологічний журнал (Україна). 2018;2:41-4. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh/2018/2/4144>

## ДОДАТОК 1

### Перелік наукових праць опублікованих за темою дисертації

1. Chargui W, Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Nasinnyk IO, Korol AR et al. Laser transscleral cyclophotocoagulation: Nd: YAG versus diode laser in neovascular glaucoma. 3ème Congrès international de la STG; [27-28 Septembre 2024]. Hammamet, Tunisia.
2. Chargui W, Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Nasinnyk IO, Korol AR et al. Targeted transscleral laser photocoagulation efficiency in neovascular glaucoma (prospective study). 3ème Congrès international de la STG; [27-28 Septembre 2024]. Hammamet, Tunisia.
3. Nasinnyk I, Guzun O, Zadorozhnyy O, Chechin P, Chargui W, Korol A. Transcleral cyclophotocoagulation in patients with neovascular glaucoma secondary proliferative diabetic retinopathy (pilot study). 9th WORLD GLAUCOMA E-CONGRESS June 30 - July 3, 2021. – P. 343.
4. Гузун О. В., Задорожний О. С., Насінник І. О., Шаргі В., Король А. Р. Тривалість гіпотензивного ефекту модифікованої трансклеральної циклофотокоагуляції у хворих на діабетичну неоваскулярну глаукому. Офтальмологічний журнал. 2025. №2 (523), С. 9-16.
5. Гузун О., Задорожний О., Ваель Ш. Сучасна стратегія лікування неоваскулярної глаукоми, вторинної до ішемічних уражень сітківки. Офтальмологічний журнал (Україна). 2024;2:32–39.
6. Гузун О., Задорожний О., Насінник І., Шаргі В., Веслаті Я., Король А. Ефективність Nd:YAG і діодного лазера трансклеральної циклофотокоагуляції в лікуванні неоваскулярної глаукоми, асоційованої з проліферативною діабетичною ретинопатією. Офтальмологічний журнал (Україна). 2024;3:8–15.

7. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Насінник Ю., Шаргі В., Король АР. Курси прицільної діодної трансклеральної циклофотокоагуляції у хворих з болючою неоваскулярною глаукомою діабетичного генезу. Збірник праць міжнародної науково-практичної міждисциплінарної конференції, [22-23 лютого 2024 ], Київ. С. 118-120.

8. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Насінник Ю., Шаргі В., Король АР. Ефективність циклофотокоагуляції (1064 нм та 810 нм) в лікуванні діабетичної неоваскулярної глаукоми діабетичного генезу. Матеріали науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі з офтальмології-2024», 1-2 лютого 2024. – Одеса, 2024. – С.19-20.

9. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Насінник Ю., Шаргі В., Король АР. Порівняння ефективності неодимової та діодної трансклеральної циклофотокоагуляції у хворих з неоваскулярною глаукомою. Збірник наукових праць науково-практичної конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Восьмий всеукраїнський РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР`24» [1-2 листопада 2024], Київ, С. 20-22.

10. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Насінник Ю., Шаргі В., Король АР. Успіх циклофотокоагуляції неодимовим та діодним лазером в лікуванні неоваскулярної глаукоми діабетичного генезу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання 2024», [16-18 травня 2024]. Одеса, С.29-31.

11. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Насінник Ю., Шаргі В., Король АР. Фактори, що впливають на повторний курс трансклеральної циклофотокоагуляції у пацієнтів з вторинної неоваскулярної глаукоми та цукровим діабетом. Матеріали науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі 2025: акценти у сучасному лікуванні офтальмопатології», 14-15 лютого 2025. – Одеса, 2025. – С.23-25

12. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Чечин ПП., Артьомов ОВ., Шаргі В., Король АР. Гістопатологічні зміни в очах кроликів після транссклеральної циклофотокоагуляції. Збірник наукових праць науково-практичної конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Восьмий всеукраїнський РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР`24» [1-2 листопада 2024], Київ, С. 23-24.

13. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Чечин ПП., Артьомов ОВ., Шаргі В., Король АР. Гістопатологічні зміни в очах кроликів після транссклеральної діодної циклофотокоагуляції. Одеський медичний журнал (Україна). 2024;4:13-18.

14. Гузун ОВ., Задорожний ОС., Чечин ПП., Артьомов ОВ., Шаргі В., Король АР. Транссклеральна циклофотокоагуляція: порівняння гістопатологічних ефектів неодимового та діодного лазерів (експериментальне дослідження). Офтальмологічний журнал (Україна). 2024;5:32-7.

## ДОДАТОК 2

### Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційних досліджень повідомлені, розглянуті і обговорені:

- на науково-практичній конференції «Лютневі зустрічі з офтальмології - 2024», Одеса [1-2 лютого 2024] – *усна доповідь*;
- на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання 2024», [16-18 травня 2024], Одеса – *усна доповідь*;
- на міжнародній науково-практичній міждисциплінарній конференції, [22-23 лютого 2024], Київ – *усна доповідь*;
- на congrès international de la STG; [27-28 Septembre 2024], Hammamet, Tunisia – *усна доповідь*;
- the 19-th South-East European Society Congress [18-19 october], Chisinau, Republic of Moldova – *стендова доповідь*;
- на науково-практичній конференції «Практична офтальмологія», Київ-Одеса [7-8 листопада 2024] - *усна доповідь*;
- на науково-практичній конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Восьмий всеукраїнський РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР`24», Київ [1-2 листопада 2024] – *усна доповідь*;
- на науково-практичній конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Восьмий всеукраїнський РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР`24», Київ [1-2 листопада 2024] – *усна доповідь*.
- на науково-практичній конференції «Лютневі зустрічі 2025: акценти у сучасному лікуванні офтальмопатології», Одеса [14-15 лютого 2025] – *усна доповідь*;

## ДОДАТОК 3

## Акти впровадження результатів роботи в науковій та практичній діяльності

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



ТВО заст. директора з наукової роботи  
 ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної  
 терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»  
 м. Одеса, ст.н.спів.

Володимир КОЛОМІСЦЬ

» \_\_\_\_\_ 202\_ р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МОДИФІКАЦІЇ ЛАЗЕРНОЇ ТРАНСКЛЕРАЛЬНОЇ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ВТОРИННОЮ НЕОВАСКУЛЯРНОЮ ГЛАУКОМОЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса; автор – аспірант Шаргі Ваель.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їзди, конференції, № АС і т. п.): Guzun O.V., Zadorozhnyy O.S., Chechin P.P., Artemov O.V., Chargui W., Korol A.R. Comparing histopathological effects of the neodymium and diode laser transscleral cyclophotocoagulation: an experimental study. J.Ophthalmol. (Ukraine). 2024;5:32-7.

Guzun O., Zadorozhnyy O., Nasinnyk I.O., Chargui W., Oueslati Y., Korol A.R. Efficacy of Nd:YAG and diode laser transscleral cyclophotocoagulation in the management of neovascular glaucoma associated with proliferative diabetic retinopathy. J. Ophthalmol. (Ukraine). 2024;3:8-15.

4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу): ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, Україна (відділ вивчення біологічної дії та застосування лазерів в офтальмології).

5. Область застосування методу:

А) лікувально-профілактична робота: проведено клінічне обстеження 58 пацієнтів (58 очей) з неоваскулярної глаукомою та лікування модифікованим способом ТСК ЦФК хворих з вторинною НВГ та ЦД.

Б) педагогічний процес: матеріали використовуються в навчальному процесі – лекційному курсі та при проведенні практичних занять на курсах підвищення кваліфікації лікарів.

В) наукова діяльність: визначено, що використання лазерного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм з енергією 1,5 Дж при ТСК ЦФК та лазерного випромінювання з довжиною хвилі 1064 нм з енергією 1,0 Дж при ТСК ЦФК не мають статистичних відмінностей в виникненні фокального некрозу безпігментного шару циліарного епітелію та набряку стромі циліарного тіла в експерименті.

6. Строки впровадження: жовтень 2024 - січень 2025.

7. Ефективність впровадження: Використання модифікованого методу ТСК ЦФК із діодним лазером у пацієнтів з неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом протягом 12 місяців дозволив знизити ВОТ у 75% та знизити ризик інших очних ускладнень.

8. Зауваження, пропозиції: Зауваження відсутні. Рекомендовано: 1) Включення матеріалів дослідження в робочу програму вибіркових дисциплін для третього (освітньо-наукового) рівня - доктор філософії для проведення лекційних та практичних занять. 2) Застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Зав відділом вивчення біологічної дії та

застосування лазерів в офтальмології

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії

ім. В.П. Філатова НАМН України» д.мед.н., проф.

Андрій КОРОЛЬ

## Продовження ДОДАТОК 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Дніпровського державного медичного  
університету, к.мед.н., доцент



Сергій ЗАХАРОВ

202\_\_ р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* «Експериментально-клінічне обґрунтування модифікації лазерної транссклеральної циклофотокоагуляції у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою та цукровим діабетом»
2. *Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:* ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса; автор – аспірант Шаргі Ваель.
3. *Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їзди, конференції, і т. п.):* Guzun OV, Zadorozhnyu OS, Chechin PP, Artemov OV, Chargui W, Korol AR. Comparing histopathological effects of the neodymium and diode laser transsclearal cyclophotocoagulation: an experimental study. J.ophthalmol. (Ukraine) [Internet]. 2024 Oct. 29 [cited 2024 Dec. 2];(5):32-7.
4. *Базова установа яка проводить впровадження:* Дніпровський державний медичний університет, кафедра офтальмології.
5. *Область застосування методу:*
  - А. діагностична робота: проведено патогістологічне дослідження 273 зрізів тканин ока кроликів.
  - Б. педагогічний процес: матеріали використовуються в навчальному процесі – лекційному курсі та при проведенні практичних занять для студентів та лікарів інтернів.
  - В. наукова діяльність: дослідження проведено при виконанні планової НДР ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (№ держреєстрації 0122U001490).
6. *Форми впровадження:* матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри офтальмології – лекційному курсі та при проведенні практичних занять.
7. *Строки впровадження:* жовтень 2024-січень 2025.
8. *Зауваження та пропозиції:* зауважень немає. Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовані до включення в програму лекцій студентів та лікарів інтернів.

*Відповідальний за впровадження:*

д.мед.н., професор,  
асистент кафедри офтальмології  
Дніпровського державного медичного  
університету



Підп. Василь САКОВИЧ

**ЗАСВІДЧУЮ**  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## Продовження ДОДАТОК 3

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Одеського національного медичного  
 Університету д.мед.н.  
 Євгенія КОТЮЖИНСЬКА



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МОДИФІКАЦІЇ ЛАЗЕРНОЇ ТРАНСКЛЕРАЛЬНОЇ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ВТОРИННОЮ НЕОВАСКУЛЯРНОЮ ГЛАУКОМОЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ.
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса; автор – аспірант Шаргі Ваель.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їзди, конференцій, і т. п.): Nasinnyk I, Guzun O, Zadorozhnyy O, Chechin P, Chargui W, Korol A. Transcleral cyclophotocoagulation in patients with neovascular glaucoma secondary proliferative diabetic retinopathy (pilot study). 9th WORLD GLAUCOMA E-CONGRESS June 30 - July 3, 2021. – P. 343.
4. Базова установа яка проводить впровадження: Одеський національний медичний університет МОЗ, кафедра загальної, військової і дитячої хірургії з курсом урології та офтальмології.
5. Область застосування методу:
  - А) лікувально-профілактична робота: проведено клінічне обстеження 134 пацієнтів (141 очей) з неоваскулярної глаукомою з використанням різноманітних методів обстеження, проведено ТСК ЦФК хворих на вторинну НВГ та ЦД2.
  - Б) педагогічний процес: матеріали використовуються в навчальному процесі – лекційному курсі та при проведенні практичних занять для студентів та лікарів-інтернів.
  - В) наукова діяльність: дослідження проведено при виконанні планової НДР ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (№ держреєстрації 0122U001490).
6. Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичному процесі.
7. Строки впровадження: вересень 2024 - листопад 2024.
8. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовані до включення в програму лекцій для студентів та лікарів інтернів.

*Відповідальний за впровадження:*

Професор кафедри загальної, військової і дитячої хірургії з курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університету д.мед.н., проф.



Наталія КОНОВАЛОВА