

УДК 617.753.2-06:617.764.1-008.811.4]-085.849.19

Персистуючий синдром сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії та віддалені функціональні результати

С. Ю. Могілевський¹, д-р мед. наук, професор; М. Ю. Жовтоштан¹, аспірантка;
О. В. Бушуєва², д-р філософії

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; Київ (Україна)

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Львів (Україна)

Актуальність. Для корекції аметропій використовують методи рефракційної хірургії, з яких Laser In Situ Keratomileusis (LASIK) у 80%–85% – процедура вибору. Синдром сухого ока (ССО) – найчастіше ускладнення LASIK, частота якого сягає 20% через 6 місяців після втручання. Персистуючий ССО після LASIK здатний викликати гіперплазію епітелію, що може бути пов'язана з міопічним рефракційним регресом. **Мета:** дослідити вплив персистуючого синдрому сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії на віддалені функціональні результати.

Матеріал і методи. Спостерігали за 65 пацієнтами (130 очей), яких поділили на 2 групи залежно від методу ексимерлазерної корекції (ЕЛК) – LASIK і FemtoLASIK. Контрольна – група 40 людей (80 очей). Пацієнтам перед операцією і протягом спостереження аналізували маніфестну рефракцію, кератотопографію, AS-OCT, слюзопродукцію, стабільність слізної плівки, профарбовування очної поверхні. Термін спостереження – 6 місяців.

Результати. У пацієнтів з діагностованим ССО спостерігався міопічний регрес у межах $0,5 \pm 0,1$ D. Його частота серед усіх пацієнтів – 10,7% через 6 місяців після ЕЛК. У них спостерігалось потовщення епітелію на $7,9 \pm 0,25$ мкм у центральній ділянці, у зоні 5–7 мм потовщення епітелію було $2 \pm 0,3$ мкм, посилювалася іррегулярність рогівки під час виміру іррегулярності рогівки (СІМ – Corneal Irregularity Measurement) на кератотопограмі, що зросла до $3,01 \pm 0,12$ мкм, і ступінь профарбовування поверхні ока підвищився з $0,22 \pm 0,08$ до $2,3 \pm 0,08$. Серед пацієнтів, які не мали ССО, не відмічали рефракційного регресу, профарбовування поверхні в термін 6 місяців після ЕЛК міопії, СІМ був у межах $0,49$ – $1,68$ мкм. Товщина епітелію в центрі перевищувала периферичну не більше ніж на $2,5 \pm 0,3$ мкм. Маніфестна рефракція коливалася в межах $+0,12 \pm 0,1$ D.

Висновки. Виявлено 10,7% серед усіх пацієнтів із персистуючим ССО після ЕЛК міопії, у яких зафіксували рефракційний регрес у межах $0,5 \pm 0,1$ D. Потовщення епітелію в центрі рогівки після ЕЛК у пацієнтів без ССО менше на 37,5%, ніж у пацієнтів із персистуючим ССО. Товщина епітелію рогівки менша при міопії на 6,4%, ніж за відсутності аметропії. Кератотопографічні дані виявляють нерегулярний астигматизм при ССО, який знижує якість зору, і пов'язані зі змінами товщини епітелію, рефракційним регресом після ЕЛК міопії. Профарбовування поверхні рогівки – доказ пошкодження епітелію рогівки при персистуючому ССО після ЕЛК міопії.

Ключові слова:

ексимерлазерна корекція, міопія, персистуючий синдром сухого ока, рефракційний регрес

Вступ. Згідно зі статистичними даними 2020 р., 161 млн людей у світі мають аномалії рефракції, з якими пов'язані помірні й тяжкі порушення зору або сліпота. [1]. Є дані, що сьогодні в 123 млн людей у світі – не скориговані аметропії. [2].

Для корекції аметропії нині використовують як оптичні методи, так і рефракційну хірургію. Серед методів рефракційної хірургії у 80–85% процедурою вибору є Laser In Situ Keratomileusis (LASIK). [3]. За даними дослідження PROWL (Symptom and Satisfaction of Patient sin the Patient-Reported Outcomes With Laser In Situ Keratomileusis Studies), проведеного FDA (Food and drug administration), рівень незадоволеності зором коливався лише від 1% до 4%, а рівень незадоволеності операцією – від 1% до 2%. [4].

Незважаючи на високий рівень безпеки і прогнозованості процедури, існує певний відсоток ускладнень, характерних для LASIK. Найпоширенішим післяопераційним ускладненням є синдром сухого ока (ССО). Є дані, що частота ССО сягає 60% у перший місяць після втручання й залишається на рівні 20% через 6 місяців. [5].

Вілсон зі співавторами (2001 р.) сформулювали термін LASIK – індукована нейротрофічна епітеліопатія (LINE), що клінічно проявляється профарбовуванням поверхні рогівки флуоресцеїном у ділянці клаптя, а епітелій перешийка залишається інтактним. Варто

значити, що цей стан визначили як прояв ССО після LASIK [6].

Як LASIK, так і його усучаснений варіант – FemtoLASIK, за якого формування клаптя виконують фемтосекундним лазером, впливають на розвиток і прогресування ССО, але він більшою мірою є тимчасовим і не залежить від методу. [7].

У попередніх проведених нами дослідженнях виявлено, що 10% пацієнтів після ЕЛК міопії мають персистуючий ССО. [7, 8, 9]. За даними літератури, частота персистуючого ССО після ЕЛК може сягати 20%. [10].

Відомо, що поверхня рогівки визначається складною взаємодією між слізною рідиною, епітелієм і поверхневою стромою. [11, 12]. На топографічних картах рогівки в пацієнтів із ССО визначається нерегулярний астигматизм, такі пацієнти часто відчувають значне зниження якості зору. Аномалії слізної плівки можуть посилювати іррегулярність поверхні, зумовлюючи пошкодження й загибель епітеліальних клітин. [13]. Існують дані, які базуються на результатах клінічних досліджень, що персистуючий ССО після ЕЛК здатний викликати гіперплазію епітелію та ремодельовання стромы рогівки. [10]. Якщо потовщення епітелію центральних ділянок перевищує середньопериферійні ділянки, це збільшує оптичну силу в центрі, що еквівалентно додаванню опуклої лінзи на передню поверхню рогівки. У такому випадку епітеліальну гіперплазію пов'язують із міопічним рефракційним регресом у пацієнтів після ЕЛК. [14].

З огляду на поширеність операцій LASIK у світі, частоту виникнення ССО після операції та потенційний взаємозв'язок персистуючого ССО з функціональним результатом після ЕЛК міопії, наукові дослідження в обраному нами напрямі актуальні й мають значення для сучасної офтальмології з метою зменшення порушень зору через нескориговані аномалії рефракції.

Мета: дослідити вплив персистуючого синдрому сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії на віддалені функціональні результати.

Матеріал і методи

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), Наказу МОЗ України від 23.09.2009 № 690 і з дозволу комісії з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол від 16.11.2021 № 11).

Дослідження було клінічне, обсерваційне, проспективне, мультицентрове, за типом «випадок-контроль».

Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Проводили спостереження за 65 пацієнтами (130 очей). Серед них були 30 чоловіків і 35 жінок, віком 20–44 роки, яких поділили на дві групи залежно від методу ЕЛК-LASIK і FemtoLASIK. Міопія слабкого ступеня була на 58 очах (44,6%), на 44 очах (33,8%) діагностована міопія середнього ступеня, на 28 очах (21,5%) – високого. На 40 очах (30,7%) був складний міопічний астигматизм до 2 дптр. Середня передопераційна маніфестна (суб'єктивна) рефракція за сфероеквівалентом (SE) становила $-3,12 \pm 0,4D$ (від $-1,0$ до $-7,5D$).

Для визначення впливу аномалій рефракції на морфологічні зміни рогівки було прийнято рішення включити в дослідження контрольну групу. До контрольної групи входили 40 людей (80 очей) – 17 чоловіків і 23 жінки без аномалій рефракції, без ознак і симптомів ССО та хірургічних втручань на очах в анамнезі.

ЕЛК методом LASIK за технологією «Thinflap» на приладі WaveLightEX500 (Alcon) виконали пацієнтам 1-ї групи спостереження (68 очей), оптична зона – у межах 6,0–6,5 мм. Мікрокератомом Carriazo-Pendular сформували рогівковий клапоть, його товщина становила 110 мкм. ЕЛК методом FemtoLASIK за технологією «Thinflap» на приладі WaveLightEX500 (Alcon) проводили пацієнтам 2-ї групи (62 ока) з діаметром оптичної зони – 6,0–6,5 мм. Фемтосекундним лазером FS200 (Alcon) формували рогівковий клапоть товщиною 110 мкм. Усі втручання виконала одна хірургічна бригада.

Всім пацієнтам перед операцією та під час динамічного післяопераційного спостереження – через 1 тиждень, 1, 3 і 6 місяців після ЕЛК міопії – робили візіометрію, включаючи оцінювання нескоригованої гостроти зору вдаль (НКГЗ) і максимальної коригованої гостроти зору вдаль (МКГЗ), визначали маніфестну рефракцію, рефракцію в умовах циклоплегії, кератометрію, кератотопографію, біомікроскопію, ОСТ рогівки, визначали слезопродукцію, стабільність слізної плівки оцінювали за станом очної поверхні за Оксфордською шкалою профарбовування.

Такі самі діагностичні процедури проводили контрольній групі.

Товщину епітелію рогівки визначали за допомогою Anterior Segment Spectral Domain®OCT (AS-OCT) на приладі REVO SOCT Corepicus. Сканування відображало товщину епітелію в трьох зонах різного діаметра – 2 мм, 2–5 мм і 5–7 мм. Результати дослідження з показниками якості скану <7 не включені в дослідження. Оцінювали товщину епітелію в центральній 2-міліметровій зоні, середню товщину епітелію в центральній 5-міліметровій зоні, середню товщину периферичного епітелію у восьми різних меридіанах у всіх учасників дослідження, а також різницю між динамічними змінами товщини в різних зонах в основних групах спостереження.

Окрім цього, оцінювали стан очної поверхні з використанням барвника (флуоресцеїну). Ізотонічним

сольовим розчином змочували флуоресцеїнову паперову смужку, потім розміщували її за нижню повіку ближче до зовнішнього кута ока. Огляд поверхні роги́вки здійснювали з використанням синього фільтру й розсіяного світла при біомікроскопії. Профарбовування кон'юнктиви оцінювали за допомогою розсіяного світла під жовтим фільтром. Барвник накопичується в ділянках пошкодження очної поверхні. Міру пошкодження визначали за Оксфордською шкалою профарбовування поверхні ока в ступенях [15].

Кератотопографію виконували на приладі ATLAS 9000 CarlZEISSmeditec. Контроль стану поверхні проводили за показником іррегулярності роги́вки – СІМ (CornealIrregularityMeasurement). Значення СІМ коливаються від 0,42 до 5,33 мікрметрів (мкм). Результати в межах 0,49–1,68 оцінюються як норма; показники 0,43–0,48, 1,69–3,01 – порогові значення; 0–0,42, 3,02–5,33 – як ознака патології [16].

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 61 11.0, MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalcSoftwarebvba). Рівень значущості відмінностей показників порівняно з результатами до операції розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента. У всіх випадках відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Термін спостереження – 6 місяців.

Результати

Перед операцією в частини пацієнтів обох груп спостереження виявлено ССО легкого ступеня. Стан поверхні ока мав ознаки легкого подразнення за Оксфордською шкалою профарбовування на 10,3% очей першої групи та 11,3% – другої групи. У контрольній групі не виявлено ознак подразнення очної поверхні за Оксфордською шкалою профарбовування.

Під час дослідження товщини епітелію в пацієнтів основних груп спостереження на передопераційному етапі, за результатами сканування AS-OCT, вона коливалася в межах $50,1 \pm 1,2$ мкм у центральній ділянці й $57 \pm 1,0$ мкм у периферичній ділянці. В учасників контрольної групи епітелій роги́вки в центрі був товщиною $53,1 \pm 1,2$ мкм, на периферії – $58,2 \pm 1,3$ мкм ($p < 0,05$).

На топографічних картах роги́вки показник іррегулярності СІМ знаходився в межах $1,43 \pm 0,07$ мкм у першій групі та $1,45 \pm 0,06$ мкм у другій групі спостереження і був статистично значущо вищим, ніж у контрольній групі, – $0,56 \pm 0,05$ мкм ($p < 0,05$).

У післяопераційний період через 1 тиждень після ЕЛК міопії епітелій у центрі роги́вки в пацієнтів обох основних груп потовщився на $1,4 \pm 0,5$ мкм, на периферичній частині в пацієнтів першої групи – на $1,0 \pm 0,2$ мкм, у пацієнтів другої групи – на $1,1 \pm 0,2$ мкм. Через 1 місяць епітелій потовщився в центральній ділянці в пацієнтів обох груп спостереження на $3,6 \pm 0,4$ мкм порівняно з даними через тиждень після ЕЛК. При цьому не зафіксовано статистично значущої різниці між результатами у 2-міліметровій зоні та в 5-міліметровій зоні. Через 3 місяці зафіксовано потовщення епітелію

на $2,0 \pm 0,2$ мкм рівномірно на всій поверхні роги́вки в обох групах спостереження. Показник товщини епітелію в термін 6 місяців після ЕЛК зріс на $0,1 \pm 0,03$ мкм у першій групі й на $0,05 \pm 0,01$ мкм у другій групі ($p < 0,05$) спостереження.

За результатами вимірювання СІМ відмічали зростання показника на 14% у перший місяць після операції в обох групах, який (показник) залишався на одному рівні протягом подальшого спостереження.

Профарбовування поверхні виявляли через 1 тиждень після ЕЛК міопії в 50% пацієнтів 1-ої групи, 51,6% – 2-ої групи; через 1 місяць – у 39,7% пацієнтів 1-ої групи й 40,3% 2-ої групи. Через 3 місяці 35,3% пацієнтів 1-ої групи і 35,4% 2-ої групи мали профарбовування поверхні ока. В 11% пацієнтів обох груп спостерігалось профарбовування поверхні ока через 6 місяців після втручання.

Середній показник SE маніфестної рефракції через 6 місяців після операції становив у першій групі $+0,12 \pm 0,1D$, у другій групі $+0,11 \pm 0,09D$.

У пацієнтів, яким діагностовано ССО в післяопераційний період, спостерігався міопічний регрес у межах $0,5 \pm 0,1 D$. Його частота серед усіх пацієнтів становила 10,7% через 6 місяців після ЕЛК міопії. У цих пацієнтів маніфестна рефракція за SE через 1 тиждень після операції була в межах $-0,12 \pm 0,05 D$.

Проведено статистичний аналіз динамічних результатів, отриманих у пацієнтів із ССО, у яких виявили міопічний рефракційний регрес.

Товщина епітелію в центрі поступово зростала в післяопераційний період. За весь термін спостереження потовщення епітелію відмічали на $7,9 \pm 0,25$ мкм у центральній ділянці, на периферичній ділянці в зоні 5–7 мм потовщення епітелію було в межах $2,0 \pm 0,3$ мкм.

Через тиждень після ЕЛК міопії товщина епітелію всієї поверхні зросла на $1,3 \pm 0,2$ мкм. Епітеліальний шар у центральній ділянці через 1 місяць після втручання збільшився за товщиною на $3,9 \pm 0,2$ мкм, але на $1,0 \pm 0,3$ мкм витончився на периферії. Через 3 місяці показники епітеліальної пахіметрії зросли в центральних ділянках на $2,2 \pm 0,22$ мкм і на $1,7 \pm 0,28$ мкм – на периферії. У термін 6 місяців після операції товщина епітелію роги́вки збільшилася в центрі ще $0,5 \pm 0,1$ мкм і залишалася незмінною на периферії.

Показник СІМ за результатами кератотопографії в пацієнтів з персистуючим ССО був у межах $3,01 \pm 0,12$ мкм через 6 місяців після ЕЛК.

Міра профарбовування поверхні за Оксфордською шкалою профарбовування виявлялась на рівні $2,3 \pm 0,09$ ступеня в пацієнтів із ССО на шостому місяці після операційного спостереження.

Серед пацієнтів, у яких відсутній рефракційний регрес, не діагностовано ССО, не відмічали профарбовування поверхні в термін 6 місяців після ЕЛК міопії й показник СІМ був у межах нормальних значень. Приріст товщини епітелію в центрі перевищував приріст пахіметрії епітелію роги́вки на периферії не більше

ніж на $2,5 \pm 0,3$ мкм. Маніфестна рефракція коливалася в межах $+0,12 \pm 0,1$ D.

Динамічні зміни показників пошкодження очної поверхні за Оксфордською шкалою профарбовування до операції, через 1 тиждень, 1, 3, 6 місяців після проведення ЕЛК міопії методами LASIK (1 група), FemtoLASIK (2 група) та в контрольній групі подано в таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, на доопераційному етапі ступінь профарбовування очної поверхні в пацієнтів основних груп був порівняно вищий, ніж у контрольній групі. Зазначено підвищення ступеня профарбовування поверхні ока через 1 тиждень, 1 і 3 місяці після проведення ЕЛК в обох групах спостереження порівняно з показниками до операції. Через 6 місяців після проведення ЕЛК в обох групах помічено регрес ступеня профарбовування очної поверхні. Не зафіксовано статистично значимої різниці в результатах між основними групами спостереження. Профарбування флуоресцеїном можна розцінювати як доказ пошкодження епітелію внаслідок розвитку ССО.

Динаміка показників вимірювання іррегулярності рогівки (СІМ) до операції, через 1 тиждень, 1, 3, 6 місяців після проведення ЕЛК міопії методами LASIK (1 група), FemtoLASIK (2 група) та в контрольній групі подана в таблиці 2.

З даних таблиці 2 видно, що в обох основних групах відмічали зростання показника СІМ через 1 і 3 місяці після проведення ЕЛК порівняно з показниками до операції та з контрольною групою, але цей параметр залишався в межах визначених референтних значень протягом усього терміну спостереження [16].

Динаміку показників товщини епітелію рогівки в різних зонах за AS-OCT до операції, через 1 тиждень, 1, 3, 6 місяців після проведення ЕЛК міопії методами LASIK (1 група), FemtoLASIK (2 група) та в контрольній групі подано в таблиці 3.

Згідно з результатами, відображеними в таблиці 3, наявна різниця в товщині епітелію між основними групами й контрольною. Товщина епітелію менша в пацієнтів з міопією, ніж у контрольній групі. Також ми відмітили збільшення товщини епітелію після операції в обох групах дослідження порівняно з доопераційними даними й із контрольною групою. Найбільші зміни фіксували через 1 місяць після операції в пацієнтів обох основних груп спостереження. З третього місяця спостереження товщина епітелію в усіх ділянках статистично значущо не змінювалася в обох основних групах. Епітелій більшою мірою потовщувався в центральній ділянці, ніж на периферії рогівки. Статистично значимої різниці в динамічних змінах товщини епітелію між зонами у 2 мм і 5 мм не відмічали в обох основних групах спостереження.

Динаміка показників маніфестної рефракції через 1 тиждень, 1, 3, 6 місяців після проведення ЕЛК міопії методами LASIK (1 група), FemtoLASIK (2 група) та в контрольній групі подана в таблиці 4.

Як видно з даних таблиці 4, у пацієнтів основних груп немає статистично значущої різниці показників між результатами на різних термінах післяопераційного спостереження та між основними групами дослідження.

Таблиця 1. Динамічні зміни показників пошкодження очної поверхні за Оксфордською шкалою профарбовування до операції, через 1 тиждень, 1, 3, 6 місяців після проведення ЕЛК міопії методами LASIK (1 група), FemtoLASIK (2 група) та в контрольній групі (ступені, $M \pm m$)

	До ЕЛК		1 тиждень після ЕЛК		Через 1 місяць після ЕЛК		Через 3 місяці після ЕЛК		Через 6 місяців після ЕЛК		Контрольна група
	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група	
Профарбовування очної поверхні	0,22 $\pm 0,08$	0,22 $\pm 0,08$	2,18 $\pm 0,08^*$	2,19 $\pm 0,08^*$	2,2 $\pm 0,08^*$	2,3 $\pm 0,08^*$	1,67 $\pm 0,1$	1,7 $\pm 0,1$	0,22 $\pm 0,07$	0,23 $\pm 0,07$	0,15 \pm 0,05
	t=0 p=1,0		t=0,09 p=0,93		t=0,88 p=0,38		t=0,21 p=0,83		t=0,1 p=0,92		$t_{\text{до ЕЛК}}^1 = 0,74; p=0,46;$ $t_{\text{1тиж}}^1 = 21,52; p=0,0000;$ $t_{\text{1міс}}^1 = 21,73; p=0,0000;$ $t_{\text{3міс}}^1 = 13,60; p=0,0000;$ $t_{\text{6міс}}^1 = 0,81; p=0,42;$ $t_{\text{до ЕЛК}}^2 = 0,74; p=0,46;$ $t_{\text{1тиж}}^2 = 21,62; p=0,0000;$ $t_{\text{1міс}}^2 = 22,79; p=0,0000;$ $t_{\text{3міс}}^2 = 13,86; p=0,0000;$ $t_{\text{6міс}}^2 = 0,93; p=0,35.$
	$t_{\text{до ЕЛК -1тиж}}^1 = 17,32, p=0,0000; t_{\text{до ЕЛК -1міс}}^1 = 17,5, p=0,0000;$ $t_{\text{до ЕЛК -3міс}}^1 = 11,32, p=0,0000; t_{\text{до ЕЛК -6міс}}^1 = 0, p=1,0;$ $t_{\text{до ЕЛК -1тиж}}^2 = 17,41, p=0,0000; t_{\text{до ЕЛК -1міс}}^2 = 18,38, p=0,0000;$ $t_{\text{до ЕЛК -3міс}}^2 = 11,56, p=0,0000; t_{\text{до ЕЛК -6міс}}^2 = 0,09, p=0,93.$										

Примітка: t^1 – t-критерій Стьюдента в пацієнтів, яким виконано LASIK за технологією «Thinflap»; t^2 – t-критерій Стьюдента в пацієнтів, яким виконано Femto LASIK за технологією «Thinflap»; * – рівень значущості відмінностей у порівнянні з контрольною групою та з результатами до операції, $p < 0,05$ між пацієнтами однієї групи, розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 2. Динаміка показників вимірювання іррегулярності рогівки (СІМ) за кератопографією до операції, через 1 тиждень, 1, 3, 6 місяців після проведення ЕЛК міопії методами LASIK (1 група), FemtoLASIK (2 група) та в контрольній групі (мкм, M±m)

	До ЕЛК		1 тиждень після ЕЛК		Через 1 місяць після ЕЛК		Через 3 місяці після ЕЛК		Через 6 місяців після ЕЛК		Контрольна група
	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група	
СІМ (Corneal Irregularity Measurement)	1,43±0,07	1,45±0,06	1,61±0,08	1,62±0,09	1,63±0,1	1,65±0,1	1,64±0,15	1,65±0,13	1,638±0,13	1,649±0,14	0,56±0,05
	t=0,22 p=0,83		t=0,08 p=0,93		t=0,14 p=0,89		t=0,05 p=0,96		t=0,05 p=0,96		1 ^t _{до ЕЛК} =10,11; p=0,0000; 1 ^t _{1тиж} =11,13; p=0,0000; 1 ^t _{1міс} =9,57; p=0,0000; 1 ^t _{3міс} =6,83; p=0,0000; 1 ^t _{6міс} =7,75; p=0,0000; 2 ^t _{до ЕЛК} =11,4; p=0,0000; 2 ^t _{1тиж} =10,3; p=0,0000; 2 ^t _{1міс} =9,75; p=0,0000; 2 ^t _{3міс} =7,83; p=0,0000; 2 ^t _{6міс} =7,33; p=0,0000.
	1 ^t _{до ЕЛК -1тиж} =1,69, p=0,09; 1 ^t _{до ЕЛК -1міс} =1,64, p=0,1; 1 ^t _{до ЕЛК -3міс} =1,27, p=0,2; 1 ^t _{до ЕЛК -6міс} =1,42, p=0,16; 2 ^t _{до ЕЛК -1тиж} =1,57, p=0,12; 2 ^t _{до ЕЛК -1міс} =1,71, p=0,09; 2 ^t _{до ЕЛК -3міс} =1,4, p=0,17; 2 ^t _{до ЕЛК -6міс} =1,31, p=0,19.										

Примітка: 1^t – t-критерій Стьюдента в пацієнтів, яким виконано LASIK за технологією «Thinflap»; 2^t – t-критерій Стьюдента в пацієнтів, яким виконано Femto LASIK за технологією «Thinflap»; * – рівень значущості відмінностей у порівнянні з контрольною групою та з результатами до операції, p<0,05 між пацієнтами однієї групи, розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 3. Динаміка показників товщини епітелію рогівки в різних зонах за AS-OCT до операції, через 1 тиждень, 1, 3, 6 місяців після проведення ЕЛК міопії методами LASIK (1 група), FemtoLASIK (2 група) та в контрольній групі (мкм, M±m)

	До ЕЛК		1 тиждень після ЕЛК		Через 1 місяць після ЕЛК		Через 3 місяці після ЕЛК		Через 6 місяців після ЕЛК		До ЕЛК
	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група	
Товщина епітелію в зоні 2 мм	50,1±1,2	50,3±1,3	51,5±1,3	51,7±1,2	55,1±1,4	55,3±1,6	57,1±2,3	57,3±2,1	57,2±2,2	57,35±2,2	53,1±1,2
	t=0,11 p=0,91		t=0,11 p=0,91		t=0,09 p=0,93		t=0,06 p=0,95		t=0,05 p=0,96		
	1 ^t _{до ЕЛК -1тиж} =0,79, p=0,43; 1 ^t _{до ЕЛК -1міс} =2,71, p=0,008; 1 ^t _{до ЕЛК -3міс} =2,7, p=0,08; 1 ^t _{до ЕЛК -6міс} =2,83, p=0,005; 2 ^t _{до ЕЛК -1тиж} =0,79, p=0,43; 2 ^t _{до ЕЛК -1міс} =2,43, p=0,02; 2 ^t _{до ЕЛК -3міс} =2,83, p=0,005; 2 ^t _{до ЕЛК -6міс} =2,78, p=0,006. *1 ^t _{до ЕЛК} =1,77, p=0,08; 1 ^t _{1тиж} =0,9, p=0,37; 1 ^t _{1міс} =1,08, p=0,28; 1 ^t _{3міс} =1,54, p=0,13; 1 ^t _{6міс} =1,64, p=0,1; 2 ^t _{до ЕЛК} =1,58, p=0,12; 2 ^t _{1тиж} =0,82, p=0,41; 2 ^t _{1міс} =1,1, p=0,27; 2 ^t _{3міс} =1,74, p=0,08; 2 ^t _{6міс} =1,7, p=0,09.										
Товщина епітелію в зоні 5 мм	51±1,1	51,2±1,15	52,5±1,2	52,8±1,2	56,1±1,5	56,4±1,4	58,2±2,1	58,5±2,0	58,3±2,2	58,52±2,15	54,1±1,3
	t=0,13 p=0,9		t=0,18 p=0,86		t=0,15 p=0,88		t=0,1 p=0,92		t=0,03 p=0,97		
	1 ^t _{до ЕЛК -1тиж} =0,92, p=0,36; 1 ^t _{до ЕЛК -1міс} =2,74, p=0,007; 1 ^t _{до ЕЛК -3міс} =3,04, p=0,003; 1 ^t _{до ЕЛК -6міс} =2,97, p=0,004; 2 ^t _{до ЕЛК -1тиж} =0,96, p=0,34; 2 ^t _{до ЕЛК -1міс} =2,87, p=0,005; 1 ^t _{до ЕЛК -3міс} =3,16, p=0,002; 1 ^t _{до ЕЛК -6міс} =3,0, p=0,003 *1 ^t _{до ЕЛК} =1,82, p=0,07; 1 ^t _{1тиж} =0,9, p=0,37; 1 ^t _{1міс} =1,01, p=0,31 1 ^t _{3міс} =1,66, p=0,09; 1 ^t _{6міс} =1,64, p=0,1; 2 ^t _{до ЕЛК} =1,67, p=0,1 2 ^t _{1тиж} =0,73, p=0,46; 2 ^t _{1міс} =1,2, p=0,23; 2 ^t _{3міс} =1,84, p=0,07 2 ^t _{6міс} =1,76, p=0,08.										
Товщина епітелію в зоні 5–7 мм	57±1,0	57,1±1,2	58±1,3	58,2±1,2	58±1,7	58,2±1,6	60±1,9	60,2±2,0	60,1±2,3	60,25±2,2	58,2±1,3
	t=0,06 p=0,95		t=0,11 p=0,91		t=0,09 p=0,93		t=0,07 p=0,94		t=0,05 p=0,96		
	1 ^t _{до ЕЛК -1тиж} =0,61, p=0,54; 1 ^t _{до ЕЛК -1міс} =0,51, p=0,61; 1 ^t _{до ЕЛК -3міс} =1,4, p=0,16; 1 ^t _{до ЕЛК -6міс} =1,24, p=0,22. 2 ^t _{до ЕЛК -1тиж} =0,65, p=0,52; 2 ^t _{до ЕЛК -1міс} =0,55, p=0,58; 1 ^t _{до ЕЛК -3міс} =1,33, p=0,19; 1 ^t _{до ЕЛК -6міс} =1,26, p=0,21 *1 ^t _{до ЕЛК} =0,73, p=0,47; 1 ^t _{1тиж} =0,11, p=0,9; 1 ^t _{1міс} =0,09, p=0,93; 1 ^t _{3міс} =0,78, p=0,44; 1 ^t _{6міс} =0,72, p=0,47; 2 ^t _{до ЕЛК} =0,62, p=0,54; 2 ^t _{1тиж} =0, p=1,0; 2 ^t _{1міс} =0, p=1,0; 2 ^t _{3міс} =0,84, p=0,4; 2 ^t _{6міс} =0,8, p=0,42.										

Примітка: 1^t – t-критерій Стьюдента в пацієнтів, яким виконано LASIK за технологією «Thinflap»; 2^t – t-критерій Стьюдента в пацієнтів, яким виконано Femto LASIK за технологією «Thinflap»; * – рівень значущості відмінностей у порівнянні з контрольною групою та з результатами до операції, p<0,05 між пацієнтами однієї групи, розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 4. Динаміка показників маніфестної рефракції через 1 тиждень, 1, 3, 6 місяців після проведення ЕЛК міопії методами LASIK (1 група), FemtoLASIK (2 група) та в контрольній групі (D, M±m)

	1 тиждень після ЕЛК		Через 1 місяць після ЕЛК		Через 3 місяці після ЕЛК		Через 6 місяців після ЕЛК	
	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група
Маніфестна рефракція	0,12±0,05	0,11±0,05	0,1±0,05	0,12±0,05	0,11±0,08	0,12±0,08	0,12±0,1	0,11±0,09
	t=0,14 p=0,89		t=0,28 p=0,78		t=0,09 p=0,93		t=0,07 p=0,94	

Примітка: t – t-критерій Стюдента в пацієнтів, яким виконано LASIK (1 група) та FemtoLASIK за технологією «Thinflap» (2 група); * – рівень значущості відмінностей у порівнянні з результатами в різний термін після операції, p<0,05 між пацієнтами різних груп, розрахований за допомогою t-критерію Стюдента.

Обговорення

У результаті проведених нами досліджень відмічено зв'язок між персистуючим ССО, рефракційним регресом і збільшенням товщини епітелію рогівки в центрі. Показник СІМ за аналізом кератотопограм вищий у тих пацієнтів із ССО, у яких відмічено зміни товщини епітелію. Також у них виявлялося профарбовування флуоресцеїном поверхні рогівки, що можна розцінювати як доказ пошкодження епітелію. Іррегулярність поверхні рогівки за показником СІМ мала зв'язок із рефракційним регресом в обох основних групах спостереження.

Клінічні симптоми ССО, такі як подразнення очей, фотосенсибілізація та флюктуація зору, на нашу думку й за даними літератури, можуть бути ознакою пошкодження епітелію рогівки [17]. На ОСТ і кератотопограмі ми фіксували морфологічні зміни, які підтверджували пошкодження поверхневого шару рогівки при персистуючому ССО. З огляду на це, ми вважаємо, що пацієнтам із клінічними ознаками ССО до й після ЕЛК доцільно виконувати дослідження товщини епітелію та кератотопографію в динаміці протягом якнайменше 6 місяців.

Варто зазначити, що дослідження топографії рогівки при ССО може виявити тонкі аномалії епітелію, які необов'язково виявляються під час дослідження за допомогою біомікроскопії. Відомо, що СІМ – це статистичне вимірювання, яке використовує топографічні дані центральної ділянки рогівки та порівнює їх із моделлю поверхні, що згенерована комп'ютером і «найбільше підходить». Він визначає регулярність поверхні рогівки, яка використовується для зору. Вимірювання СІМ визначає, наскільки фактична поверхня рогівки відрізняється від згенерованої комп'ютером еліпсоїдної торичної поверхні як середньоквадратична помилка (RMS) у мікрометрах (мкм). Чим вищий індекс іррегулярності, тим більш неоднорідна поверхня рогівки, що підтверджує неправильний астигматизм, який часто супроводжує ССО та може призводити до погіршення якості зору. СІМ рогівки використовує тисячі точок даних у межах перших чотирнадцяти кілець топографічних даних рогівки, щоб визначити різницю

елевацій між рогівкою пацієнта й «ідеальною» моделлю еліпсоїдної торичної рогівки. [16].

Що стосується оптичної когерентної томографії – безконтактного методу, що досить важливо після ЕЛК, то він дає змогу точно визначити товщину епітелію рогівки (СЕТ) завдяки високій аксіальній роздільній здатності. [17]. Попередні дослідження повідомляли про хорошу повторюваність вимірювань товщини рогівки й епітелію за допомогою систем візуалізації ОСТ [18, 19].

Ми встановили, що товщина епітелію рогівки в контрольній групі, яку можна визначати як середньостатистичну, становила в центрі 53,1±1,2 мкм, на периферії 58,2±1,3. Отримані нами дані узгоджувалися з результатами інших опублікованих клінічних досліджень. Епітелій у нормі має нерівномірний розподіл товщини по поверхні рогівки в межах від 48 до 60 мкм. Оптична сила епітелію становить 1,03 D і 0,85 D в центральній зоні діаметром 2 мм і 3,6 мм [17, 20, 21]. Є дослідження, де висвітлюється теоретичний розрахунок похибок рефракції відповідно до змін епітеліальних карт рогівки, значення коливаються між -1,32 і +1,27 D. [22]. Рейнштейн зі співавторами (2008 р.) уперше виконали аналіз карт епітеліального шару рогівки за допомогою ультразвукового приладу дуже високої частоти, відомого як Artemis. Вони визначили, що середня товщина епітелію рогівки, за винятком товщини слізної плівки (приблизно 4,79±0,88 мкм), становила в нормі 53,4±4,6 мкм. [23].

AS-OCT є цінним методом для вимірювання товщини епітелію на очах після LASIK. За картуванням СЕТ можна отримати інформацію, чи є регрес міопії після ексимерлазерної корекції, спричинений гіперплазією епітелію або біомеханічними змінами рогівки внаслідок ССО. [24, 25]. Ми виявили, що середнє потовщення епітелію після LASIK фіксується в межах 5 мкм. У пацієнтів з персистуючим ССО потовщення епітелію в центрі становило 7,9±0,25 мкм. За даними літератури, раніше проводили дослідження, які також виявили, що відбуваються зміни товщини епітелію після рефракційних операцій, які можуть впливати на результат. [26]. Це поширене явище, коли ділянки пе-

редньої поверхні, сплюснені лазерною абляцією, компенсуються епітеліальним ремоделюванням і потовщенням для підтримки оптичних властивостей рогівки після рефракційної хірургії. [27]. Є дані, що після виконання LASIK для корекції міопії епітелій центральних ділянок потовщувався на 5 мкм, відмічався міопічний рефракційний зсув на 0,39 D. [28]. Але не завжди потовщення епітеліального шару може призводити до міопічного рефракційного регресу, має значення потовщення епітелію саме в центральних ділянках. У дослідженні Канеллопулос (2014 р.) виявив, що через рік після корекції короткозорості високого ступеня методом LASIK товщина епітелію в центральних ділянках зросла на 6 мкм, однак у середньопериферичних ділянках його товщина збільшилася приблизно на 10 мкм [29]. Пацієнти з хронічним ССО більш схильні до міопічного рефракційного регресу після ЕЛК внаслідок гіперплазії епітелію рогівки. [30].

Одним із найважливіших критеріїв оцінювання результатів ЕЛК міопії є значення маніфестної рефракції. Цей показник визначають без попередньої інстиляції крапель для циклоплегії за допомогою ручного або автоматичного фороптера. Згідно з результатами дослідження, виявлено 10,7% пацієнтів із рефракційним регресом у межах 0,5±0,1 D, у цих пацієнтів також наявні прояви ССО через 6 місяців після ЕЛК міопії та морфологічні зміни епітелію, за даними AS-OCT і кератотопограм.

Сьогодні науковці продовжують вивчати механізми змін рефракції внаслідок пошкодження епітелію при персистуючому ССО після ЕЛК. [31]. Ми вважаємо, що подальші дослідження біохімічного й імунологічного складу слізної рідини необхідні для виявлення ключових факторів впливу на розвиток ССО після ЕЛК міопії.

Отже, у результаті проведених нами досліджень доведено вплив персистуючого ССО на рефракційний результат після різних методів ЕЛК міопії, а також деталізовано характерні для нього структурні зміни епітелію рогівки за допомогою вивчення карт епітелію рогівки за результатами AS-OCT, аналізу кератотопограм і профарбовування поверхні рогівки флуоресцеїном.

Висновки

1. У результаті проведених нами досліджень встановлено зв'язок між персистуючим ССО й регресом рефракційного результату після ЕЛК міопії. У 10,7% випадків регресу рефракційного результату після ЕЛК міопії зафіксовано ознаки персистуючого ССО.

2. Потовщення епітелію в центрі рогівки після ЕЛК у пацієнтів, які не мали ССО, було меншим на 37,5%, ніж у пацієнтів із персистуючим ССО, що зафіксовано на картах товщини епітелію рогівки за результатами AS-OCT протягом усього терміну спостереження.

3. З'ясовано, що середні значення товщини епітелію рогівки, за даними AS-OCT, менші в пацієнтів з міопією на 6,4%, ніж за відсутності аномалій рефракції.

4. Кератотопографічні дані за показником СІМ виявляють нерегулярний астигматизм при ССО, який, у свою чергу, спричинює зниження якості зору, і пов'язані зі змінами товщини епітелію, рефракційним регресом після ЕЛК міопії.

5. Як один із доказів пошкодження епітелію рогівки при персистуючому ССО після ЕЛК міопії можна розцінювати профарбовування флуоресцеїном поверхні рогівки.

Література

1. **Burton, Matthew Jetal.** The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020 The Lancet Global Health, Volume 9, Issue 4.
2. World Health Organisation. Worldreportofvision. Geneva, Switzerland: WHO; 2019. p. 154.
3. **Joffe SN.** The 25th Anniversary of Laser Vision Correction in the United States. Clin Ophthalmol. 2021 Mar 17;15:1163-72.
4. **Eydelman M, Hilmantel G, Tarver ME, Hofmeister EM, MayJ, Hammel K. et al.** Symptoms and Satisfaction of Patients in the Patient-Reported Outcomes With Laser In Situ Keratomileusis (PROWL) Studies. JAMA Ophthalmol. 2017 Jan 1;135(1):13-22.
5. **Sharma B, Soni D, Saxena H, Stevenson LJ, Karkhur S, Takkar V, Vajpayee RB.** Impact of corneal refractive surgery on the precorneal tear film. Indian J Ophthalmol. 2020 Dec;68(12):2804-12.
6. **Wilson SE.** Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. Ophthalmology. 2001 Jun;108(6):1082-7.
7. **Mogilevskyy SY, Zhovtoshtan M.** Assessing the early and late impact of excimer laser correction for myopia on the development of dry eye syndrome. J.ophthalmol.(Ukraine) [Internet]. 2022 Nov. 15 [cited 2022 Dec. 12];(5):23-9.
8. **Могілевський СЮ, Жовтоштан МЮ.** Ступінь міопії та синдром сухого ока після ексимерлазерної корекції. У: Актуальні питання офтальмології; 22-23.09.2021. Миколаїв; 2021.
9. **Могілевський СЮ, Жовтоштан МЮ.** Синдром сухого ока як ускладнення ексимерлазерної корекції у ранні та віддалені терміни післяопераційного спостереження У: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР'22»; 28-30.10.2021. Київ; 2021.
10. **Toda I.** Dry Eye After LASIK. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Nov 1;59(14):DES109-DES115.
11. **Sridhar MS.** Anatomy of cornea and ocular surface. Indian J Ophthalmol. 2018 Feb;66(2):190-194.
12. **Cui X, Hong J, Wang F, et al.** Assessment of corneal epithelial thickness in dry eye patients. Optom Vis Sci. 2014;91(12):1446-54.
13. **Corbett M, Maycock N, Rosen E, O'Brart D.** Corneal Surface Disease. In: Corneal Topography. Springer, 2019. Cham. Доступно на: https://doi.org/10.1007/978-3-030-10696-6_8.
14. **Solin S, Liam EJ, Edward EM.** Effect of corneal epithelial remodeling on visual outcomes of topography-guided femtosecond LASIK. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2022;48(10):1155-61.
15. **Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K. et al.** Craig, TFOS DEWS II Diagnostic-Methodology report. The Ocular Surface. 2017. 15 (3):539-74.

16. User Manual ATLAS Corneal Topography System Model 9000 and ATLAS Review Software 3.0; PathFinder II Color-Coded Parameter Classification (Normal Eyes, based on Multi-Center Clinical Study), Chapter 7:147-8.
17. **Ozalp O, Atalay E.** Biometric Determinants of Epithelial Thickness Profile Across a Wide Range of Refractive Errors. *Ophthalmol Ther.* 2022 Jun;11(3):1089-100.
18. **Kanellopoulos AJ, Asimellis G.** In vivo three-dimensional corneal epithelium imaging in normal eyes by anterior-segment optical coherence tomography: a clinical reference study. *Cornea.* 2013;32(11):1493-8.
19. **Ma XJ, Wang L, Koch DD.** Repeatability of corneal epithelial thickness measurements using Fourier-domain optical coherence tomography in normal and post-LASIK eyes. *Cornea.* 2013;32(12):1544-8.
20. **Maltsev DS, Kudryashova EV, Kulikov AN, Mareichev AY.** Relationship between central epithelial thickness and central corneal thickness in healthy eyes and eyes after laser in situ keratomileusis. *Cornea.* 2018;37(8):1053-7.
21. **Levy A, Georgeon C, Knoeri J, Tourabaly M, Leveziel L, Bouheraoua N, Borderie VM.** Corneal Epithelial Thickness Mapping in the Diagnosis of Ocular Surface Disorders Involving the Corneal Epithelium: A Comparative Study. *Cornea.* 2022 Nov 1;41(11):1353-61.
22. **Arba Mosquera S, Awwad ST.** Theoretical analyses of the refractive implications of transepithelial PRK ablations. *Br J Ophthalmol.* 2013 Jul;97(7):905-11.
23. **Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, et al.** Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2008;24:571-81.
24. **Hwang ES, Schallhorn JM, Randleman JB.** Utility of regional epithelial thickness measurements in corneal evaluations. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(2):187-204.
25. **Salomão MQ, Hofling-Lima AL, Lopes BT, et al.** Role of the corneal epithelium. measurements in keratorefractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(4):326-36.
26. **Ryu IH, Kim WK, Nam MS, Kim JK, Kim SW.** Reduction of corneal epithelial thickness during medical treatment for myopic regression following FS-LASIK. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):296.
27. **Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M.** Rate of change of curvature of the corneal stromal surface drives epithelial compensatory changes and remodeling. *J Refract Surg.* 2014;30(12):799-802.
28. **Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M.** Change in epithelial thickness profile 24 hours and longitudinally for 1 year after myopic LASIK: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2012;28(3):195-201.
29. **Kanellopoulos AJ, Asimellis G.** Longitudinal postoperative lasik epithelial thickness profile change sin correlation with degree of myopia correction. *J Refract Surg.* 2014; 30(3):166-71.
30. **Cohen E, Spierer O.** Dry Eye Post-Laser-Assisted In Situ Keratomileusis: Major Review and Latest Updates. *J Ophthalmol.* 2018 Jan 28;2018:4903831.
31. **Mori Y, Nejima R, Masuda A, Maruyama Y, Minami K, Miyata K, Amano S.** Effect of diquafosol tetrasodium eye drop for persistent dry eye after laser in situ keratomileusis. *Cornea.* 2014 Jul;33(7):659-62.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Жовтоштан Марія Юріївна - mzhovtoshtan@gmail.com

Внесок кожного автора в роботу: Могилевський С. Ю. – написання-рецензування та редагування; Жовтоштан М. Ю. – концепція, методологія, написання-рецензування та редагування; Бушуєва О. В. – статистичний аналіз, рецензування та редагування. Усі автори проаналізували результати й погодили кінцевий варіант рукопису.

Джерела підтримки. Зовнішні джерела фінансування відсутні.

Декларація про конфлікт інтересів. Автори за-свідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Учасники дослідження. Усі учасники дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження проведено з дотриманням вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), Наказу МОЗ України від 23.09.2009 № 690 і з дозволу комісії з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол від 16.11.2021 № 11).

Абревіатури. ЕЛК – ексимерлазерна корекція; ССО – синдром сухого ока; LASIK – Laser-Assisted in Situ Keratomileusis; FDA – Food and Drug Administration; LINE – LASIK-індукована нейтрофічна епітеліопатія; SE – сфероеквівалент; AS-OCT – Anterior Segment Spectral Domain – OCT; CIM – Corneal Irregularity Measurement (вимір іррегулярності розівки); CET – Corneal Epithelial Thickness (товщина епітелію розівки).

Надійшла 25.12.2022